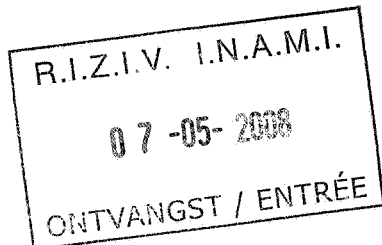




Pierre Fabre
Médicament

064635

WF



Bruxelles, le 7 mai 2008

Institut National d'Assurance Maladie Invalidité
SERVICE DES SOINS DE SANTE
Secrétariat du Remboursement des Médicaments
Avenue de Tervuren 211
1 150 BRUXELLES

A l'attention de Mr F. ARICKX

Copie : Mme C. ADRIAENS

Concerne : Demande d'admission au remboursement de BUSILVEX® 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion intraveineuse, 8 flacons de 10 ml
Commentaires concernant le rapport d'évaluation de la CRM reçu le 18 avril 2008

Madame, Monsieur,

Suite à la réception en date du 18 avril 2008 du rapport d'évaluation J60 émis par la Commission de Remboursement du Médicament, nous vous adressons ci-joint la réponse à la question de la Commission ainsi que nos commentaires concernant le rapport d'évaluation.

A - QUESTIONS DE LA COMMISSION

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

Le busulfan sous forme orale est désormais bien connu sur le plan de la pharmacocinétique, de la toxicité ainsi que de l'efficacité. Toutes les études ont permis d'établir que le succès de la greffe est étroitement corrélé au ciblage précis d'une fenêtre thérapeutique, difficile à atteindre avec la forme orale en raison des variabilités intra et inter-individuelles, même en utilisant la TDM (Therapeutic Drug Monitoring) et l'adaptation de dose.

Le développement d'une forme injectable s'est longtemps heurté à des difficultés d'ordre pharmaceutique et plus particulièrement de stabilité de la solution.

La mise au point d'une forme injectable ne doit pas, dans le cas du busulfan, être considérée comme une simple nouvelle forme pharmaceutique. Elle permet d'apporter une amélioration du service médical rendu en termes de pharmacocinétique améliorant ainsi l'efficacité, la tolérance et le confort du malade. Par ailleurs, elle représente un intérêt de Santé Publique significatif dans la mesure où elle permet d'éviter d'exposer le personnel hospitalier aux risques de manipulations des cytotoxiques.

De multiples travaux de relation pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) avec le busulfan oral ont été publiés durant les quinze dernières années par plusieurs grands centres internationaux de greffe de moelle [Réf.1,2,3]. L'ensemble de ces travaux a permis d'établir une fenêtre thérapeutique de concentrations

spri PIERRE FABRE MEDICAMENT BENELUX bvba

Paepsem Business Park • Paepsemstraat 8a Boulevard Paepsem • BRUSSEL 1070 BRUXELLES • Tel. 32(0)2 556 49 90 - Fax 32(0)2 522 78 98
TVA / BTW BE 468.309.862 • R.C.B. / H.R.B. 665.934 • ING BE: 310-1468800-15 - IBAN: BE83 3101 4688 0015 - ING NL: 0209954787 - IBAN: NL9588BRU0209954787

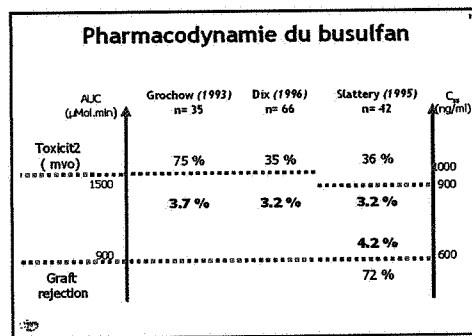


Pierre Fabre
Médicament

plasmatiques du busulfan. Un seuil supérieur d'exposition plasmatique (AUC) de 1500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ a été établi au-delà duquel les risques de développer une maladie veino-occlusive hépatique (MVO) est fortement accru. L'évolution de cet effet indésirable grave est très souvent fatale.

A l'inverse, un seuil inférieur (900 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$) des concentrations plasmatiques de busulfan a été défini au-dessous duquel l'efficacité myélosuppressive du traitement est insuffisante, hypothéquant la prise de greffe chez ces patients.

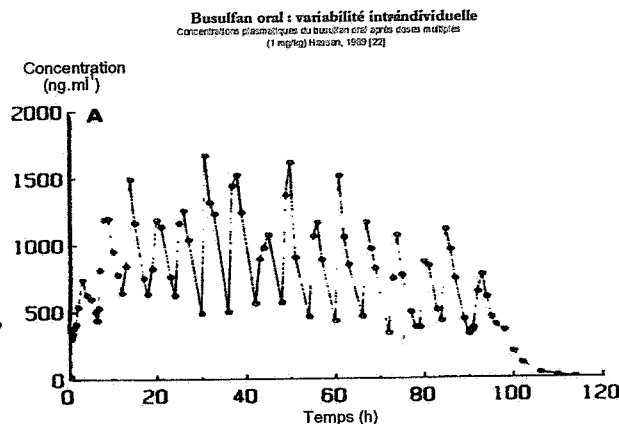
Etudes définissant la fenêtre thérapeutique du busulfan [Réf. 1, 2, 3].



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 [Réf.4, 5] (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, illustrée sur la figure ci-dessous, 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 [Réf.6].

Busulfan oral : variabilité intra-individuelle



spri PIERRE FABRE MÉDICAMENT BENELUX bvba

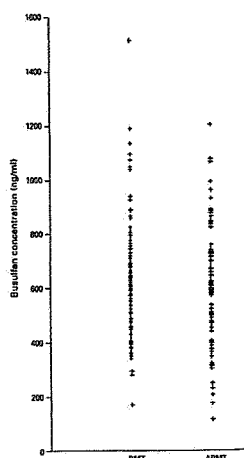


Pierre Fabre
Médicament

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.

Tout ceci explique qu'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.

Busulfan oral : variabilité inter-individuelle de l'exposition systémique



Ljungman P., Hassan M., et al. BMT 1997

- 173 patients (auto et allogreffes)
- Schéma BuCy2

Concentration de busulfan oral

- Moyenne à l'équilibre : 593 /ml
- Variation : 111 à 1512 ng/ml

Allogéniques Autologues

De ce fait, certaines équipes ont eu tendance à moins utiliser le busulfan ou à l'utiliser à des doses moindres et donc potentiellement moins efficaces.

Le bénéfice de BUSILVEX® est d'assurer une biodisponibilité complète de la dose depuis la première dose administrée jusqu'à la dernière.

BUSILVEX® se distingue ainsi du busulfan oral par une plus grande simplicité d'utilisation (*posologie fixe sans TDM*) et par un meilleur ciblage de la fenêtre thérapeutique équivalente à celle de la forme orale avec TDM, et ceci dès la première dose de BUSILVEX® et sans « Therapeutic Drug Monitoring ». Le patient s'affranchit par conséquent des prélèvements sanguins répétitifs et indispensables avec la forme orale pour obtenir des résultats équivalents à BUSILVEX®. Cette suppression de la TDM est d'autant plus importante à considérer en pédiatrie où il existe une plus grande variabilité intra et inter-individuelle de l'exposition plasmatique au busulfan que chez l'adulte. Ceci s'explique par le fait qu'en plus des facteurs de variabilité du busulfan identifiés chez l'adulte (variabilité d'absorption, vomissements, premier passage hépatique) se rajoute un facteur spécifique à l'enfant : la variation de la clairance du busulfan, résultante de l'immaturité hépatique. Pour compenser cette variabilité, un suivi des concentrations et une adaptation individuelle des posologies du busulfan s'imposent donc en pédiatrie.

A présent, la corrélation entre l'exposition plasmatique du busulfan et la clinique qui s'exprime en termes d'efficacité, *par la prise de greffe* [Réf.2, 7, 8] et *par la prévention des rechutes* et en termes de toxicité sévère

spri PIERRE FABRE MÉDICAMENT BENELUX bvba



Pierre Fabre
Médicament

notamment par la maladie veino-occlusive hépatique (MVO) [Réf.9], est très étroitement liée à l'utilisation du busulfan à haute dose.

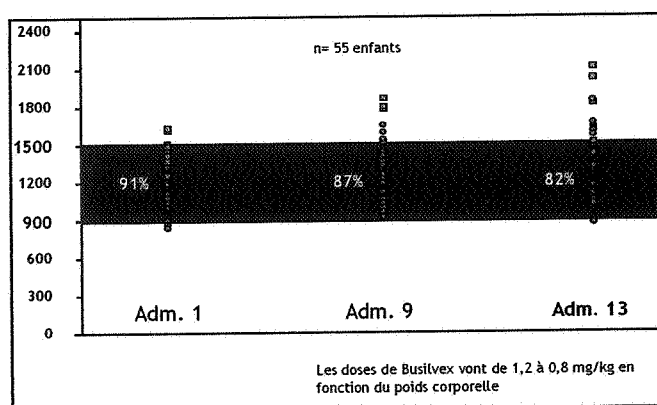
Les études de pharmacocinétique/pharmacodynamie ont démontré que l'absence d'un ciblage immédiat et reproductible de la fenêtre thérapeutique (c'est à dire la zone d'exposition plasmatique idéale en deçà de laquelle la greffe risque d'être rejetée et au-delà de laquelle la toxicité est majeure) expose les patients aux risques de toxicité sévère (MVO et mortalité associée) et aux risques de rejet de greffe.

Aussi, de nombreux travaux ont essayé de définir la fenêtre thérapeutique et la dose à utiliser chez l'enfant [Réf.10]. Plusieurs hypothèses ont été basées soit sur des notions d'âge (enfant de plus ou moins 4 ans : le plus utilisé en pratique) soit sur des notions de surface corporelle chez le petit enfant (< 30 kg). **Cependant, toutes ces études ont conclu à l'amélioration de l'exposition plasmatique en adaptant les doses mais sans toutefois faire disparaître les variabilités inter et intra-individuelles.** C'est ainsi qu'a été suggérée l'utilisation du contrôle plasmatique et du réajustement de dose (monitoring thérapeutique ou therapeutic drug monitoring =TDM), méthode lourde à mettre en place en pédiatrie pour la forme orale de busulfan.

L'originalité de BUSILVEX® chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent, est par conséquent de proposer une formulation injectable de busulfan qui permet à la fois :

- une administration précise et sûre de la dose calculée en supprimant les contrôles des taux plasmatiques par TDM ;
- une réduction de la variabilité inter- et intra-individuelle des taux sanguins en administrant 100 % de la dose bio-disponible à chaque patient lors de chaque administration ;
- une adaptation précise de la dose de busulfan chez les enfants d'âge ou de poids très différents afin d'augmenter les chances de succès de prise de greffe et de réduire les risques de toxicité.

Les résultats de l'étude européenne F60002IN 101 G0 dont le ciblage de la fenêtre thérapeutique a été défini comme critère principal de l'étude, ont montré que le ciblage a été obtenu chez la majorité des enfants avec 91 % des cas à la dose 1, 87% des cas à la dose 9 et 82% des cas à la dose 13, soit une moyenne de 87 % des enfants sur la durée de traitement.



L'administration de BUSILVEX® en fonction du poids permet de contourner l'inconvénient majeur lié à l'administration en fonction de l'âge (les variabilités inter- et intra-individuelles des concentrations plasmatiques de busulfan, étant considérablement diminuées) et permet ainsi d'atteindre une exposition

spri PIERRE FABRE MÉDICAMENT BENELUX bvba

Paepsem Business Park • Paepsemilaan 8a Boulevard Paepsem • BRUSSEL 1070 BRUXELLES • Tel. 32(0)2 556 49 90 - Fax 32(0)2 522 78 98
TVA / BTW BE 468.309.862 • R.C.B. / H.R.B. 665.934 • ING BE: 310-1468800-15 - IBAN: BE83 3101 4688 0015 - ING NL: 0209954787 - IBAN: NL95BBRU0209954787



Pierre Fabre Médicament

optimale au busulfan durant la totalité de la période de traitement et pour tous les groupes de poids, sans recours au contrôle des concentrations plasmatiques par TDM et sans ajustement de dose.

A présent, les modalités pratiques du contrôle plasmatique du busulfan oral telles qu'effectuées en France avant l'introduction de BUSILVEX[®] sont les suivantes.

En France, 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. Le passage au BUSILVEX[®] a permis une telle amélioration de la tolérance des chimiothérapies de conditionnement (*particulièrement par baisse de l'incidence des VOD et de la mortalité associée constatée par les cliniciens*) que 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).

En France, lors de la demande de remboursement de BUSILVEX[®] en pédiatrie, la Commission de la Transparence du 14 février 2007 a reconnu que la forme orale de busulfan actuellement disponible ne permettait pas d'adapter de façon précise la posologie chez l'enfant notamment en raison de variabilités inter-individuelles et intra-individuelles conduisant à des sous-dosages ou surdosages par rapport à la forme injectable de BUSILVEX[®] qui est une présentation adaptée à l'enfant et au nouveau-né et qui permet le ciblage de la fenêtre thérapeutique. Une Amélioration du Service Médical Rendu importante (**ASMR II**) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la forme orale comme traitement de conditionnement en pédiatrie a été par conséquent octroyée à BUSILVEX[®] [Réf.36 du dossier].



Pierre Fabre
Médicament

B – COMMENTAIRES SUR LE RAPPORT D'EVALUATION J60

3.3 Evaluation de la valeur thérapeutique et de l'intérêt de la spécialité – page 9

Nous nous étonnons que soient repris dans ce paragraphe les résultats des études chez l'adulte (OMC-BUS 3 et OMC-BUS 4) présentées dans les deux précédentes demandes de remboursement qui ont abouti malheureusement pour les patients adultes à un refus (dossiers 1095 et 1451).

C'est pourquoi, nous souhaitons que ce paragraphe soit rédigé non pas en fonction des résultats des études chez l'adulte qui ne font pas l'objet de notre demande de remboursement mais en fonction de l'intérêt démontré de BUSILVEX® en pédiatrie sur la base du dossier déposé le 4 février 2008 et notamment les études OMC-BUS 5 et F 60002 IN 101 G0.

En effet, suite à l'obtention de l'extension d'indication en pédiatrie le 27 octobre 2005 et compte – tenu des **inconvenients de la forme orale de busulfan inadaptée à la pédiatrie et de l'utilisation limitée de l'ICT du fait de ses toxicités**, nous avons décidé de demander le remboursement de BUSILVEX® uniquement dans cette extension d'indication pédiatrique.

Chez l'enfant, l'utilisation du busulfan est une pratique courante comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH par chimiothérapie à haute dose en association soit avec le **cyclophosphamide (BuCy4)** avant **allogreffe** soit avec le **melphalan (BuMel)** avant **autogreffe**. Cette utilisation résulte des nombreux essais ayant démontré l'intérêt de ces associations de chimiothérapie à haute dose comme une alternative à l'irradiation corporelle totale et aux toxicités liées à son utilisation chez les enfants (*notamment les troubles de la croissance osseuse, atteintes endocriniennes, cataractes et risques de second cancer*).

L'originalité de BUSILVEX® est donc de proposer une formulation injectable de busulfan permettant à la fois de réduire les inconvenients du busulfan oral et de tenir compte chez l'enfant des toxicités de l'irradiation corporelle totale.

La forme intraveineuse de BUSILVEX® est parfaitement adaptée à une utilisation à haute dose et répétée pendant 16 administrations consécutives chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent et constitue par conséquent la meilleure option possible comme traitement de conditionnement par chimiothérapie préalable à une greffe de CSH.

Le travail original effectué au travers de l'étude de pharmacocinétique ayant servi d'étude pivotale pour l'enregistrement de l'extension d'indication pédiatrique, a permis de définir avec BUSILVEX® des posologies dépendantes du poids, nouveau paramètre mieux adapté pour compenser les variations de la clairance du busulfan chez l'enfant.

Par conséquent, BUSILVEX® permet d'adapter les doses en fonction de cinq groupes de poids et d'obtenir ainsi de meilleurs résultats cliniques tant en termes d'efficacité (**prise de greffe**) que de tolérance (**réduction des toxicités**), chez les enfants de tout âge atteints de pathologies lourdes et graves nécessitant une greffe de CSH.

Les résultats des essais pharmacocinétiques et cliniques ont permis de montrer que BUSILVEX® présentait de nombreux avantages :

Avantages de BUSILVEX® en termes de pharmacocinétique :

spri PIERRE FABRE MEDICAMENT BENELUX bvba



Pierre Fabre Médicament

- Une exposition plasmatique optimale sur près de 80% des patients traités durant toute la durée du conditionnement ;
- Une exposition plasmatique optimale dès la première injection dans 91 % des cas ;
- Une diminution significative des variabilités inter- et intra – individuelles ;
- Une compensation des variations de la clairance en adaptant les doses par groupes de poids permettant la même exposition plasmatique quelque soit ces groupes de poids ;
- Une dose fixe pendant toute la période du traitement sans recours au contrôle par TDM des dosages plasmatiques et aux ajustements posologiques ;

Avantages de BUSILVEX® en termes d'efficacité et de tolérance :

- Une prise de greffe pour 100 % des enfants traités quelles que soient leurs pathologies, le type de greffes, l'association proposée (*melphalan* ou *cyclophosphamide*) et la dose reçue ;
- Une survie sans récurrence estimée à 2 ans de **52%** pour l'**autogreffe** et de **77%** pour l'**allogreffe** ;
- Une survie globale estimée à 2 ans de **77%** pour les enfants traités par **autogreffe** et de **79%** pour les enfants traités par **allogreffe** ;
- Aucune mortalité associée au traitement (TRM = 0%) dans l'**allogreffe** (avec cyclophosphamide) et dans l'**autogreffe** (avec melphalan), en post greffe immédiat (< 100 jours) ou à 1 an ;
- Un mode d'administration mieux toléré que la forme orale ;
- Une tolérance générale très satisfaisante, au moins comparable à celle généralement constatée avec le busulfan oral ;
- Une incidence de la maladie veino-occlusive particulièrement **faible de 7%** dans l'**allogreffe** et de **15%** dans l'**autogreffe**, dont aucun cas de MVO fatal ;
- Aucune toxicité particulière liée à l'utilisation de la forme intra veineuse ;
- Aucune toxicité particulière liée à l'utilisation des solvants de la formulation en particulier du DMA.

De plus par rapport au busulfan oral, selon la Revue Prescrire, la **voie d'administration** et le nouveau schéma de dose « poids-dépendant » de BUSILVEX® sont **mieux adaptés** au traitement de conditionnement avant greffe à la cible pédiatrique et **plus sécurisés** en termes de manipulation pour le personnel hospitalier lors du re-conditionnement des comprimés de MYLERAN® ou de poudre de busulfan-base en préparations magistrales sous formes de sirop, de compte ou sonde gastrique, notamment chez les très jeunes enfants [Réf.78 du dossier].

Grâce à son nouveau schéma de dose « poids-dépendant » et à sa voie d'administration particulièrement adaptés à la cible pédiatrique, BUSILVEX® est un **médicament de première intention** comme traitement de conditionnement dans de nombreuses greffes à chaque fois que le busulfan est indiqué, soit 63% des conditionnements par chimiothérapie avant allogreffes chez l'enfant et 33% des conditionnements par chimiothérapie avant autogreffes chez l'enfant. Par conséquent, MYLERAN® n'a plus de place dans la



Pierre Fabre
Médicament

stratégie thérapeutique des traitements de conditionnement par chimiothérapie avant greffes chez les nouveau-nés, enfants et adolescents, en raison de ses grandes variabilités d'exposition plasmatique liées à la forme orale et de l'absence de dosage adapté à la cible pédiatrique mais surtout en raison du fait qu'il ne dispose pas en Belgique, que ce soit chez l'adulte ou l'enfant, de l'indication « traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques ».

3.3.1.1 - Efficacité

- pertinence du choix des posologies utilisées – page 10

Nous souhaiterions que soit rappelé au niveau de ce paragraphe que BUSILVEX[®] a fait l'objet, à la demande de l'EMA, d'un **développement clinique spécifique** dans le but de déterminer avec précision les doses de busulfan injectable applicables en pédiatrie en tenant compte de certains paramètres comme :

- la variabilité connue du busulfan chez l'enfant, plus grande que celle décrite chez l'adulte ;
- la difficulté de relier cette variabilité à un facteur qui permettrait d'ajuster les doses en conséquence ;
- la difficulté d'ajuster les doses en utilisant des techniques de dosage plasmatique difficiles à mettre en place et à interpréter dans le temps très court d'un traitement de conditionnement ;
- la difficulté d'administration de tels traitements notamment chez les jeunes enfants.

Nous vous proposons par conséquent de rajouter après la phrase « Les résultats démontrent que les posologies proposées dans la notice scientifique.....dans l'étude F6002 IN 101 G0.» le paragraphe suivant :

« Grâce au développement clinique spécifique de BUSILVEX[®] en pédiatrie réalisé à la demande de l'EMA, qui a abouti à un nouveau schéma de dose « poids – dépendant » en fonction de 5 tranches de poids, les résultats pharmacocinétiques de l'étude pivotale associés aux résultats cliniques ont définitivement répondu à la question de la dose mais surtout de l'adaptation de la dose afin de compenser les variations de clairance du busulfan chez l'enfant. Ce nouveau schéma de dose « poids – dépendant » permet de traiter idéalement tous les enfants et de leur garantir les meilleures chances de succès de leur greffe tant sur un plan de l'efficacité que sur un plan de la tolérance. »

- population étudiée et population cible

« Aucune randomisation, ni stratification n'a été prévue dans l'étude ».

Nous souhaitons que cette phrase soit supprimée du rapport d'évaluation. En effet sur un plan éthique, il n'est pas possible de conduire des études versus placebo pour des pathologies mettant en jeu le pronostic vital de patients et notamment des enfants. De plus, dans la mesure où le développement pédiatrique de BUSILVEX[®] a permis de démontrer que le **poids** était le meilleur critère d'adaptation de doses, que la forme IV adaptée selon un nouveau schéma permettait d'atteindre l'exposition plasmatique théorique idéale pour plus de 80% des enfants et qu'enfin cette nouvelle forme conduisait à des résultats cliniques au moins équivalents à ceux obtenus avec le busulfan oral, il n'apparaissait pas éthique de randomiser ce nouveau schéma de BUSILVEX[®] à un schéma avec du busulfan oral.



Pierre Fabre
Médicament

- résultats des principales études (EPAR) – page 11

Etude F60002 IN 101 G0 : étude pivotale réalisée chez 55 patients

Nous souhaiterions que les résultats des critères secondaires d'efficacité et de tolérance soient clairement stipulés dans ce rapport.

En termes d'efficacité :

En effet, les résultats obtenus dans l'étude F60002 IN 101 G0 permettent de confirmer que le ciblage de la fenêtre thérapeutique avec le nouveau schéma de dose de BUSILVEX[®] permet un taux élevé de prise de greffe sans augmentation de la mortalité associée au traitement, que ce soit chez les patients autogreffés comme chez les patients allogreffés.

L'étude pivotale a donc permis de mettre en évidence les avantages suivants en termes d'efficacité de BUSILVEX[®] :

- Une prise de greffe pour 100 % des enfants traités quelles que soient leurs pathologies, le type de greffes, l'association proposée (*melphalan* ou *cyclophosphamide*) et la dose reçue ;
- Une survie sans récurrence estimée à 2 ans de **52%** pour l'**autogreffe** et de **77%** pour l'**allogreffe** ;
- Une survie globale estimée à 2 ans de **77%** pour les enfants traités par **autogreffe** et de **79%** pour les enfants traités par **allogreffe** ;
- Aucune mortalité associée au traitement (TRM = 0%) dans l'**allogreffe** (avec cyclophosphamide) et dans l'**autogreffe** (avec melphalan), en post greffe immédiat (< 100 jours) ou à 1 an.

Par conséquent, nous souhaiterions apporter quelques précisions dans la rédaction du 1^{er} paragraphe et surtout que le tableau ci - dessous résumant les résultats d'efficacité détaillés dans le dossier déposé soit rajouté dans le rapport d'évaluation entre le 1^{er} et 2^{ème} paragraphe.

Concernant la phrase « La mortalité liée à la transplantation au jour +100 est de zéro », cette dernière est incomplète. Nous souhaitons par conséquent que cette phrase soit reprise exactement comme elle est rédigée dans l'EPAR à savoir :

« La mortalité liée à la transplantation au jour +100 est de zéro à la fois dans les greffes autologues et allogéniques, ceci est conforme à la très bonne tolérance revendiquée de BUSILVEX[®] dans la population pédiatrique ».



Pierre Fabre
Médicament

	Autogreffes n = 27	Allogreffes n = 28
Mortalité associée au traitement à J+100	0	0
Suivi médian	16,9 mois [5,4 – 26,5]	13,5 mois [3,4 – 23,5]
Rechute	5	3
Progression	6	0
Décès par progression de la maladie	5	3
Survie sans récurrence estimée à 2 ans [test de Kaplan-Meier]	52% +/- 6%	77% +/- 6%
Survie globale estimée à 2 ans [test de Kaplan-Meier]	77%	79%

En termes de tolérance :

Concernant le 3^{ème} paragraphe sur la tolérance de BUSILVEX[®], et particulièrement la phrase « la majorité des patients ont présenté une élévation des enzymes hépatiques durant le traitement avec BUSILVEX[®], mais l'incidence de la maladie veino-occlusive est comparable avec le busulfan oral », nous souhaitons apporter les précisions suivantes.

Tout d'abord, nous ne contestons pas la phrase écrite dans l'EPAR mais cette dernière servait à démontrer que l'utilisation du solvant DMA dans la formulation de BUSILVEX[®], n'entraînait pas une augmentation de l'hépatotoxicité malgré une élévation des enzymes hépatiques puisque l'incidence des MVO était comparable avec le busulfan oral.

Cependant nous vous rappelons que l'étude pivotale F60002 IN 101 G0 a permis de montrer sous BUSILVEX[®], une incidence de la maladie veino-occlusive particulièrement faible de 7% dans l'allogreffe et de 15% dans l'autogreffe, dont aucune MVO fatale.

spri PIERRE FABRE MÉDICAMENT BENELUX bvba



Pierre Fabre
Médicament

Ces données de tolérance sont à rapprocher des taux de MVO rapportés dans la littérature avec le busulfan oral chez l'enfant. Dans l'autogreffe [Réf.45 du dossier], le conditionnement à base de oral BuMel utilisé chez 25 patients a généré 44 % de MVO avec 11 décès dont un dû à une MVO (soit 9%). Dans l'allogreffe [Réf.24 du dossier], le conditionnement à base de oral BuCy4 utilisé chez 29 patients (sans ajustement de dose) a généré 24% de MVO sachant que les MVO sont rapportées comme première cause de décès prématurés.

Par ailleurs, chez l'adulte, plusieurs études comparatives ont montré une diminution significative de l'incidence de la maladie veino-occlusive hépatique (MVO) et de sa mortalité associée en faveur de BUSILVEX® [Réf.11,12,13]. Selon les critères d'évaluation des MVO, le taux de MVO a été de 20 % pour la forme orale contre seulement 5% pour la forme injectable ($p = 0,03$) dans une étude mono-centrique rétrospective [Réf.12] et de 20,3% pour la forme orale et 4,6% pour la forme injectable ($p < 0,001$) dans l'étude comparative par analyse appariée multicentrique [Réf.13,14]. De plus, l'incidence des MVO sévères et modérées était moindre dans le groupe de patients traités par BUSILVEX®.

En conséquence compte tenu de ces éléments, nous vous proposons de modifier la phrase « les données récoltées ne montrent pas d'augmentation de la toxicité. » comme suit :

« Les données récoltées ne montrent pas d'augmentation de la toxicité puisque sous BUSILVEX®, l'incidence de la maladie veino-occlusive a été de 7% dans l'allogreffe et de 15% dans l'autogreffe, dont aucune MVO fatale ».

3.3.1.4 - Confort d'utilisation – p 12

En termes de confort d'utilisation et particulièrement dans la phrase, « L'utilisation du BUSILVEX® chez les enfants, présente l'avantage de contourner les problèmes liés à la médication orale : vomissements, tube nasogastrique, compliance », nous souhaiterions rajouter que BUSILVEX® permet d'éviter les prélèvements sanguins pour le contrôle par TDM des dosages plasmatiques pour ajustement de dose.

Nous vous proposons de modifier le libellé de la phrase ainsi :

« L'utilisation du BUSILVEX® chez les enfants, présente l'avantage de contourner les problèmes liés à la médication orale : vomissements, tube nasogastrique, compliance, recours au contrôle des concentrations plasmatiques par TDM pour ajustement de dose. »

A présent, nous souhaitons apporter des précisions sur la phrase : « le conditionnement n'est pas adapté pour les enfants et les nourrissons. »

Le conditionnement par boîtes de 8 flacons a été choisi en adéquation avec le mode d'utilisation du produit en 16 injections, conformément à la notice scientifique que ce soit pour l'adulte, comme pour la pédiatrie. En 2003 lors de l'obtention de l'AMM de BUSILVEX® chez l'adulte, le contenu de chaque flacon a été adapté à la dose nécessaire chez un patient adulte pour une injection, deux boîtes permettant ainsi d'assurer un traitement complet, pour les patients pesant jusqu'à 75 kilogrammes. Sur un plan industriel, du fait que BUSILVEX® est un médicament orphelin et de la faible taille de la population pédiatrique, il n'était pas possible de prévoir deux conditionnements différents pour les populations adulte et pédiatrique.

Pour la pédiatrie, dans les deux schémas BuMel et BuCy4 correspondant à la notice scientifique pédiatrique, BUSILVEX® est administré en perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les 6 heures pendant



Pierre Fabre
Médicament

4 jours consécutifs, soit un total de 16 administrations préalablement au cyclophosphamide et au melphalan et avant la greffe conventionnelle de CSH. Compte – tenu de la stabilité chimique et physique après dilution du produit dans une solution pour perfusion de glucose à 5% ou de chlorure de sodium à 9%, un flacon permet néanmoins de préparer deux administrations. Par conséquent, étant donné les 16 administrations prévues dans la notice scientifique, le conditionnement en boîtes de 8 flacons de BUSILVEX® est parfaitement adapté chez les nourrissons, les enfants et les adolescents sur la base d'une posologie variant en fonction de 5 tranches de poids de 0,8 à 1,2 mg/kg. Il faudra, soit une boîte de 8 flacons pour les enfants dont le poids est inférieur ou égal à 31,6 kg ou compris entre]34 et 37,5 kg] et soit deux boîtes de 8 flacons pour les enfants dont le poids est compris entre]31,6 et 34 kg] ou supérieur à 37,5 kg.

5 - <9 kg	9 – <16 kg	16 – 23 kg	>23 – 31,6 kg	>31,6 – 34 kg	>34 – 37,5 kg	> 37,5 kg
1 boîte	1 boîte	1 boîte	1 boîte	2 boîtes	1 boîte	2 boîtes

Nous pensons par conséquent que la phrase « le conditionnement n'est pas adapté pour les enfants et les nourrissons. » n'a pas lieu d'être dans ce rapport d'autant plus que la facturation se fera par flacon.

4 – Conclusion générale – p 16

- Efficacité/Utilité

Conformément à nos commentaires relatifs aux résultats de l'étude F60002 IN 102 G0, nous souhaitons que la phrase sur le mortalité liée à la transplantation au jour +100 soit libellée comme dans l'EPAR à savoir :

« La mortalité liée à la transplantation au jour +100 est de zéro à la fois dans les greffes autologues et allogéniques, ceci est conforme à la très bonne tolérance revendiquée de BUSILVEX® dans la population pédiatrique ».

- Effets indésirables

Nous réitérons ici nos commentaires concernant l'incidence des MVO sous BUSILVEX® et souhaitons que la dernière phrase soit modifiée ainsi :

« Les données récoltées ne montrent pas d'augmentation de la toxicité puisque sous BUSILVEX®, l'incidence de la maladie veino-occlusive a été de 7% dans l'allogreffe et de 15% dans l'autogreffe, dont aucune MVO fatale ».

- Confort d'utilisation

Conformément à nos commentaires précédents sur le confort d'utilisation, nous souhaitons que l'absence de recours à la TDM avec BUSILVEX® figure clairement dans les avantages du produit comme suit :

« L'utilisation du BUSILVEX® chez les enfants, présente l'avantage de contourner les problèmes liés à la médication orale : vomissements, tube nasogastrique, compliance, recours au contrôle des concentrations plasmatiques par TDM pour ajustement de dose. »

spri PIERRE FABRE MÉDICAMENT BENELUX bvba

Paepsem Business Park • Paepsemilaan 8a Boulevard Paepsem • BRUSSEL 1070 BRUXELLES • Tel. 32(0)2 556 49 90 - Fax 32(0)2 522 78 98
TVA / BTW BE 468.309.862 • R.C.B. / H.R.B. 665.934 • ING BE: 310-1468800-15 - IBAN: BE83 3101 4688 0015 - ING NL: 0209954787 - IBAN: NL95BBRU0209954787



**Pierre Fabre
Médicament**

A présent, nous pensons également que la phrase « le conditionnement n'est pas adapté pour les enfants et les nourrissons. » n'a pas lieu d'être non plus dans la conclusion du rapport d'évaluation, dans la mesure où la facturation se fera par flacon.

5 – Références étayant l'évaluation

Nous sommes à présent étonnés que sur les 78 références déposées sans oublier les rapports des études OMC BUS 5, F60002 IN 101 G0 et F60002 IN M012, seuls la notice scientifique et l'EPAR (Busilvex-H-472-II-04) aient été uniquement retenus pour l'évaluation de notre demande de remboursement..

Nous vous remercions de l'attention que vous voudrez bien accorder à nos commentaires et suggestions et vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de notre considération distinguée.

Frans BOTS
Directeur Général Pierre Fabre Médicament Benelux



Pierre Fabre
Médicament

Références

- Réf. 1 GROCHOW LB**
Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens
Seminars in Oncology 1993; 20(4 suppl 4): 18-25
- Réf.2 SLATTERY JT, SANDERS JE, BUCKNER CD et al**
Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics
Bone Marrow Transplantation 1995; 16: 31-42
- Réf. 3 DIX SP, WINGARD JR, MULLINS RE et al**
Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT
Bone Marrow Transplantation 1996; 17: 225-30
- Réf.4 LJUNGSMANN P, HASSAN M, BÉKASSY AN et al**
High busulfan concentrations are associated with increased transplant-related mortality in allogeneic bone marrow transplantation
Bone Marrow Transplantation 1997; 20: 909-13
- Réf.5 MCCUNE JS, GIBBS JP, SLATTERY JT**
Plasma concentration monitoring of Busulfan
Clin Pharmacokinet 2000; 39 (2): 155-165
- Réf.6 HASSAN M, OBERG G, EHRSSON H et al**
Pharmacokinetic and metabolic studies of high-dose busulphan in adults
Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 525-530
- Réf.7 BOLINGER A.-M., ZANGWILL A.-B., SLATTERY J.-T., et al.**
An evaluation of engraftment, toxicity and busulfan concentration in children receiving bone marrow transplantation for leukemia or genetic disease.
BMT 2000; 25: 925-930.
- Réf. 8 Mc CUNE J.-S., GOOLEY T., GIBBS J.-P., et al.**
Busulfan concentration and graft rejection in paediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.
BMT 2002; 30: 167-173.
- Réf. 9 BLEYZAC N., SOUILLET G., MAGRON P., et al.**
Pharmacokinetics. Improved clinical outcome of paediatric bone marrow recipients using a test dose and Bayesian pharmacokinetic individualization of busulfan dosage regimens.
BMT 2001; 28: 743-751.
- Réf.10 BOLINGER A.-M., ZANGWILL A.-B., SLATTERY J.-T., et al.**
Conditioning regimens - Target dose adjustment of busulfan in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation.
BMT 2001; 28: 1013-1018.
- Réf.11 KAMI M. et al.,**
Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation: retrospective analysis of 137 cases at a single institution.
BMT. 1997, 20: 397-402
- Réf.12 KASHYAP A., WINGARD J., CAGNONI P., et al.**
Intravenous versus oral busulfan as part of busulfan/ cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease (HVOD), HVOD-Related Mortality, and Overall 100-Day Mortality.
BB&MT 2002; 8: 493-500.
- Réf.13 SOBOCINSKI K. et al.**
Matched analysis of IV vs. PO busulfan as a conditioning agent prior to transplantation.
Blood 2004; 104: Abs. 349.
- Réf.14 HOROWITZ M. et al.**
A matched pairs analysis comparing IV versus oral busulfan.
Oral communication EBMT 2005.

spri PIERRE FABRE MÉDICAMENT BENELUX bvba

Paepsem Business Park • Paepsemiaan 8a Boulevard Paepsem • BRUSSEL 1070 BRUXELLES • Tel. 32(0)2 556 49 90 - Fax 32(0)2 522 78 98
TVA / BTW BE 468.309.862 • R.C.B. / H.R.B. 665.934 • ING BE: 310-1468800-15 - IBAN: BE83 3101 4688 0015 - ING NL: 0209954787 - IBAN: NL95BBRU0209954787