

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (02/03/2009)

### FOTEMUSTINA

#### Datos del solicitante

Dra. XXX del Servicio de Oncología Médica solicita la inclusión de Fotemustina para el tratamiento de melanoma maligno diseminado como segunda línea, para aquellos pacientes con metástasis cerebrales o bien que hayan desarrollado resistencia a Dacarbazina (fármaco de primera línea).

#### Datos del medicamento

**DCI:** FOTEMUSTINA

**Grupo terapéutico:** L01AD AGENTES ALQUILANTES: NITROSOUREAS

**Forma farmacéutica:** VIAL

**Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada vial contiene 208 mg de Fotemustina acompañado de una ampolla de solución alcohólica de 4ml

**Vía de administración:** Intravenosa

**Presentaciones comerciales:**

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVL + IVA
773663	MUSTOFORAN®	208 MG	ITALFARMACO	477.10 €

#### Farmacología

##### **Acción farmacológica:**

Antineoplásico citostático de la familia de las nitrosoureas, de efecto alquilante y carbamoilante, con un espectro de actividad antitumoral muy amplio. Su fórmula química incluye un bioisómero de la alanina (aminoácido-1 etilfosfónico) con el fin de facilitar la penetración celular y el paso de la barrera hematoencefálica. Como resultado de su efecto alquilante y carbamoilante, ejerce una actividad citostática sobre el ciclo celular induciendo la acumulación de células en la fase G<sub>2</sub>M. CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

No tiene ninguna actividad inhibitoria de la glutatión reductasa hepática, pulmonar o renal. Los estudios de inmunotoxicidad demostraron escasa actividad celular NK. En el hombre los estudios clínicos en la indicación "melanoma maligno diseminado". La tasa de respuesta (en todas las localizaciones) es 20% con una duración mediana de la respuesta de 18 a 26 semanas. La tasa de respuesta en metástasis cerebrales es 23% con una duración mediana de la respuesta de 11 semanas (intervalo: de 2 meses a 25 meses).

### **Farmacocinética:**

- Vía IV: tras perfusión intravenosa, los niveles plasmáticos decrecen rápidamente y 3 horas después ya no puede ser detectada la molécula en sangre. La fijación a las proteínas plasmáticas es baja (25 a 30%). **La fotemustina atraviesa la barrera hematoencefálica.**

La molécula es prácticamente metabolizada en su totalidad. La semivida de eliminación es de 83 h. Entre el 50 y el 60% de la radioactividad administrada se detecta en la orina, entre el 30 y el 40% de la misma durante las primeras 24 horas, pero la molécula intacta no es detectada en orina. El 5% de la radioactividad es eliminado por las heces y menos de un 0,2% en forma de CO<sub>2</sub> espirado.

### **Indicaciones clínicas:**

MELANOMA maligno diseminado, incluidas las localizaciones cerebrales, para administración en monoterapia.

### **Posología:**

Dosis usual: 100mg/m<sup>2</sup>. En monoquimioterapia simple el tratamiento comprende: Inducción: tres administraciones consecutivas con una semana de intervalo, seguidas de un reposo terapéutico de 4 a 5 semanas. Mantenimiento: una administración cada 3 semanas.

- Insuficiencia renal: no se precisan ajustes de dosis, ya que fotemustina no es eliminada en la orina.

- Insuficiencia hepática: espaciar las dosis en función de las pruebas de función hepática.

- Niños: no se ha efectuado ningún estudio en niños, por lo que no se recomienda la utilización de fotemustina en niños.

- Normas para la correcta administración: Para preparar la solución para perfusión, reconstituir el vial de fotemustina con la ampolla de 4 ml de solución alcohólica estéril y a continuación, después del cálculo de la dosis para inyectar, diluir en 250 a 400 ml de solución glucosada

isotónica al 5% para la administración en perfusión intravenosa de una hora.

- Recomendaciones para la seguridad en la manipulación:

Evitar todo contacto cutáneo, con mucosas y toda absorción oral de la solución reconstituida. Se aconseja la utilización de una mascarilla, gafas de seguridad, guantes y ropa protectora durante la preparación de la solución. En caso de salpicadura, lavar abundantemente con agua. La preparación de las soluciones reconstituida y diluida debe realizarse en una unidad aislada provista de las medidas adecuadas de seguridad. Fotemustina, en solución, debe manipularse utilizando bandejas para prevenir la contaminación de las superficies.

- Período de validez de las soluciones reconstituidas y diluidas:

La solución reconstituida debe prepararse inmediatamente antes de su administración. En caso necesario, se puede conservar durante 8 horas por debajo de 25° C protegida de la luz o durante 72 horas en frigorífico. La solución diluida en glucosa al 5%, con una concentración entre 0,5 y 2mg/ml, puede conservarse durante 8 horas por debajo de 25° C protegida de la luz o durante 72 horas en frigorífico. A mayores concentraciones (entre 2 y 4mg/ml), el tiempo límite para el uso de la solución es 4 horas por debajo de 25° C protegida de la luz.

- Observación: En caso de vertido de la solución de fotemustina durante su preparación, lavar con la solución descontaminante las superficies que hayan entrado en contacto. Utilizar 20 ml de solución descontaminante (solución de hidróxido sódico 1N en alcohol: alcohol etílico 95% v/v o alcohol desnaturalizado) por gramo de fotemustina. La solución descontaminante es cáustica: evitar el contacto con la piel. Todos los materiales utilizados para la administración o

limpieza deben ser colocados en bolsas desechables para su incineración.

### **Precauciones**

Se recomienda no administrar el producto a personas que hayan recibido quimioterapia en las 4 semanas anteriores (ó 6 semanas en caso de tratamiento anterior con nitrosourea).

El tratamiento puede ser considerado únicamente cuando el número de plaquetas y/o granulocitos es aceptable, con valores mínimos de  $100.000/\text{mm}^3$  y  $2.000/\text{mm}^3$  respectivamente.

Se realizarán frecuentes recuentos sanguíneos (en particular antes de cada nueva administración) y las dosis se ajustarán en función del estado hematológico.

El esquema siguiente podrá servir de guía: Tras la primera dosis, porcentaje de la primera dosis que debe ser administrada en las siguientes dosis:

Plaquetas/ $\text{mm}^3$ : > 100.000,

Granulocitos/ $\text{mm}^3$  > 2.000: 100% de la dosis.

Plaquetas 100.000 > N > 80.000, Granulocitos 2.000 > N > 1.500: 75% de la dosis.

Granulocitos 1.500 > N > 1.000: 50% de la dosis. Plaquetas < 80.000, Granulocitos < 1.000:

posponer el tratamiento.

Se recomienda un intervalo de 8 semanas entre el comienzo del tratamiento de inducción y el comienzo del tratamiento de mantenimiento. Se recomienda un intervalo de 3 semanas entre dos ciclos de terapia de mantenimiento.

Se recomienda efectuar un control de los parámetros biológicos y hepáticos después de cada ciclo de quimioterapia.

Antes de comenzar la perfusión con fotemustina, comprobar que la colocación de la vía venosa del paciente es adecuada para evitar la extravasación.

En caso de extravasación, lavar abundantemente la vena con solución glucosada al 5% (4 ml/min), inmovilizar el miembro y dejar enfriar con una bolsa de hielo para evitar la difusión de la solución de perfusión.

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene etanol. Se recomienda revisar la composición para conocer la cantidad exacta de etanol por dosis.

\* Cantidades inferiores a 100 mg/dosis se consideran pequeñas y no suelen ser perjudiciales, especialmente en niños.

\* Cantidades superiores a 100 mg/dosis pueden resultar perjudiciales para personas con ALCOHOLISMO CRÓNICO, y deberá ser tenido en cuenta igualmente en mujeres embarazadas y lactantes, niños, y en grupos de alto riesgo, como pacientes con HEPATOPATIA o EPILEPSIA.

\* Cantidades superiores a 3 g/dosis podrían disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria, y podría interferir con los efectos de otros medicamentos.

### **Interacciones**

Dacarbazina: Se han observado algunos casos de toxicidad pulmonar (síndrome de distrés respiratorio del adulto) cuando se administró fotemustina simultáneamente, en el mismo día, con una dosis alta de dacarbazina, probablemente debido a la inhibición de la 6-alquil-transferasa. Debe evitarse esta combinación en el mismo día.

### **Reacciones Adversas**

Durante los ensayos clínicos, se ha observado toxicidad hematológica retardada, caracterizada por una trombocitopenia (40,3%) y una leucopenia (46,3%) que tiene lugar 4 a 5 semanas y 5 a 6 semanas respectivamente tras la primera administración. La leucopenia puede ir acompañada de riesgo de sepsis.

La hematotoxicidad puede ser aumentada en caso de quimioterapia anterior y/o de asociación a medicamentos susceptibles de inducir una toxicidad hematopoyética.

Se pueden observar: náuseas y vómitos moderados en las 2 horas que siguen a la inyección (46,7%), elevaciones moderadas, transitorias y reversibles de las transaminasas,

fosfatasa alcalina y bilirrubina (29,5%). En raras ocasiones (entre 0,5 y 4% de los casos) se observaron durante los ensayos clínicos: flebitis y pigmentación en el punto de inyección (2,9%), episodio febril (3,3%), prurito (0,7%), dolores abdominales (1,3%), diarreas (2,6%), elevación transitoria de la urea plasmática, perturbaciones neurológicas transitorias y

reversibles (perturbaciones de la conciencia, parestesias, pérdida del gusto) (0,7%), síndrome de distrés respiratorio del adulto (ver sección Interacción), flebitis en caso de extravasación. Se han comunicado casos de síndrome mielodisplásico y leucemia en pacientes que habían seguido tratamiento a largo plazo con una nitrosourea.

### Evaluación de la eficacia

Con Fotemustina, los estudios clínicos en la indicación "melanoma maligno diseminado" tienen una tasa de respuesta (en todas las localizaciones) del 20%, con una duración de la respuesta de 18 a 26 semanas. La tasa de respuesta en metástasis cerebrales es de 23% con una duración mediana de la respuesta de 11 semanas.

El ensayo pivotal comparativo es:

- **M.F. Avril, S. Aamdal, J.J. Grob et al. Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III Study.**

Se trata de un estudio en 229 pacientes con

melanoma maligno diseminado no ocular, con o sin metástasis cerebrales no tratados. Se randomizaron a recibir Fotemustina o Dacarbazina con las siguientes pautas de administración:

Inducción:

- Fotemustina 100mg/m<sup>2</sup> días 1,8 y 15 con un descanso de 5 semanas
- Dacarbazina 250mg/m<sup>2</sup> días del 1 al 5 y del 29 al 33.

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

Parámetros de eficacia	Fotemustina (N=112)	Dacarbazina (N=117)	P	Dif.Abs.Riesgo IC(95%)	NNT IC(95%)
Respuesta completa	3(2,7%)	1(0,9%)	NS	1,8% (-1,66 – 5,26)	-
Respuesta parcial	14(12,5%)	7(6%)	NS	6,5(-0,99-13,99)	-
Respuesta total	17(15,2%)	8(6,8%)	0,043	8,4%(0,35-16,46)	12(7-248)
Mediana duración respuesta	5,8 meses	6,9 meses	NS	-	-
Mediana de tiempo hasta la progresión	1,8 meses	1,9 meses	NS	-	-
Supervivencia global	7,3 meses	5,6 meses	NS	1,7	-

Pacientes sin metástasis cerebrales al inicio					
Parámetros de eficacia	Fotemustina (N=112)	Dacarbazina (N=117)	P	Dif.Abs.Riesgo IC(95%)	NNT IC(95%)
Respuesta total	16(17,8%)	7(7,6%)	0,04	10,2%(1,64-18,76)	10(6-61)
Aparición de metástasis cerebrales	16/90(18%)	21/92(23%)	NS	5%(-6,7-16,7)	-
Mediana de tiempo hasta la aparición de metástasis cerebrales	22,7 meses	7,2 meses	NS	15,5 meses	-
Pacientes con metástasis cerebrales al inicio					
Respuesta total	1(5%)	1(5,3%)	NS	0,3%	-

La tasa de respuesta total fue de un 15,2% para Fotemustina frente al 6,8% de Dacarbazina ( $p=0.043$ ), aunque no hubo diferencias en la duración de la respuesta o el tiempo hasta progresión. Tampoco en la supervivencia global, aunque existe una tendencia a la superioridad para Fotemustina (7,3 meses vs 5,6 meses,  $p=0,067$ ). Fotemustina consiguió mejor resultado en el tiempo hasta la aparición de metástasis cerebrales (22,7 meses vs 7,2 meses).

Existen otros estudios fase II como por ejemplo:  
- **Jacquillat C., Khayat D., Banzet P. et al. Final report of the French multicenter phase II study**

**of the nitrosourea Fotemustina in 153 evaluable patients with cerebral metastases. Cancer 1990.**

Se trata de un estudio en fase II con 153 pacientes con melanoma maligno diseminado incluidos pacientes con metástasis cerebrales. El régimen de tratamiento fue similar al del ensayo clínico pivotal. Un 40% de los pacientes no había recibido tratamiento previo. En ellos la respuesta fue de un 30,7%. El grupo de pacientes que recibió un régimen previo tuvo una respuesta del 19,7% y un 20% los que habían recibido ya dos tratamientos previos. La respuesta en global fue de un 24,2%. La duración media de la respuesta fue de 22 semanas.

### Evaluación de la seguridad

La Fotemustina presenta como principal efecto adverso toxicidad hematológica retardada caracterizada por una trombocitopenia (40,3%) y una leucopenia (46,3%) que tiene lugar 4 a 5 semanas y 5 a 6 semanas respectivamente tras la primera administración. La leucopenia puede ir acompañada de riesgo de sepsis. Se pueden observar: náuseas y vómitos moderados en las 2

horas que siguen a la inyección (46,7%), elevaciones moderadas, transitorias y reversibles de las transaminasas, fosfatasas alcalinas y bilirrubina (29,5%).

Los resultados obtenidos en el ensayo pivotal comparativo son los siguientes:

<b>Variable</b>	<b>Fotemustina (N=112) %</b>	<b>Dacarbazina (N= 117) %</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
<b>Neutropenia</b> Total Grados 3-4	71% 51%	14% 5%	57% (46.4%- 67.6%) 46% (36.0% - 56.0%)	< 0.001 <0.001	2 (1-2) 2 (2-3)
<b>Trombocitopenia</b> Total Grados 3-4	94% 43%	57% 6%	37% (26.8% - 47.1%) 37% (26.8% - 47.1%)	<0.001 <0.001	3 (2-4) 3(2-4)
Náuseas	20%	17%			
Vómitos	13%	8%			
Astenia	4.5%	--			
Fiebre	--	4%			
Dolor de Cabeza	--	4%			

Principalmente en este ensayo se observa la toxicidad hematológica descrita en la ficha técnica de Fotemustina, significativamente mayor de la que se observa con Dacarbazina. Esta toxicidad es reversible y no acumulativa. También se

observan otros efectos adversos como náuseas, vómitos, astenia, menos significativos y de frecuencia de aparición similar a la que aparece con Dacarbazina.

### Evaluación económica

En la siguiente tabla se muestra el coste por ciclo de las dos alternativas farmacológicas

para el tratamiento del melanoma maligno diseminado.

	<b>Fotemustina</b>	<b>Dacarbazina</b>
<b>Precio Unitario (PVL+IVA)*</b>	477.10 €	500mg = 10.86 € 1000mg = 21.72 €
<b>Posología</b>	Inducción: 100mg/m <sup>2</sup> /semanal durante 3 semanas Mantenimiento: 100mg/m <sup>2</sup> /3semanas	Tto. A: 250mg/m <sup>2</sup> durante 5días cada 3 semanas Tto. B: 850mg/m <sup>2</sup> 1 día cada 3 semanas
<b>Coste del fármaco/ciclo</b>	Pacientes de hasta 2m <sup>2</sup> de SC usan un vial cada vez Inducción: 3viales= 1431.3 € Mantenimiento: 1vial/3semanas= 477.10 €	Pacientes de hasta 2m <sup>2</sup> de SC Tto. A: 5 viales 500mg = 54.3 € Tto. B: 2 viales 1000mg = 43.44 €
<b>Coste de 1 mes</b>	1431.3 €	Tto. A = 108.6 € Tto. B = 86.88 €
<b>Coste de 6 meses</b>	4293.9 €	Tto. A = 434.4 € Tto. B = 347.52 €

\*Según el laboratorio la estabilidad de la solución reconstituida es de 72h en frigorífico. Dado que se administra cada 7 días, no es posible recuperar el resto del vial para el mismo paciente y debido a la CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

escasa prevalencia del melanoma es raro que se pueda usar los restos de los viales para pacientes sucesivos. Por ello, se asume que el resto del vial se desecha.

## Conclusiones

El único ensayo comparativo de Fotemustina con Dacarbazina muestra diferencias significativas en la respuesta total evaluada en ambos tratamientos para el conjunto de pacientes estudiados, no encontrando diferencias significativas en la duración de la respuesta o el tiempo hasta progresión ni tampoco en la supervivencia. La fotemustina muestra una toxicidad hematológica superior al igual que el coste respecto a la dacarbazina, siendo el fármaco de primera línea

para el tratamiento del Melanoma Maligno diseminado. Sin embargo, la fotemustina atraviesa la barrera hematoencefálica y la dacarbazina no, convirtiéndose en el fármaco de elección para aquellos pacientes con metástasis cerebrales, además es el único fármaco indicado en el melanoma con afectación del sistema nervioso central. Al existir únicamente dos fármacos para el tratamiento del melanoma diseminado, fotemustina es la única alternativa terapéutica disponible cuando haya fracasado el tratamiento con dacarbazina.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Mustoforan®
2. M.F. Avril, S. Aamdal, J.J. Grob et al. Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III Study
3. Informe Génesis Fotemustina. Hospital Universitario de la Vall d'Hebrón. Junio 2008.
4. Middleton et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma.
5. Informe Génesis Fotemustina, Instituto Catalán de Oncología.
6. Jacquillat C., Khayat D., Banzet P. et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea Fotemustina in 153 evaluable patients with cerebral metastases. Cancer 1990.
7. Informe Génesis Fotemustina. Hospital Universitario Reina Sofía.