

Busulfan intravenós

Tractament de l'acondicionament previ al transplantament de progenitors hematopoètics (TCPH) seguit de Ciclofosfamida (BuCy4) o Melfalan (BuMel) en pacients pediàtrics

Informe per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'hebron

08/06/2006. Codi 06/06

1.- SOL-LICITUT I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr.

Servei: Oncologia i Hematologia Pediàtrica

Justificació de la sol·licitud: Busulfan intravenós està indicat en l'acondicionament previ al transplantament de progenitors hematopoètics (TCPH) seguit de Ciclofosfamida (BuCy4) o Melfalan (BuMel) en pacients pediàtrics. A diferència de Busulfan oral, la biodisponibilitat de la presentació per administració intravenosa és del 100% disminuint així la variabilitat intra i intraindividual i obtenint unes concentracions dins del rang terapèutic garantint-se el rendiment del tractament i disminuint el risc de toxicitat. S'evita l'efecte de primer pas hepàtic amb disminució del risc de malaltia veno-oclusiva (EVO) i la forma d'administració és més còmoda i exacta, evitant-se així infra i sobredosificacions.

Data recepció de la sol·licitud: 24/04/2006

Autors: NPZ, JCJ, LGB.

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nombre genèric: Busulfan

Nombre comercial: Busilvex®

Laboratori: Pierre Fabre Ibèrica

Grup terapèutic: Agents alquilants: alquilsulfonats

Codi ATC: L01AB

Via de administració: Intravenós

Dispensació: Hospitalària

Via de registre: EMEA

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi	Cost por unitat PVL amb IVA
6 mg/mL amp 10 ml	8	7695219	273,125

3.- AREA DE ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme de acció.

Antineoplàsic del grup dels metansulfonats. És un agent electrofílic, que actua específicament durant la fase S del cicle cel·lular. Reacciona amb àtoms nucleofílics de les bases nucleiques, formant ponts inter i intracatenaris en la doble hèlix de DNA, provocant interferències importants en els processos de transcripció i replicació del DNA.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

AEMyPS y EMEA: tractament d'acondicionament previ al TCPH en adults seguit de ciclofosfamida (BuCy2), quan es consideri que la combinació és la més viable i en pacients pediàtrics seguit de Ciclofosfamida (BuCy4) o Melfalán (BuMel).(2005)

FDA: tractament d'acondicionament seguit de ciclofosfamida en TCPH en pacients amb leucèmia mieloide crònica en adults (1999) i pacients pediàtrics (2006)

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Posologia en adults i nens amb pes > 34 kg: 0,8 mg/kg/6 h

Posologia per pacients de 0 a 17 anys: les dosis recomanades són:

Pes corporal real (kg)	Dosi de Busulfan (mg/kg)
<9	1
9 a 16	1,2
16 a 23	1,1
23 a 34	0,95
> 34	0,8

seguit de 4 cicles de Ciclofosfamida 50 mg/kg (BuCy4) o Melfalan 140 mg/m² (BuMel). Busulfan s'administra cada 6 hores durant 4 dies (total 16 dosis). Es recomana no iniciar el tractament amb Ciclofosfamida o Melfalan fins a mínim 24 hores després de l'última administració de Busulfan.

Forma de preparació: diluir en SG 5% o SSF fins a una concentració de 0,5 mg/ml en bosses de PVC o xeringues de polipropilè.

Administració: via central en 2 hores.

Estabilitat ampolles: guardar en nevera a 2-8°C.

Estabilitat de la dilució: 8 hores en SG 5% o SSF a 20 ± 5°C i 12 hores en SSF a 2-8°C.

3.4 Farmacocinètica.

OMC-BUS-2 (TCPH autòleg i alogènic) (fase I, estudi farmacocinètic)

OMC-BUS-3 esmena 4 (TCPH autòleg) (fase II, estudi farmacocinètic)

OMC-BUS-4 esmena 4 (TCPH alogènic) (fase II, estudi farmacocinètic)

Nguyen et al 2006 (fase II)

Les diferències entre la farmacocinètica de la via oral i de la via endovenosa és una de les justificacions de la sol·licitud. De l'anàlisi de les dades farmacocinètiques són importants els següents aspectes:

- Variabilitat de la farmacocinètica de la via IV vs Oral: Les dades farmacocinètiques de Busulfan IV estan basades en els estudis de fase I i II. Destaca una reduïda variabilitat inter-individual i intra-individual comparat amb Busulfan oral tant en auto com alotransplants després de la primera dosi i en estat d'equilibri.
- Relació nivells vs eficàcia i toxicitat: A partir dels resultats de variabilitat farmacocinètica es pot concloure que amb l'administració de busulfan IV s'obtidria una menor incidència de EVO. En un estudi comparatiu retrospectiu per avaluar l'incidència de EVO i mortalitat reacionada amb EVO es van observar diferències significatives comparant Busulfan IV i oral dins l'esquema BuCy2. A partir de les dades obtingudes de la esmena 4 dels estudis OMC-BUS 3 i 4 s'observa un major número de pacients amb AUC inferior a 1500µMol.min, valor a partir del qual augmenta la incidència de EVO. Els estudis presenten la limitació de que van incloure poc pacients i que les mostres en fase terminal es van obtenir a les 6 hores pel busulfan OR quant la vida mitja és de 4 hores.
- Necessitat d'ajust de dosis segons nivells plasmàtics: en els estudis en fase II OMC-3 i 4 s'han valorat si es nivells es mantien dins de l'interval terapèutic 900-1500 µMol.min. En un 90 % dels pacients l'AUC després de la dosi 1 i 9 era inferior a 1500µMol.min i l'AUC estava dins el rang terapèutic des de la dosi 1 a la 9. Encara que les comparacions farmacocinètiques s'haurien d'avaluar amb estudis randomitzats o paral·lels sembla raonable assimir una menor variabilitat i major reproducibilitat en la via IV que la OR. En un estudi recent de Nguyen et al (2006) usant la dosi de 0,8 mg/Kg (pes ideal) o 29 mg/m² s'obtenen nivells dins el marge terapèutic en el 80 % dels pacients.
- Càlcul de la dosi en pediatria segons pes: en un estudi farmacocinètic en fase II retrospectiu en 24 pacients pediàtrics que van ser tractats amb l'esquema BuCy4 es

va demostrar que les dosis de Busulfan IV s'han d'ajustar per pes y no per edat per obtenir una AUC dins la finestra terapèutica. Per pacients majors de 4 anys es van usar dosis de 0,8 mg/kg/6 h i pels menors de 4 anys 1 mg/kg/6 h, es van demostrar nivells en plasma els dies 1,9 y 13 i es va demostrar una relació lineal entre el pes i l'aclarament de busulfan sense influència de l'edat o sexe (Nyugen et al 2004). Aquest escalat de dosi segons pes ha sigut confirmat per Vassat et al en un estudi presentat a l'ASCO 2005 i actualitzat per Michel et al en el 2006.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments semblants		
Nom	Busulfan intravenós	Busulfan oral
Presentació	Amp 6 mg/ml 10 ml (envàs 8 amp)	Comp 2 mg (envàs 100 comp)
Posologia*	0,8 mg/kg/6h (16 dosis)	1 mg/kg/6h (16 dosis)
Característiques diferencials	La presentació per administració intravenosa té una biodisponibilitat del 100% disminuint així la variabilitat intra i intraindividual i obtenint unes concentracions dins del rang terapèutic concentracions dins del rang terapèutic garantint-se el rendiment del tractament i disminuint el risc de toxicitat	

* dosis adult

4.- AVALUACIÓN DE LA EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

OMC-BUS-2 (TCPH autòleg i alogènic) (fase I, estudi farmacocinètic)
 OMC-BUS-3 (TCPH autòleg) (fase II)
 OMC-BUS-3 esmena 4 (TCPH autòleg) (fase II, estudi farmacocinètic)
 OMC-BUS-4 (TCPH alogènic) (fase II)
 OMC-BUS-4 esmena 4 (TCPH alogènic) (fase II, estudi farmacocinètic)
 OMC-BUS-5 (TCPH alogènic en Pediatria) (fase II)
 OMC-BUS-6 (TCPH autòleg) (fase II)
 OMC-BUS-7 (TCPH alogènic) (fase II)
 Enmienda 4: subestudi farmacocinètic
 Per estudis farmacocinètics veure apartat 3.4

4.2.a Resultats dels assaigs clínics. EMEA

OMC-BUS-3 i OMC-BUS-4:

Taula 1.

Referència: OMC-BUS-3 i OMC-BUS-4

-Nº de pacients: 42 (OMC-BUS-3) i 62 (OMC-BUS-4)
 -Disseny: prospectiu, multicèntric, obert, no controlat en fase II
 -Tractament: esquema BuCy (Busulfan IV 0,8 mg/kg/6h d₁ a d₄; Ciclofosfamida 60 mg/kg/24 h d₃ a d₂).
 -Criteris de inclusió: Pacients amb leucèmia aguda després de la primera remissió, en primera o següents recaigudes, en primera remissió o fallida de la inducció o amb LMC en fase crònica, fase accelerada o crisi blàstica o amb malaltia de Hodgkin primària refractària o resistent o limfoma maligne o amb síndromes mielodisplàsic, $\geq 10^8$ cèl·lules mononucleades provinents de medulla amb $\geq 10^4$ GM-UFC i/o $\geq 0,7 \times 10^6$ cèl·lules CD34+/kg en la fase de remissió en aspirat o biòpsia en les 4 setmanes anteriors al transplantament o $> 4 \times 10^8$ cèl·lules mononuclears en sang perifèrica/kg amb $\geq 4 \times 10^4$ GM-UFC/kg i/o $\geq 4 \times 10^6$ cèl·lules CD34+/kg
 -Tipus TCPH: autòleg (OMC-BUS-3) i alogènic (OMC-BUS-4)

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	OMC-BUS-3	OMC-BUS-4
-------------------------------	-----------	-----------

Mieloablació	42	61
Mitjana de temps fins a neutropènia (interval)	4 (-7 a +6)	4 (-7 a +5)
Duració mitjana de la neutropènia i linfopènia	6 (2-13) i 3 (1-7)	9 (1-28) i 4 (1-19)
Empelt	42	60
Subgrups:		
Pacients que reben transplantament de mèdula òssia	4	27
Pacients que reben TCPH	35	33
Pacients que reben G-CSF	39	47
Pacients que reben G-CSF	3	13
Temps mig fins a l'empelt (temps fins a RAN > 0,5 x 10 ⁹ /L)	11 (3)	15 (4)
Subgrups:		
Pacients que reben transplantament de mèdula òssia	15 (3)	16 (4)
Pacients que reben TCPH	11 (2)	14 (3)
Pacients que reben G-CSF	11 (3)	14 (3)
Pacients que reben G-CSF	11 (1)	18 (4)
Quimerisme (hematopoiesi derivada del donant)*	-	66/91
Quimerisme complet	-	61
Quimerisme mixte	-	5
Mortalitat relacionada amb el tractament el dia +100*	0	8/91
SLE:		
Pacients que fan recaiguda	38/47*	33/91*
Mortalitat en pacients que fan recaiguda	10	27
Pacients que moren en recaiguda	10	10
Pacients que moren en remissió	0	17
Probabilitat estimada de Kaplan-Meier de SG	0,68	0,66
Probabilitat estimada de Kaplan-Meier de no recaure	0,10	0,56
Probabilitat estimada de Kaplan-Meier de SLE	0,10	0,43
*Tenint en compte esmena 4 del OMC-BUS-4 i OMC-BUS-7		
* Tenint en compte esmena 4 del OMC-BUS-3 i OMC-BUS-6		

Els 2 estudis són prospectius, multicèntrics, oberts i no controlats per avaluar l'eficàcia i toxicitat del busulfan IV en combinació amb ciclofosfamida en el tractament d'acondicionament. Els 2 protocols són similars excepte en l'obtenció de les cèl·lules mare i en el tractament de la GVHD. Els objectius principals dels estudis són demostrar que l'esquema BuCy IV és mieloablatiu i que s'aconsegueix empelt i determinar a seguretat i farmacocinètica del busulfan IV. Es van incloure un total de 104 pacients. En OMC-BU-3 tots van rebre 16 dosis de busulfan IV. En OMC-BUS-4, 61 van rebre 16 dosis. Un pacient surt de l'estudi degut a la impossibilitat d'obtenir mostres de sang per l'anàlisi farmacocinètic. Dos pacients van morir durant l'estudi. S'obté mieloablació i quimerisme en tots els pacients avaluats.

OMC-BUS-5:

Taula 2.	
Referència: OMC-BUS-5 (PEDIATRIA). Resultados preliminares	
-Nº de pacients: 23	
-Disseny: prospectiu, multicèntric, obert, no controlat en fase II	
-Tractament: esquema BuCy (Busulfan IV 0,8 mg/kg/6h o 1 mg/kg/6 h d. ₇ a d. ₄ ; Ciclofosfamida 50 mg/kg/24 h d. ₃ a d. ₂).	
-Tipus TCPH: al·logènic	
-Tipus d'anàlisi:	
Resultats	
Variable avaluada en l'estudi	Número de pacients
AUC dins de marge terapèutic	21/23
Mieloablació	24/24
Empelt	23/23
Mitjana de temps a l'empelt	13
Probabilitat de SLE	0,82 (IC 95% 0,67-0,98)

Estudi d'eficàcia en pediatria a dosis de 1 mg/kg per nens majors de 4 anys i 0,8 mg/kg per nens menors de 4 anys seguit de ciclofosfamida. S'obtenen valors de AUC dins la finestra terapèutica en el 91% dels nens, 100 % mieloablació i empelt.

OMC-BUS-6 i 7:

Taula 3.	
Referència: OMC-BUS-6 i 7	
-Nº de pacients: 2 (OMC-BUS-6) i 21 (OMC-BUS-7)	
-Disseny:prospectiu, obert, no controlat en fase II	
-Tractament: esquema BuCy (Busulfan IV 0,8 mg/kg/6h o 1 mg/kg/6 h d. ₇ a d. ₄ ; Ciclofosfamida 50 mg/kg/24 h d. ₃ a d. ₂ .)	
-Tipus TCPH: autòleg (OMC-BUS-6) o al·logènic (OMC-BUS-7)	
-Tipus d'anàlisis:	
Resultats	
Variable avaluada en l'estudi	Número de pacients
Quimerisme	19/19
Quimerisme complet	17/19
Empelt	23
Mitjana de temps a l'empelt en autòleg	9-10
Mitjana de temps a l'empelt en al·logènic	13 (10-20)
Mortalitat	3
Mortalitat en pacients que reben trnapslantament autòleg	0
Mortalitat en pacietns que reben transplatament al·logènic	3
SLE	13/20

OMC-BUS-6 i 7 són estudis prospectius, no multicèntrics, oberts i no controlats. S'observa 100 % empelt i quimerisme en els pacietns avaluats.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

L'eficàcia s'ha avaluat en dos estudis pivotals en fase II en el tractament d'acondicionament del transplantament autòleg i al·logènic .

Eficàcia a curt plaç: 100 % dels pacients presenten "engraftment" (empelt) i el temps a l'empelt és l'esperat. Encara que no es pot associar exclusivament al tractament amb Busulfan IV, es pot considerar com una mesura indirecta de la seva activitat mielosupresora.

Eficàcia a llarg plaç: el número de pacients és baix per treure conclusions sobre les dades de SLE i SG. No obstant això, i degut a que l'eficàcia de Busulfan OR està ben establerta, es pot considerar que Busulfan IV és eficaç en el tratatment d'acondicionament en pacients enTCPH i que les dades comparatives farmacocinètiques són suficients.

5. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT.

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

En els estudis realitzats fins a la comercialització, els efectes adversos més freqüents són nausees (97%), estomatitis (96%), leucopenia (96 %), trombocitopenia (94 %), vòmits (91 %), anèmia (88 %), febre (87 %), anorèxia (80 %), diarrea (80 %) i insomni (80 %).

A la taula 1 adjunta s'exposen els resultats dels efectes adversos greus observats en els estudis combinats OMC-BUS-3 i 4:

Taula 1		
Referència: OMC-BUS-3 i OMC-BUS-4		
<i>Breu descripció del assaig i diseny (veure apartat 4)</i>		
Resultats de seguretat		
Variable de seguretat avaluada en el estudi	Dia -7 a +28	Dia +29 s +100

-Infecció o signes d'infecció	11	15
-Toxicitat hepàtica:	9	0
EVO	5	0
Augment de BR o SGPT	4	0
-GVHD	1	3
-Cistitis hemorràgica	2	3
-Altres:		
Hemorràgia alveolar	1	2
Hemorràgia cerebral	1	0
Hemorràgia gastrointestinal	0	1
Ileo	1	0
Trombosi	1	0
Obstrucció uretral amb hidronefrosi	0	1
Reacció al·lèrgica	1	0
Deliri	1	0
Arritmia	0	1
ARDS	0	1
Hipotensió	1	0
Parada respiratòria	1	1
<i>Total</i>	<i>31</i>	<i>28</i>

Malatia veno-colusiva: veure anàlisi farmacocinètic dels assaigs OMC-BUS-3 i 4 de l'apartat 3.4. L'associació entre dosis altes de busulfan i EVO és ben coneguda, es va establir una AUC de 1500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{min}$ com el límit a partir del qual el risc de patir EVO és elevat (Grochow et al 1989 i 1993). Els estudis farmacocinètics OMC-BUS-3 i 4 confirmen aquestes dades.

Toxicitat neurològica dosi-depenent: convulsions i moviment mioclònics s'han observat en pacients que reben Busulfan OR a partir de la segona dosi. Cal administrar fenitoina a tots els pacients abans de la primera dosi de Busulfan IV i fins a 12-24 h després de l'última dosi de ciclofosfamida.

Toxicitat deguda a DMA: no s'observen diferències en comparació amb la presentació oral.

A la taula 2 es detallen els efectes adversos observats en l'estudi en pacients pediàtrics OMC-BUS-5:

Taula 2	
Referència: OMC-BUS-5	
<i>Breu descripció del assaig i disseny (veure apartat 4)</i>	
Resultats de seguretat	
Variable de seguretat avaluada en el estudi	Pacients (n= 24)
-Infecció o signes d'infecció	18
-Toxicitat hepàtica:	
EVO	3
Augment de BR o SGPT	22
Malaltia hepatobiliar	9
-GVHD	2
- Cistitis hemorràgica	1
- Alteracions respiratòries	4
- Alteracions cardiovasculars	2
- Capillary leak syndrome	2
- Fallida multiorgànica	2
- Convulsions	1
- Mortalitat aguda (dia -10 a +29)	2
- Mortalitat post-estudi (dia +29 a +100)	2

5.2. Seguretat. Assaigs Clínics comparatius. EVO i mortalitat als 100 dies

- *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 transplantation for chronic myelogenous leukemia: Bayesian sensitivity analysis of confounded treatment and center effects. Bone Marrow Transplant 2004;33:1191-9.*
Estudi retrospectiu en fase II de cohorts en pacients amb LMC que reben TCPH al·logènica que compara la incidència de EVO i mortalitat als 100 dies en pacients que reben l'esquema BuCy amb Busulfan IV (n=47) o Busulfan OR (n=1765).
Resultats: La probabilitat en l'anàlisi bayesià mostra una superioritat de l'esquema BuCy amb Busulfan IV (0,54-0,99). Encara que es tracta d'un estudi multicèntric i existeix confusió en el tractament segons el centre els resultats permeten obtenir dades comparatives útils però que caldria confirmar en estudis randomitzats prospectius.
- *Lee JH, Choi SJ, Kim SE, Park CJ, Chi HS, Lee MS et al. 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 allogenic bone marrow transplantation. Ann Hematol 2005;84:321-30.*
Estudi retrospectiu que avalua la incidència de EVO en 241 adults (n= 55 grup IV, 186 grup OR).
Resultats:La incidència és del 41,7% (greu en 11; 5 moren) i 18,5% en els grup OR i IV respectivament. En l'anàlisi multivariant s'observen diferències significatives en el risc de patir EVO (p= 0,006).
- *Kashiap A, Wingar J, Cagnoni P, Rpy J, Tarantolo S, Hu W et al. Intravenous 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.*
Estudi retrospectiu multicèntric que avalua la incidència de EVO y la mortalitat als 100 dies en pacients que reben l'esquema BuCy2 IV (n=61) i OR (n=30).
Resultats: la incidència de EVO va ser del 8% i 33% en els grups IV i OR respectivament (p=0,002). La mortalitat per EVO va ser del 3,3· en el grup IV i del 20% en OR. Es troben diferències estadísticament significatives en la supervivència als 100 dies (p=0,002).
- *Tran H, Petropoulos D, Worth L, Mullen CA, madden T, Andersson B et al. Pharmacokinetics and individualized dose adjustment of intravenous busulfan in children with advanced hematologic malignancies undergoing allogenic stem cell transplantation. Biol Blood marrow Transplant 2004;10:805-12.*
No es van observar ningun cas de EVO en els nens que van rebre Busulfan IV.
- *Kim SE, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Ryu S, Lee KH. Mortality and non-relapse mortality after allogenic bone marrow transplantation in adult leukemia patients conditioned with busulfan plus cyclophosphamide: a retrospective comparison of oral versus intravenous busulfan. Haematologica 2005;90:285-286.*
Estudi retrospectiu en 236 pacients (181 reben busulfan OR i 55 busulfan IV).
Resultats: no s'observen diferències estadísticament significatives en el percentatge de pacients que desenvolupen GVHD. La incidència de EVO va ser major en el grup OR (p=0,001) i la mortalitat inferior en el grup IV (13,8% vs 24,4%; p=0,048) al igual que la toxicitat als 100 dies.

5.3. Precaucions d'ús en casos especials

-Pacients obesos: calcular la dosi segons pes corporal ideal ajustat (PCIA).

- Pacients amb insuficiència hepàtica: seguiment de transaminases sèriques, fosfatasa alcalina i bilirubina durant 28 dies post transplantament.

- Pacients ancians: la farmacocinètica no es troba modificada en ancians

- Pacients amb insuficiència renal: menys del 2% del fàrmac s'elimina per l'orina, per tant és d'esperar que no hi hagi variacions en l'aclariment de Busulfan en aquests pacients. Están publicats 2 casos de pacients amb insuficiència renal que ho confirmen.

- Premedicació: cal administrar anticonvulsivants (fenitoïna) abans de cada dosi de Busulfan com a profilàctic.

- Interaccions: les dades disponibles son similars a Busulfan oral.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives				
	Medicament			
	Busulfan IV Adult 70 Kg	Busulfan IV ¹ Nen 30 kg	Busulfan IV ² Nen 30 kg	Busulfan OR Adult 70 Kg
Preu unitari (PVL+IVA) *	273,125	136,56	273,125	0,1211
Posologia	0,8 mg/kg/6 h	0,95 mg/kg/6h	0,95mg/kg/6 h	1mg/kg/6h
Cost dia	1092,5	546,25	1092,5	140
Cost tractament complet o tractament/any	4370	2185	4370	560
Cost global anual (20 pacients/any)	87400	43700	87400	11200
Cost associat (1 dosi més oral per possibles vòmits)	-	-	-	11202,4
Cost incremental (diferencial) **** respecto a la teràpia de referència	76200	32500	76200	-

***Cost incremental respecte a la teràpia de referència: per tal de realitzar aquesta comparació caldria disposar d'un sistema de monitorització del fàrmac durant tot el període d'acondicionament per tal d'assegurar nivells de fàrmac dins la finestra terapèutica. El cost adicional del fàrmac via IV comparat amb busulfan oral sense monitoritzar no és significatiu en comparació amb el cost total d'un transplantament. La sobredosificació / infradosificació del fàrmac usant la via oral significa una reducció de la supervivència global degut a EVO i de la supervivència lliure de progressió degut a una mieloablació no completa i fracàs del transplantament.

La preparació en el Servei de Farmàcia permet aprofitar ampolles, el que suposa una reducció important el cost del tractament complet.

¹Cost del tractament aprofitant les ampolles en la preparació de cada dosi en el Servei de Farmàcia.

²Cost del tractament sense aprofitar ampolles

6.2. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals.

S'estima que durant un any seran tractats en el nostre hospital un total de 20 pacients amb el nou fàrmac. El cost anual adicional per a el hospital serà de 76200 -32500 euros. Cal tenir en compte que el càlcul del cost incremental s'ha fet sense calcular el que costaria la monitorització dels nivells de Busulfan administrat via oral.

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

Busulfan IV està indicat en l'acondicionament previ al transplantament de progenitors hematopoïètics seguit de Ciclofosfamida o Melfalan. L'aprovació per la FDA en pacients pediàtrics és recent (Febrer 2006). De les dades farmacocinètiques cal destacar una reduïda variabilitat inter i intra-individual comparat amb Busulfan OR. Degut a aquesta baixa variabilitat i a que amb el preparat IV s'evita l'efecte de primer pas hepàtic se'n deriven diferències estadísticament significatives en l'incidència d'enfermetat veno-oclusiva (EVO). Busulfan presenta una finestra terapèutica que es correspon amb uns valors de AUC de 900-1500 μMolmin , per sobre d'aquests nivells el risc de patir EVO s'eleva. El Busulfan IV ha demostrat en estudis en fase II que un 80-90% dels pacients obtenen nivells d'AUC dins de la finestra terapèutica garantint-se així el rendiment del tractament i disminueix la toxicitat.

Les dosis de Busulfan IV es calculen segons pes real seguint un escalonat de dosi segons un interval de pes estret (no segons edat). A partir de 34 kg les dosis son idèntiques a les d'adults.

Els assaigs clínics d'eficàcia realitzats mostren una eficàcia similar a Busulfan OR en quant a mieloablació, empelt i quimerisme.

Els efectes adversos observats en els assaigs clínics realitzats mostren un perfil similar a Busulfan OR excepte en la incidència de EVO, directament relacionat amb els valors de AUC i l'efecte de primer pas hepàtic. Diferents estudis comparatius de Busulfan IV i OR han obtingut diferències significatives en la incidència de EVO i disminució de la toxicitat i mortalitat als 100 dies.

Cal administrar feintoina abans de Busulfan IV degut a la neurotoxicitat del fàrmac.

El cost incremental calculat respecte a la teràpia de referència sense monitoritzar és de 32.500-76.200 euros segons si s'aprofiten ampolles o no en la preparació. Cal tenir en compte que l'administració OR comporta sobredosificacions/ infradosificacions del fàrmac si no es monitoritza. El cost incremental no és significatiu en comparació amb el cost total d'un transplantament.

7.2 Indicacions i serveis aprovats.

Tractament d'acondicionament previ al transplantament de progenitors hematopoètics (TCPH) seguit de Ciclofosfamida (BuCy4) o Melfalan (BuMel) en pacients pediàtrics.

Servei d'onco-hematologia infantil. Àrea materno-infantil.

Queda pendent d'aprovació a l'Àrea General condicionat a la presentació de la sol·licitud d'inclusió en guia i l'estimació de pacients anuals que seran tractats amb Busulfan IV per poder fer el càlcul del cost incremental respecte a l'alternativa terapèutica disponible.

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Busilvex. Ficha técnica del producto. Febrero 2005.
2. 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
3. Lee JH, Choi Sj, Kim SE, Park CJ, Chi HS, Lee MS et al. 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 allogenic bone marrow transplantation. Ann Hematol 2005;84:321-30.
4. 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.

5. Tran H, Petropoulos D, Worth L, Mullen CA, Madden T, Andersson B et al. Pharmacokinetics and individualized dose adjustment of intravenous busulfan in children with advanced hematologic malignancies undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:805-12.
6. Kim SE, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Ryu S, Lee KH. Mortality and non-relapse mortality after allogeneic bone marrow transplantation in adult leukemia patients conditioned with busulfan plus cyclophosphamide: a retrospective comparison of oral versus intravenous busulfan. *Haematologica* 2005;90:285-286.
7. Leger F, Nguyen L, Puozzo C. Busulfan pharmacokinetics in patients over 60 years old
8. De la Camara R et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients 50 years of age and older. *Haematologica* 2002; 87:965-72.
9. 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.
10. Andersson BS, Thall PF, Madden T, Couriel D, Wang X, Tran HT, Anderlini P et al. Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(9):477-85.
11. Shimoni A, Bielora B, Toren A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M et al. Intravenous busulfan-based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: myeloablation with reduced toxicity. *Exp Hematol*. 2003 May;31(5):428-34.
12. 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.
13. Shaughnessy PJ, Ornstein D, Ririe D, Callander N, Anderson JE, Pollack MS et al. Phase II study of a moderate-intensity preparative regimen with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for hematologic diseases: the Texas Transplant Consortium experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(8):420-8.
14. Nguyen L, Fuller D, Lennon S, Leger F, Puozzo C. I.V. busulfan in pediatrics: a novel dosing to improve safety/efficacy for hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2004 May;33(10):979-87.
15. Vassal L. A new Busulfan fixed dosing for better exposure targeting in children undergoing allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2005; 16S: Abs 8535.
16. Michel G. A new IV Busulfan fixed dosing for conditioning before autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with malignant and non-malignant diseases: pharmacokinetics, toxicities and clinical outcomes. *Bone marrow transplant*, 2006; Abs 877 i PT 773.