

FOTEMUSTINA

Melanoma maligne

(Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)
Data 17/04/2008

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Fotemustina

Nom comercial: Mustoforan ®

Laboratori: Italfarmaco

Grup terapèutic. Agents alquilants: nitrosoureas. Codi ATC: L01AD

Via d' administració: perfusió intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari. Facturable al CatSalut.

Presentacions i preu

MUSTOFORAN ® vial 208 mg	C/ 1 unitat	CN:773663	PVP + IVA : 523,80 €	PVL + IVA: 477,1 €
--------------------------	-------------	-----------	-----------------------------	---------------------------

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Antineoplàsic citostàtic de la família de les nitrosourees, d'efecte alquilant i carbamoilant. Exerceix una activitat citostàtica sobre el cicle cel·lular induint l'acumulació de cèl·lules a la fase G2M. Com a agent alquilant provoca el trencament de cadenes i la formació d'enllaços creuats en l'ADN. L'activitat carbamoilant, és a dir, la inhibició dels enzims implicats en el procés de reparació de l'ADN, està relacionat amb la toxicitat de les nitrosourees.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

AEMPS (Aprovació mitjançant procediment no centralitzat EMEA. Només aprovat en alguns països d'Europa)

- **Melanoma maligne disseminat, incloses les localitzacions cerebrals, per administrar en monoteràpia.**

FDA:

- No aprovat.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La posologia recomanada és de 100mg/m². S'ha de reconstituir el vial de fotemustina amb l'ampolla de 4 ml d'alcohol estèril i diluir en 250 a 400 ml de glucosa al 5%. Administrar en perfusió intravenosa d'una hora.

En monoquimioteràpia simple el tractament comprèn:

- Un tractament d'inducció: tres administracions consecutives amb una setmana d'interval, seguit d'un repòs terapèutic de 4-5 setmanes.
- Un tractament de manteniment: una administració cada 3 setmanes.

No precisa ajust de dosis en insuficiència renal. Davant insuficiència hepàtica espaiar la dosis segons les proves de la funció hepàtica.

4.4 Farmacocinètica.

Després de la perfusió intravenosa, els nivells plasmàtics disminueixen ràpidament i 3 hores després ja no es detecta fàrmac a la sang. 25-30% fixació a proteïnes plasmàtiques. Passa la barrera hematoencefàlica. La cinètica d'eliminació plasmàtica és mono o bi-exponencial. S'elimina lentament amb una semivida de 83 hores. La molècula pràcticament es metabolitza en la seva totalitat.

En relació amb la resta de nitrosourees, la fotemustina és una mol·lècula molt lipòfila que afavoreix el seu pas (pel que fa a capacitat i rapidesa) a través de la barrera hematoencefàlica.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital/mercat.

Característiques comparades amb altres esquemes de tractament similars			
Nom	Fotemustina	Dacarbazina	Temozolomida
Posologia	Inducció: 100mg/m ² setmana Descans 5 setmanes Manteniment: 100mg/m ²	1000mg/m ² o 250mg/m ² d1a5	200 mg/m ² 5 dies
Periodicitat	Inducció: setmana 1,2,3 Manteniment: cada 3 setmanes	C/21dies	cada 4 setmanes
Característiques diferencials	Més capacitat d'actuació a nivell SNC Major toxicitat hematològica Més cost	Toxicitat GI: Molt emetògen Menys cost	Tractament oral Més cost (Ús compassiu)

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles

5.1.1 Assaig pivotal (Any 2004): "Avril et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study."

Nº Pacients 229 (112 vs 117)

Fase III, aleatoritzat, multicèntric, enfront a comparador actiu.

Tractament d'inducció:

- **Fotemustina** 1 cicle de 100 mg/m² dies 1,8,15 en infusió 1 hora i 5 setmanes de descans
- **Dacarbazina** 2 cicles de 250 mg/m² dies 1 a 5 cada 4 setmanes

Tractament de manteniment:

- **Fotemustina:** cicles de 100 mg/m² cada 3 setmanes
- **Dacarbazina:** cicles de 250 mg/m² dies 1 a 5 cada 4 setmanes

229 pacients amb melanoma metastàtic disseminat de localització no ocular. Es van incloure pacients amb i sense metàstasis cerebrals. Pacients que es tractaran en primera línia o després d'immunoteràpia adjuvant.

Tipus d'anàlisi: ITT

Paràmetres d'eficàcia	Fotemustina (N=112)	Dacarbazina (N=117)	P	RAR (IC 95%)	NNT (IC95%)
Resposta completa	3(2,7%)	1(0,9%)	NS	1,8%(-1,66-5,26)	NA
Resposta parcial	14(12,5%)	7(6,0%)	NS	6,5%(-0,99-13,99)	NA
Resposta total	17(15,2%)	8(6,8%)	0,043	8,40%(0,35-16,46)	12(7-248)
Mitjana durada resposta	5,8 mesos	6,9 mesos	NS	--	NA
Mitjana temps a la progressió	1,8 mesos	1,9 mesos	NS	--	NA
Supervivència global	7,3 mesos	5,6 mesos	NS	1,7	NA
Pacients sense metàstasis cerebrals a l'inclusió (90 vs 92 pacients)					
Resposta total	16(17,8%)	7(7,6%)	0,04	10,2%(1,64-18,76)	10(6-61)
Aparició metàstasis cerebrals	16/90(18%)	21/92(23%)	NS	5%(-6,7-16,7)	NA
Mitjana temps d'aparició metàstasis cerebrals	22,7 mesos	7,2 mesos	NS	15,5 mesos	NA
Pacients amb metàstasis cerebrals a l'inclusió					
Resposta total	1(5%)	1(5,3%)	NS	0,3%	NA

Un total de 156 pacients (83 vs 73) es van sotmetre al test de qualitat de vida un cop acabat el període d'inducció. No es van observar diferències significatives entre els dos grups.

Validesa interna: (limitacions de disseny i/o comentaris)

Es tracta d'un estudi obert, ITT, randomitzat i d'avaluació cega (per part de dos radiòlegs externs) on els dos grups són similars a nivell de característiques de pacient i tumor.

L'objectiu primari de l'estudi, comparar la resposta global en pacients amb melanoma metastàtic maligne amb o sense metàstasis cerebrals, és un factor a discutir i limitant, que fa que degut al petit tamany de la mostra utilitzat no es puguin avaluar correctament altres paràmetres com la supervivència. En l'anàlisi per subgrups, s'observen altres limitacions, com la inclusió només d'un pacient a cada branca amb metàstasis cerebrals.

Es destaca que en la mateixa discussió de l'article publicat de l'estudi, els mateixos autors determinen l'existència d'un factor de confusió relacionat amb el tractament d'inducció on la fotemustina es donava en una sola vegada i la dacarbazina en dos cicles separats 24 dies.

Validesa externa: (aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital)

El comparador dacarbazina és l'adequat, tot i que les dosis utilitzades en el nostre entorn són entre 800-1000mg/m² cada 21 dies. Altres tractaments combinats, però menys utilitzats, es podrien tenir en compte com les combinacions de dacarbazina amb quimioteràpia o bioquimioteràpia amb cisplatí, vinblastina i interferó alfa, tot i que no demostren ser superiors i menys segures que la utilització de dacarbazina en monoteràpia.

L'entorn de l'estudi és el tractament d'aquest pacients en primera línia, per tant no podríem extrapolar les dades a línies de tractament posteriors.

5.2. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

5.1.1 Middleton et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma

Middleton et al.

Nº pacients 305 (156 vs 149)

Assaig multicèntric, fase III, controlat i randomitzat.

Criteris d'inclusió: Inclusió de pacients histològicament confirmats, no candidats a cirurgia amb melanoma avançat/metastàtic, bon performance status. Pacients que es tractaran en primera línia o després d'un règim d'immunoteràpia adjuvant.

Criteris d'exclusió: embaràs o lactància, pacients amb malaltia no mesurable, metàstasis a SNC, pacients amb alteracions de la via oral, pacients no recuperats de tractaments previs, pacients amb tractament antibiòtic sistèmic.

Temozolomida 200mg/m²/dia d1a5, cada 28 dies

Dacarbazina 250mg/m² d1a5 infusió de 30 minuts, cada 28 dies

Tipus d'anàlisi: ITT

Paràmetres d'eficàcia	Temzolomida (N=156)	Dacarbazina (N=149)	p	RAR (IC 95%)	NNT (IC95%)
Resposta completa	4(2,6%)	4(2,7%)	NS		NA
Resposta parcial	17(10,9%)	14(9,4%)	NS		NA
Resposta total	21(13,5%)	18(12,1%)	NS		NA
Supervivència global	7,7 mesos	6,4 mesos	NS	HR 1,18(0,92-1,52)	NA
Supervivència lliure progressió	1,9 mesos	1,5 mesos	0,012	HR 1,37	

El perfil de seguretat dels dos fàrmacs és similar, tot i que cal destacar la superior capacitat emetitzant que té la dacarbazina.

Segons els resultats obtinguts es conclou que la temzolomida és igual d'eficaç que la dacarbazina en melanoma maligne metastàtic, essent una alternativa per via oral.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

6.1 Descripció dels efectes adversos més significatius (per la freqüència o gravetat)

6.1.1 Assaig pivotal (Any 2004): “Avril et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study.”

Assaig pivotal Avril et al.

Paràmetre de seguretat	Fotemustina (N=112)	Dacarbazina (N=117)	p	RAR (IC 95%)	NNH (IC95%)
Neutropènia:					
▪ Total	71%	14%	<0,001	57%(46,4-67,6%)	2(1-2)
▪ Grau 3-4	51%	5%	<0,001	46%(36,0-56,0%)	2(2-3)
Trombocitopènia					
▪ Total	94%	57%	<0,001	37%(26,8-47,1%)	3(2-4)
▪ Grau 3-4	43%	6%	<0,001	37%(26,8-47,1%)	3(2-4)
Nàusees	20%	17%			
Vòmits	13%	8%			
Astènia	4,5%	--			
Febre	--	4%			
Mal de cap	--	4%			

Fotemustina: Principalment s'observa toxicitat hematològica retardada, caracteritzada per una trombocitopènia i una leucopènia on el nadir es presenta a les 4-5 setmanes i 5-6 setmanes respectivament, després de la primera administració. Aquesta toxicitat és reversible i no acumulativa. També es pot destacar l'aparició de nàusees i vòmits moderats a les 2 hores després de l'administració i l'alteració transitòria i reversible de les transaminases, fosfatasa alcalina i bilirubina .

6.4 Precaucions d'ús en situacions especials

Precaucions: No es recomana administrar a persones que hagin rebut quimioteràpia durant les 4 setmanes anteriors (o 6 en el cas de tractament anterior amb nitrosourees). Es recomana un interval de 8 setmanes entre el començament del tractament d'inducció i el de manteniment. Es recomana un interval de 3 setmanes entre dos cicles de manteniment.

Contraindicacions: en embaràs i lactància. També en pacients amb antecedents de reaccions severes d'hipersensibilitat a la fotemustina o altres nitrosourees.

Interaccions: S'ha observat alguns casos de toxicitat pulmonar, síndrome de distrés respiratori de l'adult, quan s'administra fotemustina, el mateix dia, amb una dosi alta de dacarbazina. S'ha d'evitar la combinació el mateix dia.

7. ÀREA ECONÒMICA
7.1-Cost tractament. Cost incremental

Comparació de costos del tractament avaluat enfront a d'altres alternatives			
Esquemes de tractament (pacient amb SC 1,7m ³)			
	Fotemustina	Dacarbazina	Temozolomida
Cost tractament (€) (tenint en compte la mitjana de 6 mesos de durada resposta)	Inducció: 1431,3 € Manteniment: 1908,4€ (nº cicles: 4)	Inducció: 54,7-72,9 € Manteniment: 109,44-145,92€ (nº cicles: 4)	1527,45 € (Mitjana de cicles=6)
Total cost	3339,7€	164,14-218,82€	9164,7 €
Cost incremental diferencial (€)	3175,56-3120,88€	--	-5825 €

Per al càlcul del cost de tractament s'ha agafat el paràmetre de l'estudi mitjana durada de la resposta (5,8 fotemustina vs 6,9 dacarbazina). Aquestes dades són difícils de valorar si mirem els resultats obtinguts segons mitjana temps a la progressió (1,8 mesos fotemustina vs 1,9 mesos dacarbazina), observant una diferència considerable entre els dos paràmetres.

Cost/mes addicional segons supervivència:

	Fotemustina	Dacarbazina
Mitjana durada de la resposta (mesos)	7,3	5,6
Cost tractament	3339,7€	218,82€
Cost incremental vs dacarbazina	3120,88€	
Cost/mes addicional supervivència vs dacarbazina	1560,44€	

Cost/mes addicional segons temps d'aparició metàstasis cerebrals:

	Fotemustina	Dacarbazina
Cost tractament	3339,7€	218,82€
Mitjana temps d'aparició metàstasis cerebrals (mesos)	22,7	7,2
Cost incremental vs dacarbazina	3120,88€	
Cost/mes addicional sense aparició met. cerebrals vs dacarbazina	208€	

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Avril et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2007;22:1118-1125
2. Fitxa técnica Mustoforan ®. Italfarmaco Laboratoris.
3. Informe GENESIS Fotemustina en melanoma. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Desembre 2006
4. Middleton et al. Randomize phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000;1:158-166
5. Guies NCCN Melanoma v.1.2008
6. Serrone et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:21-34