

**FÀRMAC BUSULFÀ/Acondicionament per TPH**  
**INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA**  
**Institut Català d'Oncologia**  
**Servei Farmàcia-ICO-Duran i Reynals**  
**2-6-2005**

**1.- Identificació del fàrmac:**

Busulfà. Busilvex® ampolla 60mg 10ml solució.  
Excipients: polietilenglicol (PEG400), dimetilacetamida (DMA)  
Laboratori Pierre Fabre.  
Us Hospitalari. Conservació nevera (2-8°C)  
PVL (inclòs IVA): 284,05€/ampolla. Envasos de 8 ampolles

**2.- Descripció farmacològica:**

**2a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA**

- **EMEA/Espanya** (2005, des de 2000 fàrmac orfe)
  - Tractament d'acondicionament previ a trasplant de progenitors hematopoètics en malalts adults quan la combinació de busulfà (BU) i ciclofosfamida (Cy) (Bu/Cy2) es considera la millor opció disponible
- **FDA (2/1999)**
  - En combinació a Cy com tractament d'acondicionament previ a trasplant al·logènic de progenitors hematopoètics per leucèmia mieloide crònica

**2b.- Mecanisme d'acció**

Busulfà és un agent alquilant disponible des de 1950, del que es sol·licita la via endovenosa.

Grup terapèutic ATC: L01AB01

**2c.- Posologia**

- Dosis recomanada:  
BU: 0,8mg/kg en 2h cada 6 hores durant 4 dies fins un total de 16 dosis (dies -8, -7, -6, -5)  
Descans 24 hores (dia -4)  
Cy: 60mg/kg cada 24 hores x 2 dies (dies -3 i -2)  
Descans 24 hores (dia -1)  
Trasplant de progenitors hematopoètics
- Premedicació: fàrmacs antiepilèptics per prevenir atacs convulsius. En tots els estudis amb BU IV i en la majoria de BU oral s'utilitza fenitoïna
- Ajust de dosis:
  - Malalts obesos: la dosis s'ha de calcular segons pes corporal ideal ajustat (Gibbs i cols)  
$$\text{Pes ideal ajustat} = \text{Pes ideal} + 0,25 \times (\text{Pes real} - \text{Pes ideal})$$

El càlcul del pes ideal es pot calcular per formules (fitxa tècnica) o per taules adaptades a la nostre població.
  - Ajust de dosis segons funció renal  
En els assaigs clínics no hi ha experiència en malalts amb insuficiència renal, però com l'eliminació urinària es mínima, no es recomana ajust de dosis.
  - Ajust de dosis segons funció hepàtica  
En els assaigs clínics no hi ha experiència en malalts amb insuficiència hepàtica.

## 2d.- Farmacocinètica

Les diferències entre la farmacocinètica de la via oral i de la via endovenosa són un dels punts importants en la discussió d'aquest informe ja que es una de les justificacions de la sol·licitud. Ja en la revisió per l'aprovació de la FDA, es discuteixen 4 punts:

- Diferències de la farmacocinètica de la via oral i la via endovenosa
- Eficàcia de la forma endovenosa
- Seguretat de la forma endovenosa
- Context actual de la utilització de BU en TPH

De l'anàlisi de les dades farmacocinètiques són importants els següents aspectes:

1. variabilitat de la farmacocinètica de la via IV vs Oral
2. relació nivells vs eficàcia i toxicitat
3. necessitat d'ajust de dosis segons nivells plasmàtics

### 1. Variabilitat de la farmacocinètica de la via IV vs Oral

Les dades farmacocinètiques de BU IV estan basades en l'estudi fase I OMC-BUS-2 de escalada de dosis i en els 2 estudis fase II (OMC-BUS-3 i OMC-BUS-4, les dades clíniques es descriuen en l'apartat 4.-Avaluació d'eficàcia). En els 3 estudis es realitza una comparació intra-individual de la farmacocinètica de BU oral i IV.

#### ▪ Estudi fase I OMC-BUS-2

Estudi fase I d'escalada de dosis, amb 3 malalts per esglaió, excepte la dosis 0,8mg/kg que van ser 6 malalts.

Regim analitzat: BuCy en que la dosis 1 s'administra BU IV i la resta de 15 dosis oral.

Resultats: es van incloure 6 malalts en l'anàlisi PK

#### ▪ Estudis fase II OMC-BUS-3 i 4

En els que en una addenda al protocol es van incloure 12 malalts que van rebre la dosi 1 oral i les 15 restants IV.

Estudi farmacocinètic: es realitza en la dosi 1 (oral) i en la 9 (IV)

Resultats:

	Via adm	Mitja	CV (%)
AUC (mcmol.min)	Oral (AUC <sub>0-∞</sub> )	1396,2	23,8
	IV (AUC <sub>0-t</sub> )	1156,0	13,7
Cmax (ng/ml)	Oral	870,4	29,9
	IV	1166,6	12,1
Cl/F/ABW (ml/min/kg)	Oral	2.503	18,2
	IV	2.363	12,9
Vd/F/ABW (l/kg)	Oral	0,732	16,9
	IV	0,634	17
T1/2 (h)	Oral	3,55	33
	IV	3,11	10,3

Aquestes dades es podria concloure que s'observa una més gran variabilitat en la via oral que en la IV. Però en el informe de la FDA ja s'indica que la comparació en invàlida ja que es comparar la farmacocinètica després de la dosi 1 i després de la dosi 9, quan ja s'està en l'estadi d'equilibri i perquè es considera l'adopció de un model monocompartimental, quan BU segueix un model bicompartimental.

Es dir que en els dos casos s'ha de recalculer diferents paràmetres: la AUCtotal en lloc de AUC<sub>0-t</sub>, la cmax i la semivida. A continuació es mostren les dades amb la correcció (font FDA.Clinical pharmacology and biopharmaceutics NDA Reviews.):

	Via adm	Mitja	CV (%)
AUC (mcmol.min)	Oral	793,7	17,3
	IV (BUS-4)	750,9	19,9
Cmax (ng/ml)	Oral	870,4	29,9
	IV (BUS-4)	946,8	25,2

Cl/F/ABW (ml/min/kg)	Oral	4,48	12,5
	IV (BUS-3)	3,48	18,1
Vd/F/ABW (l/kg)	Oral	0,8	18,8
	IV (BUS-3)	0,63	23,8
T1/2 (h)	Oral	3,56	33,4
	IV (BUS-3)	3,33	30,9

Amb el que es pot concloure que la variabilitat dels paràmetres farmacocinètics de la via IV és similar als de la via oral.

## 2. Relació nivells plasmàtics vs eficàcia i toxicitat

Aquesta relació va ser estudiada i demostrada en els articles de Slattery i cols, Grochow i cols en quan a eficàcia (emplet i recaigudes) i Dix i cols i Slattery i cols en quan a toxicitat, principalment malaltia veno-oclusiva hepàtica (HVOD). Les dades indiquen que la incidència de HVOD és més alta en els malalts que la concentració en l'estadi d'equilibri (Css) és superior a 900ng/ml i el risc de recaigudes i/o no emplet si  $C_{ss} > 200$  en donants emparentats i  $> 600$  en donants no emparentats.

## 3. Necessitat d'ajust de dosis segons nivells plasmàtics.

Es dedueix del punt 1 i 2 que si BU presenta una gran variabilitat en el seu comportament farmacocinètic tant per via oral com IV i que hi ha relació entre nivells plasmàtics i resultats significa que presenta un marge terapèutic estret i que l'ajust de dosis segons nivells pot ser una eina per optimitzar els resultats, en la via oral però no s'exclou de la seva necessitat la via IV.

## **2e.- Efectes adversos**

Veure punt 5.

### ▪ Aspectes de seguretat dels excipients

Degut a la pobre solubilitat del BU, els excipients presents en la presentació de BU IV són polietilenglicol (PEG400)(67% V/V) i dimetilacetamida (DMA) (33%V/V), els dos relativament tòxics.

La dosis de DMA que s'administraria a un malalt de 70 kg al final de les 16 dosis és 46g. S'ha de considerar que el DMA pot saturar el aclariment hepàtic i que te toxicitats additives a BU.

## **2f.- Interaccions**

- Fàrmacs que modifiquin l'activitat del citocrom P450 hepàtic i de la conjugació a través de la glutatión-S-transferasa poden modificar la exposició a BU si s'administren concomitantment. Entre ells es coneix la interacció amb:
  - Fenitoïna: pot incrementar l'aclariment de BU un 10%, però la importància d'aquesta interacció a la clínica no està aclarida
  - Itraconazol: pot reduir l'aclariment de BU
  - Metronidazol: pot reduir l'aclariment de BU
  - Paracetamol: aquest fàrmac es conegut que disminueix els nivells de glutatión, però no s'ha demostrat que tingui impacte sobre els nivells de BU.

## **2g.- Contraindicacions**

Si hipersensibilitat a busulfà o qualsevol dels seus components.

## **2h.-Administració**

Es dilueix la dosis amb SF o SG5% a concentració final de 0,5mg/ml (es dir un volum de diluent 10 vegades el de la dosis de BU) i s'administra per catèter central en 2 hores

La solució diluïda es estable 8 hores (inclòs temps de perfusió) en SG5% o SF a 20°C (+/-5°C) i 12 hores en SF a 2-8°C més 3 h a 20°C.

Es incompatible amb xeringues de policarbonat.

Per la seva preparació i administració s'ha de seguir les recomanacions per la manipulació de fàrmacs citostàtics.

A la fitxa tècnica de BU no s'indica la capacitat vesicant si s'extravasa.

### 3.- Avaluació d'eficàcia:

La eficàcia i seguretat d'aquesta nova presentació de busulfà s'ha sol·licitat a les agències avaluadores per la presentació de dades farmacocinètiques, el resultat de 2 assaigs fase II i una revisió de la bibliografia sobre l'ús de BU en tractaments d'acondicionament.

El assaigs clínics fase II s'ha realitzat amb l'objectiu de donar l'evidència de la seguretat i eficàcia de BU IV és comparable a la de BU oral en el context de tractament d'acondicionament per trasplant autoleg (OMC-BUS-3) i al·logènic (OMC-BUS-4)

#### - OMC-BUS-3 A phase 2 study of high-dose iv busulfan and cyclophosphamide with autologous marrow or peripheral blood progenitor cell transplantation for hematologic malignancies (n=42). ASSAIG PIVOTAL

Assaig clínic fase II, multicèntric (n=5), d'un sol grup, obert de combinació de Bu amb ciclofosfamida.

Malalts amb diagnòstic de leucèmia aguda (n=7) o limfoma (n=35) que reben un trasplant **autòleg**. El esquema de BUCy es el descrit en l'apartat 3c.

- Objectius:
  - temps a "engraftment" (empelt) (dies fins ANC>0,5x10<sup>9</sup>/L) (Objectiu principal)
  - índex de recaiguda
  - supervivència global i lliure de malaltia
  - toxicitat
  - farmacocinètica de BU (veure apartat 3d)

#### - OMC-BUS-4 (n=62). Andersson BS i cols. Conditioning therapy with IV busulfan and cyclophosphamide for hematologic malignancies prior to allogenic stem cell transplantation: a phase II study. ASSAIG PIVOTAL

Assaig clínic fase II, multicèntric (n=7), d'un sol grup, obert de combinació de Bu amb ciclofosfamida.

Malalts amb diagnòstic de leucèmia aguda (n=26), LMC (n=17), síndrome mielodisplàsic (n=9) o limfoma (n=9) que reben un trasplant **al·logènic**.

El esquema de BUCy es el descrit en l'apartat 3c.

- Objectius:
  - temps a "engraftment" (empelt) (dies fins ANC>0,5x10<sup>9</sup>/L) (Objectiu principal)
  - índex de recaiguda
  - supervivència global i lliure de malaltia
  - toxicitat
  - farmacocinètica de BU (veure apartat 3d)

Les dades dels dos estudis es mostren de manera comparativa en la següent taula:

Variable	OMC-BUS-3 Autòleg	OMC-BUS-4 Al·logènic
Temps a l'empelt	11 (DE 3)	15 (DE 4)
% Empelt	42%	60%
Durada de la neutropènia	6 dies (rang 2-13)	
%Recaiguda *		
1/1998	17%	10%
1/2000	69%	43%
Temps a la recaiguda (1/2000)	181 (rang 13-716)	201 (36-701)
Mortalitat (1/2000)	21%	33%

\*1/1998 avaluació dies +28-+100

1/2000 avaluació a llarg plaç

Dels estudis publicats i no pivotals, no s'ha trobat cap amb el protocol indicat per la sol·licitant (Bu IV, tiotepa i fludarabina). L'article de de Lima i cols administren com regim d'acondicionament BU IV (130mg/m<sup>2</sup>/24h x 4 dies) i fludarabina (assaig clínic obert, no randomitzat en malalts amb LMA o síndrome mielodisplàsic) i comproven que és un regim mieloablatiu.

#### 4.- Avaluació de seguretat:

Es mostren les incidències d'efectes adversos (>5% per pacient) amb les dades dels 2 estudis pivotals fase II combinats (n=103):

Efecte advers (%)	Dia -7 a dia +28	Dia +29 fins dia +100
Infecció	11	15
HVOD	5	0
Elevació bilirubina o GPT	4	0
GVHD	1	3
Cistitis hemorràgica	2	3
Hemorràgia alveolar	1	2
Total SAEs	31	28
mortalitat relacionada amb el procediment (TRM)	28%	16%

En les següents taules s'inclou la comparació dels efectes adversos observats en els dos estudis pivotals comparats amb la bibliografia per BU oral (font FDA. Medical Review. NDA Reviews), S'ha de indicar que en aquesta bibliografia de BU oral la majoria dels estudis no s'ajusta la dosi de BU segons nivells .

Efecte advers (%)	BU IV OMC-BUS-3	BU Oral Bibliografia
HVOD	2% (n=1)	3,2-6,1%
Mortalitat < dia +28	0	-
< dia +100	0	6,5-15%
>dia +100	19% (n=8)	-
Pulmonar	2% (n=1)	-

Efecte advers (%)	BU IV OMC-BUS-4	BU Oral Bibliografia
HVOD	8,2% (n=5)	5,9-12%
Mortalitat < dia +28	3,3% (n=2)	-
< dia +100	13,1% (n=8)	4,1-21%
>dia +100	16,4% (n=10)	-
Pulmonar	8,2% (n=5)	3,9-16,9%
GVHD	18% (n=11)	Aguda 26-41% Crònica 45%

S'ha publicat dos estudis (Thall i cols) que avalua risc de malaltia veno-oclusiva hepàtica (HVOD):

- Thall i cols

Estudi de cohorts retrospectiu en malalts amb LMC que reben trapiant al·logènic i comparen la incidència de HVOD i la mortalitat als 100 dies en malalts que han rebut BuCy amb BU IV (n=47) i serie històrica de malalts que han rebut BuCy amb BU oral (n=618)(sense ajust de dosis amb nivells) o BU-TBI (n=882).

Resultats: Aplicant un anàlisi Bayesià per avaluar el tractament en la probabilitat de mortalitat als 100 dies, BuCy IV és mostra superior (0,54-0,99).

- Lee i cols

Estudi de cohorts retrospectiu en malalts que reben trapiant al·logènic i comparen la incidència de HVOD en malalts que han rebut BuCy amb BU IV (n=55) i serie històrica de malalts que han rebut BuCy amb BU oral (n=186)(sense ajust de dosis amb nivells) .

Resultats: la incidència de HVOD en el grup BU IV és 18,5% i en el grup BU IV és 18,5%.

## 5.- Avaluació econòmica:

### 5a.- Cost tractament\*

El protocol proposat per la sol.licitant seria en 3 dies en lloc de 4, per aquesta raó es calcula per la dosis de fitxa tècnica (0,8mg/kg/6h x 16 dosis) i per la dosis sol.licitada (0,8mg/kg/6h x 12 dosis)

	Dosis/Pes	Dosis	Cost(€/dosis)	Cost(€/16 dosis)	Cost (€/12 dosis)
Bu IV	0,8mg/kg	56mg	265,1	4.242	3.181

\*utilitzant pes=70kg i dosis en €/mg

Cost tractament per cicle comparat amb estàndard de tractament :

Cost comparat/4 dies PVL (€)	
BU IV	BU oral
4.242€	14,09

### 5b.- Cost-eficàcia incremental

No es pot calcular al no estar disponible una comparació directe.

### 5c.- Estudis farmacoeconòmics publicats

No hi ha cap estudi farmacoeconòmic publicat que compari BU IV vs BU oral, ja sigui amb o sense ajust de dosis.

Si es considera que les alternatives de comparació poden ser BU IV, BU oral i BU oral amb ajust de dosis, el grup de Slattery (Slattery i cols 1998) van calcular el cost directe de l'ajust de dosis relatiu al cost del trasplant i el van estimar en <1%.

## 6.- Bibliografia:

- Ficha Tecnica Busilvex®.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2005.
- EMEA. CMPM/05 Busilvex
- FDA/MPI Finalized US Package Insert. 2004.
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Application Number 20-954. NDA 20-954 Busulfex (busulfan). Clinical pharmacology and biopharmaceutics NDA Reviews.
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Application Number 20-954. NDA 20-954 Busulfex (busulfan). Medical NDA Review.
- Andersson BS i cols. Conditioning therapy with IV busulfan and cyclophosphamide for hematologic malignancies prior to allogenic stem cell transplantation: a phase II study. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 145-154.
- De Lima i cols. Once-daily IV busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogenic stem cell transplantation in AML and MDS. Blood 2004; 104: 857-864.
- Dix SP i cols. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 225.
- Gibbs i cols. The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. Blood 1999; 93: 4436-4440.
- Grochow LB. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. Sem Oncol 1993; 20:18.
- Grochow LB i cols. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. Cancer Chemother Pharmacol 1989; 25: 55-61.
- Hassan M i cols. Aspects concerning busulfan pharmacokinetics and bioavailability. Leuk Lymphoma 1996; 22: 395.
- Kashyap A. I cols. IV versus oral busulfan as part of a BuCy preparative regimen for allogenic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence hepatic venoocclusive disease

(HVOD), HVOD-related mortality and overall 100-day-mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 493-500.

- Lee i cols. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfa-cyclophosphamide for allogenic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 2005; 84: 321-30.
- McCune JS i cols. Plasma concentration monitoring of busulfan. Does it improve clinical outcome?. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 2: 155-65.
- Slattery JT i cols. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 31.
- Slattery JT i cols. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* 1997; 89: 3055.
- Slattery JT i cols. Therapeutic monitoring of busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Therapeutic Drug Monitoring* 1998; 20: 543-549.
- Thall PF i cols. Comparison of 100-day mortality rates associated with iv busulfan and cyclophosphamide vs other preparative regimen in allogenic bone marrow transplantation for CML: Bayesian sensitivity analyses of confounded treatment and center effects. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1191-9.