

## ► BUSILVEX® - BUSULFAN

Nom commercial	BUSILVEX®
Dénomination commune internationale	<b>BUSULFAN</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PIERRE FABRE
Présentation	6 mg/ml inj. amp. 10 ml
Date de publication	Juillet 2011

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie.

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie

L'utilisation du busulfan IV s'avère dans de nombreuses situations cliniques plus pratique que le busulfan per os (plusieurs centaines de comprimés ou reconditionnement des gélules).

Les références 1 à 6 rapportent l'utilisation des régimes à base de busulfan en association avec soit la fludarabine soit le melphalan dans les situations de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans une étude [1] portant sur 70 patients recevant un régime de conditionnement à base de fludarabine et de busulfan IV, la survie sans maladie à 2 ans est dans le groupe de patient à faible risque, le groupe leucémie aiguë myéloïde avancé et autre de 74%, 26% et 65% respectivement. La survie globale à 2 ans est de 88%, 37% et 71%, respectivement dans ces mêmes groupes.

Dans une étude [2] comparant un régime à base de busulfan IV et de fludarabine à un régime à base de cyclophosphamide et d'une irradiation totale du corps, la survie globale à 2 ans est significativement améliorée pour le bras fludarabine/busulfan ( $p=0.056$ ) ainsi que la mortalité sans rechute ( $p=0.01$ ). Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression et de maladie du greffon contre l'hôte. Enfin, le taux de rechute est significativement supérieur pour le bras fludarabine/busulfan comparativement au bras cyclophosphamide/irradiation ( $p=0.052$ ).

Dans une étude [3] portant sur 112 patients comparant plusieurs régimes de conditionnement, on n'observe pas de différence significative en termes de survie globale à 2 ans entre le régime busulfan/cyclophosphamide et busulfan/fludarabine. La mortalité sans rechute est significativement diminuée ( $p=0.05$ ) pour le régime busulfan/fludarabine (8% vs. 22%).

Enfin, dans une étude rétrospective [6] 465 patients ont reçu un régime à base de fludarabine et de busulfan. On observe une survie globale à 3 ans de 42% et une survie sans événement à 3 ans de 30%.

Deux études [8, 9] mettent en évidence une réduction du risque de maladie veino-occlusive du foie lors de l'utilisation du busulfan IV comparativement à sa forme orale.

Dans une analyse de cohorte [7] portant sur 100 patients ayant une tumeur hématologique et recevant du busulfan (oral), de la thymoglobuline et de la fludarabine avant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, on observe une réponse dans 71% des patients avec une survie globale à 5 ans de 60% et une survie sans progression à 5 ans de 54%.

Au vu des données bibliographiques actuellement publiées, cette situation est donc temporairement acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
Russell 2002 [1]	Transplantation allogénique de cellule souche hématopoïétique N= 70	Fludarabine : 50 mg/m <sup>2</sup> Busulfan IV : 3.2 mg/kg  Traitement de prévention de la maladie du greffon contre l'hôte : thymoglobuline ATG, cyclosporine A, methotrexate, acide folinique	16 mois	Stomatite grade II	70%		
				GVHD aiguë grade II à IV	8%		
				GVHD aiguë grade III-IV	3%		
				GVHD chronique à 2 ans	39%		
				Echec de greffe	2 patients		
				Mortalité liée à la transplantation	Matched donor	Alternate donor	p
				à 100 jours	2%	8%	NS
				à 2 ans	5%	19%	NS
				Rechute	21% chez 34 patients LAM en rémission complète ou en phase chronique de LMC 66% chez 19 patients LAM à haut risque 19% chez 17 patients autres tumeurs		
					Faible risque	LAM avancé	Autre
Survie sans maladie à 2 ans	74%	26%	65%				
Survie globale à 2 ans	88%	37%	71%				
Alyea 2005 [2]	Etude rétrospective Transplantation de cellule souche hématopoïétique avec régime non myéloablatif vs. Régime myéloablatif N=152 Age > 60 ans	Régime non myéloablatif Fludarabine: 30 mg/m <sup>2</sup> /j + Busulfan IV: 0.8 mg/kg/j (N=71)  Régime myéloablatif Cyclophosphamide + Irradiation totale du corps TBI (N=81)			Régime non myélo	Régime myélo	p
				Survie globale à un an	51%	39%	/
				Survie globale à 2 ans	39%	29%	0.056
				Survie sans progression	27%	25%	0.24
				GVHD grade II/IV	28%	27%	/
				Mortalité sans rechute	32%	50%	0.01
				Rechute	46%	30%	0.052

Shimoni 2006 [3]	Transplantation allogénique de cellule souche hématopoïétique Leucémie aiguë myéloïde et syndrome myélodysplasique  Comparaison régime myéloablatif à un régime à intensité réduite N= 112	Busulfan IV : 12.8 mg/kg Cyclophosphamide (n= 45)  Busulfan : 6.4 mg/kg Fludarabine : FB2 (n= 41)  Busulfan : 12.8 mg/kg Fludarabine : FB4 (n= 26)		BuCy	FB4	FB2	p
			Survie globale à 2 ans	50%	49%	47%	NS
			Mortalité sans rechute	22%	8%		0.05
Small 2007 [4]	Etude pilote Transplantation allogénique de cellule souche hématopoïétique N=43 Leucémie et syndrome myélodysplasique Tumeur lymphoïde (n= 5) Tumeur myéloïde (n= 38)	Busulfan IV + Melphalan  Prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte : tacrolimus + methotrexate	18 mois	Mortalité sans rechute à 30 j	0%		
				Mortalité sans rechute à 100 j	16%		
				Survie globale à 3 ans	37%		
				Survie sans maladie à 3 ans	33%		
				Survie sans maladie à 3 ans chez les patients avec syndrome myélodysplasique	61%		
				GVHD aiguë grade II-IV	24%		
				GVHD chronique	7%		
Bartelink 2008 [5]	Etude comparative Transplantation de cellule souche hématopoïétique N= 60 Chez l'enfant	Busulfan IV N=30 (BuIV): 80 mg/m <sup>2</sup> < 1 an et 120 mg/m <sup>2</sup> ≥ 1 an Busulfan Oral N=30 (BuO): 1 mg/kg		BuIV	BuO	p	
			Survie sans évènement	83%	30%	0.001	
			Survie globale	83%	53%	0.016	
Michallet 2008 [6]	Etude rétrospective Transplantation allogénique de cellule souche hématopoïétique avec conditionnement à intensité réduite N=1108	Fludarabine + irradiation totale du corps (N=255)  Fludarabine + Busulfan + thymoglobuline ATG (N=465)	21 mois	Survie globale à 3 ans	42%		
				Survie sans évènements à 3 ans	30%		
				Mortalité liée au traitement à 2 ans	15%		

Blaise 2010 [7]	Analyse de cohorte Tumeurs hématologiques ayant une transplantation de cellule souche hématopoïétique N= 100 dont 52 avec maladie mesurable	Busulfan oral Thymoglobuline Fludarabine	Médian 60 mois	Incidence de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë	43%
				Incidence de la maladie du greffon contre l'hôte chronique	81%
				Probabilité de mortalité sans rechute à 1 an	15%
				Probabilité de mortalité sans rechute à 5 ans	25%
				Réponse	71%
				Rechute médiane	11 mois chez 21 patients
				Survie globale à 5 ans	60%
				Survie sans progression à 5 ans	54%

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Russel J.A., Tran H.T., Quinlan D., et al. Once daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. \*Biology of Blood and Marrow Transplantation\* \(2002\); 8: 468-476.](#)
2. [Alyea E.P., Haesook T.K., Ho V., et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. \*Blood\* \(2005\); 105: 1810-1814.](#)
3. [Shimoni A., Hardan I., Shem-Tov N., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML and MDS using Myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. \*Leukemia\* \(2006\); 20: 322-328.](#)
4. [Small TN, et al. Intravenous busulfan and melphalan, tacrolimus, and short-course methotrexate followed by unmodified HLA-matched related or unrelated hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of advanced hematologic malignancies. \*Biol Blood Marrow Transplant.\* 2007 Feb;13 \(2\): 235-44.](#)
5. [Bartelink IH, et al. Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. \*Biol Blood Marrow Transplant.\* 2008 Jan;14 \(1\): 88-98.](#)
6. [Michallet M, et al. Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. \*Exp Hematol.\* 2008 May; 36 \(5\):535-44](#)
7. Blaise D, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabin, oral busulfan, and thymoglobulin allows long-term disease control and low transplant-related mortality in patients with haematological malignancies. *Exp Hematol.* 2010;38(12):1241-50.
8. [Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim SE, Park CJ, Chi HS, Lee MS, Lee JS, Kim WK, Lee KH. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation. \*Ann Hematol.\* 2005 May;84\(5\):321-30.](#)
9. [Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, Roy J, Tarantolo S, Hu W, Blume K, Niland J, Palmer JM, Vaughan W, Fernandez H, Champlin R, Forman S, Andersson BS. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease \(HVOD\), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. \*Biol Blood Marrow Transplant.\* 2002;8\(9\):493-500. Wall DA, Chan KW, Nieder M. et al.: Phase](#)

[II trial of Intravenous busulfan \(Busulfex®\) with Cyclophosphamide in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation \(HCT\) : pharmacokinetics, toxicity & efficacy. \(A pediatric Blod & Marrow Transplant consurtium study\). Blood, 2000; 96 : 480.](#)

10. [Tran H, Madden T, Petropoulos D et al. : Individualizing high-dose oral busulfan : prospective dose adjustment in a pediatric population undergoing allogeneic stem cell transplantation for advanced hematologic malignancies. Bone Marrow transplant ; 2000 ; 26 : 463-70](#)
11. [Ming-Yang Lee, Tzeon-Jye Chiou, Li-Yuan Bai et al.: Intravenous Busulfan as preparative regimen in pediatric patients receiving hematopoietic Stem Cell transplantation: The preliminary experience in Taiwan. J. Chin Med Assoc 2004 ; 67 : 117-122](#)
12. [Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplants \(RIC-HSCT\) and panel consensus. Bone Marrow Transplant \(2004\); 33, 691-696.](#)
13. [Gratwhoh A., Baldomero O H., Schmid O., et al. Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation \(HSCT\) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. Bone Marrow Transplant \(2005\); 36, 575-590.](#)
14. [Mothy M., Bay J.O., Faucher C., et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. Blood \(2003\); 102: 470-476.](#)
15. [Aoudjhane M., Labopin M., Gorin N.C., et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party \(ALWP\) of the European group for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT\). Leukemia \(2005\); 19: 2304-2312.](#)