

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

PALIFERMINA (KEPIVANCE®) (4 FEBRERO 2008)

DATOS DEL SOLICITANTE

El Dr. José Santiago Bermón del Servicio de Hematología solicita Palifermina para el tratamiento profiláctico de la mucositis oral, en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento mieloablativo, asociado a una elevada incidencia de mucositis grave, y posterior infusión de progenitores.

DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI: Palifermina (Kepivance®)

Laboratorio: Amgen®

Grupo terapéutico: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos. **Código ATC:** V03AF08

Forma farmacéutica: Polvo para solución para inyectable.

Composición por unidad: Cada vial contiene 6,25 mg de palifermina .

Presentación comercial:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Forma farmacéutica	Laboratorio	PVL + IVA
652565	KEPIVANCE	6,25 Mg. (unidad)	Polvo para solución inyectable (6 unidades / envase)	AMGEN	4876,56 €

FARMACOLOGÍA

Acción farmacológica:

Palifermina es un factor de crecimiento queratinocítico (KGF) humano, producido mediante tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli*.

El KGF es una proteína que se une a receptores específicos en la superficie de las células epiteliales, estimulando la proliferación, diferenciación y regulación al alza de mecanismos citoprotectores (p.ej. inducción de enzimas

antioxidantes). El KGF endógeno es un factor de crecimiento específico de las células epiteliales producido por las células mesenquimales y se regula de forma natural al alza en respuesta a lesiones del tejido epitelial.

Indicaciones clínicas autorizadas:

Disminución de la incidencia, duración y severidad de la mucositis oral (MO), en pacientes con neoplasias hematológicas, sometidos a

tratamiento mieloablatoivo asociado a una incidencia elevada de mucositis grave, que precisen tratamiento con células madre autólogas hematopoyéticas.

La eficacia no ha sido establecida en pacientes con neoplasias no hematológicas.

Posología y forma de administración:

Adultos:

La dosis recomendada de Kepivance es de 60 microgramos/kg/día, administrada en forma de en inyección intravenosa tipo bolus durante tres días consecutivos antes y tres días consecutivos después del tratamiento mieloablatoivo, lo que da un total de seis dosis. Kepivance no debe administrarse por vía subcutánea debido a la baja tolerabilidad local.

Una vez reconstituido, no debe dejarse a temperatura ambiente durante más de una hora y debe protegerse de la luz.

Antes de la administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para descartar la decoloración y la presencia de partículas.

Antes del tratamiento mieloablatoivo: Las tres primeras dosis deben administrarse antes del tratamiento mieloablatoivo, administrando la tercera dosis entre 24 y 48 horas antes del tratamiento mieloablatoivo.

Después del tratamiento mieloablatoivo: Las tres últimas dosis deben administrarse después del tratamiento mieloablatoivo. La primera de estas dosis debe administrarse después de la infusión de células madre hematopoyéticas, durante el mismo día, y distanciada de la anterior dosis de Kepivance.

Niños:

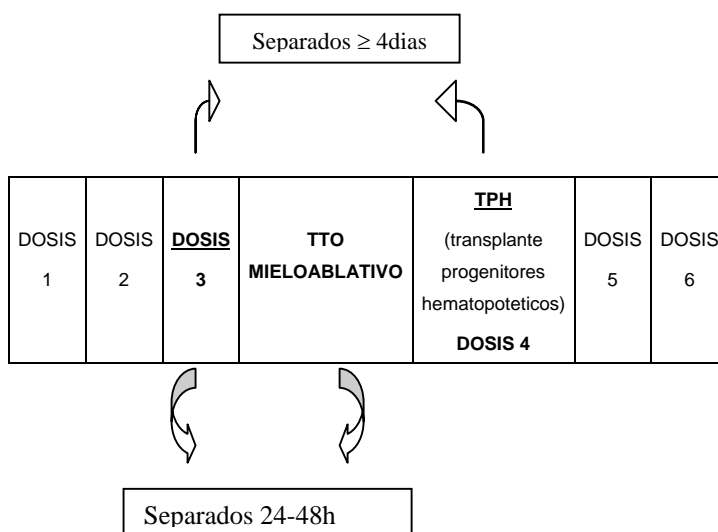
No está indicado su uso en niños. El laboratorio que comercializa este fármaco está realizando ensayos clínicos de escalado de dosis, eficacia y seguridad en niños de EEUU.

Normas para la correcta administración:

Palifermin es un producto estéril sin conservantes de un solo uso.

Debe reconstituirse con 1,2 ml de agua para inyectables. El diluyente se inyectará lentamente en el vial, removiendo el contenido suavemente durante la disolución. No se deberá agitar vigorosamente el vial. Generalmente, se producirá la completa disolución en menos de 5 minutos. La solución deberá inspeccionarse visualmente para descartar la decoloración o la presencia de partículas antes de la administración. No deberá administrarse si se observa decoloración o partículas.

Antes de inyectarlo, puede dejarse que alcance la temperatura ambiente durante un máximo de 1 hora, protegido de la luz. Dejado a temperatura ambiente durante más de 1 hora deberá desecharse.



Farmacocinética :

Se estudió la farmacocinética de palifermina en voluntarios sanos y pacientes con neoplasias hematológicas.

Tras dosis intravenosas únicas de 20 a 250 microgramos/kg (voluntarios sanos) y 60 microgramos/kg (pacientes oncológicos), palifermina presentó una distribución extravascular rápida.

Se observó que tras la administración de una dosis IV de 60 mcg/kg, los pacientes con neoplasias hematológicas presentaban un Volumen de distribución en el estado de equilibrio 2 veces mayor que los voluntarios sanos y un Aclaramiento total de 2 a 4 veces mayor que los voluntarios sanos.

En pacientes con neoplasias hematológicas, se encontraron los siguientes valores:

- Vss medio = 5 L /kg
- Aclaramiento medio (CL) = 1300 ml/hora/kg
- Semivida terminal media (T1/2) = 4,5 horas.

Se observó una farmacocinética aproximadamente lineal con la dosis en voluntarios sanos después de la administración de una dosis única de hasta 250 microgramos/kg.

No se observa acumulación de palifermina después de 3 dosis diarias consecutivas de 20 y 40 microgramos/kg en voluntarios sanos ó 60 microgramos/kg en pacientes oncológicos.

La Variabilidad entre sujetos es alta, con un CV% de cerca del 50% para CL y 60% para Vss.

En Insuficiencia renal (IR), en el estudio pivotal, se observó lo siguiente:

- IR leve a moderada (CICr 30-80 ml/h) = Palifermina no se veía influenciada.
- IR severa (CICr <30ml/h) = el Cl disminuía un 22% (n=5).
- IR crónica = el CICr de palifermina disminuía

un 10% (n=6). (requiriendo diálisis).

Posteriormente apareció un estudio abierto, donde administrando una dosis única de palifermina de 90 mcg/Kg. en una población (n=31) con niveles de función renal distinto, se concluía, que el grado de función renal no afectaba al aclaramiento de palifermina, en cuyo caso, no estaría indicado el ajuste de dosis para pacientes con la función renal alterada.

En cuanto a Insuficiencia hepática y poblaciones pediátricas y geriátricas (edad >70 años) no se ha valorado el perfil farmacocinético.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

En primer lugar ,para evaluar la eficacia comparada con otras alternativas, no se dispone de otro tratamiento específico aprobado para la prevención de mucositis oral asociada a quimioterapia/radioterapia.

Se han ensayado diversas aproximaciones terapéuticas (G-CSF, GM-CSF, sucralfato, glutamina, laser, crioterapia, amifostina) pero con ninguna se ha demostrado una reducción significativa de la mucositis .

En este momento, el tratamiento que existe es paliativo, dirigido a disminuir los síntomas y a prevenir las infecciones secundarias.

ENSAYOS CLÍNICOS DISPONIBLES:

La aprobación de la indicación se basa en un único ensayo pivotal constituido por : un ensayo fase III donde se evalúa la eficacia del fármaco y un ensayo fase II, donde se evalúa la eficacia y seguridad del fármaco en la mucositis oral.

Resultados de los ensayos :

Ensayo fase III (pivotal):

Spielberger R et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. 2004. N Eng J Med 351 (25): 2590-8

Se trata de un ensayo , multicéntrico, controlado , aleatorizado y doble ciego en el que se compara palifermina vs. placebo. Los pacientes fueron randomizados de forma 1:1 en cada grupo de tratamiento.

La población del ensayo consistía en 212 pacientes divididos en dos grupos de n=106 cada grupo. Los pacientes recibieron palifermina o placebo a dosis de 60 mcg/Kg/día por vía intravenosa, tres días consecutivos antes de iniciar la terapia citotóxica y durante otros tres días consecutivos después de la infusión de células progenitoras de sangre periférica. Todos los pacientes recibieron una dosis de 5 mcg/Kg de filgastrim todos los días hasta la recuperación de los neutrofilos.

La mucositis oral se midió con el uso de tres escalas: OMS (5 grados), RTOG (5 grados) y WCCNR (4 grados).

Se siguió a cada paciente durante 28 días y la duración del ensayo fue de Marzo del 2001 a Abril del 2003.

Criterios de inclusión:

Pacientes de al menos 18 años, con estado de Karnofsky de al menos 70,3.

Sometidos a un trasplante de células hematopoyéticas autólogas (TCH) tras *régimen de*

acondicionamiento que incluyera irradiación corporal total (ICT) y quimioterapia con etopósido y ciclofosfamida. Los diagnósticos de la muestra eran linfoma Hodgkin y no Hodgkin, LMA, LMC, LLA, LLC o MM. Los pacientes debían tener al menos $1,5 \cdot 10^{-6}$ CD34+ células/Kg disponibles para trasplante y una adecuada función cardíaca, renal, hepática y pulmonar. Se perdieron un 3% de los pacientes.

La variable principal de eficacia consistiría en: Nº de días durante los cuales el paciente experimentó mucositis de grado 3-4 según escala OMS.(incluyéndose a todos los pacientes del estudio, aquellos que no padeciesen mucositis se les asignaría valor 0)

Como variables secundarias se establecieron otras variables que median la severidad de la mucositis, las consecuencias directas de padecerla, (dosis y duración de analgésicos narcóticos transdérmicos y parenterales) así como resultados de la percepción de dolor por los pacientes en escalas como *Soreness of the mouth and throat(MTS)*.

Los **RESULTADOS** se describen en la siguiente tabla:

	PLACEBO n =106	PALIFERMINA (60 mcg/kg/día) n=106	VALOR p
Mediana de días de mucositis oral grado 3-4 según la OMS. (Incluyéndose a todos los pacientes del estudio)	9	3	<0,001
Incidencia de la mucositis grado oral grado 3-4 según la OMS	98%	63%	<0,001
Duración de la mucositis de grado 3-4 (Se incluye solo aquellos que sufrieron mucositis)	9	6	<0,001
Incidencia de mucositis de grado 4	62%	20%	<0,001
Duración de la mucositis de grado 4	6	2	=0,004
- Dosis media analgésicos narcóticos (mg) expresada como media (mínimomáximo)	535	212	<0,001
Duración media (días) de analgésicos narcóticos transdérmicos y parenterales.	11	7	<0,001
% de pacientes que requirieron NPT	55%	31%	<0,001
Incidencia de neutropenia febril	92%	75%	<0,001

En los resultados se observan diferencias significativas entre ambos grupos, que evidencian la

reducción de la incidencia y duración de la mucositis oral en los pacientes que recibieron palifermina frente al placebo, así como la severidad de esta cuando se produce.

Stiff PJ, Emmanouilides Ch, Bensinger WI, Gentile T, Blazar B, Shea TC et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic Stem-Cell transplantation setting. J Clin Oncol 2006; 24 (33): 5186-93.

Este estudio tenía como objetivo determinar el efecto de palifermina en la calidad de vida de los pacientes del ensayo fase III descrito anteriormente (N=206), Se evaluaba el dolor de boca y garganta usando la escala *Soreness of the mouth and throat (MTS)*, así como la calidad de vida mediante el cuestionario *The Funcional Assesment of cancer therapy General.(FACT-G)*

Se registraron mejorías estadísticamente significativas (1,3 frente a 0,7 con una $p < 0,001$) en actividades cotidianas de la vida diaria: beber, comer, pasear, dormir, etc. y una mejoría significativa en la calidad de vida funcional (12.7 vs 14.4; $P = 0.03$) y física (17.0 vs 18.8; $p = 0.001$), según el cuestionario (*FACT-G*).

Horsley P, Bauer JD, Mazkowiack R, Gardner R & Bashford J. Palifermin improves severe mucositis, swallowing problems, nutrition impact symptoms, and length of stay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Center 2007; 15: 105-109.

Se trata de un estudio de 59 pacientes que iban a ser sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. Las variables evaluadas eran, a día 8 post trasplante: mucositis, capacidad de tragar, síntomas relacionados con nutrición, tiempo de recuperación de la médula, tiempo de ingreso, infección y dosis y duración de analgésicos.

El periodo de duración del estudio fue de 1 año y se comparaba al grupo de palifermin (n=32), con dosis de 60mcg/kg/ una vez al día previo y posteriormente al TPH., con un grupo con tratamiento estandar (n= 27).

Resultados : Hubo una reducción significativa en la incidencia de mucositis severa (13 % vs 48% $p=0,003$), problemas de deglución ($p= 0,0044$), síntomas de nutrición (4,9% vs 6%, $p=0,003$), y días de estancia hospitalaria (14% vs 8% $p=0,0026$) en el grupo de palifermina.

B Nasilowska-Adamska, P Rzepecki, J Manko, A Czyz, M Markiewicz, I Federowicz, A Tomaszewska, B Piatkowska-Jakubas, A Wrzesien-Kus, M Bieniaszewska, D Duda, R Szydlo, K Halaburda, A Szczepinski, A Lange, A Hellman, T Robak, A Skotnicki W W Jędrzejczak, J Walewski, J Holowiecki M Komarnicki, A Dmoszynska, K Warzocha and Marianska Bone Marrow Transplantation (2007) 40, 983–988; doi:10.1038/sj.bmt.1705846; published online 10 September 2007.

Se trata de un estudio multicéntrico donde se incluyen pacientes que van a ser, o han sido sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. 53 pacientes van a recibir palifermin (60mcg/kg/ una vez al día previo y posteriormente al TPH). A su vez, se realiza un control

retrospectivo de 53 pacientes transplantados que no recibieron palifermin. Los resultados fueron los siguientes: hubo una reducción significativa en la incidencia de MO de grado 1-4 (58 vs 94%, $P < 0.001$), en la de grado 3-4 (13 vs 43%, $P < 0.001$) y en la duración media de MO (4 vs 9 días, $P < 0.001$) en el grupo de palifermin comparado con el grupo placebo. Se vieron también significativamente reducidas la incidencia del uso de analgésicos (32 vs 75.5%, $P < 0.001$), así como la incidencia de NPT (11 vs 45%, $P < 0.001$).

REVISIONES Y ARTÍCULOS PUBLICADOS:

Palifermin new drug. Prevention of oral mucositis :inappropriate evaluation. Prescrire Int.2007 August;16(90):135-8

En este artículo se cuestiona la efectividad de kepivance. Se argumenta como la palifermina podría ser comparada con un tratamiento que ha demostrado eficacia, tan simple como la crioterapia durante la quimioterapia. Además, se da la característica que el tratamiento utilizado en el ensayo pivotal es más mieloablativo que los regímenes usados normalmente en Europa no estando demostrada su eficacia en tratamientos menos agresivos.

En referencia a la crioterapia existen artículos que evidencian su eficacia, es el caso de:

*K Libelly, P Garcia, P Macdonell, T Taber, T Holmberg, DG Maloney, W Pressand and W Bensinger
A prospective, a randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation.*

44 pacientes con mieloma múltiple recibieron melphalan 200mg/m² seguido por trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Se randomizaron para recibir crioterapia oral o salino normal 30 min. antes y durante 6 horas después de altas dosis de quimioterapia. Como variable principal, se evaluó la incidencia de mucositis grado 3-4. Como resultados se obtuvieron 14 vs 74% $p = 0,0005$ en el grupo de crioterapia frente al grupo de salino

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Descripción de los efectos adversos más significativos:

Los datos de seguridad se basan en 650 pacientes con neoplasias hematológicas incluidos en 3 estudios clínicos con asignación aleatoria, controlados con placebo y en un estudio farmacocinético.

Los pacientes recibieron Palifermin (n = 409) o placebo (n = 241) o bien antes o bien antes y después de una quimioterapia mielotóxica con o sin irradiación corporal total (ICT) y soporte con

células progenitoras de sangre periférica (CPSP).

Los efectos adversos con una incidencia > 5% con palifermina frente a placebo fueron los siguientes:

ZONA AFECTADA	PALIFERMINA n=409 n (%)	PLACEBO n=241 n(%)
Piel y tejido subcutáneo		
Rash	255 (62%)	120(50%)
Prurito	145 (35%)	57 (24%)
Eritema	131 (32%)	52 (22%)
Estado general y lugar de la Inyección		
- Fiebre	159 (39%)	82 (34%)
- Edema	114 (28%)	50 (21%)
- Dolor	651 (1%)	27 (16%)
Aparato digestivo Engrosamiento/decoloración de boca-lengua.	68 (17%)	20 (8%)
Sistema nervioso (SNC/SNP)		
- Alteración del gusto	65 (16%)	20 (8%)
Sistema locomotor		
- Artralgia	13 (10%)	40 (5%)
Hematológico		
Granulocitopenia	52 (13%)	18 (7%)

La mayoría de los efectos adversos están relacionados con la acción farmacológica de Palifermin sobre la piel y el epitelio bucal (alteraciones de la boca y lengua, del gusto, rash, prurito y eritema)

Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y reversibles. La mediana del tiempo hasta el comienzo de estas reacciones fue de 6 días contados a partir de la primera de 3 dosis diarias consecutivas de Palifermin, con una duración media de 5 días.

Las reacciones adversas de dolor y artralgia en pacientes tratados con Palifermin se correspondieron con una menor analgesia opioide recibida por estos pacientes en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Kepivance puede provocar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa en algunos pacientes, con o sin síntomas de dolor abdominal o de espalda. Las incidencias de estos cambios, presentadas para Kepivance frente a placebo, fueron: lipasa (28% vs. 23%) y amilasa (62% vs. 54%). No se han comunicado casos manifiestos de pancreatitis en esta población de pacientes.

La recuperación hematopoyética después de la infusión de CPSP fue similar en los pacientes tratados con Palifermin y los que recibieron placebo.

En estudios de seguridad a largo plazo, después de un seguimiento de una media de 13,14 meses (12,6 meses para el grupo placebo y 14,3 para el grupo de palifermina) se observó que la progresión libre de enfermedad y la media de supervivencia eran similares.

Se observó toxicidad limitante de la dosis en el 36% (5 de 14) de los pacientes que recibieron 6 dosis de 80 microgramos/kg/día administrados por vía intravenosa a lo largo de un período de 2 semanas.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los hallazgos más destacados en los estudios toxicológicos realizados en ratas y monos generalmente eran atribuibles a la actividad farmacológica de palifermina, concretamente, la proliferación de tejidos epiteliales.

Todos los estudios han revelado efectos adversos en el feto (teratogenicidad o embriotoxicidad) y no hay estudios controlados en mujeres. Solo se debería administrar, cuando los beneficios para la madre son mayores que el riesgo para el feto.

Respecto a la lactancia, se desconoce si Kepivance se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no debe administrarse a mujeres en periodos de lactancia.

Palifermina es un factor de crecimiento que estimula principalmente las células epiteliales a través del receptor de KGF. Las neoplasias hematológicas no expresan el receptor de KGF. Sin embargo, los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia presentan un riesgo superior de desarrollar tumores secundarios, algunos de los cuales pueden expresar receptores de KGF y, teóricamente, ser estimulados por ligandos de receptores de KGF. En un estudio en el que se evaluaba el potencial carcinogénico en ratones transgénicos rasH2, no se observó aumento en la incidencia de lesiones neoplásicas relacionadas con el tratamiento

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Kepivance no debe administrarse dentro de las 24 horas antes, durante, o dentro de las 24 horas después de la infusión de una quimioterapia citotóxica. En un ensayo clínico, la administración de Kepivance dentro de las 24 horas previas a la quimioterapia se asoció con un aumento de la severidad y duración de la mucositis oral.

Si se utiliza heparina para mantener la permeabilidad de una vía intravenosa, debe utilizarse solución de cloruro sódico para aclarar la vía antes y después de la administración de Kepivance.

Se sabe que los receptores de KGF se expresan en el cristalino ocular. Hasta la fecha, no se han observado indicios de un aumento de la opacidad del cristalino en pacientes tratados con Palifermin en el marco de estudios clínicos. Se desconocen los efectos a largo plazo.

La seguridad a largo plazo de Palifermin no ha sido evaluada plenamente en lo que se refiere a la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y neoplasias secundarias. Palifermin es un factor de crecimiento que estimula la proliferación de células epiteliales que expresan receptores de KGF. La seguridad y la eficacia de Palifermin no han sido establecidas en pacientes con neoplasias no hematológicas que expresan receptores de KGF.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacción con Palifermin. Al ser un agente terapéutico de base proteica, el riesgo de interacción de Palifermin con otros medicamentos es bajo.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

Coste tratamiento:

No se puede comparar económicamente con otras alternativas, pues no se dispone de ningún fármaco aprobado para esta indicación.

	<u>PALIFERMINA</u> Vial 6,25 mg
Precio unitario (PVL + IVA)	812,76 €/vial
Posología	60 mcg/kg/día 4,2 mg (70 Kg)/día (1 vial/día)
Coste tratamiento completo PVL + IVA	6 viales/tratamiento 4876,56 €

Aunque no se puede concretar el número exacto, se estima que durante un año puede haber una media de 12 tratamientos completos, ello supondría un coste total de 56268 €.

Estudios farmaeconómicos:

Se dispone de dos estudios que valoran los costes directos de hospitalización para pacientes sometidos a autotransplante tratados con palifermina respecto a los no tratados.

-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 .)

Con los datos económicos del ministerio de sanidad sobre el coste que supone el auto transplante de células hematopoyéticas (26085,89€ suponiendo una media de 24, 75 días de estancia hospitalaria) y basándose en los resultados del ensayo pivotal, se calculó que con palifermina el coste /día de estancia hospitalaria era un 12% mas bajo que con placebo, pero teniendo en cuenta el coste medio del paciente, así como el del fármaco, el coste total sería superior al placebo en un 4%, un total de 751€ mas en el coste total del paciente.

- Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The Burdens of Cancer Therapy. Clinical and economical outcomes of chemotherapy-induced mucositis. American cancer Society 2003; Vol 98(7). 1531-1539.

El segundo estudio se trata de un análisis económico donde se estudiaron retrospectivamente 2 cohortes, de una muestra de 635 pacientes, de los que al final se quedan 599 y en los que se desarrolló mucositis oral o gastrointestinal (GI) tras ciclos de quimioterapia que inducían mielosupresión. La media de coste de hospitalización por ciclo de quimioterapia en un paciente transplantado varia entre 2384\$, cuando no existen efectos adversos, y 4663\$, si ocurren complicaciones (neutropenia febril, bacteriemia, nutrición parenteral e intubación) esto sin tener en cuenta el precio de palifermin. Una de las conclusiones que sacan de este estudio a nivel económico es que la media de coste de hospitalización sin mucositis estaría en torno a los 3893 \$, mientras que con mucositis oral subiría a 6277 y con mucositis GI subiría aún más a 9132 \$ y 9161 \$ con ambos, mucositis oral y GI. El coste incremental estaría en torno a 2725 y 5565\$ por ciclo con mucositis grado 1-2 o grado 3-4 respectivamente.

CONCLUSIONES

A pesar de mostrar evidencia de eficacia moderada, el elevado coste del tratamiento y la existencia de alternativas de manejo diferentes (tratamiento paliativo), nos plantea la duda de la incorporación o no de este fármaco en la guía de nuestro hospital.

El ensayo pivotal en el que se basa su aprobación fue diseñado y dirigido por investigadores del laboratorio fabricante, por lo que los intereses y los resultados mostrados podrían ser de dudosa fiabilidad.

Por otro lado, la eficacia de palifermin ha sido demostrada con el tratamiento mieloablativo utilizado en el ensayo pivotal (irradiación corporal total (ICT), Etoposido y Ciclofosfamida), altamente mucotóxico. En nuestro medio, éste no va a ser el tratamiento de acondicionamiento habitual, (sólo tratamiento quimioterápico) que sería menos mucotóxico, con lo cual, no se podrían extrapolar los datos.

BIBLIOGRAFIA

- Kepivance® (Palifermin) Ficha técnica. (Consulta enero 2008).
- EMA/H/C/609.European Public Assessment (EPAR) Kepivance.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2008
- Palifermina mucositis oral en pacients amb neoplasies malignes sotmesos a tractament mieloablatiu. Institut català d'oncologia.
- Gillespie B, Zia-Amirhosseini P, Salfi M, Kakkar T, Wang J, Gupta S et al. Gupta, PhD, B. Smith, PhD, R. Robson, MB ChB, PhD, FRACP and J. T. Sullivan, MB, ChB, FRACP I. Effect of renal function on the pharmacokinetics of palifermin. J Clin Pharmacol 2006; 46(12): 1460-8
- Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewlmarani T et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. 2004. N Eng J Med 351 (25): 2590-8.-
- Stiff PJ, Emmanouilides Ch, Bensinger WI, Gentile T, Blazar B, Shea TC et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic Stem-Cell transplantation setting. J Clin Oncol 2006; 24 (33): 5186-93

- Horsley P, Bauer JD, Mazkowiack R, Gardner R & Bashford J. Palifermin improves severe mucositis, swallowing problems, nutrition impact symptoms, and length of stay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Center 2007; 15: 105-109.
- B Nasilowska-Adamska, P Rzepecki, J Manko, A Czyz, M Markiewicz, I Federowicz, A Tomaszewska, B Piatkowska-Jakubas, A Wrzesien-Kus, M Bieniaszewska, D Duda, R Szydlo, K Halaburda, A Szczepinski, A Lange, A Hellman, T Robak, A Skotnicki W W Jdrzejczak, J Walewski, J Holowiecki M Komarnicki, A Dmoszynska, K Warzocha and MarianskaBone Marrow Transplantation (2007) 40, 983–988; doi:10.1038/sj.bmt.1705846; published online 10 September 2007-
- K Libelly, P Garcia, P Macdonell, T Taber, T Holmberg, DG Maloney, W Pressand and W Bensinger A prospective, a randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation.
- Palifermin new drug. Prevention of oral mucositis :inapropriate evaluation. Prescrire Int.2007 August;16(90):135-8
- Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The Burdens of Cancer Therapy. Clinical and economical outcomes of chemotherapy-induced mucositis. American cancer Society 2003; Vol 98(7). 1531-1539.

