



## Fotemustina

### 1.- Identificación del fármaco:

*Nombre Comercial:* Mustoforan®  
*Presentaciones:* E/1 vial 208mg  
*Laboratorio:* Servier  
*Precio adquisición:* PVL+IVA: 477.1 €  
*Grupo Terapéutico:* L01AD: Agentes alquilantes: Nitrosoureas

### 2.- Solicitud:

Dr. García García. Adjunto Sº Oncología Médica. Fecha solicitud: 12 Mayo 2006.

### 3.- Farmacología

#### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

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

#### Mecanismo de acción:

Tiene un efecto alquilante y carbamoylante, ejerciendo una actividad citostática sobre el ciclo celular induciendo la acumulación de células en la fase G2M.

#### Posología:

Dosis usual: 100 mg/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.

#### 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 83h.

### 4.- Evaluación de la eficacia

#### 4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

Actualmente el tratamiento con poliquimioterapia o Bio-QT consigue una escasa respuesta. 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 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).

#### 4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

##### Avril MF, Aamdal S, Grob JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:1118-1125.

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 después de 5 semanas.
- Dacarbazina 250mg/m<sup>2</sup> días 1-5 y 29-33.

Tras esto se evaluaba a los pacientes, y a aquellos que no hubiesen progresado se les mantenía como tratamiento de mantenimiento: Fotemustina 100mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o Dacarbazina 250mg/m<sup>2</sup> durante 5 días consecutivos y cada 4 semanas. Los tratamientos se mantenían hasta progresión o toxicidad inaceptable.

La tasa de RP+RC fue de un 15.2% para Fotemustina vs un 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 aquí 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)

En cuanto a los efectos adversos, mayor neutropenia grado 3-4 en el grupo de fotemustina (51% vs 5%) así como trombocitopenia (43% vs 6%).

Los efectos adversos no hematológicos estuvieron principalmente relacionados con el aparato digestivo, náuseas y vómitos.

**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 disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. Cancer 1990; 66:1873-1878**

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 estudio anterior: 100mg/m<sup>2</sup> días 1,8 y 15, seguido de un periodo de descanso de 5 semanas y una terapia de mantenimiento de 100mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. 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 20.0% los que habían recibido ya dos regímenes previos. La respuesta en global fue de un 24.2%. La duración media de la respuesta fue de 22 semanas (7-80)

En términos de supervivencia, ésta fue de 85 semanas en pacientes con RP+RC, 42 semanas si la respuesta fue EE y 17 semanas en caso de progresión.

**Tratamiento del melanoma maligno diseminado actualmente.**

En el HURS, el tratamiento del melanoma metastásico se realiza con Bio-QT, según el siguiente esquema:

CarboPt : 6x AUC (d1)  
DTIC: 500mg/m<sup>2</sup> (d1)  
IFN alfa2a/2b: 5MU/m<sup>2</sup> d8:10  
ILK2: 5MU/m<sup>2</sup> d8:10 y cada 21-28d

El solicitante indica que el tratamiento con Fotemustina se emplearía en caso de fracaso a este esquema.

## 5. Evaluación de la seguridad

- ⊖ Toxicidad hematológica retardada: trombocitopenia (40,3%) y una leucopenia (46,3%) cuyo nadir 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.
- ⊖ 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%).
- ⊖ 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 consciencia, parestesias, pérdida del gusto) (0,7%), síndrome de distrés respiratorio del adulto (ver sección "Interacción), flebitis en caso de extravasación.

## 6.- Area económica

Comparando con el régimen de BioQt señalado anteriormente

Fármaco	Posología	Coste primer mes	Coste 6 meses	Coste 1 año	Nº pacientes/año 8-10 (según Ginf)
Fotemustina	100mg/m2 sem 1,2,3. Descanso 5 sem y luego cada 21 días	1431 €	4260 €	9000 €	72000-90000 €
CarboPt DTIC IFN alfa2b ILK2	6x AUC (d1) 500mg/m2 (d1) 5MU/m2 d8:10 5MU/m2 d8:10 y cada 21-28d	550 €	1450 €	2700 €	21600-27000 €
Temozolamida	200mg/m2, 5d cada 4 semanas	1512 €	9828 €	19656 €	157248-196560

Esto supondría que tratar 8-10 pacientes tendría un incremento de coste anual de entre 50.000 y 60.000 euros y con ello conseguiríamos aproximadamente un 20% de respuesta (2 pacientes)

Si utilizásemos Temozolamida a esa dosis como alternativa en régimen compasivo, el gasto con Fotemustina sería sensiblemente inferior

## 7.- Conclusiones

- o Fotemustina es una agente alquilante comercializado hace años para el melanoma maligno diseminado, incluidas las localizaciones cerebrales, para administración en monoterapia.
- o La solicitud indica que el nuevo tratamiento vendría a añadirse y/o a reemplazar parcialmente al tratamiento estándar.
- o Los ensayos clínicos disponibles son cortos y no comparativos con el régimen utilizado en nuestro centro en la actualidad. En todo caso, conviene destacar que en pacientes tratados con 1-2 regímenes obtiene un 20% de respuesta
- o El impacto económico es importante.
- o En consecuencia el Sº Farmacia propone que se incluya en la Guía de nuestro Hospital con recomendaciones específicas (categoría D) como tratamiento de rescate a pacientes con melanoma maligno diseminado, incluidas las localizaciones cerebrales, cuando haya fracasado el régimen de bioquimioterapia actualmente utilizado, sin venir a reemplazarlo, tal y como el solicitante indica en su petición.

## 8.- Bibliografía

1. Mustoforan. Ficha técnica
2. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma. J Clin Oncol 2004; 22:1118-1125.
3. 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 disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. Cancer 1990; 66:1873-1878
4. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C et al. Metastatic Melanoma: Chemotherapy. Seminars in Oncology 2002; 29 (5):427-445
5. Queirolo P, Acquati M, Kirkwood J et al. Update: current management issues in malignant melanoma. Melanoma Research 2005; 15:319-324
6. Petit T, Borel C, Rixe O et al. Complete Remission seven years after treatment for metastatic malignant melanoma. Cancer 1996; 77 (5): 900-902