

PALIFERMINA

Mucositis oral en pacients amb neoplàsies malignes sotmesos a tractament mieloablatiu

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 05/07/2007

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Palifermina

Justificació de la sol·licitud: Mucositis oral en pacients amb neoplàsies hematològiques sotmesos a tractament mieloablatiu i tractament amb cèl·lules mare autòlogues.

Data de recepció de la sol·licitud: 29/05/2007

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Palifermina

Nom comercial: Kepivance®

Laboratori: Amgen

Grup terapèutic: Desintoxicants de citostàtics; Codi ATC: V03AF

Via d'administració: intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'ús hospitalari

Via de registre: centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Kepivance® 6,25 mg sol.injectable	6 vials	6525654	812,76 €

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Palifermina és un factor de creixement queratinocític (KGF) humà, obtingut per tecnologia de DNA recombinant. El KGF és una proteïna que s'uneix a receptors específics de la superfície de les cèl·lules epitelials, estimulando la proliferació, diferenciació i regulació a l'alça de mecanismes citoprotectors. El KGF endogen és un factor de creixement específic de cèl·lules epitelials produït per les cèl·lules mesenquimals que es regula, de forma natural, a l'alça, en resposta a lesions del teixit epitelial.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades.

- AEMyPS i EMEA: Disminució de la incidència, duració i severitat de la mucositis oral en pacients amb neoplàsies hematològiques sotmesos a tractament mieloablatiu associat a una elevada incidència de mucositis greu, que precisen tractament amb cèl·lules mare autòlogues hematopoietiques [1].
- FDA: Disminució de la incidència i duració de la mucositis oral severa en pacients amb neoplàsies hematològiques sotmesos a tractament mieloablatiu, que precisen suport amb cèl·lules hematopoietiques [2].

L'eficàcia i seguretat de Palifermina no ha estat establerta en pacients amb neoplàsies no hematològiques.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Posologia: 60µg/kg/dia, en forma d'injecció iv tipus bolus durant 3 dies consecutius abans del tractament mieloablatiu (administrant la tercera dosi entre 24-48hores abans de l'inici d'aquest) i 3 dies consecutius després del tractament mieloablatiu (primera dosi després de la infusió de cèl.lules mare hematopoiètiques, el mateix dia i distanciada de l'anterior dosi de palifermina un mínim de 4 dies) [3].

Recomanacions de preparació i administració: Reconstituir en 1,2mL d'a.p.i, injectant-lo lentament al vial, i agitar suaument durant la dissolució. Un cop reconstituït, és estable 24 hores a 2-8°C, protegit de la llum. Abans d'injectar, deixar la preparació a temperatura ambient i protegit de la llum un màxim d'1 hora, i inspeccionar visualment la solució per descartar la decoloració o presència de partícules [3].

4.4 Farmacocinètica.

Distribució: Palifermina presenta una distribució extravascular ràpida. En pacients amb neoplàsies hematològiques, el volum de distribució en estat d'equilibri estacionari (V_{ss}) va ser de 5 L/kg (2 vegades superior a l'observat en voluntaris sans) [4].

Eliminació:

- L'aclariment mitjà va ser de 1300 mL/h/kg (2-4 vegades superior a l'observat en voluntaris sans), amb una semivida mitjana d'eliminació d'aproximadament 4,5 hores (interval: 3,3 a 5,7hores) [4].
- La farmacocinètica de palifermina no es va veure influenciada per la insuficiència renal (IR) lleu o moderada (ClCr 30-80 mL/min), mentre que en el cas d'IR greu (ClCr<30mL/min), l'aclariment del fàrmac va disminuir un 22% (n=5).
- No es va observar acumulació de palifermina després de l'administració de 3 dosis diàries consecutives. Les concentracions plasmàtiques disminuïren ràpidament al 95% en els primers 30 minuts posteriors a l'administració [4].
- La variabilitat entre individus és alta, amb un CV% al voltant del 50% per l'aclariment i del 60% pel V_{ss} [3].

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

Actualment no es disposa de cap fàrmac comercialitzat a Europa que hagi demostrat ser eficaç i segur en la prevenció de la mucositis oral induïda per quimioteràpia (QT) i/o radioteràpia (RT).

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Tractament estàndard

No es disposa de cap altre tractament específicament aprovat per a la prevenció de la mucositis oral associada a QT/RT. S'han utilitzat diverses aproximacions terapèutiques per a la seva prevenció (G-CSF, GM-CSF, sucralfat, glutamina, làser, crioteràpia, amifostina), però cap d'elles ha demostrat de manera concloent una reducció de la mucositis oral [1,5].

Les intervencions en l'abordatge d'aquesta situació clínica són principalment de suport, i van destinades a pal·liar símptomes (dolor, incapacitat de menjar o beure, prevenció d'infeccions secundàries).

Assaigs avaluats

- L'aprovació de la indicació es basa en un sol assaig pivotal: un estudi Fase III (Spielberger et al., 2004), randomitzat, doble cec, controlat amb placebo, que avalua l'eficàcia de palifermina en la prevenció de la mucositis oral en pacients amb neoplàsies hematològiques sotmesos a tractament mieloablatiu, amb irradiació corporal

total (TBI) i altes dosis de QT, seguit de trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics.

- Addicionalment es disposa d'un assaig fase II, randomitzat, controlat amb placebo, de 3 branques paral·leles de tractament, que examina l'eficàcia i seguretat de palifermina en la mucositis oral en el mateix tipus de pacients que els de l'assaig pivotal.

És destacable que la indicació aprovada per la FDA no especifica el tipus de trasplantament, tot i que l'experiència publicada en pacients sotmesos a trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics és escassa, i els assajos pivotals es basen en pacients amb trasplantament autòleg.

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med* 2004;351:2590-8 [6].

Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, doble cec, controlat amb placebo.

Núm de pacients: 214 inclosos, 106 randomitzats a palifermin i 106 a placebo.

Tractament grup actiu i tractament grup control: Palifermina 60µg/kg/dia iv o placebo, consecutivament els 3 dies anteriors a la TBI (12 Gy, total), seguit d'un règim d'acondicionament amb etopòsid iv (60mg/kg) (dia -4) i ciclofosfamida (CTX) (100mg/kg) (dia -2), i de 3 dosis de palifermina 60µg/kg/dia iv o placebo els dies 0, 1 i 2 després del trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (autoTPH).

Criteris d'inclusió: pacients adults, IK $\geq 70\%$, candidats a autoTPH després d'un règim d'acondicionament amb TBI + etopòsid + CTX, amb un mínim de $1,5 \cdot 10^6$ cèl.lules CD34⁺/kg criopreservades, i alguna de les següents neoplàsies hematològiques: limfoma no Hodgkin, limfoma de Hodgkin, leucèmia mieloide aguda, leucèmia limfoblàstica aguda, leucèmia limfocítica crònica o mieloma múltiple.

Criteris d'exclusió: Alteracions cardíques, funció pulmonar, renal o hepàtica alterades.

Pèrdues: 2 pacients no van arribar a rebre fàrmac en investigació.

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar modificat (incloent tots els pacients randomitzats que van rebre un mínim d'1 dosi de palifermina o placebo).

Variable principal: durada de la mucositis oral (MO) severa determinada com a nombre total de dies que el pacient experimenta mucositis de grau 3 o 4 (segons classificació de la OMS¹).

Resultats

Variable avaluada	Palifermina	Placebo	Diferències	
			p	IC 95%
Resultat principal				
▪ Durada de la mucositis oral de grau 3 o 4 (escala OMS) en tota la població	(n=106)	(n=106)		
- Mediana dies (rang)	3 (0-22)	9 (0-27)	<0,001	
- Mitjana dies (SD)	3,7 (4,1)	10,4 (6,2)	<0,001	5,3 - 8,1
Resultats secundaris				
▪ Durada de la mucositis oral de grau 3 o 4 (escala OMS) en els pacients amb aquest EA	(n=67, 63%)	(n=104, 98%)	<0,001	25% - 45%
- mediana dies (rang)	6 (1-22)	9 (1-27)	<0,001	
- mitjana dies (SD)	5,9 (3,6)	10,6 (6,1)		
▪ Durada MO grau 4 (escala OMS)	(n=21, 20%)	(n=66, 62%)	<0,001	30% - 54%
- En tota la població: mitjana dies (SD)	0,7 (1,7)	3,9 (5,0)	<0,001	
- En els pacients amb aquest EA: mediana dies (rang)	2,0 (1-9)	6,0 (1-37)	0,004	
- En els pacients amb aquest EA: mitjana dies (SD)	3,3 (2,3)	6,2 (5,2)		
▪ Durada de la MO grau 2 o superior (escala OMS)	(n=97, 92%)	(n=105, 99%)	0,010	1% - 13%
- En tota la població: mediana dies (rang)	8,0 (0-28)	14,3 (0-37) 15,7	<0,001	
- En tota la població: mitjana dies (SD)	8,4 (5,8)	(7,8)	<0,001	5,4 - 9,2
- En els pacients amb aquest EA: mitjana dies (SD)	9,1 (5,4)	15,8 (7,7)		
▪ Puntuació del dolor a boca/coll expressada pel pacient:				
- AUC mediana (rang)	29,0 (0-98)	46,8 (0-110)	<0,001	
- AUC mitjana (SD)	32,6 (20,8)	52,5 (22,4)		14,1 - 25,7

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Necessitat d'ús d'opioides iv o t.d en tota la població - <i>Dosi total acumulada d'opioides:</i> <ul style="list-style-type: none"> - mediana (rang) mg equivalents de morfina requerits - mitjana (SD) mg equivalents de morfina requerits - Durada de l'administració d'opioides (dies) <ul style="list-style-type: none"> - mediana (rang) - mitjana 	(n=83, 78%) 211,6 (0-9418) 699,5 (1747,8)	(n=103, 97%) 534,9 (0-9403) 1146,5 (1701,5)	<0,001 <0,001 <0,001	10% - 28% -17,6 - 911,6
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ús de nutrició parenteral total: n (%) ▪ Incidència de neutropènia febril: n (%) ▪ Infecció de transmissió hematògena: ▪ Recuperació hematològica 	33 (31%) 79 (75%) 15%	58 (55%) 97 (92%) 25%	<0,001 <0,001 NS NS	11% - 37% 7% - 27%

SD: desviació estàndard; EA: efecte advers; AUC: àrea sota la corba de la puntuació de l'escala Likert vs temps; t.d.: transdèrmic

¹Escala de la OMS per a la classificació de la MO: grau 1, dolor amb o sense eritema; 2, eritema i ulceracions amb capacitat per engolir sòlids; 3, úlceres amb eritema extens sense capacitat per engolir sòlids; 4, mucositis que impedeix l'alimentació oral.

- Els pacients tractats amb palifermina van experimentar una MO de grau 3 o 4 d'una durada de 3 dies de mediana, significativament menor als 9 dies de durada de la MO del grup placebo.
- La puntuació subjectiva per part dels pacients també va ser inferior en el grup tractat amb palifermina que en el grup placebo, indicant menys dolor i menys dificultat de deglució amb el tractament actiu.
- Els resultats suggereixen un benefici particularment important en la disminució de la incidència de MO de grau 4 (20% amb palifermina vs 62% amb placebo), particularment amb temps d'hospitalització més llargs i amb necessitat de suport nutricional per via parenteral.
- Diversos factors, no especificats en l'assaig pivotal, poden influir en la incidència i la severitat de la MO (tabac, malnutrició, higiene bucal deficient, xerostomia, altres patologies de base, etc). L'anàlisi estadística hauria d'haver contemplat l'ajustament per aquestes variables, per tal de minimitzar la confusió introduïda en l'anàlisi [7].

Spielberger R, Stiff P, Emmanouilides C, et al. Efficacy of Recombinant Human Keratinocyte Growth Factor (rHuKGF) in Reducing Mucositis in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation (auto-PBPCT) After Radiation-Based Conditioning- Results of a Phase 2 Trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20(abstr 25) [1, 8].

Disseny: estudi fase II, multicèntric, randomitzat, doble cec, controlat amb placebo, i 3 branques de tractament.

Núm de pacients: 169 pacients inclosos: 6 no reberen cap dosi de fàrmac, 34 foren tractats amb 7 dosis de palifermina segons el protocol original¹, i 129 foren randomitzats segons el nou protocol a rebre 6 dosis de fàrmac investigacional².

Tractament grup actiu i tractament grup control: règim d'acondicionament amb 12Gy TBI + etoposid 60mg/kg + ciclofosfamida 75-100mg/kg, i tractament amb el fàrmac en investigació (60µg/kg/dia) segons 3 esquemes¹:

- Palifermina "pre-post": 3 dies consecutius abans d'iniciar el règim d'acondicionament, 1 dosi administrada l'últim dia de la TBI després de l'última fracció de radiació, i 3 dies consecutius començant immediatament després de l'autoTPH.
- Palifermina "pre": 3 dies consecutius abans de l'acondicionament, i una dosi l'últim dia de la TBI, immediatament després de l'última fracció de radiació.
- Placebo: placebo administrat 3 dies abans de l'acondicionament, l'últim dia de la TBI i 3 dies consecutius després de l'autoTPH.

Criteris d'inclusió: pacients >12 anys, IK ≥70%, candidats a autoTPH després d'un règim d'acondicionament amb TBI + QT a altes dosis, amb un mínim de 1,5.10⁶ cèl·lules CD34⁺/kg criopreservades, recompte de neutròfils >1.10⁹/L, recompte de plaquetes >100.10⁹/L, i alguna de les següents neoplàsies hematològiques: limfoma no Hodgkin, limfoma de Hodgkin, leucèmia mieloide aguda, leucèmia limfocítica crònica o mieloma múltiple.

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT).

Variable principal: durada de la MO severa determinada com a nombre total de dies que el pacient experimenta mucositis de grau 3 o 4 (segons classificació de la OMS).

Resultats²

Variable avaluada	Palifermina "pre" (n=43)	p (IC 95%) respecte placebo	Palifermina "pre/post" (n=46)	p (IC 95%) respecte placebo	Placebo (n=40)
Resultat principal					
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durada de la MO de grau 3 o 4 (escala OMS) en tota la població: mitjana dies (SD) 	5,2 (6,1)	0,003 (0,3 - 6,5)	4,7(5,7)	0,004 (0,9 - 6,9)	8,6 (8,2)

Resultats secundaris					
<ul style="list-style-type: none"> ▪ MO de grau 3 o 4 (escala OMS) - Incidència (n (%)) - Durada mitjana dies (SD) en els pacients amb aquest EA 	31 (72%) 7,2 (6,0)	0,184 (-10% - 26%)	31 (67%) 6,9 (5,7)	0,159 (-5% - 31%)	32 (80%) 10,8 (7,7)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ MO grau 4 (escala OMS) - Incidència (n (%)) - Durada mitjana dies (SD) en tota la població - Durada mitjana dies (SD) en els pacients amb aquest EA 	14 (33%) 1,4 (2,8) 4,4 (3,4)	0,029 (-4% - 38%) 0,026	12 (26%) 1,5 (3,7) 5,5 (5,7)	0,025 (4% - 44%) 0,022	20 (50%) 2,6 (3,5) 5,1 (3,4)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ MO grau 2 o superior (escala OMS) - Incidència - Durada mitjana dies (SD) en tota la població - Durada mitjana dies (SD) en els pacients amb aquest EA 	41 (95%) 10,8 (8,4) 11,4 (8,3)	0,634 (-5% - 11%) 0,002 (2,6% - 11,2%)	39 (85%) 11,1 (9,7) 12,8 (9,3)	0,099 (2% - 24%) 0,001 (2,1%-11,1%)	39 (98%) 17,7 (11,3) 18,2 (11,1)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puntuació del dolor a boca/coll expressada pel pacient: - AUC mitjana (SD) 	36,5 (18,7)	0,054 (0-17)	34,9 (22,5)	0,021 (1-19,2)	45 (20,7)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Necessitat d'ús d'opioides iv o t.d en tota la població: - Incidència (n (%)) - Dosi total acumulada d'opioides: - mediana (rang) mg equivalents de morfina requerits - mitjana (SD) mg equivalents de morfina requerits 	35 (81%) 216,7 (0-4574) 505,3 (859,1)	0,045	37 (80%) 204,9 (0-5213) 514,4 (922,2)	0,072	38 (95%) 523,9 (0-8472) 1163 (1776)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidència de neutropènia febril: n (%) ▪ Ús de nutrició parenteral total: n (%) 	31 (72%) 17 (40%)	0,007 0,356	35 (76%) 15 (33%)	0,439 0,602	37 (93%) 13 (33%)

¹Es va fer una modificació de protocol posterior a l'inici de l'assaig, segons la qual, la dosi de palifermina administrada l'últim dia de la TBI s'eliminava. Aquesta decisió es va prendre després d'incloure 35 pacients, per part del comitè de seguretat, per falta d'eficàcia i una tendència a l'augment de severitat i durada de la MO comparat amb els pacients del grup placebo. Es va considerar que MO no millorava o empitjorava quan el temps transcorregut entre l'administració de palifermina i la QT era inferior a 24h. Així, el tractament en investigació va quedar en un esquema de 6 dosis (3 pre-TBI i 3 post-autoTPH) [1,2].

²L'anàlisi de resultats es fa sobre el grup de malalts tractats amb 6 dosis de palifermina.

- La durada mitjana de la MO de grau 3 o 4 en el grup tractat amb palifermina pre-acondicionament va disminuir un 39,5% respecte al grup placebo (5,2 dies vs 8,6) ($p < 0,05$); i la disminució de la durada en el grup pre/post-acondicionament va ser del 45,3% comparat amb placebo (4,7dies vs 8,6 amb placebo) ($p < 0,05$). En canvi, la reducció en la incidència amb els 2 grups actius respecte placebo no va ser estadísticament significativa.
- La incidència i la durada de la MO severa (grau 4), en els pacients que van presentar aquest EA, va ser significativament menor en els grups tractats amb palifermina respecte el grup placebo. En canvi, no es van observar beneficis significatius en la incidència de MO de grau 2 o superior amb el tractament actiu respecte a placebo.
- Tot i que l'estudi no va ser dissenyat per comparar l'eficàcia dels 2 esquemes de tractament actiu amb palifermina, la majoria de variables no van presentar diferències significatives entre el grup palifermina "pre" i el "pre/post". Dels resultats no s'obté l'evidència clínica o no-clínica necessària per considerar que l'esquema "pre/post" és superior a l'esquema palifermina "pre" [1].

5.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats – Assaig pivotal

➤ Validesa interna de l'assaig pivotal

Al no disposar-se de cap alternativa terapèutica amb indicació aprovada per al tractament de la MO associada al tractament amb QT/Rdt amb la qual comparar el fàrmac, i pel fet que l'abordatge actual d'aquesta situació clínica és bàsicament de suport simptomàtic, les

conclusions sobre l'eficàcia del fàrmac extretes de l'assaig pivotal respecte a placebo s'han de considerar vàlides.

➤ Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital

Els resultats són extrapolables a la pràctica clínica diària sempre que es contemplin criteris d'ús similars als criteris d'inclusió de l'assaig pivotal: pacients amb neoplàsies hematològiques sotmesos a autoTPH amb el règim d'acondicionament de l'assaig pivotal (Tbi+etopòsid+CTX).

De la bibliografia existent es desprèn que el major benefici de palifermina s'obté en pacients tractats amb QT/Rdt mieloablative, altament productora de MO. Malgrat tot, queden molts aspectes de l'eficàcia del fàrmac sense resposta:

- El règim mielotòxic escollit en l'assaig pivotal (TBI+QT a altes dosis), tractament estàndard als EUA, s'associa a un alt grau de MO severa. Tot i així, aquest règim no és usat de manera rutinària en el nostre medi, on sovint s'administren règims amb QT sola (BEAM, CBV, Melfalan), habitualment menys mucotòxics, tot i que alguns presentin una incidència de MO similar a la de l'assaig pivotal. De qualsevol manera, l'extrapolació dels resultats obtinguts amb règims basats en TBI, a altres esquemes d'acondicionament basats en QT, ha estat valorada en l'informe EPAR [1], on es conclou que la relació benefici-risc observada en pacients que reben esquemes mieolablatius no es pot extrapolat a règims menys mucotòxics.
- Tot i que la FDA no especifica el tipus de TPH en el qual palifermina pot emprar-se, no es disposa d'evidència publicada suficient per determinar el paper d'aquest rKGF en el TPH al·logènic. L'ús en aquests pacients hauria de tenir en compte les pautes de profilaxis de la malaltia de l'empelt contra l'hoste (EICH) de cada centre. L'experiència d'administració de palifermina amb règims de profilaxi de l'EICH basats en metotrexat (MTX) o altres immunosupressors, és molt limitada, tot i que de manera teòrica es pot preveure un augment de la severitat de la MO quan palifermina s'administra en les 24h posteriors a l'administració de MTX. De fet, es recomana evitar l'administració conjunta de MTX+ palifermina fins que es disposi dels resultats d'eficàcia i seguretat d'estudis de rKGF en dosi única pre-TPH actualment en curs [5].
- Tampoc està clar l'efecte de palifermina en les cèl·lules tumorals, a nivell de seguretat a llarg termini, avaluada com a supervivència global, supervivència lliure de progressió i neoplàsies secundàries, en pacients amb neoplàsies que expressin receptors KGF [9,1]. S'ha de tenir present la discussió sobre la possibilitat que el rKGF pugui estimular la proliferació de les pròpies cèl·lules tumorals [7].

➤ Rellevància clínica dels resultats

La durada de la MO graus 3 o 4 (segons escala de la OMS) en pacients amb neoplàsies hematològiques sotmesos a QT mieloablative es redueix un 64% amb palifermina respecte a placebo (3,7 dies vs 10,4 amb placebo, en l'assaig pivotal).

La incidència de MO grau 4 també és significativament menor en els pacients tractats amb palifermina comparat amb placebo (20% vs 62% amb placebo, en l'assaig pivotal).

La necessitat d'ús d'opioides i les dosis requerides per a l'alleujament del dolor provocat per la MO es redueixen significativament quan els pacients sotmesos a teràpia mieloablative es tracten amb palifermina (78% i 211,6mg d'opioide amb palifermina vs 97% i 534,9mg en el grup placebo). Malgrat tot, es podria considerar que la variable clínicament rellevant en aquest cas és valorar si el malalt té o no dolor amb un tractament analgèsic adequat, més que quantificar els requeriments d'opioides.

Es considera que la preservació de la integritat de la mucosa pot ajudar a reduir la incidència d'infeccions sistèmiques durant els períodes de mielosupressió profunda. En l'assaig pivotal es determina la incidència de neutropènia febril però altra vegada, la variable clínicament rellevant seria la seva influència en la supervivència, no especificada en els resultats.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Seguretat. Resultats comparatius.

En la taula adjunta es recullen els EAs a curt termini reportats amb palifermina amb una freqüència $\geq 5\%$ de la observada amb placebo, en l'assaig pivotal.

Resultats de seguretat		
Variable de seguretat avaluada EAs amb una incidència $\geq 5\%$ superior en el grup actiu que amb placebo	Placebo n (%)=106	Palifermina n (%)=106
Rash	49 (46)	58 (55)
Prurit	34 (32)	53 (50)
Eritema	32 (30)	47 (44)
Tos	28 (26)	34 (32)
Edema	18 (17)	29 (27)
Alteracions del gust	10 (9)	23 (22)
Rinitis	9 (8)	17 (16)
Artràlgia	7 (7)	14 (13)
Sensació d'engruiximent llengua	6 (6)	13 (12)
Dolor peri-anal	5 (5)	12 (11)
Pèrdua gust	4 (4)	11 (10)
Parestèsia	1 (1)	10 (9)

- La majoria d'EAs observats es relacionen amb el mecanisme d'acció de palifermina en l'epiteli oral i la pell (rash, prurit, eritema, parestèsia, alteracions de boca i llengua, i alteracions del gust).
- Les reaccions dermatològiques són l'EA més freqüent, les quals apareixen als 6 dies de mediana després de la primera dosi de palifermina, i duren una mediana de 5 dies [3]. La toxicitat oral produïda per palifermina és un altre dels EAs freqüents, per a la qual no hi ha recomanacions de tractament específiques.
- Després d'un seguiment de 12,6 mesos de mediana en el grup palifermina i de 12,0 en el grup placebo, la taxa de supervivència lliure de progressió estimada a 12 mesos era similar en ambdós grups: 0,69 (IC 95%, 0,60 – 0,78) i 0,73 (IC 95%, 0,64 – 0,82) amb palifermina i placebo, respectivament [6].

En l'avaluació de palifermina a l'informe EPAR es recullen els EAs reportats en un *pool* de 650 pacients tractats amb 3, 6 o 7 dosis de palifermina (n=409) o placebo (n=241) en 4 assajos clínics duts a terme en pacients amb teràpia mielotòxica [1].

Els EAs reportats amb palifermina amb una incidència $\geq 5\%$ de la observada amb placebo, i amb una freqüència $> 1/10$, en aquest grup de malalts també van ser: alteracions del gust, engruiximent o decoloració de la boca/llengua, rash, prurit i eritema, artràlgia, edema, dolor i febre. Set pacients va discontinuar el tractament amb palifermina per EAs dermatològics.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1. Cost tractament. Cost incremental respecte placebo.

No és possible fer comparacions econòmiques entre alternatives terapèutiques, al no disposar-se de les mateixes.

Comparació de costos de palifermina respecte placebo	
Presentació Palifermina	Vial 6,25mg injectable
Preu unitari (PVL+IVA)	812,76 €/ vial
Posologia	60µg/kg/dia, 3 dies abans TBI + 3 dies després autoTPH
Cost tractament complert	6 vials/tractament = 4.876,56 €
Cost incremental respecte placebo	4.876,56€

7.3- Estudis farmacoeconòmics publicats

Es disposa de 2 estudis farmacoeconòmics que valoren els costos directes d'hospitalització per a pacients sotmesos a autoTPH tractats amb palifermina respecte els no tractats amb rKGF, els resultats dels quals es recullen a continuació:

Brosa M, Arocho R. Cost-effectiveness analysis of Kepivance® (palifermin) in the prevention of oral mucositis in patients undergoing myeloablative therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) in Spain. ISPOR 2006 (abstract)¹⁰

Segons dades de l'assaig pivotal	Palifermina	Placebo
	- Incidència de la MO severa (grau 3-4)	63%
- Durada de la MO severa (dies)	3	9
- Estada hospitalària	15,3	17,2

Segons dades Ministerio Sanidad:

Cost/autoTPH	26.085,89€
Estada mitjana/autoTPH	24,75 dies
Cost/dia	1.051,55 €

Anàlisi de sensibilitat (ajustat per gravetat)

	Palifermina	Placebo	Diferència	
	Cost/dia d'estada hospitalària (12% inferior amb palifermina)	924,78€	1.051,55€	-126,77
Cost mitjà/per pacient	14.149,13€	18.086,68€	-3.937,55	-22%
Cost de palifermina	4.689€	-	4.689€	100%
Cost total/pacient	18.838,13€	18.086,68€	751,45€	4%
Cost/episodi de MO severa evitat^a: 2.147€				

^a Segons resultats de l'assaig pivotal

Elting LS, Shih YCT, Stiff PJ et al. Palifermin reduces estimated downstream costs of autologous stem cell transplant: analysis of phase III trial results. Blood 2004; 104:602a (abstract 2191)¹¹

Variable clínica	Mitjana dies d'estada hospitalària	Resultats	
			22,8 dies
Variable econòmica	Cost mitjà/dia d'estada hospitalària en pacients amb autoTPH i acondicionament amb TBI	Sense complicacions ^a	2.572\$
		Amb les 4 complicacions	>5.000\$
	Cost tractament/pacient	4.876€	

^a Complicacions associades a augment de la morbiditat considerades en l'anàlisi: neutropènia febril, bacterièmia, ús de nutrició parenteral i intubació.

Cost/pacient trasplantat segons els resultats de l'assaig pivotal	Pacient tractat amb palifermina ^b	Pacient tractat amb placebo	Estalvi global per ús de palifermina en pacients autoTPH: 8.364€
		61.160\$	
	Estalvi ^b : 14.943\$ (IC 95%: 12.043-17.845\$)		
	Cost de 6 dosis de palifermina: 4.876€ (6579\$)		

^b Costos de palifermina no inclosos.

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. EMEA. European Public Assessment Report. 2005
2. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Kepivance® (palifermin). Clinical NDA Review
3. Fitxa Tècnica Kepivance®
4. MICROMEDEX® Healthcare Series. DRUGDEX® Evaluations: Palifermin.
5. McDonnell AM, Lenz K. Palifermin: Role in Prevention of Chemotherapy- and Radiation-Induced Mucositis. *Ann Pharmacother.* 2007;41(1):86-94.
6. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med* 2004;351:2590-8.
7. Palmieri C, Vigushin D. Palifermin and chemotherapy-induced oral mucositis. *N Engl J Med* 2005 24;352:1264-5.
8. Spielberger R, Stiff P, Emmanouilides C, et al. Efficacy of Recombinant Human Keratinocyte Growth Factor (rHuKGF) in Reducing Mucositis in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation (auto-PBPCT) After Radiation-Based Conditioning- Results of a Phase 2 Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20(abstr 25).
9. Rosen L, Abdi E, Davis I et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:5194-5200.

10. Brosa M, Arocho R. Cost-effectiveness analysis of Kepivance® (palifermin) in the prevention of oral mucositis in patients undergoing myeloablative therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in Spain. *ISPOR 2006* (abstract)
11. Elting LS, Shih YCT, Stiff PJ et al. Palifermin reduces estimated downstream costs of autologous stem cell transplant: analysis of phase III trial results. *Blood* 2004; 104:602a (abstract 2191).
12. Palifermin. *La Revue Prescrire* 2007; 27: 256.
13. Mucocites orales dues aux traitements anticancéreux. *La revue Prescrire* 2007; 27: 286-289