

AMIFOSTINA
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei Farmàcia-ICO Duran i Reynals
12 Febrer 2003

1.- Identificació del fàrmac:

Amifostina: presentació vials de 500 i 375 mg (Ethyol®). Us Hospitalari.

Laboratori Schering Plough.

L'amifostina, és un tiòsfolat orgànic que protegeix de manera selectiva els teixits normals front la citotoxicitat de les radiacions ionitzants, dels agents quimioteràpics que s'uneixen al DNA i els anàlegs del platí.

3.- Descripció farmacològica:

3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **Espanya**

Quimioteràpia: L'amifostina està indicada per a la reducció del risc d'infecció relacionat amb la neutropènia resultant de la poliquimioteràpia amb ciclofosfamida i cisplatí en pacients amb carcinoma ovàric avançat (estadi III ó IV de la FIGO). També està indicat per a protegir als pacients amb tumors sòlids d'origen no germinal front la nefrotoxicitat acumulada del cisplatí i de règims on s'inclouï cisplatí, on les dosis unitàries de cisplatí estiguin entre 60-120 mg/m², conjuntament amb mesures d'hidratació adequades.

Radioteràpia: En radioteràpia, l'amifostina està indicada en associació amb la radioteràpia fraccionada, per a protegir front la xerostomia aguda i tardana en càncer de cap i coll.

➤ **EMEA**

- Idem.

➤ **FDA**

- Idem.

3b.- Mecanisme d'acció

Grup terapèutic: V03A F05: Desintoxicants de citostàtics

L'amifostina és un profàrmac que es desfosforila mitjançant la fosfatasa alcalina formant el metabolit actiu WR-1065. La relativa selectivitat de l'efecte protector de l'amifostina sobre cèl.lules sanes es basa en el fet de la major activitat de la fosfatasa alcalina i el major pH dels teixits sanes, així com el seu major grau de vascularització; donant una més ràpida i major formació del metabolit actiu. El WR-1065 és el principal metabolit responsable de l'efecte citoprotector de l'amifostina. Un cop dins de la cèl.lula, protegeix del dany induït per la radioteràpia i quimioteràpia capturant radicals lliures, donant ions d'hidrogen als radicals lliures, depleccionant oxigen i unint-se directament als agents quimioteràpics; o bé evitant o reparant el dany a l'ADN. Fins ara els estudis indiquen una acció protectora selectiva dels teixits normals no tumorals. En la majoria dels estudis realitzats, l'amifostina no va reduir l'efecte citotòxic de la radiació o quimioteràpia en tumors.

3c.- Posologia

Radioteràpia : 200 mg/m² administrada diàriament en perfusió intravenosa de 3 minuts, dins dels 15-30 minuts abans de la radioteràpia fraccionada estàndard.

3d.- Farmacocinètica

Després de l'administració intravenosa d'amifostina aquesta és ràpidament retirada del compartiment plasmàtic (t_{1/2} 0.8 min; t_{1/2β} 8 min); aquest ràpid aclariment es deu a la ràpida conversió de l'amifostina cap al

seu metabolit WR-1065. WR-1065 també sofreix un ràpid aclariment plasmàtic $t_{1/2\alpha}$ 0.18h; tot i que la seva $t_{1/2\beta}$ és de 7.3 h s'han trobat baixos nivells plasmàtics en aquest interval.

La distribució d'amifostina i WR-1065 als teixits no tumoral no és uniforme: amb una major captació renal, glàndules salivars (que es manté fins a 3h), mucosa intestinal, fetge i teixit pulmonar; mentre que múscul esquelètic i cervell és inferior. Petites quantitats d'amifostina i dels seus metabolits són excretats per orina. El seu metabolisme sembla seguir una cinètica no lineal i saturable.

3e.- Efectes adversos

- Hipotensió. A l'estudi pivotal per a l'aprovació d'amifostina en radioteràpia un 15% dels pacients van presentar hipotensió i un 3% van presentar una hipotensió de grau 3. Dins de l'experiència postcomercialització s'han comunicat símptomes d'hipotensió, la majoria reversibles amb perfusió de líquids i tractament postural. No obstant, també han hagut casos d'hipotensió taquicàrdia, bradicàrdia, disnea, apnea, hipoxia, mal de pit, isquèmia micàrdica, convulsions i inconsciència; amb rares situacions d'aritmies.

Donat que aquesta disminució de la pressió arterial sistòlica (PAS) pot ser significativa, existeixen una normes i recomanacions per a l'interrupció d'amifostina.

- Manifestacions cutànies. S'han comunicat reaccions cutànies greus; entre aquestes s'inclouen casos de necròlisi epidèrmica tòxica, síndrome de Stevens-Johnsons, eritema multiforme, toxicodèrmia i erupcions amb ampolles. Alguns d'aquests casos han resultat exitus. La majoria d'aquests casos van ser amb l'utilització d'amifostina com a radioprotector i després de 10 o més dies de tractament. Dins del número limitat de pacients als assaigs, es va registrar una incidència de reaccions cutànies greus en 4 de 379 en radioteràpia (105 casos per 10.000 pacients) i en 1 de 1.356 pacients en quimioteràpia (7 casos per 10.000 pacients). La tasa de notificació postcomercialització s'estima entre 6-9 casos per 10.000 pacients en radioteràpia i 0.8-1 cas per 10.000 pacients en quimioteràpia.

- També s'han comunicat reaccions al·lèrgiques amb la utilització d'amifostina, presentant-se en la majoria de casos símptomes inespecífics com calfreds, mal de pit i erupcions cutànies; rarament s'han comunicat reaccions anafilàctiques amb disnea, hipotensió i/o urticària.

- Hipocalcèmia; tot i que a les dosis recomanades rarament hi ha hagut hipocalcèmia significativa. Es creu que el mecanisme pot ser degut a una inducció d'hipoparatiroidisme.

- Altres: Amb certa freqüència es presenta nàusees i vòmits. S'han descrit casos de rubor facial, calfreds, mareig, somnolència; rarament casos de febre.

S'ha relacionat una major incidència d'efectes adversos amb un temps de perfusió major de 15 minuts.

3f.- Interaccions

L'amifostina sembla interactuar farmacocinèticament amb alguns quimioteràpics, però encara no s'ha determinat la significació clínica d'aquesta interacció.

Carboplatí 400 ó 500mg/m ²	Disminució de l'aclariment renal
Cisplatí 70 mg/m ²	Disminució de l'aclariment renal
Paclitaxel	Disminució de l'AUC
Epirubicina	Augment de l'AUC
Doxorrubicina	Augment de l'AUC

3g.- Contraindicacions i precaucions

- Hipersensibilitat coneguda als compostos aminotidòlics.

- Pacients hipertensos o deshidratats.

- Embaràs o període de lactància.

- Nens i pacients majors de 70 anys d'edat.

- Amifostina no està indicat quan les glàndules paròtides no estan dins del camp de radiació.

- Abans de l'infusió d'amifostina el pacient han d'estar adequadament hidratat i durant l'infusió estar en

posició decúbit supí; controlant durant la perfusió la pressió arterial. Qualsevol tractament antihipertensiu ha de ser suspès 24 hores abans. La perfusió es suspendrà si la pressió arterial sistòlica disminueix significativament; si bé la incidència i significació d'aquesta disminució amb la dosi en radioteràpia es menor que amb la de quimioteràpia.

- Degut a les comunicacions de reaccions cutànies greus, s'ha de realitzar una avaluació cutània del pacient abans de cada administració d'amifostina; amb especial atenció davant la presència de: rash als llavis o mucoses d'etiologia desconeguda, lesions eritematoses, edematoses, o bé reaccions cutànies associades amb febre o símptomes generals. S'ha de suspendre l'administració d'amifostina davant qualsevol reacció cutània que es consideri eritema multiforme, necròlisi epidèrmica tòxica, síndrome de Stevens-Johnson, o dermatitis exfoliativa, i davant de qualsevol reacció cutània que no correspongui a una etiologia coneguda.
- Especial atenció a la funció renal en pacients amb factors de risc per a la funció renal com vòmits, deshidratació, hipotensió severa, quimioteràpia nefrotòxica o pacients major de 60 anys.
- Control de la calcèmia dels pacients en pacients amb risc d'hipocalcèmia com pacients amb síndrome nefròtic o amb dosis múltiples d'amifostina; així com els pacients amb tractament amb hipocalcèmics.
- Medicació concomitant que tingui un potencial per a causar convulsions.
- Es recomana l'administració antiemetògena profilàctica en cas de radioteràpia.

3h.- Administració

Abans de la seva administració el vial es reconstitueix amb una solució estèril de clorur sòdic 0,9% (9,7 ml per 500 mg i 7,3 ml per 375 mg). La solució reconstituïda (50 mg/ml) és estable 6 hores a temperatura ambient (fins 35°C) ó 24h en refrigeració (2-8°C).

4.- Avaluació d'eficàcia:

(Veure Annex I).

L'acció radioprotectora de l'amifostina ha estat avaluada en pacients reben radiació pèlvica, toràcica, i de cap i coll en estudis tan comparatius com no comparatius.

L'assaig pivotal de fase III (Brizel et al.) va analitzar l'eficàcia de l'amifostina en la protecció de les glàndules salivars. Aquest estudi va recollir 303 pacients amb carcinoma de cèl.lules escamoses de cap i coll amb o sense tractament amb amifostina abans de rebre radiació postoperativa o bé coma tractament definitiu (fraccions de 1.8 – 2Gy de radiació 5 dies de 5-7 setmanes).

Dosi amifostina 200mg/m² 15-30 minuts abans radiació (n=153)

Disminució significativa de xerostomia aguda grau ≥ 2 al grup d'amifostina (51 vs 78% p<0.0001).

Augment de la dosi de radiació requerida per produir xerostomia ≥ 2 (60 vs 42Gy; p=0.0001).

Dins d'aquest estudi, però publicat per separat (Wassermann T, Mackowiak JI, Brizel D et al.), es va valorar el punt de vista del pacient mitjançant la realització d'un qüestionari de benefici del pacient (PBQ) . Aquest qüestionari introduïa 8 camps per valorar del 1 al 10 pel pacient; valorant a partir d'unes respostes bassals al primer, setè, onzè mes i al final del tractament. Aquest estudi va recollir 299 pacients (amifostina 149 vs control 150) durant 11 mesos. Obtenint el grup d'amifostina a partir del primer mes unes puntuacions significativament major comparat amb el grup control, relacionant-se amb el grau de xerostomia i la producció de saliva.

La protecció de l'amifostina va ser també avaluada en un estudi doble cec randomitzat (n=50) en pacients amb càncer de tiroïdes en tractament amb d'altres dosis de radioïode. La xerostomia va ser valorada als tres mesos després del tractament radioteràpic, mesurant la reducció basal de la funció de la glàndula parenquimal amb Tecneci-99m (no reducció vs reducció $\approx 40\%$; p<0.001).

El grau d'evidència segons Foy i cols és Categoria II.

5.- Avaluació de toxicitat:

La incidència d'efectes adversos comunicats als diferents estudis varien degut a les diferents dosis utilitzades i ús terapèutic de l'amifostina. Els efectes tòxics van ser estudiats a l'assaig fase I amb dosis entre 50 a 1330mg/m² en 201 pacients; no presentant-se efectes adversos o toxicitat visceral amb dosis inferiors a 250 mg/m².

Els efectes adversos més freqüents vòmits, nàusees, calfreds, somnolència i altres events lleus són fàcilment controlables i no requereixen interrupció del tractament; on també podrien incloure l'hipocalcèmia (de menor incidència amb la dosi amb radioteràpia).

A recordar la comunicació de reaccions cutànies greus realitzada per l'Agència Espanyola del Medicament, valorant positivament el balanç risc/benefici de l'amifostina tot fent recomanacions de valoració del pacient front l'aparició de símptomes relacionats.

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament

Cost tractament complert: 5205,13 EUR (calculat per a un pacient de 1.65 m² i 35 sessions)

6b.- Cost-eficàcia

Tenint en compte el preu PVP del medicament i aplicant un NNT de 3,7, tal com s'obté en el resultat de l'estudi pivotal de fase III, el cost-eficàcia en el cas de prevenció de xerostomia aguda és:

Cost-eficàcia	Amifostina	NNT	Cost per evitar un pacient amb xerostomia aguda grau ≥ 2
Pacient amb xerostomia aguda grau ≥ 2	5205,13 €(866.061 pts)	3,7	19258,98 EUR

6c. Estudis farmacoeconòmics publicats

Fins ara s'han realitzat tres estudis d'avaluació econòmica de l'amifostina; dos respecte l'impacte econòmic en pacients amb carcinoma ovàric avançat amb quimioteràpia i un amb pacients amb càncer de cap i coll amb radio-quimioteràpia. Aquest últim va estudiar les dades de 47 pacients amb tractament quimioteràpic (cisplatí + fluoruracil), radioteràpia i amb o sense amifostina (740 mg/m²). Aquest estudi va concloure una reducció de les complicacions i toxicitats derivats de la radioquimioteràpia; donant un cost per pacient per al grup d'amifostina 4047 \$ USA, front 7653 \$USA per al grup de radioquimioteràpia sola.

8.- Bibliografia:

- Micromedex Inc. 2003
- Fitxa tècnica Ethyol®(febrer 2003) //http:www.
- Culy C, Spencer C. Amifostine: an update on its clinical status as a cytoprotectant in patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and its therapeutic application in myelodysplastic syndrome. *Drugs* 2001;61(5): 641-684.
- Brizel D, Wasserman T, Henke M et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3339-45.
- Koukourakis M, Kyrias G, Kakolyris S et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18:2226-33.
- Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(3):739-747.

- Wassermann T, Mackowiak JI, Brizel D et al. Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(4): 1035-9.
- Bouhslavizki KH, Klutmann S, Brenner W et al. Salivary gland protection by amifostine in high-dose radioiodine treatment: results of a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1998 Nov;16:3542-9.
- Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999 Oct; 17(10): 3333-55.
- Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. 2002 Update of recommendations for the use of Chemotherapy and Radiotherapy protectants: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20(12):2895-2903.
- Lindegaard JC, Grau C. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector. *Radiother Oncol* 2000;57:113-8.

Annex I. Taula dels estudis realitzats amb amifostina en pacients amb càncer de cap i coll i tractament radioteràpic

Referència	N	Variables d'estudi	Tractament	Resultats	
				Valoració xerostomia	Valoració tractament RT / Altres toxicitats
Brizel et al. O, R, M (Estudi pivotal Fase III)	A: 153 C :150	Xerostomia, mucositis, efectivitat de la RT	A: 200mg/m ² iv RT: 1.8-2 Gy/dia; dosis de 50- 70 Gy	Aguda grau ≥2; 51 vs 78% * Crònica grau ≥2; 34 vs 57%* Producció saliva: 0.26 vs 0.10 *	Control als 18 mesos. Local regional 65 vs 68 % (ns) Supervivència global 81 vs 73% (ns) ----- No va mostrar protecció front l'incidència de mucositis
Koukourakis et al. (Fase II)	A: 19 C: 20		A: 500 mg/m ² sc RT: 2 Gy/fracció; 5 fraccions/setmana	Sequetat bucal permanent severa: 58 vs 75% (ns). Sense test valoració específic.	Tasa de resposta completa: 58 vs 54% (ns) ----- Disminució severitat mucositis oral, grau 0/1 vs 3 /4 *
Schönekeäs et al.	A: 20 C: 20		A: 500 mg/m ² iv RT: 1.8-2 Gy/dia; dosi total de 60 Gy en 30-33 dies	Grau ≥ 2; 25 vs 90%*	No valorat. ----- Mucositis grau ≥3: 0 vs 35%* Dermatitis grau ≥2: 25 vs 95%* Disfàgia grau ≥ 2: 10 vs 60 %*
Antonadou et al O, R (Radio- Quimioteràpia)	A 22 C: 23	Incidència de mucositis, disfàgia i xerostomia de grau ≥ 2; efectivitat del tractament i toxicitat hematològica.	A: 300mg/m ² iv RT: 2 Gy/dia; dosi entre 60-74 Gy QT: Carboplatí 90 mg/m ² /setmana	Valoració xerostomia grau ≥ 2 al Mes 3; 27.2 vs 73.9% * Mes 6; 36.4 vs 82.6% * Mes 9; 18.2 vs 78.2% * Mes12; 9.1 vs 60.8% * Mes 18; 4.5 vs 30.4% *	Resposta completa a les 6 setmanes 90.9 vs 78.3% (ns) Recurrència local 6è mes; 4.5 vs 13% (ns). Supervivència lliure de malaltia 18è mes; 81.8 vs 73.9% (ns) ----- Durada del tractament 49.6±4.5 vs 55.9±8.9 dies* Incidència mucositis aguda i disfàgia grau ≥2; setmana 1-2-3-4-5-6-7-8 i 12*.
Bohuslavizki et al. DC, R. (CT)	A: 25 C: 25	Protecció de les glandules salivars en càncer de tiroides.	A: 500 mg/m ² RT: Alta dosi RIT 3 ó 6 GBq	Valoració per la reducció funció glandula parenquimal. No reducció vs ≈40% * Cap cas xerostomia vs 9 (grau I)+ 2 (grau II)	No valorada
Büntzel et al. R (Radio- Quimioteràpia)	A: 25 C: 14	Incidència de toxicitat relacionada am RT i QT, efectivitat tractament i toxicitat hematològica	A: 500mg/m ² abans QT RT: 2 Gy/dia 5 dies/setmana fins 60 Gy QT: Carboplatí 70mg/m ² dies 1-5 i 21-25 inclosos	Aguda grau 2; 12 vs 100% * Tardana grau 2; 17 vs 55%*	Tasa de resposta 96 vs 86% (ns) Supervivència lliure de malaltia 12 mesos 85.7 vs 78.6% (ns) ----- Grau 3 mucositis; 0 vs 86%* Disminució significativa de trombocitopènia (severa i grau 3), anèmia, leucopènia i requeriment de tractament amb antibiòtics.

DC: Doble cec; R: Randomitzat; O: Obert; M: Multicèntric; A: grup amifostina; C:grup control; RT: dosi de radioteràpia. CT: Càncer de tiroides; *: estadísticament significatiu (p< 0.05).