

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 20 avril 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 avril 2016
a fait l'objet d'une audition le 29 juin 2016.*

busulfan**BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 8 flacons de 10 ml (CIP : 34009 572 153 7 8)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	L01AB01 (agent alkylant)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale. Extension d'indication.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. BUSILVEX administré à la suite de fludarabine (FB) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC). »

SMR	Important
ASMR	Dans les deux protocoles d'utilisation de BUSILVEX comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte, et compte tenu : - des nouvelles données disponibles, essentiellement rétrospectives, et de leur faible niveau de preuve, - de l'absence de données comparatives, méthodologiquement recevables, versus les protocoles de conditionnement actuellement utilisés, - de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'exclusion de la forme orale de busulfan depuis une dizaine d'années, la Commission considère que BUSILVEX (busulfan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux autres protocoles de conditionnement disponibles (cf chapitre 6 du présent avis). Dans le protocole d'utilisation de BUSILVEX comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent, et compte tenu : - des nouvelles données disponibles, reposant essentiellement sur une étude rétrospective comparative versus l'irradiation corporelle totale, - de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'exclusion de la forme orale de busulfan depuis une dizaine d'années, - et du besoin thérapeutique dans cette population, la Commission considère que BUSILVEX (busulfan) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à l'irradiation corporelle totale (ICT).
Place dans la stratégie thérapeutique	Les protocoles de conditionnement préalable à une greffe de CSH à base de busulfan IV sont des traitements de première intention chez : - l'adulte ; - le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent ; - et dans le conditionnement à intensité réduite de l'adulte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 09 juillet 2003 (procédure centralisée) dans le 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 (protocole BuCy2) ; EI dans le conditionnement chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent (protocoles BuCy4 et BuMel) : 27 octobre 2005 ; EI chez l'adulte dans le conditionnement à intensité réduite (protocole FB) : 26 août 2014 BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, a obtenu en juillet 2011 un protocole temporaire de traitement (PTT) dans « le traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie¹ ». A ce jour, ce protocole n'a pas été remplacé par une RTU.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Liste en sus Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01A Agents alkylants L01AB Alkylsulfonates L01AB01 Busulfan

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le SMR et l'ASMR de plusieurs spécialités dont la spécialité BUSILVEX 6 mg/ml dans le conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (3 indications), objet du présent avis.

La spécialité BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 21 octobre 2008 (12 février 2004 pour l'ancienne formulation en ampoule). La présentation actuelle en flacon a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2009 (Journal Officiel du 12 février 2009), l'ancienne présentation en ampoule ayant été inscrite en 2005 (Journal Officiel du 10 mai 2005).

¹ INCA, AFSSAPS, HAS. Référentiel de bon usage de BUSILVEX 6 mg/ml dans les cancers hématologiques de l'adulte « dans le traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie » - Juillet 2011.

Un générique de BUSILVEX, BUSULFAN FRESENIUS KABI, a été mis à disposition et inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics et sur la liste en sus par arrêté du 26 juin 2015 et du 18 mars 2016 respectivement.

Le busulfan est un agent cytotoxique puissant et un agent alkylant bifonctionnel.

Pour rappel la Commission a octroyé :

- un SMR important et une ASMR III en termes d'amélioration de la tolérance par rapport à la forme orale du busulfan dans le conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte (avis du 14 janvier 2004) ;
- un SMR important et une ASMR II en termes d'efficacité et de la tolérance par rapport à la forme orale du busulfan comme traitement de conditionnement en pédiatrie (avis du 14 février 2007)

L'extension d'indication de BUSILVEX, dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite, n'a jamais été évaluée par la Commission (AMM d'août 2014). Cette extension d'indication est déjà considérée comme un standard dans la pratique clinique pour les patients non éligibles à un conditionnement myéloablatif, tel que le sujet âgé, porteur de comorbidités, ou avec un état général altéré^{2,3,4,5}.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « 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.
- BUSILVEX administré à la suite de fludarabine (FB) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC). »

04 POSOLOGIE

« Busilvex en association avec cyclophosphamide ou melphalan »

Adultes

La dose et le schéma d'administration recommandés de Busilvex sont :

- 0,8 mg/kg de poids corporel (PC) de busulfan en perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs, soit un total de 16 doses
- suivie par 2 cycles de cyclophosphamide 60 mg/kg de poids corporel initiés au moins 24 heures après la 16ème dose de Busilvex (voir rubrique 4.5)

² Paillard C, Lutz P, Michel G, et al. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement à intensité réduite : indications et développement actuel en hématologie-oncologie pédiatrique. Bull Cancer 2011 ; 98 : 541-548.

³ Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. Stem Cells Dev. 2014 Nov 1; 23 : 2535–2552.

⁴ Michallet M. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Transfusion clinique et biologique 2011 ; 18 : 235-245

⁵ Dhédin N, Vernant JP, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. EMC Hématologie, 2010

Population pédiatrique (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 cyclophosphamide (BuCy4) à la dose de 50 mg/kg de poids corporel (PC)
- ou une administration de 140 mg/m² de melphalan (BuMel).

Initiés au moins 24 heures après la 16ème dose de Busilvex (voir rubrique 4.5)

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 de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Patients âgés

Des patients âgés de plus de 50 ans (n=23) ont été traités avec succès par Busilvex sans ajustement de dose. Une information limitée est disponible sur l'utilisation en toute sécurité du Busilvex chez les patients âgés de plus de 60 ans. On utilise la même dose chez les personnes âgées que chez les adultes (< 50 ans) (voir rubrique 5.2).

Busilvex en association fludarabine (FB)

Adultes

La dose et le schéma d'administration recommandés sont :

- fludarabine administrée en une perfusion quotidienne d'une heure à la dose de 30 mg/m² pendant 5 jours consécutifs ou de 40 mg/m² pendant 4 jours consécutifs
- Busilvex administré à la dose de 3.2 mg/kg de poids corporel (PC) en une perfusion quotidienne de 3 heures immédiatement après la fludarabine pendant 2 ou 3 jours consécutifs.

Population pédiatrique (de 0 à 17 ans)

L'efficacité et la sécurité de FB n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique.

Patients âgés

L'administration de l'association FB n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients âgés. Cependant plus de 500 patients âgés ≥ 55 ans décrits dans des publications ont reçu des conditionnements FB myéloablatifs ou d'intensité réduite avec des résultats d'efficacité similaires à ceux obtenus chez des patients plus jeunes. Aucun ajustement de la dose n'a été nécessaire. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à l'heure actuelle le traitement de choix de nombreuses hémopathies malignes (leucémies, lymphomes) mais aussi de maladies hématologiques telles que l'aplasie médullaire⁵. On appelle « protocole de conditionnement » tous les traitements qui préparent le patient à recevoir la greffe de CSH.

Le conditionnement a pour objectif d'assurer une immunosuppression du receveur suffisante pour permettre à la fois la prise de greffe et prévenir le rejet du greffon. Il doit aussi, à un degré variable, détruire les cellules tumorales. Le conditionnement est donc à la fois immunosuppresseur et myélotoxique. Le greffon de CSH peut provenir de trois sources :

- du patient lui-même, qui devient son propre donneur (greffe autologue) ;
- d'un donneur, issu de sa famille (apparenté) ou non (non apparenté) (greffe allogénique) ;
- d'une banque de sang de cordon, c'est-à-dire que des CSH ont été prélevées dans le sang de cordons ombilicaux (greffe allogénique de sang de cordon).

Différents schémas de conditionnement sont disponibles, ils se distinguent par leur pouvoir myélotoxique (conditionnements qualifiés de « myéloablatifs » versus conditionnements à intensité réduite) et leurs propriétés immunomodulatrices.

Le choix du protocole de conditionnement dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge du patient, les co-morbidités et le type d'hémopathie^{4,5,6}. Il est ainsi communément admis que la limite d'âge pour la réalisation d'une greffe à conditionnement myeloablatif est de 50-55 ans alors qu'elle atteint 65 ans pour les greffes à conditionnement réduit⁷.

Le conditionnement myéloablatif fait appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants ou antimétabolites (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, thiotépa, cytarabine), et pouvant être associé à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathie maligne notamment). Les protocoles utilisés sont, notamment :

- irradiation corporelle totale (ICT) + cyclophosphamide ;
- ICT + cytarabine +/- melphalan ;
- busulfan + cyclophosphamide,...

Chez l'enfant, l'ICT est peu voire non utilisée car elle entraîne fréquemment des séquelles sur la croissance staturale, notamment au moment de la croissance péripubertaire, la thyroïde, les gonades et le cristallin^{5,11}.

Le conditionnement à intensité réduite repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants et notamment de la fludarabine avec une association variable avec d'autres immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, mycophénolate mofétil), et de faibles doses de chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan, aracytine) ou de faibles doses d'ICT.

D'après les données publiées par l'Agence de Biomédecine⁸, en 2014, 4 915 patients ont reçu une ou plusieurs injections de CSH autologues ou allogéniques, soit 3 007 patients autogreffés et 1 908 patients allogreffés. La greffe a été réalisée principalement dans le cadre d'hémopathies malignes (environ 90%) comme les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et myélodysplasies, ainsi que dans le cadre de tumeur solide ou de maladies auto-immunes.

Les protocoles à base de busulfan, qui font partie intégrante des stratégies de conditionnement préalable à une greffe de CSH, participent à la couverture du besoin.

⁶ Chen YB, Coughlin E, Kennedy KF. et al. Busulfan dose intensity and outcomes in reduced-intensity allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2013 ;19 : 981-7

⁷ HAS-INCA, Guide ALD n° 30 « Leucémies aiguës de l'adulte », Novembre 2011

⁸ Agence de Biomédecine, Le rapport médical et scientifique de l'agence de biomédecine, 2014, <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENT

06.1 Médicaments

Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans le conditionnement myéloablatif peuvent être d'intensité standard (myéloablatif) ou réduite (non myéloablatif).

6.1.1 Conditionnement myéloablatif de l'adulte et de l'enfant d'intensité standard

Les principaux médicaments disposant d'une AMM et utilisés dans ces protocoles de conditionnement myéloablatif sont présentés ci-dessous. Ces protocoles associent des agents alkylants entre eux (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, thiotépa).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ALKERAN et génériques (melphalan) <i>HAC Pharma</i>	Oui (agent alkylant)	Intensification thérapeutique utilisé seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou irradiation corporelle étendue ou totale dans le traitement de : - myélome multiple - lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens) - leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique - neuroblastome de l'enfant - adénocarcinome ovarien ou mammaire	ND	ND	Non disponible	Oui
ENDOXAN et génériques (cyclophosphamide) <i>Baxter</i>	Oui (agent alkylant)	A forte dose, conditionnement des allo- et autogreffes médullaires.	ND	ND	Non disponible	Oui Collectivités (500, 1000 mg) : 19/09/2002
TEPADINA (thiotépa) <i>Riemser</i>	Oui (agent alkylant)	Indiqué, en association avec d'autres chimiothérapies : 1) avec ou sans irradiation corporelle totale, comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique ou autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), dans les maladies hématologiques de patients adultes et pédiatriques ; 2) lorsqu'une chimiothérapie intensive avec support d'une GCSH est appropriée pour le traitement de tumeurs solides chez les patients adultes et pédiatriques.	14/12/ 2011	Important	ASMR IV (mineure) dans la stratégie thérapeutique	Oui Collectivités : 07/02/2012

*classe pharmaco-thérapeutique, ND : non disponible

L'aracytine peut également être utilisée en association aux agents alkylants dans certains protocoles, bien que son AMM ne mentionne pas spécifiquement cette indication.

La forme orale du busulfan (MYLERAN), qui est associée à une variation individuelle importante des taux plasmatiques, n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent. En effet, le développement et l'administration par voie intraveineuse (IV) de busulfan a diminué la variabilité des concentrations plasmatiques par rapport à une dose fixe par voie orale et permet la réduction de la toxicité (maladie hépatique veino-occlusive notamment) et de la mortalité à 100 jours⁹.

6.1.2 Conditionnement à intensité réduite ou conditionnement non myéloablatifs de l'adulte

Les principaux médicaments disposant d'une AMM et utilisés dans les protocoles de conditionnement à intensité réduite (RIC) sont présentés ci-dessous ; ces protocoles associent des immunosuppresseurs puissants, notamment de la fludarabine, en association éventuelle avec d'autres immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, mycophénolate mofétil), de faibles doses de chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan, cytarabine) ou d'ICT.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ENDOXAN et génériques (cyclophosphamide) <i>Baxter</i>	Oui (agent alkylant)	A forte dose, conditionnement des allo- et autogreffes médullaires.	ND	ND	ND	Oui Collectivités (500 et 1000 mg) : 19/09/2002

ND : non disponible

La fludarabine ainsi que la cytarabine, dans une moindre mesure, font partie de nombreux protocoles de conditionnement à intensité réduite, bien que leur AMM ne mentionne pas spécifiquement cette indication.

Les immunoglobulines disposant d'une AMM dans le conditionnement avant transplantation de CSH (THYMOGLOBULINE et GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS) ainsi que l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains (ATGAM) disponible en ATU nominative

⁹ Andersson BS, Kashyap A, Gian V et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. Biol Blood Marrow Transplant. 2002; 8 : 145-54.

utilisée dans la cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique pour le traitement de l'aplasie médullaire, en association à la ciclosporine¹⁰, ne sont pas à même visée thérapeutique et ne seront donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

06.2 Autres technologies de santé

Les conditionnements myéloablatifs et non-myéloablatifs (à intensité réduite) de l'adulte reposent sur les protocoles de chimiothérapie suscités, qui peuvent être associés à une irradiation corporelle totale (ICT, ou ICT Total Body Irradiation). La dose totale est généralement de 12 Gy, le plus souvent délivrée en six fractions de 2Gy sur 3 jours. D'après avis d'expert, les protocoles à base d'irradiation corporelle seraient de moins en moins utilisés mais le reste notamment dans les LAL.

Chez l'enfant, l'irradiation corporelle totale est peu voire pas utilisée car elle entraîne fréquemment des séquelles sur la croissance staturale, notamment au moment de la croissance péripubertaire, la thyroïde, les gonades et le cristallin¹¹.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

La forme orale du busulfan (MYLERAN), qui est associée à une variation individuelle importante des taux plasmatiques et une toxicité plus élevée (maladie veino-occlusive notamment), n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

¹⁰ Cette utilisation se base sur les résultats d'une étude réalisée par le NIH qui a démontré une augmentation significative de l'efficacité en termes de survie de l'association sérum antilymphocytaire (SAL) de cheval et de ciclosporine par rapport à l'association SAL de lapin et de ciclosporine. Bien que l'indication ne soit pas spécifiquement le conditionnement préalable à une allogreffe de CSH pour traitement de l'aplasie médullaire, cette immunoglobuline est utilisée dans cette indication.

¹¹ Michel G, Socié G, Gebhard F et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation--a report from the Société Française de Greffe de Moelle. J Clin Oncol. 1997;15 : 2238-46.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui	« 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. »
Allemagne	Oui	Idem
Danemark	Oui	Idem
Espagne	Oui	Idem
Finlande	Oui	Idem
Grèce	Oui	Idem
Hongrie	Oui	Idem
Irlande	Oui	Idem
Italie	Oui	Idem
Luxembourg	Oui	Idem
Norvège	Oui	Idem
Pologne	Oui	Idem
Pays-Bas	Oui	Idem
Portugal	Oui	Idem
République Tchèque	Oui	Idem
Roumanie	Oui	Idem
Slovaquie	Oui	Idem
Slovénie	Oui	Idem
Suède	Oui	Idem
Suisse	Oui	Idem
Royaume-Uni	Oui	Idem
Ecosse (SMC)	Oui (08/12/2006)	« Busulfan for intravenous infusion (BUSILVEX®) is accepted for use within NHS Scotland as part of a combination regimen for conditioning treatment prior to conventional haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in paediatric and adult patients . The intravenous preparation offers advantages to patients over the oral formulation in terms of convenience of administration and predictability of blood levels. In adults it should be followed by cyclophosphamide (BuCy2) and in children it should be followed by cyclophosphamide (BuCy4) or by melphalan (BuMel). »
Belgique		« 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. »

L'extension d'indication dans le conditionnement à intensité réduite (protocole FB), obtenue le 26 août 2014, est en cours d'évaluation en Italie.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

8.1.1 Conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte (Protocole BuCy2)

Date de l'avis (motif de la demande)	14 janvier 2004 (Inscription aux collectivités)
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.
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	Modérée (de niveau III) en termes d'amélioration de la tolérance par rapport à la forme orale.

8.1.2 Conditionnement préalable à une greffe de CSH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent (Protocoles BuCy4 et BuMel)

Date de l'avis (motif de la demande)	14 février 2007 (Inscription aux collectivités de l'extension d'indication en pédiatrie)
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.
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	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.

8.1.3 Conditionnement à intensité réduite (RIC) préalable à une greffe de CSH chez l'adulte (Protocole FB)

L'extension d'indication de BUSILVEX, administré à la suite de fludarabine (FB), dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite, n'a jamais été évaluée par la Commission (AMM d'août 2014).

09.1 Efficacité

9.1.1 Conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte (protocole BuCy2)

9.1.1.1 Rappel des données cliniques initiales

Dans le cadre de l'inscription (avis du 14 janvier 2004), la Commission a analysé les résultats de 2 études non comparatives ayant évalué l'efficacité de BUSILVEX en association avec le cyclophosphamide, administrés avant autogreffe et/ou allogreffe de CSH chez 103 patients ayant des hémopathies malignes (étude OMC-BUS 4 [n=61] et OMC-BUS 3 [n=42]).

Le traitement par 16 doses de busulfan IV a été myéloablatif¹² chez tous les patients (critère de jugement principal). Le temps médian pour la prise de greffe¹³ a été de 13 jours (variant entre 9 et 29 jours) dans le cas des allogreffes (OMC-BUS 4) et de 10 jours (variant entre 8 et 19 jours) dans le cas des autogreffes (OMC-BUS 3). Une prise de greffe a été observée chez tous les patients évaluable.

Chez les patients ayant reçu une allogreffe (étude OMC-BUS 4), et après 100 jours post greffe, les taux de mortalité totale et de mortalité non liée à la maladie ont été respectivement de 13% (8/61) et 10% (6/61). Durant la même période, il n'y a eu aucun décès chez les patients ayant reçu une autogreffe (étude OMC-BUS 3).

9.1.1.2 Nouvelles données (protocole BuCy2)

Les nouvelles données reposent sur deux études rétrospectives observationnelles ayant comparé un conditionnement par cyclophosphamide + busulfan (IV et/ou oral selon l'étude) versus cyclophosphamide + irradiation corporelle totale (ICT) chez des adultes ayant une LAM (étude de Copelan¹⁴ [2013] et étude de Nagler¹⁵ [2013]).

Elles sont présentées à titre informatif et doivent être interprétées avec prudence compte tenu des limites méthodologiques (analyse rétrospective, absence de randomisation, hétérogénéité des caractéristiques des patients).

Le dossier fait également état d'une étude de phase II non comparative (étude de Andersson¹⁶ [2002]) ayant étudié l'efficacité et la tolérance d'un conditionnement par cyclophosphamide + busulfan IV chez 61 patients adultes ayant une LAM. Elle ne sera pas détaillée dans le présent avis compte tenu de l'ancienneté de cette étude et de la période d'inclusion des patients (1996 à 1997).

► Etude rétrospective de Copelan¹⁴

Entre janvier 2000 et décembre 2006, et d'après les données du Centre international pour la recherche greffe de moelle osseuse (CIBMTR), un total de 1 230 patients ayant une LAM en 1ère rémission a reçu un traitement de conditionnement pour une allogreffe de CSH par :

¹² La myéloablation a été 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 ($< 20 \times 10^9/l$).

¹³ La prise de greffe était définie par la récupération des neutrophiles $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

¹⁴ Copelan EA., Hamilton BK., Avalos B. et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with ICT. Blood. 2013 Dec 5;122 :3 863-70.

¹⁵ Nagler A, Rocha V, Labopin M et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol. 2013 Oct 1;31 : 3549-56.

¹⁶ Andersson BS, Kashyap A, Gian V et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8 :145-54.

- cyclophosphamide + ICT (Cy+ICT) : n=586 patients
- cyclophosphamide + busulfan oral (oral Bu+Cy) : n=408 patients
- cyclophosphamide + busulfan IV (IV Bu+Cy) : n=236 patients

Le suivi médian a été de 5 ans. Les protocoles et schémas d'administration ne sont pas détaillés. Les patients du groupe IV Bu+Cy étaient plus âgés que ceux du groupe Cy+ICT (âge médian de 40 ans versus 37 ans). Un total de 47% (n=111) du groupe IV Bu+Cy a reçu une allogreffe de CSH de donneurs HLA compatibles versus 39% (n=229) dans le groupe Cy+ICT. Environ 10% (n=56) des patients du groupe Cy+ICT ont reçu du sérum anti-lymphocytaire ou de l'alemtuzumab comparativement à 20% (n=43) dans le groupe IV Bu+Cy.

Le pourcentage de survie globale à 5 ans (critère de jugement principal) a été de 58% dans le groupe IV Bu+Cy et de 43% dans le groupe Cy+ICT ($p<0,01$). Ce résultat a été confirmé dans des analyses multivariées (RR=0,68; IC_{95%} [0,52-0,88] ; $p=0,0084$).

Le pourcentage de survie sans maladie à 5 ans a été de 57% dans le groupe IV Bu+Cy et de 41% dans le groupe Cy+ICT ($p<0,01$) (RR=0,70; IC_{95%} [0,55 ; 0,8], $p=0,0096$). A 100 jours, l'incidence cumulée de la maladie veino-occlusive hépatique n'était pas significativement différente entre les groupes.

► Etude rétrospective de Nagler¹⁵

Entre janvier 2004 et décembre 2010, et d'après les données du registre du groupe européen sur la transplantation de moelle osseuse dans les leucémies aiguës, 1 659 patients ayant une LAM en 1ère ou 2ème rémission ont reçu un traitement de conditionnement pour une allogreffe de CSH par :

- cyclophosphamide + busulfan IV (IV Bu+Cy), n=795 patients
- cyclophosphamide + ICT (Cy+ICT), n=864 patients

Le suivi médian a été de 33 mois dans le groupe IV Bu+Cy et de 20 mois dans le groupe Cy+ICT. Les protocoles et schéma d'administration ne sont pas détaillés.

Les caractéristiques des 2 groupes étaient similaires en termes d'âge (39 ans versus 39,7 ans) et de pourcentage de patients en 1ère rémission, (85% dans les 2 groupes).

On note des différences en termes d'année médiane de transplantation (2008 dans le groupe IV Bu+Cy versus 2007 dans le groupe Cy+ICT), de pourcentage de patients ayant un profil cytogénique défavorable (14% dans le groupe IV Bu+Cy versus 19% dans le groupe Cy+ICT), ou d'utilisation de sérum anti-lymphocytaire (6% dans le groupe IV Bu+Cy versus 0,5% dans le groupe Cy+ICT).

Le pourcentage de survie sans maladie à 2 ans (critère de jugement principal) a été comparable dans les 2 groupes : 61% versus 64%. Ce résultat a été confirmé par des analyses multivariées (HR=0,89 ; IC_{95%} [0,74 ; 1,07], NS).

L'incidence des GVHD aigüe de grades III/IV a été plus faible dans le groupe IV Bu+Cy que dans le groupe Cy+ICT (6% versus 11%, $p<0,001$).

9.1.2 Conditionnement préalable à une greffe de CSH en pédiatrie (protocoles BuCy4 et BuMel)

9.1.2.1 Rappel des données cliniques initiales

Dans le cadre de l'inscription de cette extension d'indication (avis du 14 février 2007), la Commission a analysé les résultats de deux études non comparatives (étude OMC BUS 5 et étude F60002 IN101 G0).

L'étude OMC BUS 5 a évalué la pharmacocinétique de BUSILVEX en association au cyclophosphamide (BuCy4) dans le cadre d'un traitement myéloablatif pour une autogreffe de CSH chez 24 patients. Cette étude a permis la validation du schéma de dose poids dépendant de BUSILVEX.

L'étude F60002 IN101G0 a évalué la pharmacocinétique et l'efficacité de BUSILVEX suivi par du cyclophosphamide ou du melphalan, administrés avant autogreffe ou allogreffe de CSH chez 55 enfants (étude F60002 IN101 G0).

En raison d'une difficulté d'inclusion, les résultats disponibles étaient ceux d'une analyse intermédiaire avec un total de 55 patients évaluable sur les 60 initialement prévus 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 (critère de jugement principal) a été obtenu dans 91% des cas à la première dose, 87% à la dose 9 et 82% à la dose 13.

Le traitement par 16 doses de busulfan IV a été myéloablatif¹⁷ chez tous les patients. Le temps médian pour la prise de greffe¹⁸ a été de 21 jours [9- 29 jours] dans le cas des allogreffes (n=28) et de 11 jours [10-15 jours] dans le cas des autogreffes (n=27). Il n'y a pas eu de décès lié au traitement dans l'année suivant la greffe.

9.1.2.2 Nouvelles données (protocoles BuCy4 et BuMel)

Les nouvelles données reposent sur :

- Une étude rétrospective ayant comparé un conditionnement par cyclophosphamide + busulfan IV (protocole BuCy4) versus cyclophosphamide + ICT chez 226 enfants âgés de < 18 ans ayant une LAM et nécessitant une allogreffe de CSH (étude de De Berranger¹⁹ [2013]). Cette étude est présentée à titre informatif d'une part car les protocoles utilisant l'ICT chez l'enfant ne sont pas ou peu utilisés en raison des effets indésirables associés et d'autre part en raison de la faiblesse méthodologique (notamment analyse rétrospective, absence de randomisation, hétérogénéité des caractéristiques des patients) .
- Une étude non comparative prospective ayant évalué l'efficacité du conditionnement par cyclophosphamide + busulfan IV chez 19 enfants ayant une ostéopétrose maligne infantile et nécessitant une allogreffe de CSH (étude de Behfar²⁰ [2015]).

Le dossier fait également état de deux études qui ne seront pas détaillées dans le présent avis compte tenu de son objectif principal qui ne documente pas l'apport de busulfan IV dans l'indication :

- une étude prospective non comparative (étude de Michel²¹ [2012]) ayant étudié les paramètres pharmacocinétiques de l'association cyclophosphamide + busulfan IV en termes de nombre de patients pédiatriques obtenant la fenêtre thérapeutique cible de busulfan IV (900 à 1500 µM),
- une étude de phase II (étude de Veal²² [2012]) ayant comparé la pharmacocinétique du busulfan IV par rapport à celle du busulfan oral dans une population pédiatrique.

■ Etude rétrospective comparative de De Berranger¹⁹

Entre 1980 et 2004, et d'après les données du registre de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire, 226 patients âgés de moins de 18 ans et ayant une LAM en 1ère rémission ont reçu un traitement de conditionnement pour une allogreffe de CSH par :

- cyclophosphamide + busulfan IV (IV Bu+ Cy), n=142 patients
- cyclophosphamide + ICT (Cy+ICT), n=84 patients

¹⁷ La myéloablation a été 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 ($< 20 \times 10^9/l$).

¹⁸ La prise de greffe était définie par la récupération des neutrophiles $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

¹⁹ de Berranger E, Cousien A, Petit A et al. Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR: ICT+CY versus BU+CY: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Bone Marrow Transplantation 2014; 49:382-8.

²⁰ Behfar M, Dehghani SS, Hosseini AS et al. Non-total body irradiation myeloablative conditioning with intravenous busulfan and cyclophosphamide in hematopoietic stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. Pediatr Transplant 2015;19 :422-7

²¹ Michel G, Valteau-Couanet D, Gentet JC et al. Weight-based strategy of dose administration in children using intravenous busulfan: clinical and pharmacokinetic results. Pediatr Blood Cancer 2012;58 : 90-7.

²² Veal GJ, Nguyen L, Paci A et al. Busulfan pharmacokinetics following intravenous and oral dosing regimens in children receiving high-dose myeloablative chemotherapy for high-risk neuroblastoma as part of the HR-NBL-1/SIOPEN trial. Eur J Cancer 2012;48 : 3063-72.

Le suivi médian a été de 59 mois. Les patients du groupe IV Bu+ Cy étaient moins âgés que ceux du groupe Cy+ICT (âge médian de 6 ans versus 13,1 ans, $p<0,0001$). Un total de 70% ($n=100$) du groupe IV Bu+ Cy a reçu une allogreffe de CSH de donneurs HLA compatible versus 50% ($n=42$) dans le groupe Cy+ICT ($p<0,0001$).

Le pourcentage de survie globale à 5 et 10 ans a été respectivement de 67,8% dans le groupe IV Bu+ Cy versus 52,9% dans le groupe Cy+ICT ($p=0,015$), et de 66,6% versus 52,9% ($p=0,02$).

Le pourcentage de survie sans maladie à 5 ans a été de 62,4% versus 43,4%, en faveur du groupe IV Bu+ Cy. A 10 ans, il a été de 62,4% versus 41,9%.

► Etude non comparative de Behfar²⁰

Cette étude a inclus 19 enfants (âge médian de 17 mois) ayant une ostéopétrose maligne infantile et recevant un traitement de conditionnement par cyclophosphamide + busulfan IV (+/-sérum anti-lymphocytaire) pour une allogreffe de CSH.

Un total de 18 patients (95%) a eu une prise de la greffe définie par la récupération des neutrophiles $\geq 0,5 \times 10^9/l$. Un rejet de greffe secondaire a été observé chez 2 patients.

A deux ans, le pourcentage de survie globale a été de 84,2% et la survie sans maladie de 73,7%.

Enfin, 12 patients ont été atteints de GVHD aiguë, dont 4 de GVHD aiguë de grade 3-4. Un seul cas de GVHD chronique a été décrit.

9.1.3 Extension d'indication dans le conditionnement de l'adulte à intensité réduite préalable à une greffe de CSH (protocole FB)

Cette extension d'indication, obtenue en août 2014, n'a jamais été évaluée par la Commission.

Aucune étude clinique n'a spécifiquement évalué l'efficacité et la tolérance de BUSILVEX administré à la suite de fludarabine, à la dose et selon le schéma thérapeutique recommandé par l'AMM, dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC). Les arguments étayant l'indication sont fondés sur des données bibliographiques issues d'une revue de la littérature et sur un usage médical avéré.

Le laboratoire a déposé 12 études ayant étudié l'association busulfan + fludarabine dans le cadre d'un conditionnement à intensité réduite dont :

- Cinq études retenues dans le présent avis :

- Une étude rétrospective (étude de Shimoni²³, 2007) ayant comparé un conditionnement à intensité réduite par fludarabine + busulfan IV par rapport à fludarabine + melphalan chez 151 adultes présentant des comorbidités et ayant une hémopathie maligne nécessitant une allogreffe de CSH. Cette étude a été retenue dans l'EPAR comme la seule étude contrôlée d'intérêt.
- Quatre études rétrospectives non comparatives dont 3 françaises (étude de Cho²⁴ [2007], étude de Chantepie²⁵ [2014], étude de Le Bourgeois²⁶ [2012] et étude de Oudin [2014]) ayant étudié un conditionnement à intensité réduite par fludarabine + busulfan IV

²³ Shimoni A., Hardan I., Shem-Tov N. et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia* 2007; 21 : 2109-16.

²⁴ Cho B., Kim Y., Cho S. et al. The Beneficial Effect of Chronic Graft-versus-Host Disease on the Clinical Outcome of Transplantation with Fludarabine/Busulfan-Based Reduced-Intensity Conditioning for Patients with De Novo Myelodysplastic Syndrome. *International J Hematology* 2007, 85: 446-55.

²⁵ Chantepie SP., Gac AC., Reman O. et al. Feasibility of the fludarabine busulfan 3 days and ATG 2 days reduced toxicity conditioning in 51 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Leuk Res* 2014;38 :569-74.

²⁶ Le Bourgeois A., Lestang E., Guillaume T., et al. Prognostic impact of immune status and hematopoietic recovery before and after fludarabine, IV busulfan, and antithymocyte globulins (FB2 regimen) reduced-intensity conditioning regimen (RIC) allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). *Eur J Haematol* 2013;90 :177-86.

- Sept études non retenues dans le présent avis :

- Une étude prospective non randomisée monocentrique (étude de Almog²⁷, [2011]) qui a comparé les paramètres pharmacocinétiques de 4 protocoles de conditionnement comprenant du busulfan, en raison de son objectif qui ne permet pas de quantifier l'apport du produit.
- Une étude rétrospective monocentrique (étude de Ho²⁸, [2011]) qui a comparé un traitement par conditionnement à intensité réduite selon le type de greffons (donneur apparenté versus donneur non apparenté) chez 433 patients ayant une hémopathie maligne car la comparaison ne permet pas de quantifier l'apport du produit.
- Une étude de phase II prospective non comparative française (étude de Mohty²⁹, [2015]) qui a évalué l'efficacité d'un conditionnement par fludarabine+ busulfan IV chez 80 patients ayant une hémopathie maligne et nécessitant une allogreffe de CSH, en raison du schéma d'administration de busulfan (130 mg/m²/pendant 3 jours) qui ne correspond pas à celui retenu dans l'AMM européenne (posologie américaine).
- Quatre études non comparatives monocentriques (étude de Lee³⁰ [2010], étude de Lee³¹ [2011], étude de Lee³² [2011] et étude de Devillier³³ [2014]) ayant étudié un conditionnement à intensité réduite à base de busulfan + fludarabine préalablement à une allogreffe de CSH chez 305 patients ayant une hémopathie maligne, dans la mesure où les protocoles étudiés n'étaient pas réalisés selon l'AMM (dose ou schéma d'administration non recommandé pour busulfan ou fludarabine, et/ou association systématique à une irradiation corporelle totale).

► **Etude rétrospective comparative de Shimoni²³**

Cette étude bibliographique a été retenue comme étude pivot dans l'EPAR.

Sur une période de 5 ans (dates non connues) et d'après les données disponibles dans un centre israélien, 151 patients ayant une hémopathie maligne ont reçu un conditionnement à intensité réduite pour une allogreffe de CSH par :

- fludarabine (30 mg/m²/j x 5j) + busulfan IV (3,2 mg/m²/j x 2j) (groupe FB, n=72)
- fludarabine (30 mg/m²/j x 5j) + melphalan (50 à 70mg/m²/j x 2j) (groupe FM, n=79)

Le suivi médian a été de 26 mois.

Les patients du groupe FB étaient plus âgés que ceux du groupe FM (âge médian de 56 ans versus 51 ans, p=0,002). Un total de 25 patients (35%) du groupe FB avait déjà reçu une autogreffe de CSH versus 49 patients (62%) du groupe FM (p=0,008). La majorité des patients ont reçu un conditionnement pour une LAM (47%, n=34) dans le groupe FB et pour un myélome multiple dans le groupe FM (40%, n=35).

²⁷ Almog S, Kurnik D, Shimoni A, et al. Linearity and stability of intravenous busulfan pharmacokinetics and the role of glutathione in busulfan elimination. Biol Blood Marrow Transplant 2011 ;17 : 117-23.

²⁸ Ho V, Kim H, Aldridge J. et al. Use of Matched Unrelated Donors Compared with Matched Related Donors Is Associated with Lower Relapse and Superior Progression-Free Survival after Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17: 1196-204

²⁹ Mohty M, Malard F, Blaise D et al. Reduced-toxicity conditioning with fludarabine, once-daily intravenous busulfan, and antithymocyte globulins prior to allogeneic stem cell transplantation: results of a multicenter prospective phase 2 trial. Cancer 2015 15; 562-9.

³⁰ Lee SE, Kim HJ, Min WS. et al. Favorable outcomes of intravenous busulfan, fludarabine, and 400 cGy total body irradiation-based reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia with old age and/or co-morbidities. Int J Hematol 2010: 342-50.

³¹ Lee KH, Choi SJ, Lee JH et al. Clinical effect of reduced-intensity conditioning regimen containing antithymocyte globulin for hematopoietic cell transplantation from unrelated-donors. Am J Hematol 2011; 86 : 399-405.

³² Lee SE, Lim J, Yahng SA et al. Reduced-Intensity Conditioning Regimen Combined with Low-Dose Total Body Irradiation in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome. Acta Haematol 2011; 126 : 21-9.

³³ Devillier R, Fürst S, Crocchiolo R, et al. A conditioning platform based on fludarabine, busulfan, and 2 days of rabbit antithymocyte globulin results in promising results in patients undergoing allogeneic transplantation from both matched and mismatched unrelated donor. Am J Hematol 2014; 89 :83-7.

La durée moyenne de la neutropénie a été de 8 jours [3-16] post-transplantation dans le groupe FB et de 11 jours [5-22] post-transplantation dans le groupe FM (p=0,01).

Un total de 135 patients a eu une prise de greffe³⁴ dans un délai médian de 13 jours. Parmi les 61 patients en rémission complète au moment de la greffe, une différence en termes de survie globale a été observée en faveur du groupe FB (72%, IC_{95%} [53% - 91%] versus 36%, IC_{95%} [14% - 57%], p=0,03). Enfin, un nombre plus faible de patients du groupe FB a présenté une GVHD aigüe de grade III-IV par rapport au groupe FM (17 versus 42, p=0,003). Aucune différence n'a été observée sur le nombre de GVHD chronique.

► **Etudes rétrospectives non comparatives (étude de Cho²⁴ [2007], étude de Chantepie²⁵ [2014], étude de Le Bourgeois²⁶ [2012] et étude d'Oudin [2014])**

Quatre études rétrospectives non comparatives ont étudié un conditionnement à intensité réduite par fludarabine (30 mg/m²/j x 4j ou x 5j selon les études) + busulfan IV (3,2 mg/m²/j x 2j ou x3j selon les études), chez 291 patients adultes ayant une hémopathie maligne et nécessitant une allogreffe de CSH. Ces études n'avaient pas de critère de jugement principal prédéfinis et les résultats sont descriptifs.

Les patients ont été traités entre 2002 et 2012 et l'âge médian était compris entre 43 et 59 ans. La durée médiane de suivi variait de 18,9 mois à 38,9 mois.

La prise de greffe a été observée dans 86,4% à 99,4% des cas selon les études avec un temps médian compris entre 11,5 et 17 jours (3 études).

La survie globale à 2 ans a été comprise entre 61,8% et 78,7% et la survie sans maladie comprise entre 57,5% et 67,7% (3 études). L'incidence cumulée des GHVD chroniques a été comprise entre 34 et 42,5% (2 études) et l'incidence des GHVD aiguës de grade III-IV a été comprise entre 7,9 et 16% (2 études).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

► **Dans le conditionnement chez l'adulte**

Les études rétrospectives de Copelan (n=1230 patients) et Nagler (n=1659 patients) n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

► **Dans le conditionnement chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent**

L'étude rétrospective de De Berranger (n=226 patients) et l'étude de Behfar (n=19 patients) n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

► **Dans le conditionnement à intensité réduite chez l'adulte**

D'après les données mentionnées dans l'EPAR, le profil de tolérance de l'association busulfan+fludarabine a été établi à partir d'une l'analyse des données de la littérature. Un total de 48 publications (3 503 patients) a été identifié parmi lesquelles 18 (1 098 patients) ont été qualifiées de « principales ». Sur ces 18 études, 6 (292 patients) ont étudié l'association busulfan+fludarabine dans le cadre d'un conditionnement à intensité réduite (étude de Almog [2011], étude de Cho [2007], étude de Lee [2011], étude de Ryu [2007], étude de Shimoni [2007] et étude de Shimoni [2006]).

Le laboratoire a également déposé des données complémentaires françaises issues de 4 publications qui n'étaient pas disponibles au moment de la réalisation de l'EPAR. Ces données ont été reprises dans la partie analyse de l'efficacité.

Seuls les principaux éléments sont repris ci-dessous.

³⁴ La prise de greffe était définie par la récupération des neutrophiles $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

Maladie veino-occlusive (MVO)

Dans les 6 études identifiées par l'EPAR, le taux de MVO a été de 3,8% (11/292) et aucun décès n'a été observé.

Parmi les 4 études françaises complémentaires déposées, une seule (étude de Chantepie) rapporte la survenue d'une MVO qui a conduit au décès précoce du patient (avant le 100ème jour post-transplantation).

Mortalité liée à la greffe / mortalité non liée à une rechute (TRM/NRM)

Les TRM/NRM correspondent aux décès pouvant être attribuables aux effets indésirables dus à une greffe de CSH et non liés à la rechute / ou à la progression des hémopathies traitées.

Les TRM/NRM à +J100 variaient de 0% à 6%.

On note également les événements indésirables suivants:

- gastro-intestinaux : mucites et stomatites de grade 3-4 rapportées chez 11% à 21% des patients (études de Lee [2011] et de Shimoni [2007]) ;
- infections rapportées jusqu'à 39% d'après les éléments disponibles dans l'PEAR. La réactivation du virus d'Epstein-Barr (EBV) a varié de 42% (étude Cho [2007]) à 80% (étude de Lee [2011]).

Aucun nouvel événement indésirable supplémentaire par rapport au profil de tolérance connu de busulfan n'a été identifié à partir de la littérature.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni un bilan de pharmacovigilance effectué sur la période du 1er octobre 2008 au 1er décembre 2015 (2 PSURs). Pendant cette période, toutes indications confondues, le laboratoire a recensé un total de 7 762 événements indésirables (EI) correspondant à 2 673 cas, parmi lesquels 2 110 (78%) ont été considérées comme graves. Les cas les plus fréquemment rapportés (> 9%) appartiennent aux Classe de Système d'Organes suivants :

- lésions, intoxications et complications liées aux procédures (15,8%, 424/2 673) dont 93% de cas graves. Ces cas étaient majoritairement liés à une utilisation hors AMM de BUSILVEX, en association à la fludarabine (AMM obtenue en aout 2014).
- infections (15,3%, 411/2 673) dont 91% de cas graves avec principalement des infections à cytomégalovirus (64 cas), des sepsis (50 cas) et des pneumonies (33 cas) ;
- affections du système immunitaire (9%, 242/2 673) dont 75% de cas graves avec principalement des réactions du greffon contre l'hôte (223 cas). Parmi ces 223 cas, 132 cas sont des réactions aiguës et 32 sont des réactions chroniques.

Le dernier PSUR (09/07/2013-26/07/2015) porte l'attention sur :

- les risques importants identifiés :
 - Maladie veino-occlusive (MVO)
 - Crise convulsive
 - Myelosuppression / Hémorragie
 - Toxicité pulmonaire
 - Toxicité sur la reproduction
 - Cataracte / Altération du cristallin
 - Tumeurs secondaires
- les risques importants potentiels : tamponnade cardiaque
- les informations manquantes importantes :
 - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique
 - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale
 - Utilisation les personnes âgées
 - Utilisation chez les enfants et les adolescents obèses

9.2.3 Données issues du PGR

L'AMM de ce médicament n'est pas encadrée par un PGR.

9.2.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation du médicament, les modifications du RCP sont les suivantes :

- rubrique 4.8 avec ajout de l'événement « Pneumopathie interstitielle diffuse » (22 mai 2014)
- rubriques 4.1, 4.2, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2 et 6.6 suite à l'extension d'indication « BUSILVEX administré à la suite de fludarabine (FB) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC) » (août 2014).

► Rappel des données dans le conditionnement de l'adulte

Les informations du RCP sur les effets indésirables sont issues de 2 essais cliniques, déjà analysés par la Commission (n=103 patients). Le RCP précise que « les toxicités sévères concernent les fonctions hématologique, hépatique et respiratoire. » Elles sont considérées comme des conséquences attendues lors du conditionnement et du déroulement des greffes de CSH. Sont également incluses : les infections et la réaction du greffon contre l'hôte, qui bien que non directement liées à Busilvex, sont les causes majeures de morbidité et de mortalité, spécialement dans les greffes de CSH allogéniques. »

Les événements indésirables rapportés sont très nombreux et concernent notamment :

- les troubles du système immunitaire : les données sur l'incidence de la réaction du greffon contre l'hôte sont issues de l'étude OMC-BUS-4 (greffe allogénique) (n = 61). Un total de 11 patients (18%) a présenté un épisode aigu. L'incidence de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte de grade I-II était de 13% (8/61) tandis que l'incidence des grades III-IV était de 5% (3/61). La réaction aiguë du greffon contre l'hôte a été évaluée comme grave chez 3 patients. Seuls les cas graves ou ayant entraîné le décès suite à une réaction chronique du greffon contre l'hôte ont été rapportés. Trois patients en sont décédés.
- les infections : 39% des patients (40/103) ont présenté un ou plusieurs épisodes d'infection, parmi lesquels 83% (33/40) des infections étaient faibles ou modérées. La pneumonie a été fatale dans 1% des cas (1/103) et a représenté une menace pour le pronostic vital chez 3% des patients.
- les troubles hépato-biliaires : 15% des EI graves relevaient d'une toxicité hépatique. La MVO est reconnue comme une complication potentielle du conditionnement des greffes de CSH. Six des 103 patients (6%) ont présenté une maladie veino-occlusive dont 5 patients ayant eu une allogreffe (fatale pour 2 patients) et 1 ayant eu une autogreffe.

► Rappel des données dans le conditionnement de l'enfant

Les informations du RCP sur les effets indésirables sont issues de l'essai clinique réalisé en pédiatrie (n=55) et déjà analysé par la Commission.

Le RCP rappelle que « les toxicités sévères concernant les fonctions hépatique et respiratoire, ont été considérées comme des conséquences attendues du conditionnement et de la greffe de CSH. »

► Dans le conditionnement à intensité réduite de l'adulte

Le RCP mentionne que « le profil de tolérance de l'association Busilvex + fludarabine (FB) provient de l'analyse des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques publiés sur des patients traités en conditionnement à intensité réduite. Dans ces essais, un total de 1574 patients a reçu FB comme traitement de conditionnement à intensité réduite (RIC) préalable à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La myélosuppression et l'immunosuppression étant les effets thérapeutiques souhaités du conditionnement, ils sont considérés comme des effets attendus. »

Les événements indésirables rapportés sont très nombreux et concernent notamment :

- les infections : réactivation du cytomégalovirus (CMV) [30,7%-80,0%], réactivation du virus d'Epstein-Barr (EBV) [2,3% - 61%], infections bactériennes [32,0%-38,9%] et infections virales [1,3%-17,2%].
- les affections des reins et des voies urinaires : les cystites hémorragiques tardives survenant deux semaines après la greffe sont vraisemblablement liées à une infection ou une réactivation virale. Des cystites hémorragiques, dont celles provoquées par une infection virale, ont été signalées avec une incidence de 16% et 18,1%.
- les affections hépatobiliaires : des cas de maladie veino-occlusive (MVO) hépatique ont été signalés à une fréquence située entre 3,9% et 15,4%.

9.2.5 Autres données

Le laboratoire a également déposé une méta-analyse, non publiée, visant à estimer l'incidence des maladies veino-occlusives (MVO) et de la mortalité par MVO chez les patients ayant reçu un protocole de conditionnement par cyclophosphamide + busulfan IV ou oral. Cette méta-analyse intègre les données issues de 17 publications (n=3 426 patients) et ne sera pas retenue dans le présent avis dans la mesure où :

- la méthodologie de revue de la littérature et de sélection des études n'est pas précisée ;
- parmi les 17 publications retenues, seules 7 (n=1 985 patients) sont relatives à des études où le protocole d'administration de busulfan IV était conforme à son AMM.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

D'après les données de vente GERS communiquées par le laboratoire, il y a eu, en décembre 2015, 2 269 unités de BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (boîte de 8 flacons de 10 ml vendues aux établissements de santé).

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de BUSILVEX, le laboratoire a déposé :

- deux nouvelles études rétrospectives dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH de l'adulte ;
- deux études (une rétrospective observationnelle et une non comparative) dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH du nouveau-né, enfant ou adolescent ;
- cinq études bibliographiques rétrospectives dans le traitement de conditionnement à intensité réduite préalable à une greffe de CSH de l'adulte (extension d'indication non évaluée à ce jour).

Efficacité

Dans le conditionnement de l'adulte

L'avis initial de la Commission (avis du 14 janvier 2004) était fondé sur les résultats de 2 études non comparatives ayant démontré l'intérêt en termes de myéloablation (critère principal de jugement) de l'association cyclophosphamide + busulfan pour un conditionnement préalable à une allogreffe et/ou autogreffe chez 103 patients, ayant des hémopathies malignes (étude OMC-BUS 4 [n=61] et OMC-BUS 3 [n=42]).

Les nouvelles données reposent sur les résultats de 2 études rétrospectives observationnelles ayant comparé un conditionnement par cyclophosphamide + busulfan (IV et oral selon l'étude) à un conditionnement par cyclophosphamide + ICT chez 2 889 adultes ayant une LAM et nécessitant une allogreffe de CSH.

Les résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu des limites méthodologiques des études (notamment analyse rétrospective, absence de randomisation, hétérogénéité des caractéristiques des patients).

Dans l'étude de Copelan¹⁴ (n=1 230 patients allogreffés entre 2000 et 2006), le pourcentage de survie globale à 5 ans (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe IV Bu+Cy par rapport au groupe Cy+ICT (58% versus 43% ; RR=0,68; IC_{95%} [0,52-0,88] ; p=0,0084).

Le pourcentage de survie sans maladie à 5 ans a également été plus élevé dans le groupe IV Bu+Cy que dans le groupe Cy+ICT (57% versus 41% ; (RR=0,70; IC_{95%} [0,55 ; 0,8], p=0,0096). A 100 jours, l'incidence cumulée de la maladie veino-occlusive hépatique n'était pas significativement différente entre les groupes.

Dans l'étude de Nagler¹⁵ (n=1 659 patients allogreffés entre 2004 et 2010), le pourcentage de survie sans maladie à 2 ans (critère de jugement principal) n'a pas été statistiquement différent entre les groupes IV Bu+Cy et Cy+ICT : 61% versus 64% (HR=0,89 ; IC_{95%} [0,74 ; 1,07], NS).

L'incidence des GVHD aiguë de grade III/IV a été plus faible dans le groupe IV Bu+Cy que dans le groupe Cy+ICT (6% versus 11%, p<0,001).

Dans le conditionnement du nouveau-né, enfant et adolescent

L'avis initial de la Commission (avis du 14 février 2007) était fondé sur les résultats de deux études non comparatives de pharmacocinétique. La première a permis la validation d'un schéma de dose poids dépendant dans cette population (étude OMC BUS 5) et la deuxième a montré l'intérêt du busulfan en termes de myéloablation (critère de jugement secondaire) pour un conditionnement préalable à une greffe de CSH chez 55 enfants âgés en médiane de 4 et 7 ans selon le type de greffe (étude F60002 IN101 G0).

Les nouvelles données reposent sur 2 études :

- l'étude de De Berranger¹⁹, rétrospective, réalisée chez 226 enfants ayant une LAM a montré que le pourcentage de survie globale à 5 et 10 ans était plus élevé dans le groupe IV Bu+Cy par rapport au groupe Cy+ICT (67,8% versus 52,9%, p=0,015 et 66,6% versus 52,9%, p=0,02). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence d'une part car l'utilisation du protocole Cy+ICT chez l'enfant n'est peu ou pas utilisé et d'autre part compte tenu des limites méthodologiques (notamment analyse rétrospective, absence de randomisation, hétérogénéité des caractéristiques des patients).
- l'étude non comparative de Behfar²⁰ a montré l'intérêt du conditionnement par cyclophosphamide + busulfan IV avec un taux de prise de greffe de 95% chez 19 enfants ayant une ostéopétrose maligne infantile et nécessitant une allogreffe de CSH. A deux ans, le pourcentage de survie globale a été de 84,2% et la survie sans maladie de 73,7%. Un total de 12 patients a eu une GVHD aiguë.

Dans le conditionnement à intensité réduite de l'adulte

L'efficacité du busulfan IV + fludarabine dans le cadre d'un conditionnement à intensité réduite repose sur un usage bien établi. Dans ce contexte, l'AMM a été octroyée sur des données issues d'une revue bibliographique comprenant un dizaine de publications.

Cinq publications rétrospectives ont été retenues dans le présent avis : une étude ayant comparé le conditionnement à intensité réduite par busulfan IV + fludarabine à melphalan + fludarabine et 4 études non comparatives.

Dans l'étude de Shimoni²³ (n=151 patients allogreffés sur une période non connue), 135 patients ont eu une prise de greffe dans un délai médian de 13 jours. Parmi les 61 patients en rémission complète au moment de la greffe, une différence en termes de survie globale a été observée en faveur du groupe busulfan IV + fludarabine par rapport au groupe melphalan + fludarabine (72%, versus 36%, p=0,03).

Les 4 études rétrospectives non comparatives (étude de Cho [2007], étude de Chantepie [2014], étude de Le Bourgeois [2012] et étude d'Oudin [2014]) ont montré l'intérêt du protocole de conditionnement à intensité réduite par busulfan IV + fludarabine chez 291 patients âgés entre 43 et 59 ans et nécessitant une allogreffe de CSH.

La prise de greffe a été observée dans 86,4% à 99,4% des cas selon les études et la survie globale à 2 ans a été comprise entre 61,8% et 78,7%. L'incidence cumulée des GHVD chroniques a été comprise entre 34 et 42,5% (2 études) et l'incidence des GHVD aiguës de grade III-IV a été comprise entre 7,9 et 16% (2 études).

Tolérance

Les événements indésirables sous BUSILVEX sont très nombreux et concernent principalement des toxicités sévères sur les fonctions hématologique, hépatique et respiratoire, mais qui sont considérées comme des conséquences attendues du conditionnement et de la greffe de CSH.

Discussion

Les nouvelles données dans le conditionnement de l'adulte et du nouveau-né, enfant et adolescent, bien que présentant un niveau de preuve très faible, sont concordantes avec les données initiales déjà analysées par la Commission.

S'agissant de l'extension d'indication dans le conditionnement à intensité réduite, et bien que le niveau de preuve ne soit pas optimal, les résultats en termes de survie globale et prise de greffe indiquent que le conditionnement à intensité réduite par l'association busulfan IV + fludarabine constitue une stratégie thérapeutique efficace dans le traitement de certaines hémopathies relevant d'une allogreffe de cellule souche chez les adultes non éligibles à un conditionnement myéloablatif.

09.5 Programme d'études

Sans objet.

010

PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le conditionnement a pour objectif d'assurer une immunosuppression du receveur suffisante pour permettre à la fois la prise de greffe et prévenir le rejet du greffon. Il doit aussi, à un degré variable, détruire les cellules tumorales. Le conditionnement est donc à la fois immunosuppresseur et myélotoxique.

Le choix du protocole de conditionnement dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge du patient, les co-morbidités et le type d'hémopathie^{4,5,35}. Il est ainsi communément admis que la limite d'âge pour la réalisation d'une greffe à conditionnement myéloablatif est de 50-55 ans alors qu'elle atteint 65 ans pour les greffes à conditionnement réduit.

Le conditionnement myéloablatif fait appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants ou antimétabolites (cyclophosphamide, busulfan IV, melphalan, thiotépa, cytarabine), et pouvant être associés à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathies malignes notamment). Les protocoles utilisés sont notamment :

- irradiation corporelle totale (ICT) + cyclophosphamide
- ICT + cytarabine +/- melphalan
- busulfan IV + cyclophosphamide...

D'après l'avis d'experts, les protocoles à base d'irradiation corporelle seraient de moins en moins utilisés mais le restent notamment dans les LAL.

Chez l'enfant, l'association cyclophosphamide-busulfan est privilégiée car elle permettrait de diminuer les séquelles endocriniennes liées à l'ICT⁵.

Le conditionnement à intensité réduite repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants et notamment de la fludarabine avec une association variable avec d'autres immunosuppresseurs

³⁵ Chen YB. , Coughlin E., Kennedy K.F. et al. Busulfan dose intensity and outcomes in reduced-intensity allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19 : 981-7

(sérum anti-lymphocytaire, mycophénolate mofétil), et de faibles doses de chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan IV, aracytine) ou de faibles doses d'ICT.

Le protocole busulfan + fludarabine est considéré comme un standard dans la pratique clinique pour les patients non éligibles à un conditionnement myéloablatif, tel que le sujet âgé, porteur de comorbidités, ou avec un état général altéré^{2,3,4,5}.

Place de Busulfan IV

Les protocoles de conditionnement préalable à une greffe de CSH à base de busulfan IV sont des traitements de première intention chez :

- l'adulte ;
- le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent ;
- et dans le conditionnement à intensité réduite de l'adulte.

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Conditionnement de l'adulte (protocole BuCy2)

- ▀ Les maladies relevant d'une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques engagent le pronostic vital.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de BUSILVEX est important.
- ▀ Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.
- ▀ BUSILVEX est utilisé en traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (irradiation corporelle totale).

▀ Intérêt de santé publique :

La population de patients atteints de maladies hématologiques concernés par ce traitement représente un poids sur la santé publique faible du fait leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies hématologiques en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - Plan Cancer 2014-2019).

Au regard des données disponibles, et des effectifs de la population touchée, il n'est pas attendu d'impact populationnel en termes de morbi-mortalité pour la spécialité BUSILVEX.

La spécialité BUSILVEX ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité BUSILVEX dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BUSILVEX, suivi par du cyclophosphamide (BuCy2), est important dans le 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.

11.1.2 Conditionnement du nouveau-né, enfant et adolescent (protocole BuCy4 et BuMel)

- ▀ Les maladies relevant d'une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques engagent le pronostic vital.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de BUSILVEX est important.
- ▀ Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.
- ▀ BUSILVEX est utilisé en traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

La population de patients atteints de maladies hématologiques concernés par ce traitement représente un poids sur la santé publique faible du fait leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies hématologiques en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - Plan Cancer 2014-2019).

Au regard des données disponibles, et des effectifs de la population touchée, il n'est pas attendu d'impact populationnel en termes de morbi-mortalité pour la spécialité BUSILVEX.

La spécialité BUSILVEX ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité BUSILVEX dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BUSILVEX, suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel), est important dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.

11.1.3 Conditionnement à intensité réduite (protocole FB)

► Les maladies relevant d'une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques engagent le pronostic vital.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de BUSILVEX est important.

► Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.

► BUSILVEX, est utilisé en traitement de première intention chez les personnes non éligibles à un traitement de conditionnement myéloablatif.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (irradiation corporelle totale).

► Intérêt de santé publique :

La population de patients atteints de maladies hématologiques concernés par ce traitement représente un poids sur la santé publique faible du fait leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies hématologiques en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - Plan Cancer 2014-2019).

Au regard des données disponibles, et des effectifs de la population touchée, il n'est pas attendu d'impact populationnel en termes de morbi-mortalité pour la spécialité BUSILVEX.

La spécialité BUSILVEX ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité BUSILVEX dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BUSILVEX, administré à la suite de fludarabine (FB), est important dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC).

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans les deux protocoles d'utilisation de BUSILVEX comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte, et compte tenu :

- des nouvelles données disponibles, essentiellement rétrospectives et de leur faible niveau de preuve,
- de l'absence de données comparatives, méthodologiquement recevables, versus les protocoles de conditionnement actuellement utilisés,
- de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'exclusion de la forme orale de busulfan depuis une dizaine d'années,

la Commission considère que BUSILVEX (busulfan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres protocoles de conditionnement disponibles (cf. chapitre 6 du présent avis).

Dans le protocole d'utilisation de BUSILVEX comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent, et compte tenu :

- des nouvelles données disponibles, reposant essentiellement sur une étude rétrospective de faible niveau de preuve comparative versus l'irradiation corporelle totale,
- de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'exclusion de la forme orale de busulfan depuis une dizaine d'années,
- et du besoin thérapeutique dans cette population,

la Commission considère que BUSILVEX (busulfan) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'irradiation corporelle totale (ICT).

011.3 Population cible

11.3.1 Dans le conditionnement à la greffe de CSH

La population cible des adultes, adolescents enfants ou nourrissons recevant un conditionnement en vue d'une greffe de CSH n'est pas remise en cause.

11.3.2 Dans le conditionnement d'intensité réduite

D'après les données publiées par l'Agence de Biomédecine, en 2014, 4 915 patients ont reçu une ou plusieurs injections de CSH :

- 3 007 patients autogreffés dont 122 enfants
- et 1 908 patients allogreffés dont 239 enfants.

D'après les données EBMT 2012, 60% des patients adultes allogreffés recevraient un conditionnement à intensité réduite préalable et aucun patient autogreffés ne recevrait ce type de conditionnement.

Ainsi, la population de patients adultes recevant un traitement par conditionnement à intensité réduite serait de 1 000 patients.

Estimation :

Environ 1 000 patients adultes seraient éligibles à un traitement de conditionnement d'intensité réduite chaque année.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de BUSILVEX dans les indications suivantes :

- 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BUSILVEX, administré à la suite de fludarabine (FB), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC).

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de BUSILVEX.