

Evaluation des commentaires et de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments

Questions de la Commission :

Quelles sont les modalités pratique du contrôle plasmatique du busulfan oral telles qu'effectuées en France avant l'introduction du busulfan iv ?

La fenêtre thérapeutique de concentrations plasmatiques du busulfan se situe entre 900 et 1500µM.min. , 1500 étant le seuil supérieur d'exposition au-delà duquel le risque de développer une maladie veino-occlusive hépatique est fortement accru, 900 étant le seuil inférieur au-dessous duquel l'efficacité myélosuppressive du traitement est insuffisante. Compte-tenu de ces éléments, la pratique médicale courante devrait consister à adapter individuellement la posologie des patients afin d'amener leurs concentrations plasmatiques dans la fenêtre thérapeutique, malgré la variabilité inter et intra-individuelle inhérente au busulfan oral.

La situation idéale voudrait que cette fenêtre thérapeutique de concentrations soit atteinte dès la première administration et soit maintenue tout au long du traitement (16 doses réparties en une administration toutes les 6 heures durant 4 jours). Dans la majorité des cas, les mesures pharmacocinétiques des concentrations de busulfan n'autorisent l'adaptation qu'à la dose 5 (début du traitement +24 h), voire à la dose 9 ou 13 (début du traitement +48 h ou +72 h). De 25 à 50-75 % de la durée du traitement peut ainsi se dérouler avec des niveaux de concentrations sub-thérapeutiques ou toxiques. De surcroît, la variabilité intra-individuelle de la forme orale ne peut garantir que l'adaptation posologique réalisée en début de traitement se maintienne au bon niveau de concentration sur l'ensemble des 16 doses.

La biodisponibilité de la forme orale peut être influencée par de multiples facteurs tels que l'alimentation, l'hémodynamie du patient (*position debout/couché, anxiété, etc.*), les traitements associés, l'évolution de la pathologie et éventuellement le rythme nyctéméral selon la littérature scientifique.

En pratique, très peu de centres adaptent les doses de busulfan oral car très peu d'équipes en Europe peuvent mesurer la concentration plasmatique. Il en résulte une importante incertitude d'exposition, chaque fois que le busulfan oral est utilisé avec des conséquences cliniques pouvant être majeures.

Les modalités pratiques du contrôle plasmatique du busulfan oral telles qu'effectuées en France avant l'introduction de Busilvex sont les suivantes. Très peu de centres sont équipés pour faire de la TDM, cette technique avait été développée avant la commercialisation du Busilvex par quelques centres de Pédiatrie : 3 / 27. Ces 3 centres ont depuis largement réduit leur pratique des dosages.

La TDM pouvait présenter un intérêt dans la population pédiatrique générale à l'ère du busulfan oral. Depuis la commercialisation du Busilvex ses indications sont maintenant limitées à des populations très particulières du fait par exemple de traitements antérieurs ou de pathologies sous-jacentes identifiées comme pouvant modifier le métabolisme du busulfan. Chez les adultes, historiquement aucun service n'avait recours à la TDM avec le busulfan oral.

En Pédiatrie, les 3 centres recensés sont :

Le CHU de Strasbourg : la TDM est utilisée non pour un ajustement de doses mais en tant que recueil de données (idem oral et I.V)

L'Institut Gustave Roussy à Villejuif (IGR) et les Hospices Civils de Lyon utilisent la TDM pour du dosage pour leur centre mais peuvent aussi proposer ce service à d'autres centres demandeurs. Depuis l'arrivée de Busilvex, les demandes de TDM ont fortement diminué et l'IGR reçoit uniquement des demandes de deux centres parisiens pour des patients très particuliers (maladies génétiques) en provenance de l'Hôpital Necker et de

l'Hôpital Robert Debré. Quant aux Hospices Civils de Lyon qui recevaient des prélèvements de Nancy lorsque le busulfan oral était utilisé, cette demande a fortement chuté depuis la mise à disposition de Busilvex en pédiatrie en février 2007.

Les méthodes de dosage utilisées sont :

- A l'IGR (Pr G.Vassal et Dr A.Paci), la Chromatographie en Phase Gazeuse avec Spectrographie de Masse (GCMS)
Aux Hospices Civils de Lyon (Dr N. Bleyzac), la Chromatographie Liquide sans Spectrographie de Masse (HPLC).

Autres commentaires du demandeur :

- Le demandeur s'étonne du fait que les résultats des études chez l'adulte soient présentés.

Commentaires de la CRM : Il s'agit d'une extension d'indication obtenue initialement chez l'adulte. Dans ce cas, les recommandations de l'EMA sont que l'information appropriée peut être fournie sur base d'études pharmacocinétiques de même que des données de sécurité, comprenant des patients de toutes les catégories d'âge, pour autant qu'elles permettent de sélectionner la dose pédiatrique qui donne des taux sanguins similaires à ceux observés chez l'adulte. Vu qu'il s'agit d'une indication orpheline, que l'indication a été initialement obtenue chez l'adulte, et que les données cliniques sont limitées, les résultats des études réalisées chez l'adulte sont des informations pertinentes dans le cadre de l'évaluation de ce rapport.

- Le demandeur souhaite que soit rappelé au niveau du paragraphe 'pertinence du choix des posologies utilisées' que le Busilvex a fait l'objet d'un développement clinique spécifique à la demande de l'EMA.

Commentaires de la CRM : le développement spécifique est spécifié dans le paragraphe 'analyse critique (nature, type, qualité) des études sur lesquelles l'efficacité est basée'. Le fait que ce développement a été réalisé à la demande de l'EMA sera rajouté.

- Le demandeur souhaite que la phrase : « aucune randomisation, ni stratification n'a été prévue dans l'étude » soit retirée.

Commentaires de la CRM : Il s'agit d'une remarque importante qui a également été faite dans l'EPAR.

- Le demandeur souhaite que les critères secondaires d'efficacité et de tolérance soient mentionnés clairement dans le rapport.

Commentaires de la CRM : Les critères secondaires d'efficacité et de tolérance ne sont habituellement pas discutés en détail dans le rapport J60. Nous rappelons que les critères d'évaluation (voir ci-dessous) de cette étude sont particulièrement nombreux, qu'il s'agit d'une étude de phase II de pharmacocinétique et que les recommandations de l'EMA (voir plus haut) concernent des données de sécurité. Celles-ci sont reprises dans le paragraphe 'effets indésirables de la spécialité'.

- **Objectif primaire** : évaluer un nouveau dosage de busulfan iv dans le but d'augmenter le pourcentage de patients pédiatriques présentant une exposition (AUC) plasmatique dans les limites considérées comme « fenêtre thérapeutique »
- **Objectif secondaire** :
 - Autres objectifs pharmacocinétiques :
 - o Confirmer la cohérence du modèle pharmacocinétique et tester le nouvel impact de covariants sur la clearance du busulfan
 - o Valider une stratégie d'échantillons limités
 - o Explorer la relation entre l'AUC et les paramètres de sécurité/efficacité
 - Objectifs cliniques :
 - o Déterminer le profil de sécurité d'une nouvelle dose de busulfan iv lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec le cyclophosphamide ou le melphalan
 - o Définir si ces doses sont myéloablatives et si elles soutiennent le reprise de greffe dans cette population
 - o Déterminer le temps médian de reprise de greffe
 - o Collecter des données concernant le relapse-free survival (RFS), disease-free survival (DFS) et overall survival (OS)
- Le demandeur souhaite que l'on rajoute dans le paragraphe confort d'utilisation que le Busilvex permet d'éviter les prélèvements sanguins pour le contrôle par TDM des dosages plasmatiques pour ajustement de dose.

Commentaires de la CRM : Comme mentionné dans le paragraphe impact budgétaire, il faut savoir qu'en Belgique le contrôle de l'exposition plasmatique n'est pas fait de manière systématique pour les patients recevant du busulfan oral tout comme c'était le cas en France comme le demandeur le stipule dans sa réponse à la question de la Commission.

- Le demandeur souhaite que soit retirée la phrase « le conditionnement n'est pas adapté pour les enfants et les nourrissons »

Commentaires de la CRM : Vu le petit nombre de patients concernés, la Commission comprend que la mise sur le marché d'un plus petit conditionnement est difficile et retire dès lors cette phrase du rapport.

- Le demandeur souhaite que les conclusions générales soient adaptées.

Commentaires de la CRM : Les conclusions du rapport sont un résumé neutre et objectif des différents paragraphes détaillés dans le rapport. Le rapport J60 est modifié sur deux points : rajout de la mention que l'indication a été développée à la demande de l'EMA et retrait de la mention que le conditionnement est inadéquat. Ces éléments ne modifient pas les conclusions du rapport.

- Le demandeur est étonné que seuls l'EPAR et la notice scientifique aient été retenus pour l'évaluation de la demande.

Commentaires de la CRM : Les rapports d'études qui sont mentionnés dans le rapport J60 ainsi que les références utilisées pour la présentation de la pathologie, de l'épidémiologie et des modalités thérapeutiques doivent être rajoutées aux références.