

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

BUSULFAN INTRAVENOSO (BUSILVEX®) (14 ENERO 2008)

DATOS DEL SOLICITANTE

El Dr. Jose Santiago Bermón del Servicio de Hematología solicita Busulfan intravenoso (Busilvex®) como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en combinación con ciclofosfamida.

DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI: BUSULFANO (BUSILVEX®)

Grupo terapéutico: L01AB: Agentes alquilantes: alquilsulfonatos.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión.

Composición por unidad: Ampollas 60 mg (6 mg/ml)

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Forma farmacéutica	Laboratorio	PVL + IVA
7695219	BUSILVEX	6 MG/ML (amp 10 mL)	Ampollas (8 unidades)	PIERRE FABRE	2.227 €

FARMACOLOGÍA

Acción farmacológica:

Antineoplásico alquilante del grupo de los metanosulfonatos. Es un agente electrofílico que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice del ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

Indicaciones clínicas autorizadas:

- Tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos cuando la combinación de busulfan (Bu) y

ciclofosfamida (Cy) (BuCy2) se considera la mejor opción disponible.

- Busulfan seguido de ciclofosfamida (BuCy2) o de melfalan (BuMel), como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

Farmacocinética :

Las diferencias entre la farmacocinética de la vía oral y la vía intravenosa son una de las justificaciones de la solicitud.

Los datos farmacocinéticos de busulfan iv están basados en un estudio fase I (OMC-BUS-2), y en

dos estudios fase II (OMC-BUS-3 y OMC-BUS-4). El OMC-BUS-2 es un estudio de escalada de dosis, con 3 pacientes por escalón, excepto la dosis de 0,8 mg/kg en la que se incluyeron 6 pacientes. Se analiza el régimen BuCy, donde la primera dosis se administra por vía oral y las 15 dosis restantes vía IV.

En los 3 estudios se realiza una comparación intra e interindividual de la farmacocinética de busulfan oral e IV.

En OMC-BUS 3 y 4 las muestras para el estudio de las variables farmacocinéticas se recogen en las dosis 1 (oral) y en la 9 (IV)

Absorción :

Tras la administración de busulfano mediante perfusión intravenosa, se logra una disponibilidad inmediata y completa de la dosis. Se observa una exposición similar en la sangre al comparar las concentraciones en el plasma entre los pacientes que recibían busulfano por vía oral (1 mg/kg) y aquellos que lo recibían por vía i.v. (0,8 mg/kg); Hecho que se explica por el efecto de primer paso que sufre la forma oral, de ahí, la menor dosis de la forma IV.

Distribución

El volumen terminal de distribución está comprendido entre 0,62 y 0,85 l/kg.

Los valores de concentración de busulfano en el líquido cefalorraquídeo son equiparables a los del plasma, aunque probablemente son insuficientes para una actividad antineoplásica.

Metabolismo y Eliminación

La información de estos dos procesos está basada en el busulfan via oral.

El metabolismo tiene lugar principalmente por conjugación con glutatión, para sufrir posteriormente metabolismo hepático por oxidación.

Respecto a la eliminación: posee un aclaramiento plasmático entre 2,25 y 2,74

ml/minuto/kg, y un tiempo de semivida de 2,8 a 3,9 horas. Aproximadamente, un 30% de la dosis administrada, aparece excretada en la orina en 48 horas (el 1% como fármaco inalterado). Es despreciable la cantidad eliminada con las heces.

Linealidad farmacocinética.

Hasta 1 mg/kg está demostrada la proporcionalidad entre la dosis y el aumento de exposición al fármaco, tras la administración intravenosa de busulfano.

Sobre la relación farmacocinética/farmacodinamia se estableció como ventana terapéutica el intervalo entre 900 y 1.500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{minuto}$ (AUC).(Estudios fase II OMC-3 y 4).

Del análisis de todos los datos farmacocinéticos destacaríamos los siguientes aspectos:

- Variabilidad de la farmacocinética de la vía iv vs oral.

Los datos farmacocinéticos de busulfan IV, basados en los estudios fase I y II, destacan una menor variabilidad inter e intraindividual en comparación con busulfan oral, tanto en auto como en alotrasplantes, después de la primera dosis y en estado de equilibrio.

Sin embargo, según el informe de la FDA el tratamiento farmacocinético de los datos no es el apropiado, ya que se considera como modelo monocompartimental, cuando busulfan sugiere un modelo bicompartimental. De los datos recogidos por un estudio posterior de la FDA donde se vuelven a calcular los parámetros, teniendo en cuenta estas consideraciones, se obtienen diferencias en la variabilidad inter. e intra-individual menos significativas.

- Relación de niveles plasmáticos con eficacia y toxicidad

En cuanto a eficacia, la relación ha sido estudiada y demostrada en los artículos de Slattery y cols y Grochow y cols, y en cuanto a toxicidad se

describe en artículos como el de Dix y cols, Slattery y cols, y Kashiaps y cols donde se evalúa principalmente la relación con la enfermedad venooclusiva hepática (EVO).

- Necesidad de ajuste de dosis según los niveles plasmáticos.

En los estudios fase II OMC-3 y 4 se ha valorado si los niveles se mantenían dentro del intervalo terapéutico 900-1500 microMol.min. En un 90% de los pacientes el AUC después de la dosis 1 y 9 era inferior a 1500 microMol.min y el AUC estaba dentro del rango terapéutico desde la dosis 1 a la 9. En un estudio reciente de Nguyen et al (2006) empleando la dosis de 0,8 mg/kg (peso ideal) o 29 mg/m² se obtienen niveles dentro del margen terapéutico en el 80% de los pacientes. Aunque las comparaciones farmacocinéticas se habrían de realizar en estudios randomizados, basándonos en el estudio pivotal, podemos asumir una menor variabilidad y una mayor reproducibilidad en la vía IV. Sin embargo teniendo en cuenta las aportaciones de la FDA, se recomendaría la monitorización, tanto de la vía oral como de la IV.

Posología y forma de administración:

Vía iv:

-**Adultos:** la dosis y el esquema de administración recomendados son 0,8 mg/Kg en perfusión intravenosa de 2 horas, cada 6 horas durante 4 días consecutivos, hasta un total de 16 dosis. Seguido de 2 ciclos de 60 mg/Kg de ciclofosfamida antes del trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con ciclofosfamida hasta transcurrido un mínimo de 24 horas después de la 16ª dosis de busulfan.

En caso de sobredosis, no se conoce antídoto distinto al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

Se ha descrito que el busulfan es dializable, por tanto se debe considerar la diálisis en caso de una sobredosificación.

- **Pacientes obesos:** la dosis se calcula según el peso corporal ideal ajustado.

Peso ideal ajustado = $\text{Peso ideal} + 0,25 \times (\text{Peso real} - \text{Peso ideal})$.

- **Insuficiencia hepática:** no hay experiencia en enfermos con insuficiencia hepática. Puesto que se metaboliza principalmente en el hígado, se debe tener precaución al emplearlo en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se recomienda vigilar regularmente las transaminasas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina sérica los 28 días siguientes al trasplante.

- **Insuficiencia renal:** no existe experiencia en enfermos con insuficiencia renal pero debido a que la eliminación urinaria es mínima no se recomienda modificación de la dosis.

- **Edad avanzada:** se empleará la misma dosis en pacientes de edad avanzada que en adultos menores de 50 años.

Normas para la correcta administración:

Busilvex debe diluirse en suero glucosado 5% o suero fisiológico antes de la administración, hasta alcanzar una concentración final de aproximadamente 0,5 mg/ml de busulfano. Debe administrarse mediante perfusión intravenosa a través de un catéter venoso central. No debe administrarse mediante inyección intravenosa rápida, bolo o periférica.

La solución diluida es estable 8 horas a 20± 5°C y 12 h a 2-8°C.

Es incompatible con jeringas de policarbonato.

Todos los pacientes deben premedicarse con fármacos anticonvulsivos para prevenir ataques convulsivos descritos con la utilización de altas dosis de busulfano.

Se recomienda administrar fármacos

anticonvulsivos desde 12 horas antes de la primera dosis de Busilvex® hasta 24 horas después de la última dosis.

Todos los pacientes adultos estudiados, recibieron fenitoína. No hay experiencia con otros anticonvulsivos como las benzodiazepinas. Los pacientes pediátricos estudiados recibieron fenitoína o benzodiazepinas.

Debe administrarse una pauta antiemética antes de la primera dosis de Busilvex® que se continuará según el esquema fijado de acuerdo a procedimientos locales.

Interacciones:

Fármacos que modifiquen la actividad del citocromo P450 hepático y de la conjugación a través de la glutatión S-transferasa pueden modificar la exposición a busulfan si se administran de forma concomitante.

Entre ellos se conoce la interacción con:

- Fenitoína: puede incrementar el aclaramiento de busulfan un 10%, pero la importancia clínica de esta interacción no está bien establecida.
- Itraconazol: puede reducir el aclaramiento de busulfan
- Metronidazol: puede reducir el aclaramiento de busulfan
- Paracetamol: éste fármaco disminuye los niveles de glutatión, aunque no se ha demostrado que tenga impacto sobre los niveles de busulfan. En cualquier caso, se recomienda precaución con la administración de paracetamol antes (< 72 horas) o durante el tratamiento con Busilvex®.

Contraindicaciones :

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (polietilenglicol y dimetilacetamida).

Precauciones:

El tratamiento con Busilvex®, a la dosis y esquema recomendados, causa una profunda mielosupresión, que ocurre en todos los pacientes. Puede desarrollarse una granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia, o alguna combinación de éstas. Deben realizarse recuentos sanguíneos completos frecuentemente, incluyendo recuentos diferenciales de glóbulos blancos, y recuentos de plaquetas durante el tratamiento y hasta que se alcance la recuperación.

Muy frecuentemente durante el tratamiento con Busilvex®, puede presentarse como complicación mayor, una enfermedad hepática venooclusiva. El riesgo puede ser mayor en aquellos pacientes que hayan recibido anteriormente radioterapia, tres o más ciclos de quimioterapia, o un trasplante previo de células progenitoras.

EMBARAZO

El TCHP está contraindicado en mujeres gestantes; consecuentemente, Busilvex® está contraindicado durante el embarazo. El busulfano ha provocado muerte embriofetal y malformaciones en estudios preclínicos.

LACTANCIA

Las pacientes que estén tomando Busilvex® evitarán la lactancia. No se sabe si el busulfano o el excipiente DMA se excretan por leche materna. Dada la potencial aparición de tumores atribuibles al busulfano ya observada en estudios con animales y con seres humanos, se deberá interrumpir la lactancia cuando la madre comience el tratamiento.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Para demostrar la eficacia y seguridad del busulfan IV y evidenciar que es comparable al busulfan oral en el TCPH, disponemos de dos ensayos clínicos fase II que forman parte de los ensayos pivotaes del fármaco:

- OMC-BUS-3 para trasplante autólogo.
- OMC-BUS-4 para trasplante alógeno.

- OMC-BUS-3: Ensayo clínico en fase II, con una población (n=42), multicéntrico (n=5), de un solo grupo, abierto, y no controlado y cuyo tratamiento es la combinación de busulfan y ciclofosfamida.

. La población está constituida por pacientes diagnosticados de leucemia aguda (n=7) y linfoma (n= 35) que reciben un trasplante autólogo.

- OMC-BUS-4: Ensayo clínico fase II, con una población (n=62), multicéntrico (n=7), de un solo grupo, abierto y no controlado, cuyo tratamiento es la combinación de busulfan y ciclofosfamida.

La población está constituida por pacientes diagnosticados de leucemia aguda (n=26), leucemia mieloide crónica (LMC) (n=17), síndrome mielodisplásico (n=9) o linfoma (n=9) que reciben un trasplante alógeno.

Las variables estudiadas en ambos son: tiempo hasta el prendimiento del injerto (comienzo de síntesis de nuevas células por parte de las células transplantadas) y cuya

medida es días hasta Recuento Absoluto de Neutrófilos (ANC)>0,5x10⁹/L (objetivo principal), índice de recaída, supervivencia global y libre de enfermedad, toxicidad, y farmacocinética del Busulfan.

El objetivo principal del estudio es demostrar que el esquema BuCy IV es mieloablativo, que se consigue el prendimiento, así como determinar la seguridad y farmacocinética del busulfan IV.

VARIABLE	OMC-BUS-3 (TCPH autólogo)	OMC-BUS-4 (TCPH alógeno)
Tiempo hasta prendimiento	10días	13días
Duración de la neutropenia	9 días	6ías(2-13)
%de recaída días + 28 - +100 A largo plazo	17 69	10 43
Tiempo hasta recaída (a largo plazo)	181 (13-716)	201 (36-701)
% mortalidad (a largo plazo)	21	33

Observando los datos podemos concluir que a corto plazo el 100% de los pacientes presentan prendimiento y el tiempo hasta conseguirlo es el esperado (media de 13 días en el total de pacientes estudiados)

Aunque no se pueda afirmar que sea debido exclusivamente al tratamiento con busulfan IV, se puede considerar como una medida indirecta de su actividad mielosupresora.

Acerca de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global,

contamos con un número de pacientes demasiado bajo para extraer conclusiones, aunque dada la experiencia con busulfan oral consideramos que busulfan iv es eficaz en el tratamiento de acondicionamiento en pacientes sometidos a TCPH.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Reacciones adversas:

En los estudios realizados tras su comercialización entre los efectos más frecuentes se encuentran: náuseas (97%), estomatitis (96%), vómitos (91%), anorexia (80%), diarrea(80%), e insomnio (80%).

En referencia a las reacciones adversas observadas en los dos estudios pivotaes fase II combinados OMS-BUS-3 y OMS-BUS-4 (n=103), describimos los efectos adversos más significativos:

- Alteraciones hematológicas y del sistema linfático: Un 96% de los pacientes experimentaron leucopenia, un 94% trombocitopenia y un 88% anemia, la mielodepresión y la inmunodepresión son de hecho, los efectos terapéuticos buscados con la indicación del fármaco en el transplante de acondicionamiento.

- Neurotoxicidad: en forma de mioclonias y convulsiones, dependientes de la dosis, por este motivo, se debe administrar fenitoina de

forma preventiva. Dicha neurotoxicidad se da tanto en la forma oral como en la IV.

- Trastornos del sistema inmunitario: los datos sobre la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped fueron extraídos del estudio OMC-BUS-4 (alotrasplante) (n=61). Fueron 11 pacientes (18%) los que sufrieron la enfermedad injerto contra huésped en su forma aguda y para 3 de ellos fue mortal.

Infecciones: en un 39% de los pacientes se observó uno o más episodios de infección. Hubo un caso de neumonía fatal y en un 3% de los pacientes la neumonía constituyó una amenaza para la vida. Se produjo fiebre en un 87% de los pacientes que fue grave en el 3% de ellos.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: un paciente fue víctima mortal de un síndrome de distress respiratorio agudo con una fibrosis intersticial pulmonar.

- Trastornos hepato biliares: el 15% de las reacciones adversas incluyeron toxicidad

hepática. Del total de pacientes (n=103) el (6%) experimentaron enfermedad venooclusiva hepática (EVO). El 8,2% fue del grupo de alotrasplantados (5/61), siendo mortal en 2 de ellos, y el 2,5% (1/42) del de autotransplantes.

Seguridad. Ensayos clínicos comparativos.

De los datos extraídos de los ensayos OMC-BUS-3 y 4, se observa la asociación entre dosis altas de busulfano y EVO, estableciéndose como límite, a partir del cual el riesgo es mayor, en un AUC de 1500 microMol.min. (Grochow et al. 1989 y 1993).

A continuación, se describen algunos de estos estudios publicados, donde se comparan las variables a estudio, incidencia de EVO y la mortalidad a los 100 días, en pacientes que reciben BuCy con busulfan iv y series retrospectivas de pacientes que han recibido BuCy con busulfan oral:

- Thall y cols: Estudio de cohortes retrospectivo, en pacientes con leucemia mieloide crónica LMC que reciben trasplante alogénico.

BuCy con busulfan iv (n=47)

BuCy con busulfan oral (n=1765).

Resultados: después de realizar un análisis bayesiano de los datos se obtiene una probabilidad de (0,54-0,99) a favor de busulfan IV.

- Lee y cols: Estudio de cohortes retrospectivo, en pacientes que reciben trasplante alogénico, donde se evalúa solamente la incidencia de EVO.

BuCy con busulfan iv (n=55)

BuCy con busulfan oral (n=186).

Resultados: la incidencia de EVO en el grupo de busulfan oral es de 41,7% y en el de busulfan IV es de 18,5%. En el análisis multivariante se observan diferencias significativas en el riesgo de sufrir EVO (p= 0,006)

- Kashiap y cols: estudio retrospectivo multicéntrico que evalúa la incidencia de EVO y la mortalidad a los 100 días.

BuCy con busulfan iv (n=61)

BuCy con busulfan oral (n=30).

Resultados: la incidencia de EVO con busulfan iv es del 8% y del 33% con el oral (p=0,002). La mortalidad por EVO es del 3,3% con busulfan iv y del 20% con busulfan oral. Existen diferencias significativas en la supervivencia a los 100 días (p=0,002).

EVALUACIÓN ECONÓMICA

Coste tratamiento:

A continuación se detalla el coste del fármaco evaluado, así como de la alternativa existente hasta este momento en el hospital.

	Busulfan IV (Adulto 70 kg)	Busulfan ORAL (Adulto 70 kg)
Precio unitario (PVL + IVA)	278,4 €	0,08 €
Posología	0,8 mg/kg (16 dosis)	1 mg/kg(16 dosis)
Coste tratamiento completo	4157,4 €	44,80 €

Aunque no se puede concretar el número exacto, se estima que durante un año puede haber una media de 3 tratamientos completos, ello supondría un coste total de 12.472€ frente a los 135€ que supondría la forma oral.

A los costes de ambas formulaciones, habría que añadirle los del proceso de monitorización del fármaco, durante todo el tratamiento, para asegurar que los niveles del fármaco se encuentran dentro de la ventana terapéutica.

CONCLUSIONES

- Los ensayos clínicos de eficacia, demuestran una eficacia similar con el busulfan oral en cuanto a mieloablación y prendimiento.
- Como ventaja frente a la forma oral presentaría la cómoda administración. Debido a la baja dosis de la presentación oral, el paciente debe tomar, aproximadamente 35 comprimidos en cada toma.
- Se ha visto, como en los ensayos pivotaes el 80-90% de los pacientes van a obtener unos valores de AUC entre 900-1500 microMol.min (rango terapéutico), elevándose el riesgo de sufrir EVO por encima de estos niveles, estos datos, unidos a otros estudios publicados sobre seguridad, descritos anteriormente, muestran una menor incidencia de enfermedad venooclusiva hepática (EVO) en los pacientes con Bu IV.
- Como ventaja a estudio, la menor variabilidad cinética inter. e intraindividual comparada con el busulfan oral. Aunque, estadísticamente, los estudios existentes hasta el momento

no confirman del todo esta hipótesis, por el tipo de diseño de los mismos, hecho que por otra parte es de esperar, tratándose de esquemas oncológicos (muy costosos y con una población estadísticamente baja), con los datos que tenemos, podríamos considerar la menor variabilidad y mayor reproducibilidad del busulfan IV respecto a la forma oral.

BIBLIOGRAFIA

1. Busilvex. Ficha técnica del producto. Febrero 2005.
3. EMEA/H/C/472.informe. European Public Assesment Report .Busilvex.
4. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2005
5. Farmac busulfa /acondicionament per TPH. Informe per a la comissio farmacoterapèutica. Institut català d oncologia. Servei farmacia-ICO-Duran i reynals
6. Andersson BS, Kashyap A, Gian V, Wingard JR, Fernandez H, Cagnoni Pj 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(3):145-54.
7. Andersson BS, Gajewski J, Donato M, Giralt S, Gian V, Wingard J et al. Allogeneic stem cell transplantation (BMT) for AML and MDS following i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy). Bone Marrow Transplant. 2000 May;25 Suppl 2:S35-8.
8. Slattery JT y cols. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. Bone Marrow Transplant 1995; 16:31.
9. Kashiap A, Wingar J, Cagnoni P, Rpy J, Tarantolo S, Hu W et al. Intravenpus versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogenic hematopoietic stem cell transplantation:decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease (HVOD), HVOD-related mortality and overall 100-day mortality. Biol Blood marrow Transplant 2002;8:493-500.
10. Thall P, Champlin RE, Andersson. Comparison of 100-day mortality rates associated with iv busulfan and cyclophosphamide vs other preparative regimens in allogenic bone marrow transplatation for chronic myelogenous leukemia: Bayesian sensitivity sanlysis of confounded treatment anc center effects. Bone Marrow Transplant 2004;33:1191-9
11. Lee y cols. Decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD) and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan-cyclophosphamide for allogenic bone marrow transplantation. Ann Hematol 2005; 84:321-330.

