



## EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

### I. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Medicamento</b>	: Busulfano 2mg tabletas y 6mg/ml x 10ml inyectable
<b>Indicación/Condición Clínica</b>	: Acondicionamiento para trasplante alogénico

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

- Las indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>1</sup> y la European Medicines Agency (EMA)<sup>2</sup>:

Busulfano en inyectable.<sup>1,2</sup>

- Adultos: Está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en combinación con ciclofosfamida.
- Niños: Está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en combinación con ciclofosfamida (BuCy) o melfalán (BuMel)

Busulfano en tabletas.<sup>1,2</sup>

- Está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica (Mielóide, mielocítica, granulocítica).<sup>1</sup>
- Como un régimen de acondicionamiento previo al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. (Indicación no aprobada por la FDA y la EMA)<sup>3</sup>

- Dosis<sup>3</sup>

- Intravenosa: 0.8mg/kg cada 6 horas durante 4 días (un total de 16 dosis).
- Oral: 1mg/kg/dosis cada 6 horas por 16 dosis (en combinación con ciclofosfamida) o 1mg/kg/dosis cada 6 horas por 16 dosis que comienza 9 días antes del trasplante o 0.44mg/kg/dosis cada 6 horas por 16 dosis (en combinación con ciclofosfamida) o 1mg/kg/dosis cada 6 horas por 16 dosis que comienza 6 días antes del trasplante (en combinación con melfalán).

<sup>1</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. Accesado el 13/12/2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>.

<sup>2</sup> European Medicines Agency (EMA). Accesado el 13/12/2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

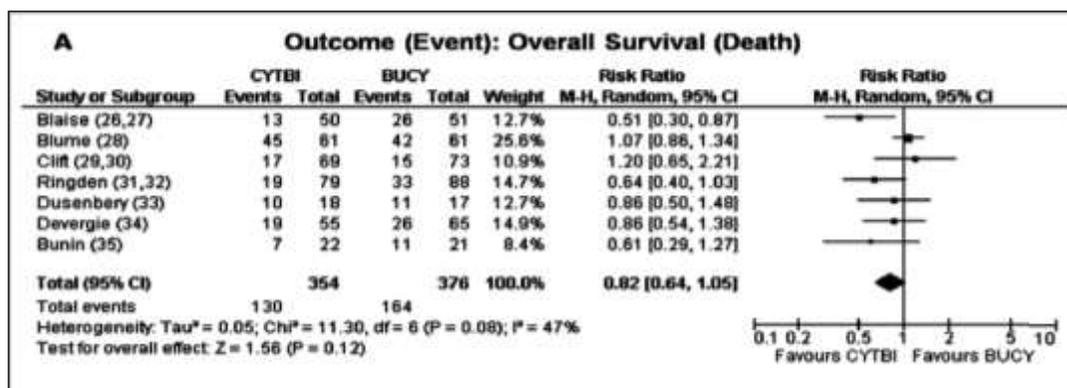
<sup>3</sup> UpToDate. Busulfan: Drug information. Accesado 10/01/13 a través de : <http://www.uptodate.com>



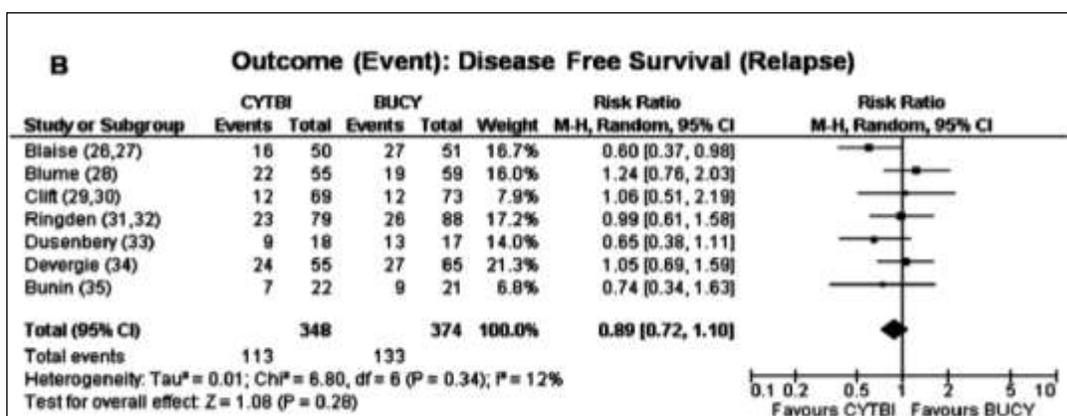
## 2.1 EFICACIA

### Comparación de Busulfano + ciclofosfamida (BUCY) con Irradiación corporal total + ciclofosfamida. (CYTBI)

- Gupta et al. 2011<sup>4</sup>. Realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de CYTBI comparado con BUCY. Se realizó una revisión narrativa de 15 estudios no aleatorizados con 6280 pacientes, sin intentar un análisis agrupado, en vista de la posibilidad de un sesgo significativo. Para el metanálisis obtuvieron datos de los resultados de 7 ensayos controlados aleatorizados (ECAs) en 10 publicaciones con un total de 730 pacientes asignados al azar a CYTBI o BUCY. Todos los ECAs proporcionaron datos sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. La tasa de supervivencia a los 4 años fue usado para calcular el número de eventos (muertes por supervivencia global y recaída de la leucemia por supervivencia libre de la enfermedad) en cada ensayo para los dos grupos de tratamiento. El uso de CYTBI se asoció con una reducción del 18% en la mortalidad a los 4 años (RR -0.82, IC95%: 0.64 – 1.05;  $p=0.12$ ) comparado a BUCY que no fue estadísticamente significativa.



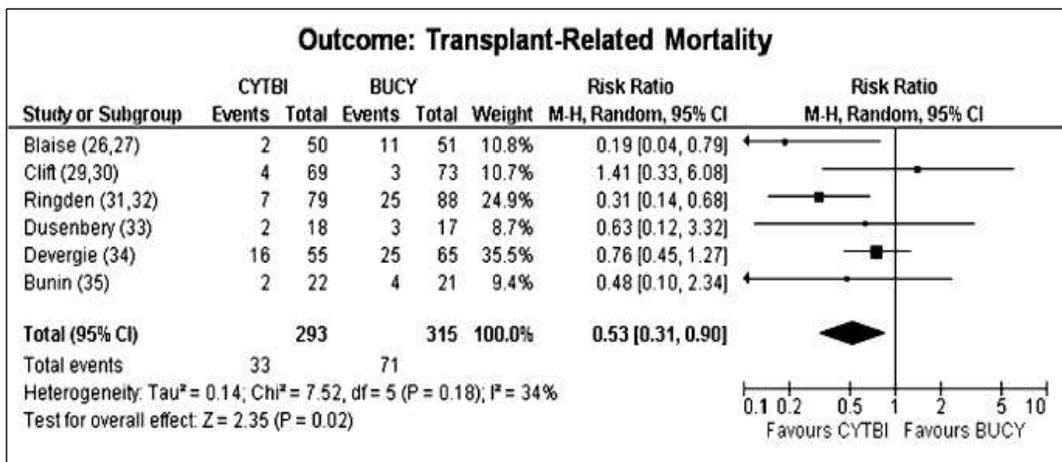
CYTBI también se asoció con una reducción no significativa de (11%) en el riesgo de recaída de leucemia en comparación con el régimen BUCY (RR -0.89 IC95% 0.72 – 1.10  $p=0.28$ )



<sup>4</sup> Gupta T, et al. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol Stem cell Ther 2011;4(1): 17-29.



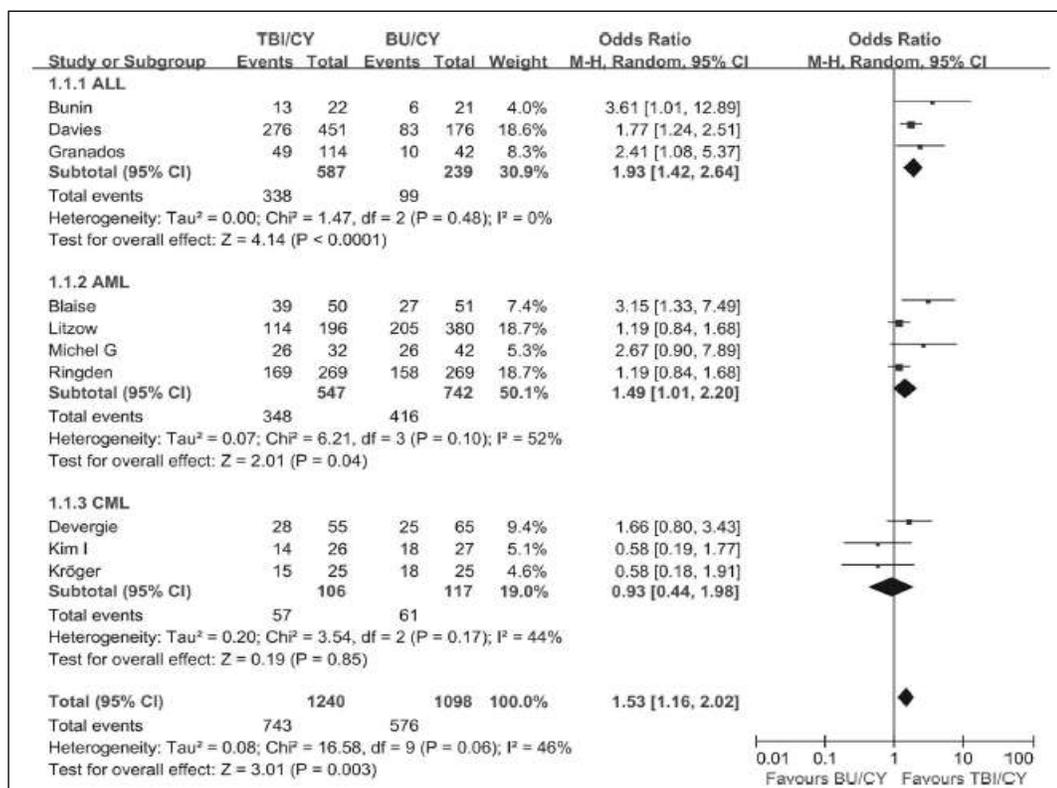
Con respecto a mortalidad relacionada a trasplante (MRT) el uso de CYTBI como un régimen de acondicionamiento se asoció con una reducción del 47% en el RR de muerte con el trasplante en comparación con el régimen de BUCY, que fue estadísticamente significativo (RR -0.53, IC95%: 0.31 – 0.90; p=0.02). Sin embargo, es importante señalar que busulfano intravenoso no estaba disponible en ese momento limitando estos ensayos para su uso oral.



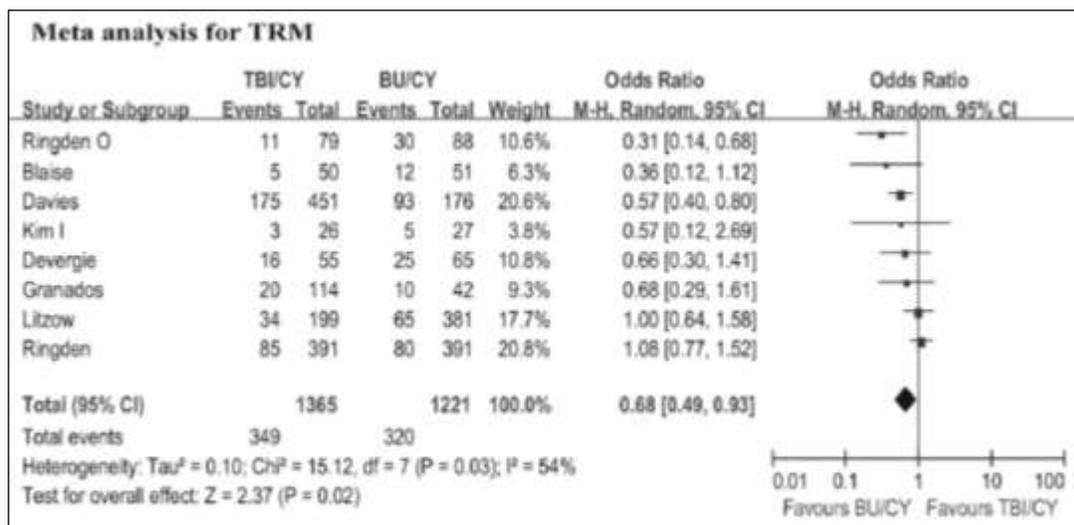
- Tang XH. et al. (2010)<sup>5</sup> Realizaron un metaanálisis para comparar la eficacia de Irradiación corporal total más ciclofosfamida (TBI/CY) versus Busulfano más Ciclofosfamida (BUCY). Dieciocho estudios fueron incluidos en la revisión (n = 3.172 pacientes), todos fueron estudios abiertos y ninguno fue asignado al azar. Las características del paciente, la enfermedad y el trasplante fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La duración del seguimiento varió desde dos hasta siete años.

La supervivencia libre de enfermedad post-trasplante global (10 estudios, n = 2.338 pacientes) fueron significativamente mayores en el grupo TBI/CY (OR 1,53, IC 95% 1,16 a 2,02), sin evidencia significativa de sesgo de publicación. Los resultados difieren por enfermedad, con un beneficio estadísticamente significativo de TBI/CY para la leucemia linfoblástica aguda (OR 1,93, IC del 95%: 1,42 a 2,64; tres estudios) y leucemia mieloblástica aguda (OR 1,49, IC 95%: 1,01 a 2,20; cuatro estudios), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los regímenes de tratamiento para la leucemia mielocítica crónica (OR 0,93 IC95%: 0.44 a 1.98; tres estudios).

<sup>5</sup> Xu Shi Xia et al. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*, January 2010; 51(1): 50–60



**Resultados secundarios:** Se observó un beneficio estadísticamente significativo de la TBI/CY para: mortalidad relacionada con el trasplante de (OR 0,68, IC del 95%: 0,49 a 0,93; ocho estudios)



El análisis de subgrupos mostró una tasa de recaídas significativamente menor para la leucemia mieloblástica aguda en el grupo TBI/CY (tres estudios) y para la leucemia mielode crónica en el grupo BU/CY (tres estudios). Los análisis de sensibilidad mostraron resultados similares a los hallazgos principales.



## Comparación entre busulfano tableta y busulfano inyectable

- Uptodate.<sup>6</sup> *Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation, 2012.* La eficacia de busulfano parece estar influenciada por la farmacocinética en cada individuo. En una serie de 45 pacientes con Leucemia mieloide crónica, las concentraciones séricas de Busulfano en estado estacionario obtenidos después de la administración de busulfano oral variaron ampliamente (642 a 1749ng/ml) seguida de una dosis estándar de 16 mg/kg (La ventana terapéutica de busulfano es de 900 a 1500ng/ml). Los pacientes que alcanzaron niveles del fármaco por debajo de la mediana tuvieron una mayor tasa de recaída comparado con aquellos que tuvieron valores superiores a la mediana (32% frente a cero), la formulación intravenosa de busulfano reduce esta variabilidad. La administración de dosis ajustada de busulfano IV con ciclofosfamida produce resultados excelentes con una mejor tolerabilidad en pacientes con leucemia mieloide crónica y una supervivencia global a los tres años de 86%.
- La información obtenida del estudio pivotal que sirvió para la autorización de Busulfano inyectable por la EMA<sup>7</sup> refiere que la farmacocinética del busulfano administrado por vía intravenosa fue estudiada en 124 pacientes adultos después de una perfusión intravenosa de 2 horas de duración (un total de 16 dosis a lo largo de 4 días). Después de administrar busulfano mediante perfusión intravenosa, se logra una disponibilidad inmediata y completa de la dosis. Se observó una exposición similar en sangre cuando se compararon las concentraciones plasmáticas en pacientes adultos que recibían busulfano por vía oral (1 mg/kg) y las que presentaban los pacientes que lo recibían por vía endovenosa (0,8 mg/kg). A través de un análisis farmacocinético realizado en 102 pacientes, se confirmó la escasa variabilidad interindividual (CV=21%) e intraindividual (CV=12%) del busulfano endovenoso. En niños la variabilidad interindividual e intraindividual en la concentración plasmática fue inferior al 20% y al 10% respectivamente. La biodisponibilidad de busulfano administrado por vía oral muestra gran variabilidad intra-individual, desde 47% hasta 103% (68% de media) en adultos. La biodisponibilidad de busulfano administrado por vía oral muestra gran variabilidad intraindividual con intervalo desde el 22% hasta el 120% (80% de media) en niños.
- Sobecks, (2012).<sup>8</sup> Realizaron un estudio retrospectivo donde compararon los resultados de 135 pacientes tratados consecutivamente con LMA y Síndrome mielodisplásico que fueron sometidos a Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas con BU oral (n=93) o BU endovenoso (n= 42) mas ciclofosfamida, sin ajuste de dosis. Los pacientes con BU endovenoso tuvieron una baja incidencia de mucositis oral de cualquier grado de severidad (3% vs 55%, p=0,002) y mucositis severa (3% vs 24%, p=0,005). Otros resultados post-trasplante fueron similares entre los grupos. En total 26 pacientes con BU oral y 33 pacientes con BU endovenoso sobrevivieron, sin embargo la mediana de seguimiento fue significativamente mayor para el grupo de BU oral. La mortalidad

<sup>6</sup> Robert N. Nelson Ch. Rebecca C. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation . UpToDate® (version 19.2). [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>7</sup> European Medicines Agency (EMA).Accesado el 13/12/2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

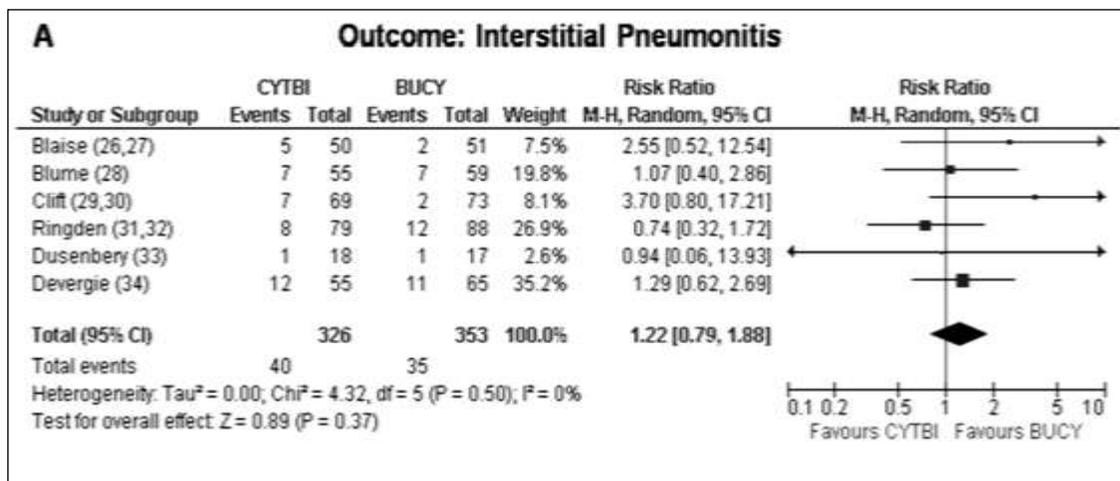
<sup>8</sup> R M RM Sobecks, L L Rybicki, M M Yurch, M M Kalaycio, R R Dean, S S Andresen, B B Pohlman, H H Duong, B B Bolwell, E E Copelan. Intravenous compared with oral busulfan as preparation for allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation for AML and MDS. Bone Marrow Transplant **47**(5):633-8 (2012), PMID 21874055.



sin recaídas en 1 y 2 años fue del 21% para el grupo de BU endovenoso y para el grupo de BU oral fue de 23% y 29% respectivamente. La mortalidad con recaídas en 1 y 2 años para los pacientes con BU endovenoso fue 21% en ambos años, y para el grupo de pacientes con BU oral fue 24% y 29% respectivamente. Sustituyendo busulfano vía oral por la vía endovenosa reduce la variabilidad en la exposición del fármaco y disminuye la severidad de la mucositis oral con BU endovenoso.

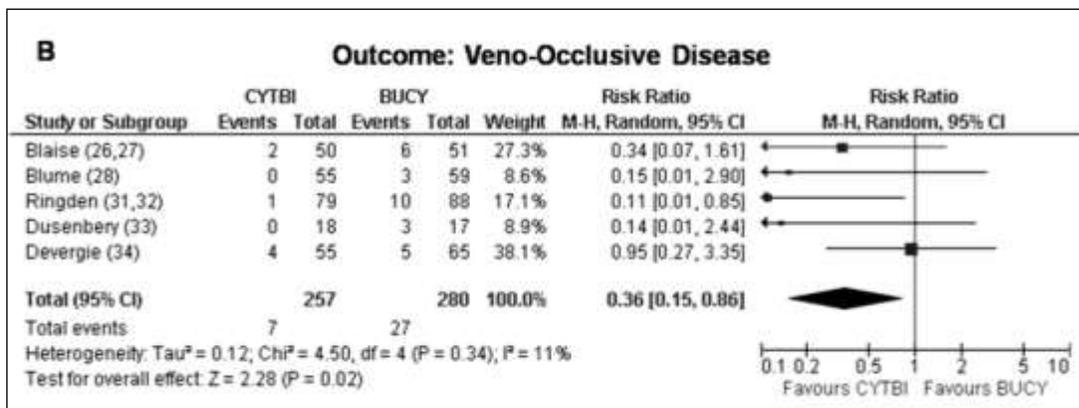
## 2.2 SEGURIDAD

- En el metaanálisis (2011)<sup>9</sup> 6 ensayos reportaron neumonitis intersticial que es una complicación inflamatoria que afecta al pulmón después del trasplante. CYTBI fue asociado con un moderado aunque no significativo aumento en el riesgo de complicaciones pulmonares clínicamente significativas en comparación con BUCY (RR 1.22, IC95%: 0.79 – 1.88, p = 0.37).



En el post-trasplante, la enfermedad veno-oclusiva generalmente afecta los vasos hepáticos sinusoidal que conducen a la disfunción hepática progresiva. CYTBI se asoció con una reducción del RR 64% en la incidencia de enfermedad venosa oclusiva en comparación con BUCY (RR 0.36, IC95% 0.15 - 0.86, p= 0.02), que fue estadísticamente significativa. Hubo falta de datos extraíbles de estos ensayos aleatorizados sobre otras complicaciones tardías como la incidencia de cataratas, retraso del crecimiento, disfunción endocrina, alteraciones de la fertilidad y disfunción neuropsicológica para intentar el análisis agrupado.

<sup>9</sup> Gupta T, et al. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfán plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol Stem cell Ther 2011;4(1): 17-29.



- En el metaanálisis (2010)<sup>10</sup> Se observó un beneficio estadísticamente significativo con CY/TBI en la enfermedad veno-oclusiva (OR 0,42 IC 95%: 0,30 a 0,59; nueve estudios) y la cistitis hemorrágica (OR 0,32, IC del 95%: 0,19 a 0,54; cuatro estudios). Sin embargo, este régimen (CY/TBI) se asoció con una tasa significativamente mayor de problemas de crecimiento y desarrollo (OR 5,85, IC 95%: 1,55 a 22,13; tres estudios), neumonía intersticial (OR 1,70, IC 95%: 1,24 a 2,32; siete estudios) y catarata (OR 12,69, IC 95%: 1,72 a 93,32; tres estudios) que con BU/CY. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la tasa de recaída (8 estudios), fracaso del injerto (7 estudios), o enfermedad de injerto contra huésped.

### 2.3 COSTO

- No se registra en la base del Seguro Integral de Salud (SIS) datos del medicamento busulfano<sup>11</sup>.
- Si bien no se registra información de precios en el país, se ha encontrado precios referenciales (dólares) en Argentina en la Revista Kairos<sup>12</sup>:  
Busulfano 2mg comprimido caja x 25 comprimidos: \$ 20.00  
Busulfano 6mg/ml x 10ml inyectable caja x 8 ampollas: \$ 970.00

### 2.4 REGISTROS<sup>13</sup>

- A Enero 2013

Medicamento	Nº de Registros Sanitarios vigentes
Busulfano 2mg tabletas	No (Venció 2006)
Busulfano 6mg/ml x 10ml inyectable	No

<sup>10</sup> Xu Shi Xia et al. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*, January 2010; 51(1): 50–60

<sup>11</sup> Seguro Integral de Salud (SIS)

<sup>12</sup> Revista Kairos Argentina <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-busulfan-varifarma-19536>. Accesado el 16/01/13

<sup>13</sup> Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. Accesado el 10/12/12



### III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Busulfano 2mg tableta y 6mg/ml x 10ml inyectable se considera su inclusión en la Lista Complementaria para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME en acondicionamiento para trasplante alogénico.