



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

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

II.

Medicamento : MELFALAN 50mg INYECTABLE

Indicación/Condición Clínica :

- ACONDICIONAMIENTO AUTOTRANSPLANTE MIELOMA MÚLTIPLE

III. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Melfalan es un agente alquilante bifuncional. La formación de intermedios carbonio a partir de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetil permite la alquilación a través de un enlace covalente con el nitrógeno en posición 7 de guanina en el DNA, el enlace cruzado entre dos cadenas de DNA y la inhibición de la replicación celular.

2.1 EFICACIA

Up ToDate. Drug information.¹ Dosificación:

- Melfalan en adultos:
 - Conditioning regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation (unlabeled use): I.V.
 - ✓ 200 mg/m² solo 2 días antes del trasplante o
 - ✓ 140 mg/m² dos días antes del trasplante (combinado con busulfán) o
 - ✓ 140 mg/m² dos días antes del trasplante (combinado con irradiación corporal total [TBI]) o
 - ✓ 140 mg/m² 5 días antes del trasplante (combinado con TBI).

Up ToDate. S Vincent Rajkumar. El trasplante autólogo de células hematopoyéticas en mieloma² Recomendación:

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas (HCT) realiza temprano en la evolución de la enfermedad o en la primera recidiva se considera el tratamiento estándar para los pacientes más jóvenes con mieloma múltiple recién diagnosticado debido a las mejoras en la supervivencia libre de eventos y en general en comparación con los sistemas convencionales quimioterapia sola (algoritmo 1). Las principales características que determinan la elegibilidad para HCT son la edad, el estado general y/o la presencia y la gravedad de ciertas condiciones comórbidas.

En los pacientes que son candidatos para HCT, la quimioterapia de inducción se administra de 1 a 4 meses antes con el fin de reducir el número de células tumorales en la médula ósea y la sangre periférica, disminuir los síntomas y mitigar el daño de los órganos diana.

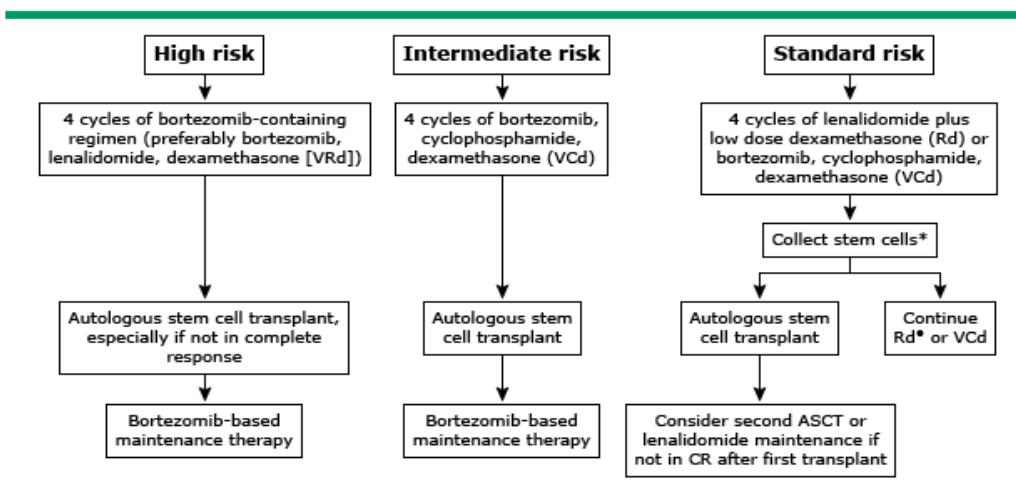
¹ Up ToDate. Melphalan. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/melphalan-drug-information?source=search_result&search=MELPHALAN

² Up ToDate. Autologous hematopoietic cell transplantation in multiple mieloma. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/autologous-hematopoietic-cell-transplantation-in-multiple-myeloma?source=search_result&search=melphalan&selectedTitle=10~98



- Entre los pacientes con mieloma múltiple riesgo estándar que son candidatos para HCT autólogo, se recomienda no usar regímenes melfalán que contienen como quimioterapia de inducción (Grado 1B).
- Para la mayoría de los pacientes sometidos a HCT autólogo para el mieloma múltiple, se recomienda un régimen de preparación de dosis altas de melfalán (200 mg/m²) en lugar de dosis más baja irradiación corporal melfalán más el total o los regímenes preparatorios más intensa (Grado 1A).
- Para los pacientes con niveles de creatinina sérica > 2,0 mg/dl en el momento del trasplante, se sugiere que la dosis de melfalán utilizada como el régimen de acondicionamiento se reduce a 140 mg/m² (Grado 2C).
- En pacientes mayores de 65 años de edad que son candidatos para HCT, sugiere una dosis única de melfalán (200 mg/m²) como tratamiento de acondicionamiento en lugar de dosis intermedias tandem de melfalán (100 mg/m²) (Grado 2C). Para los pacientes de 70 años o más de edad, por lo general reducir la dosis de melfalán a 140 mg/m².

Approach to therapy in patients with multiple myeloma eligible for transplantation



High risk: Patients with t(14;16), t(14;20), or del17p13 by FISH or high risk gene expression profiling signature.

Intermediate risk: Patients with t(4;14) by FISH or deletion 13/hypodiploidy by conventional cytogenetics.

Standard risk: All patients with myeloma who lack any of the high or intermediate risk genetic abnormalities described above.

ASCT: autologous hematopoietic stem cell transplantation; CR: complete response.

* If age >65 or >4 cycles of Rd Consider G-CSF plus cyclophosphamide or plerixafor.

• Continuing Rd beyond one year is an option for patients responding to Rd and with low toxicities; dexamethasone is usually discontinued after first year.

Modified from: Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 2011; 26:479.

Dailymed. Melphalan (Alkeran) Tableta.³ Farmacocinética:

La absorción de melfalán oral es muy variable con respecto a tanto el tiempo de la primera aparición de la droga en el plasma (intervalo: 0 a 6 horas) y la concentración plasmática máxima (C max). La biodisponibilidad absoluta media de melfalán también es muy variable (rango: 56% a 93%). Estos resultados pueden ser debidos a la absorción intestinal incompleta, una variable de "primer paso" metabolismo hepático, o a una hidrólisis rápida. La administración oral de melfalán con una comida rica en grasas puede reducir la exposición de melfalán (AUC) en un 36% a un 54%.

³ Dailymed. Melphalan (Alkeran) Tablet. Fecha de acceso Diciembre 2012.



En 18 pacientes que recibieron una dosis oral única de 0,6 mg/kg de Alkeran, la vida media ($t_{1/2}$) de eliminación plasmática terminal del fármaco original fue $1,5 \pm 0,83$ horas. La excreción urinaria de 24-horas de medicamento base en estos pacientes fue del 10% \pm 4,5%, lo que sugiere que el aclaramiento renal no es una ruta principal de eliminación del fármaco original. En un estudio separado en 18 pacientes que recibieron dosis orales únicas de 0,2 a 0,25 mg/kg de Alkeran, C max y tiempo de la concentración plasmática bajo la curva (AUC), cuando la dosis se ajusta a una dosis de 14 mg, fueron (media \pm SD) 212 \pm 74 ng/ml y 498 \pm 137 ng h/ml, respectivamente. Fase de eliminación $t_{1/2}$ en estos pacientes fue de aproximadamente 1 hora y la mediana de t max fue de 1 hora.

Un estudio utilizando ^{14}C -melfalán, encuentra sustancialmente menos radiactividad en la orina de los pacientes que recibieron el fármaco por vía oral (30% de la dosis administrada en 9 días) que en la orina de los que recibieron de forme intravenosa (35% a 65% en 7 días). Tras la administración oral o IV, el patrón de comportamiento fue similar, y la mayoría se recuperó en las primeras 24 horas. Tras la administración oral, la radiactividad pico en plasma ocurrió a las 2 horas y después desapareció con una vida media de aproximadamente 160 horas. En 1 paciente, donde se determinó fármaco original (en lugar de radiomarcador), el tiempo media desaparición de melfalán fue de 67 minutos.

Dailymed. Melphalan (Alkeran) Inyectable.⁴ Farmacocinética:

Después de la inyección, las concentraciones plasmáticas de fármaco disminuyen rápidamente de una manera biexponencial con fase de distribución y fase de eliminación terminal, vida-media de aproximadamente 10 y 75 minutos respectivamente. Las estimaciones de la media del aclaramiento total variaron entre los estudios, pero se observaron valores típicos de aproximadamente 7 a 9 ml/min/kg (250 a 325 ml/min/m²). Un estudio ha informado que en la administración repetida de 0,5 mg/kg cada 6 semanas, el aclaramiento de melfalán redujo de 8,1 ml/min/kg después del primer curso a 5,5 ml/min/kg después del tercer curso, pero no disminuyó apreciablemente después del tercer ciclo. La media (\pm DE) de las concentraciones plasmáticas máximas de melfalán IV en pacientes con mieloma dadas en dosis de 10 ó 20 mg/m² fueron 1,2 \pm 0,4 y 2,8 \pm 1,9 mcg/mL respectivamente.

Ensayo Clínico: Un ensayo aleatorio comparó prednisona + melfalán IV y melfalán más prednisona oral en el tratamiento de mieloma. Ambos brazos recibieron partida prednisona oral en 0,8 mg/kg/día con dosis gradualmente durante 6 semanas. Dosis de melfalán en cada brazo fueron:

Brazo 1: Melfalán oral 0,15 mg/kg/día x 7 seguido de 0,05 mg/kg/día cuando WBC comenzó a elevarse.

Brazo 2: IV Melfalan 16 mg/m² q 2 semanas x 4 (más de 6 semanas), seguido por la misma dosis cada 4 semanas.

Las dosis de melfalán se ajustaron de acuerdo con los siguientes criterios:

Tabla 1. Criterios de ajuste de la dosis en un ensayo clínico aleatorizado

Leucocitos/mm ³	Plaquetas	Porcentaje de la dosis completa
≥ 4.000	≥ 100.000	100
≥ 3.000	≥ 75.000	75
≥ 2.000	≥ 50.000	50
<2.000	<50.000	0

⁴ Dailymed. Melphalan (Alkeran) Inyectable. Fecha de acceso Diciembre 2012.



107 pacientes fueron asignados al azar al brazo de melfalán oral y 203 pacientes en el brazo IV melfalán. Más pacientes tuvieron una clasificación de riesgo precario (58% versus 44%) y la carga tumoral elevada (51% versus 34%) en la vía oral en comparación con el grupo IV ($P < 0,04$). Las tasas de respuesta en la semana 22 se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 2. Tasas de respuesta en la semana 22

Brazo Inicial	Pacientes Evaluables	Los respondedores n (%)	P
Melfalán oral	100	44 (44%)	$P > 0,2$
Melfalán IV	195	74 (38%)	

Debido a los cambios en el diseño del protocolo después de 22 semanas, otros parámetros de eficacia, tales como duración de la respuesta y la supervivencia no se pudieron comparar.

Se discute que las tasas de respuesta global en la semana 22 fueron comparables, sin embargo, debido a cambios en el diseño del ensayo, las conclusiones en cuanto a la actividad relativa de las dos formulaciones después de semana 22 son imposibles de realizar.

Palumbo A, et al.⁵ Melfalán 200 mg/m² frente a Melfalán 100 mg/m² en pacientes con mieloma recién diagnosticados: un estudio prospectivo, multicéntrico, fase 3:

Dosis alta (200 mg/m², MEL200) y dosis intermedias de melfalán (100 mg/m², MEL100) mostró una actividad significativa en el mieloma. En un estudio de fase 3, 298 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir trasplantes autólogos después del acondicionamiento con MEL200 o MEL100. 96 de 149 (64%) completaron MEL200 y 103 de 149 (69%) MEL100. Respuesta a MEL200 fue: remisión completa 22 de 149 (15%), remisión parcial 95 de 149 (64%), para una tasa de respuesta global del 79%. Respuesta a MEL100 fue: remisión completa 12 de 149 (8%), remisión parcial 95 de 149 (64%), para una tasa de respuesta global del 72%. La supervivencia global no fue diferente ($P = 0.13$), mediana de supervivencia sin progresión (31,4 frente a 26,2 meses, $p = 0.01$), la mediana del tiempo hasta la progresión (34,4 vs 27,0 meses, $P = 0,014$) fueron mayores en el MEL200. En relación con el tratamiento la mortalidad fue del 3,1% en el MEL200 y el 2,9% en el grupo MEL100. Neutropenia grave e infecciones fue marginalmente superior, mientras que la trombocitopenia grave, mucositis, los acontecimientos adversos gastrointestinales, y la incidencia global de al menos 1 no hematológica de grado 3 o 4. Los eventos adversos fueron significativamente mayores en la cohorte MEL200. Concluyen que MEL200 conduce a la remisión más largos y se debe considerar el régimen de acondicionamiento para el trasplante autólogo estándar.

⁵ Palumbo A, et al. Melphalan 200 mg/m² versus Melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 studies. Blood 2010 Mar 11; 115 (10):1873-9. Fecha de acceso. Enero 2012. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965659>



Table 2. Clinical best response to MEL200 or MEL100

Response	MEL200 (N = 149), no. of patients (%)	MEL100 (N = 149), no. of patients (%)	P*
Complete, very good partial, or partial response	117 (78.5)	107 (71.8)	.23
Complete response	22 (14.8)	12 (8.1)	.07
Very good partial response	33 (22.1)	20 (13.4)	
Partial response	62 (41.6)	75 (50.3)	
Stable disease	27 (18.1)	34 (22.8)	.31
Progressive disease	1 (0.7)	5 (3.4)	.10
Not available	4 (2.7)	3 (2.0)	.7

Seven patients were not evaluated because their follow-up was less than 1 month for lost to follow-up (6 patients) and withdrawal of consent (1 patient).

*Proportions were compared with the use of the χ^2 test or Fisher exact test.

Pineda-Roman et al.⁶ High-dose Melphalan-based Autotransplants for Multiple Myeloma. The Arkansas Experience since 1989 in 3077 Patients.

Los autores describen su experiencia colectiva con melfalán basados en autotrasplantes desde el inicio de su programa en la Universidad de Arkansas para las Ciencias Médicas en 1989.

Método utilizado: los autores evaluaron los resultados clínicos de los 3077 pacientes sucesivos con mieloma múltiple (MM) que se sometieron a melfalán en al menos un autotrasplante en la Universidad de Arkansas. De ellos, 1078 pacientes fueron incluidos en primera línea de Terapia Total (TT) Protocolos (TT-P) TT1, TT2, TT3 y; 1104 pacientes fueron ingresados en los protocolos para pacientes recién diagnosticados o tratados previamente (no-TT-P); y 895 pacientes recibieron tratamiento fuera de protocolo (no-P).

Resultados: la supervivencia global a los 10 años (SG) después del primer trasplante fueron 41%, 19% y 11% ($P < 0.001$) para los grupos, TT-P, no-TT-P y no-P respectivamente. En el grupo TT-P, la mediana de SG fue de 72 meses en TT1, no se alcanzó en ≥ 7 años en TT2, y fue del 88% a los 2 años en el TT3. Entre 2683 pacientes con datos básicos completos, ausencia de hipodiploidia/delección cromosoma 13, β -2-microglobulina $< 3,0$ mg/L, la proteína C reactiva < 6 mg/L, albúmina $\geq 3,0$ g/dl y el recuento de plaquetas $\geq 100.000/l$ todos se asociaron de forma independiente con el superior OS ($P < 0.001$), la supervivencia libre de eventos ($P < 0.001$), y la duración de la remisión completa ($P < 0,001$).

Conclusiones: los resultados de una sola institución demostró la experiencia que > 10 años de SG se llevó a cabo en $> 40\%$ de todos los pacientes incluidos en el TT-P, mientras que el éxito se observó en sólo el 15% de los pacientes restantes (incluyendo 25% en la presencia de los 5 buenas características de riesgo). Resultados superiores con protocolo basado en regímenes de trasplante primario como el TT-P llama la atención sobre la importancia de aplicar la mejor terapia disponible en adelante.

⁶ Pineda R M, et al.⁶ High-dose Melphalan-based Autotransplants for Multiple Myeloma.

The Arkansas Experience since 1989 in 3077 Patients. *Cáncer*. 2008 Abril 15, 112 (8):1754-64. Fecha de acceso. Enero 2012. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23327/abstract;jsessionid=04FDC199A03B232D141AD6163D5056BD.d01t03>



TABLE 3
Cox Regression Analyses of Favorable Features Associated With Duration of Complete Remission, Event-free Survival, and Overall Survival for All Patients

Parameter	No. with factor/no. with valid data for factor (%)	OS		EFS		Duration of CR		
		HR [95% CI]	P*	HR [95% CI]	P*	No. with factor/no. with valid data for factor (%)	HR [95% CI]	P*
Univariate analysis								
Platelets $\geq 100,000/\mu\text{L}$	2530/2884 (88)	0.42 [0.36-0.48]	<.001	0.49 [0.43-0.56]	<.001	1338/1483 (90)	0.53 [0.43-0.67]	<.001
Albumin ≥ 3.0 g/dL	2618/2881 (91)	0.44 [0.38-0.52]	<.001	0.40 [0.35-0.46]	<.001	1400/1482 (94)	0.47 [0.36-0.62]	<.001
B ₂ M <3.0 mg/L	1824/2810 (65)	0.49 [0.44-0.54]	<.001	0.55 [0.50-0.61]	<.001	1007/1454 (69)	0.60 [0.51-0.70]	<.001
No CA	1931/3016 (64)	0.51 [0.46-0.56]	<.001	0.59 [0.54-0.64]	<.001	986/1501 (66)	0.59 [0.51-0.68]	<.001
No CA13/hypodiploidy	2283/3016 (76)	0.47 [0.42-0.52]	<.001	0.57 [0.52-0.63]	<.001	1146/1501 (76)	0.56 [0.48-0.65]	<.001
Hemoglobin >10 g/dL	1942/2884 (67)	0.59 [0.53-0.66]	<.001	0.61 [0.55-0.67]	<.001	1091/1483 (74)	0.63 [0.54-0.73]	<.001
Creatinine <1.5 mg/dL	2469/2883 (86)	0.62 [0.54-0.71]	<.001	0.71 [0.63-0.81]	<.001	1278/1483 (86)	0.75 [0.61-0.91]	.004
CRP <6.0 mg/dL	1685/2776 (61)	0.65 [0.59-0.73]	<.001	0.76 [0.69-0.83]	<.001	885/1439 (62)	0.71 [0.61-0.83]	<.001
Age <65 y	2388/3077 (78)	0.68 [0.60-0.76]	<.001	0.78 [0.70-0.86]	<.001	1190/1520 (78)	0.82 [0.69-0.98]	.027
Non-IgA isotype	2077/2634 (79)	0.80 [0.71-0.91]	<.001	0.89 [0.80-1.00]	.057	935/1296 (72)	0.76 [0.65-0.90]	.001
LDH <190 U/L	2066/2877 (72)	0.84 [0.75-0.95]	.005	1.03 [0.93-1.15]	.539	1045/1483 (70)	1.11 [0.94-1.31]	.229
Women	1157/3075 (38)	0.88 [0.80-0.98]	.018	0.92 [0.84-1.00]	.063	622/1518 (41)	0.99 [0.86-1.14]	.863
TT protocol	1078/3077 (35)	0.45 [0.40-0.50]	<.001	0.51 [0.46-0.57]	<.001	653/1520 (43)	0.51 [0.44-0.60]	<.001
Non-TT protocol	1104/3077 (36)	1.30 [1.18-1.43]	<.001	1.22 [1.11-1.33]	<.001	489/1520 (32)	1.41 [1.23-1.63]	<.001
Nonprotocol	895/3077 (29)	1.71 [1.54-1.90]	<.001	1.67 [1.52-1.84]	<.001	378/1520 (25)	1.55 [1.32-1.81]	<.001
CR [†]			<.001	0.60 [0.54-0.66]	<.001	—	—	—
Second transplant [†]			<.001	0.67 [0.60-0.74]	<.001	—	—	—
Multivariate analysis without treatment: Favorable parameter								
No CA13/hypodiploidy	2023/2683 (75)	0.46 [0.41-0.52]	<.001	0.59 [0.53-0.65]	<.001	1061/1398 (76)	0.56 [0.47-0.66]	<.001
Platelets $\geq 100,000/\mu\text{L}$	2360/2683 (88)	0.56 [0.48-0.65]	<.001	0.63 [0.54-0.72]	<.001	1261/1398 (90)	0.64 [0.50-0.81]	<.001
Albumin ≥ 3.0 g/dL	2454/2683 (91)	0.59 [0.50-0.70]	<.001	0.54 [0.46-0.63]	<.001	1323/1398 (95)	0.54 [0.41-0.72]	<.001
B ₂ M <3.0 mg/L	1737/2683 (65)	0.62 [0.55-0.69]	<.001	0.67 [0.60-0.74]	<.001	967/1398 (69)	0.66 [0.56-0.77]	<.001
CRP <6.0 mg/dL	1635/2683 (61)	0.73 [0.65-0.81]	<.001	0.84 [0.76-0.93]	<.001	862/1398 (62)	0.76 [0.65-0.89]	<.001
CR [†]		0.82 [0.73-0.92]	<.001	0.65 [0.59-0.72]	<.001	—	—	—
Second transplant [†]		0.82 [0.73-0.92]	<.001	0.75 [0.67-0.84]	<.001	—	—	—
Multivariate analysis with treatment: Favorable parameter								
No CA13/hypodiploidy	2023/2683 (75)	0.46 [0.41-0.52]	<.001	0.58 [0.52-0.65]	<.001	1061/1398 (76)	0.55 [0.47-0.65]	<.001
Platelets $\geq 100,000/\mu\text{L}$	2360/2683 (88)	0.56 [0.48-0.66]	<.001	0.63 [0.55-0.73]	<.001	1261/1398 (90)	0.61 [0.48-0.77]	<.001
Albumin ≥ 3.0 g/dL	2454/2683 (91)	0.64 [0.54-0.76]	<.001	0.58 [0.49-0.68]	<.001	1323/1398 (95)	0.64 [0.48-0.85]	.002
B ₂ M <3.0 mg/L	1737/2683 (65)	0.63 [0.56-0.71]	<.001	0.69 [0.62-0.76]	<.001	967/1398 (69)	0.68 [0.58-0.80]	<.001
CRP <6.0 mg/dL	1635/2683 (61)	0.76 [0.68-0.85]	<.001	0.86 [0.78-0.96]	.004	862/1398 (62)	0.80 [0.69-0.94]	.006
TT protocol	1016/2683 (38)	0.54 [0.47-0.61]	<.001	0.61 [0.55-0.69]	<.001	623/1398 (45)	0.53 [0.45-0.63]	<.001
Any CR [†]		0.85 [0.76-0.95]	0.006	0.68 [0.61-0.75]	<.001	—	—	—
Any second transplant [†]		0.91 [0.80-1.04]	0.176	0.81 [0.72-0.91]	<.001	—	—	—

OS indicates overall survival; EFS, event-free survival; CR, complete response; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; B₂M, β_2 -microglobulin; CA, cytogenetic abnormality; CRP, C-reactive protein; IgA, immunoglobulin A; LDH, lactate dehydrogenase; TT protocol, Total Therapy protocol.

* P values were derived from the Wald chi-square test in Cox regression analysis.

[†] Time-dependent covariate.

BNF. British National Formulary 2012.⁷ Indica:

- Melfalán está autorizado para el tratamiento del mieloma múltiple, policitemia vera, neuroblastoma infantil, adenocarcinoma de ovario avanzado y cáncer de mama avanzado. Sin embargo, en la práctica, melfalán se utiliza muy poco para el adenocarcinoma de ovario, rara vez se usa para el cáncer de mama avanzado. El melfalán también tiene licencia para perfusión arterial regional en el melanoma maligno localizado de las extremidades y localizada de los tejidos blandos sarcomas de las extremidades.

⁷ British National Formulary 2012. Melphalan. Fecha de acceso Diciembre 2011. Disponible en <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/3724.htm>



Micromedex. DRUGDEX® Evaluations.⁸ Menciona:

- Lugar en la Terapia:

A) Melfalán está aprobado por la FDA para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple (inyección indicada en pacientes que no pueden tomar la terapia oral) y para cáncer de ovario epitelial-no reseccables (solamente tabletas).

B) Melfalán tiene un amplio espectro de actividad antitumor y ha sido beneficioso en el tratamiento de la amiloidosis, linfomas, y cáncer de mama. Además, debido a que el fármaco no requiere activación hepática, y no irrita la superficie peritoneal, melfalán ha merecido considerable interés para uso en el tratamiento intraperitoneal o malignidad de ovario mediante administración intraperitoneal directa.

Trasplante de médula ósea

Aprobación de la FDA: Adulto, no; Pediátrica, no

Eficacia: Adultos, pruebas favorecen la eficacia

Recomendación: Adulto, Clase IIb

Nivel de evidencia: Adulto, categoría B

Melfalán, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, ha sido eficaz en la facilitación de éxito del injerto y la respuesta en el trasplante de médula ósea autólogo y alogénico.

Adulto:

Altas dosis de quimioterapia a base de melfalán para permitir el injerto duradero de la médula ósea alogénico en 4 pacientes: Los pacientes recibieron regímenes de acondicionamiento que consisten en BEAM (carmustina, etopósido, citarabina, melfalán) o busulfán más melfalán. Los 4 pacientes tenían el injerto del sistema. 2 pacientes tuvieron prolongada supervivencia libre de enfermedad.

Altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea son más eficaces que la quimioterapia convencional en pacientes con mieloma múltiple. 200 pacientes con mieloma que habían sido tratados previamente fueron asignados al azar a la quimioterapia convencional con ciclos alternantes de VMCP (melfalán vincristina, ciclofosfamida y prednisona) y VBAP (vincristina, carmustina, doxorubicina y prednisona) para un total de 18 ciclos o a mayor la terapia de dosis después de 4 a 6 ciclos del régimen convencional con melfalán (140 mg/m²) y la irradiación corporal total, seguida de trasplante de médula ósea autóloga. La médula ósea se recogió después de cuarto ciclo de quimioterapia. 81% de los pacientes que recibieron altas dosis de terapia respondieron, el 57% de los pacientes con el régimen convencional respondió con una menor proporción de obtener una respuesta completa. La estimación de supervivencia de 5 años para los pacientes tratados con el régimen de altas dosis fue del 52% en comparación con sólo el 12% de los pacientes tratados con la terapia convencional (Attal et al., 1996).

⁸ Micromedex. Melphalan. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/58E4DD/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0C1E1F/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFAction/nd/evidenceexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/1537/contentSetId/31/title/MELPHALAN/servicesTitle/MELPHALAN



Indicaciones aprobadas de Melfalan por las Agencias Reguladoras de países de Alta Vigilancia Sanitaria:

Indicaciones Aprobadas	FDA ⁹		HEALTH CANADA ¹⁰		AEMPS ¹¹		EMA ¹²	
	TAB	INY	TAB	INY	TAB	INY	TAB	INY
Melfalan está indicado para el tratamiento paliativo de pacientes con mieloma múltiple para los que la terapia oral no es apropiada		SI					N.A	N.A
Melfalan están indicados para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y para el tratamiento paliativo de carcinoma inoperable epitelial del ovario	SI		SI	SI			N.A	N.A
Melfalan inyectable a la dosis intravenosa convencional puede utilizarse en el tratamiento de: 1) Mieloma múltiple: Melfalan inyectable bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos, resulta tan eficaz como la formulación oral en el tratamiento de mieloma múltiple. 2) Cáncer de ovario: Melfalan inyectable produce respuesta en aproximadamente el 50% de los pacientes con adenocarcinoma avanzado en los ovarios, administrado solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos.						SI	N.A	N.A
Melfalan inyectable, administrado por perfusión regional arterial, está indicado en el tratamiento de: 1) Melanoma maligno de las extremidades, localizado. 2) Sarcoma localizado de tejidos blandos de las extremidades						SI	N.A	N.A
Melfalan inyectable a dosis elevadas por vía intravenosa puede utilizarse en el tratamiento de: 1) Mieloma múltiple: se han conseguido remisiones completas de la enfermedad en hasta el 50% de los pacientes tratados con altas dosis de Melfalan inyectable, con o sin trasplante autólogo de médula ósea, bien como tratamiento de primera elección o para consolidar la respuesta a la quimioterapia citorreductora convencional. 2) Neuroblastoma en la infancia: se ha empleado Melfalan inyectable en altas dosis con trasplante autólogo de médula ósea, bien de forma aislada, o en combinación con radioterapia y/u otros fármacos citotóxicos para consolidar la respuesta al tratamiento convencional. Se ha demostrado un notable incremento en la duración de la supervivencia con ausencia de enfermedad mediante un ensayo aleatorio prospectivo que empleó altas dosis de Melfalan frente a ningún otro tratamiento.						SI	N.A	N.A

⁹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Melphalan. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index>.

¹⁰ Health Canada. Melphalan. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

¹¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Melphalan. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

¹² European Medicines Agency (EMA). Melphalan. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124



2.2 SEGURIDAD

Up ToDate.¹³ Drug information, menciona:

- ❖ Las reacciones adversas significativas de Melfalan:
 - > 10%:
 - Gastrointestinales: náuseas/vómitos, diarrea, úlceras orales.
 - Hematológicas: mielosupresión, leucopenia (nadir: 14-21 días; recuperación: 28-35 días), trombocitopenia (nadir: 14-21 días; recuperación: 28-35 días), anemia.
 - Varios: malignidad secundaria (<2% a 20%; dosis acumulada y la duración dependiente, incluye la leucemia mieloide aguda, síndrome mieloproliferativo, carcinoma).
 - 1% al 10%:
 - Varios: Hipersensibilidad (IV: 2%; incluye broncoespasmo, disnea, edema, hipotensión, prurito, rash, taquicardia, urticaria).
 - Poco frecuentes: reacciones alérgicas, agranulocitosis, alopecia, anafilaxia, amenorrea (raro), hemorragia (con altas dosis de terapia), la insuficiencia de la médula ósea (irreversible), encefalopatía, anemia hemolítica, la cistitis hemorrágica, síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOS; enfermedad veno-oclusiva; dosis alta IV melfalán), hepatitis, infección, sitio de inyección reacciones (ulceración, necrosis), neumonitis intersticial, ictericia, mucositis (con tratamiento de dosis alta), la supresión ovárica, íleo paralítico (con tratamiento de dosis alta), la fibrosis prurito, pulmonar, mielopatía por radiación, erupción cutánea (maculopapular), toxicidad renal (con altas dosis de terapia), convulsiones (con dosis altas de terapia).

Micromedex.¹⁴ Menciona que las reacciones adversas graves de Melfalan son: leucemia mieloide aguda, insuficiencia renal aguda, anafilaxia, médula ósea aplásica, depresión de la médula ósea, paro cardíaco, anemia hemolítica, hepatitis, reacción de hipersensibilidad, neumonía intersticial, leucemia mielomonocítica aguda granulocítica o trastorno mieloproliferativo, fibrosis pulmonar

Reacciones adversas: Fibrilación auricular: Un análisis retrospectivo mostró que el 11% (48 de 438) de los pacientes que recibieron un régimen basado en melfalán desarrollaron fibrilación auricular (FA) o flutter (n = 35) o taquicardia supraventricular otro (SVT) (n = 13), incluyendo taquicardia auricular (n = 9) y taquicardia reentrante del nodo auriculoventricular (n = 4), durante la misma hospitalización como trasplante de médula ósea. La tasa de SVT fue mayor después del tratamiento con melfalán que después de cualquier otro tipo de quimioterapia en la revisión (p < 0,05), incluyendo busulfán, ciclofosfamida, fludarabina, carmustina y carboplatino. En comparación con los pacientes que recibieron melfalán, pero no experimentan un SVT durante su ingreso hospitalario (n = 390), pacientes con TSV (n = 48) eran de mayor edad (55,5 +/- 10,2 años frente a 62,8 +/- 7,9 años, p < 0,001), tenían mayor creatinina sérica basal (1,0 +/- 1,2 mg/dL vs 1,4 +/- 1,5 mg/dL, p = 0,027), tenían una aurícula izquierda mayor tamaño (3,1 +/- 0,7 cm vs 3,9 +/- 0,5 cm, p < 0,001) y tenían más comorbilidades cardiovasculares (31,3% vs 52,1%, p < 0,01), incluyendo una historia de FA (1,3% vs 29,2%, p < 0,001). Presencia de SVT también se asoció con una estancia hospitalaria más prolongada, incluso después de ajustar por la edad y las comorbilidades, la duración ajustada por comorbilidades

¹³UpToDate. Drug Information. Melphalan. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/triptorelin-druginformation?source=search_result&search=melphalan&selectedTitle=1~12

¹⁴Micromedex. Melphalan. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/58E4DD/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0C1E1F/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFAction/d/evidenceexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/1537/contentSetId/31/title/Melphalan/servicesTitleMELPHALAN



fue de 23,7 +/- 5,2 días para los que tienen SVT 19,4 +/- 5,5 días vs para los que no tienen SVT ($p < 0,0001$).

Palumbo A, et al.¹⁵ Melfalán 200 mg/m² frente a melfalán 100 mg/m² en pacientes con mieloma recién diagnosticados: un estudio prospectivo, estudio multicéntrico fase 3: Las toxicidades hematológicas y no hematológicas se reportan en la siguiente Tabla. La necesidad de transfusión de plaquetas fue significativamente mayor en el grupo de MEL200 (56% vs 38%, $p=0.002$), así como el uso intravenoso de antibióticos de amplio espectro (41% vs 29%, $p=0.03$), toxicidades gastrointestinales (11% vs 1%, $p=0.001$), y mucositis (17% vs 3%, $p=0.001$). Otras toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 se distribuyeron uniformemente. La incidencia global de al menos 1 no hematológica grado 3 o 4 evento adverso durante el tratamiento fue significativamente mayor en el grupo MEL200 (45% vs 30%, $p=0.008$).

Table 3. Hematologic and nonhematologic toxicity

Grade 3/4 adverse events	MEL200 (N = 149), no. (%)	MEL100 (N = 149), no. (%)	P*
Hematologic			
Grade 4 neutropenia, no. (%)	114 (77)	100 (67)	.07
Grade 4 neutropenia duration, d			
Median	6	6	
Range	0-15	0-15	
Grade 4 thrombocytopenia, no. (%)	113 (76)	73 (49)	< .001
Grade 4 thrombocytopenia duration, d			
Median	1	1	
Range	0-20	0-21	
Red cell transfusion, no. (%)	43 (29)	48 (33)	.45
Platelet transfusion, no. (%)	82 (56)	55 (38)	.002
Hospitalization after engraftment			
No. of patients (%)	100 (68)	90 (62)	.23
Median, d	3	2	
Range, d	1-25	1-23	
Intravenous antibiotics			
No. of patients (%)	60 (41)	42 (29)	.03
Median, d	7	6	
Range, d	2-28	2-13	
Nonhematologic			
Mucositis, no. (%)	26 (17)	5 (3)	< .001
Gastrointestinal, no. (%)	16 (11)	2 (1)	< .001
Diarrhea	7	1	
Vomiting	9	1	
Infection, no. (%)	60 (40)	44 (30)	.06
Neutropenic fever	26	26	
Pneumonia	11	6	
Sepsis	14	6	
Central venous catheter	2	3	
Viral	4	2	
Other	3	1	
Thromboembolism, no. (%)	3 (2)	4 (3)	1
Deep vein thrombosis	1	4	
Pulmonary embolism	2	0	
Renal, no. (%)	1 (1)	0 (0)	1
Cardiac, no. (%)	1 (1)	0 (0)	1
Pulmonary, no. (%)	1 (1)	0 (0)	1
Neurologic, no. (%)	1 (1)	0 (0)	1
Bleeding, no. (%)	1 (1)	1 (1)	1
Coagulation, no. (%)	0 (0)	1 (1)	1
At least 1 event, no. (%)	67 (45)	45 (30)	.008

*Proportions were compared with the use of the χ^2 test or Fisher exact test.

¹⁵ Palumbo A, et al. Melphalan 200 mg/m² versus Melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 studies. Blood 2010 Mar 11; 115 (10):1873-9. Fecha de acceso. Enero 2012. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965659>



2.3 COSTO

- No se encontró información de precios de Melfalan 50mg inyectable en el Observatorio Peruano de Precios – V2¹⁶, en el SEACE, ni en la revista Kairos de Perú.
- Lista de precios referidos en el Seguro Integral de Salud (SIS):

UE	Descripción	Concentración	Forma Farmac	PRECIO OPE 2012 - 11	2012 - PRECIO 10 OPE	2012 - PRECIO 09 OPE	2012 - PRECIO 08 OPE
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	MELFALAN (COMO CLORHIDRATO)	50mg	INY	606.24	-	-	-

2.4 REGISTROS

En el Perú, Melfalan 50mg inyectable no tiene registro sanitario y Melfalan 2mg tableta cuenta con 01 registro sanitario vencido 2001¹⁷

Alternativa del PNUME : Melfalan 2mg tableta

Melfalan no está considerado en la 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.¹⁸

IV. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Melfalan 50mg inyectable se considera su inclusión en la Lista Complementaria para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME en acondicionamiento previo al trasplante en mieloma múltiple.

¹⁶ Observatorio Peruano de Precio de Medicamento V2. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

¹⁷ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Fecha de acceso Enero 2013

¹⁸ 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf