

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

BUSILVEX (busulfan)

En traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques :

- Pas d'avantage clinique démontré chez l'adulte par rapport aux autres protocoles de conditionnement disponibles.
- Progrès thérapeutique mineur chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent par rapport à l'irradiation corporelle totale.

L'essentiel

- ▶ BUSILVEX a l'AMM dans 3 indications de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) :
 - BUSILVEX suivi par du cyclophosphamide chez l'adulte,
 - BUSILVEX suivi par du cyclophosphamide ou du melphalan chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent,
 - BUSILVEX administré à la suite de fludarabine chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC).
- ▶ Les nouvelles données confirment que les protocoles à base de busulfan IV constituent une stratégie thérapeutique efficace dans le traitement de conditionnement myéloablatif du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent et de l'adulte ainsi que dans le conditionnement à intensité réduite de l'adulte.
- ▶ Les protocoles de conditionnement préalable à une greffe de CSH à base de busulfan IV sont des traitements de 1^{ère} intention.

Stratégie thérapeutique

- 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. Il 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. 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). Chez l'enfant, l'association cyclophosphamide-busulfan est privilégiée car elle permettrait de diminuer les séquelles endocriniennes liées à l'irradiation corporelle totale (ICT).
- 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 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Les protocoles de conditionnement préalable à une greffe de CSH à base de busulfan IV sont des traitements de 1^{ère} intention chez le nouveau-né, l'enfant, l'adolescent, l'adulte et dans le conditionnement à intensité réduite de l'adulte.

Données cliniques

BUSILVEX + cyclophosphamide dans le conditionnement myéloablatif de l'adulte

- 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. Dans une étude (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 busulfan + cyclophosphamide (Bu+Cy) par rapport au groupe cyclophosphamide + irradiation corporelle totale (Cy+ICT) (58% versus 43% ; RR=0,68; IC_{95%} [0,52-0,88] ; p=0,0084). Dans une autre étude (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%).

BUSILVEX + cyclophosphamide ou melphalan dans le conditionnement myéloablatif du nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.

- Les nouvelles données reposent sur les résultats de 2 études :
 - Une étude rétrospective, réalisée chez 226 enfants ayant une leucémie aigue myéloblastique a montré que le pourcentage de survie globale à 5 et 10 ans a été 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.
 - Une étude non comparative 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.

BUSILVEX + fludarabine dans le conditionnement à intensité réduite de l'adulte

Les données d'efficacité reposent sur un usage bien établi.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par BUSILVEX est important dans ses 3 indications.
- Dans les deux protocoles d'utilisation de BUSILVEX comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte, BUSILVEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport aux autres protocoles de conditionnement préalable à une greffe de CSH disponibles 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.
- 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, BUSILVEX apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) par rapport à l'ICT 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
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 29 juin 2016 (CT15040 et CT-14429) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »