

Docetaxel com a segona línia de carcinoma gàstric avançat / metastàtic

'(Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)''
Data 24/02/11

Informe complementari d'un fàrmac en una indicació fora fitxa tècnica (FFT)segons PNT de medicaments especials aprovat a l'ICO (Acta 2009_04).

1 .- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DEL INFORME

Fàrmac: Docetaxel

2 .- IDENTIFICACIÓ DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ:

Indicació clínica sol·licitada: Indicació fora de fitxa tècnica: Segona línia de tractament de carcinoma gàstric avançat o metastàtic en pacients amb bon estat general que hagin progressat al tractament de 1^a línia i que no hagin rebut docetaxel a la quimioteràpia prèvia.

3 .- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Docetaxel

Nom comercial: Docetaxel EFG ®

Grup terapèutic: Agent Antineoplàstic. Taxans Codi ATC: L01CD 02

Via d'administració: endovenosa

Tipus de dispensació: Hospitalària

Via de registre: Centralitzat

Presentacions i preus

Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat Nomenclator Catsalut
Vial 80 mg / 2 ml	1 vial	679696.2	303,2 €

4 .- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Docetaxel promou l'acoblament de microtúbuls de dímers de tubulina, i inhibeix la despolimerització de la tubulina que estabilitza els microtúbuls de la cèl·lula. Això dona com a resultat la inhibició de l'ADN, l'ARN i la síntesi de proteïnes. La majoria de l'activitat es produeix durant la fase M del cicle cel·lular.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

AEMpS, EMA (nov 2006) i FDA (març 2006)

'''

Adenocarcinoma gàstric'''

- En combinació amb cisplatí i 5-fluorouracil està indicat per al tractament de pacients amb adenocarcinoma gàstric metastàtic, inclòs l'adenocarcinoma de la unió gastroesofàgica, que no han rebut prèviament quimioteràpia per a la malaltia metastàtica.

Altres indicacions aprovades:

Càncer de mama'''

- Docetaxel en combinació amb doxorubicina i ciclofosfamida està indicat com a coadjuvant en el tractament de pacients amb càncer de mama operable de nòduls positius.

- En combinació amb doxorubicina, està indicat en el tractament de pacients amb càncer de mama metastàtic o localment avançat que no han rebut prèviament teràpia citotòxica per a aquesta malaltia.

- En monoteràpia, està indicat en el tractament de pacients amb càncer de mama metastàtic o localment avançat després del fracàs de la teràpia citotòxica. La quimioteràpia administrada prèviament ha d'haver inclòs una antraciclina o un agent alquilant.

- En combinació amb trastuzumab està indicat en el tractament de pacients amb càncer de mama metastàtic amb tumors que sobreexpressen HER2 i que no han estat tractats prèviament amb quimioteràpia per a la malaltia metastàtica.

- En combinació amb capecitabina està indicat per al tractament de pacients amb càncer de mama localment avançat o metastàtic després del fracàs de la quimioteràpia citotòxica. La teràpia prèvia ha d'haver inclòs una antraciclina.

Càncer de pulmó no microcític'''

- Tractament de pacients amb càncer de pulmó no microcític, metastàtic o localment avançat, després del fracàs de la quimioteràpia prèvia.

- En combinació amb cisplatí està indicat per al tractament de pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, no reseccable, que no han estat tractats prèviament amb quimioteràpia per aquesta malaltia.

Càncer de pròstata'''

- En combinació amb prednisona o prednisolona està indicat per al tractament de pacients amb càncer de pròstata metastàtic refractari a hormones.

'''

Càncer de cap i coll'''

- En combinació amb cisplatí i 5-fluorouracil està indicat per al tractament d'inducció de pacients amb carcinoma escamós de cap i coll localment avançat.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La premedicació consisteix en un corticosteroide oral, dexametasona 16 mg al dia (ex, 8 mg dues vegades al dia) durant tres dies començant el primer dia abans de l'administració de docetaxel. La premedicació és necessària per reduir la gravetat de les reaccions d'hipersensibilitat i l'edema perifèric.

La dosi recomanada és 75 mg / m² de docetaxel en 1 hora de perfusió, cada 3 setmanes.

4.4 Farmacocinètica.

Farmacocinètica lineal. Unió a proteïnes en un 94-97%. Semivida d'eliminació: 11 h

És un substrat de CYP3A4 i al mateix temps ho inhibeix dèbilment. Pateix metabolisme hepàtic mitjançant oxidació pel CYP3A4.

Excreció: femta (75%) i orina.

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

No existeix un règim de quimioteràpia estàndard per al tractament en segona línia del carcinoma gàstric metastàtic. A continuació es mostren algunes de les possibles alternatives recollides en la bibliografia:

Nom	Irinotecan	Docetaxel	5-FU + irinotecan
Presentació	vials 100 mg/5 ml	vials 80 mg	5-FU vials 5g/100 ml Iriño: vials 100 mg/5 ml
Posologia	300 mg / m ² cada 21 dies	75 mg / m ² cada 21 dies	Irinotecan 150 mg/m ² i 5-FU 1000 mg/m ² c/14 dies
Toxicitat	Diarrea, síndrome colinèrgic, nàusees i vòmits, neutropènia.	Reaccions d'hipersensibilitat, neutropènia, edema perifèric	Mielosupressió, diarrea, mucositis, eritrodisestesis palmoplantar

5 . AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació sol·licitada

Després d'una recerca bibliogràfica a Medline amb les paraules clau "docetaxel", "second line" o "failure", "advanced" i "gastric cancer" es van obtenir diversos assaigs clínics fase II i una revisió.

Posteriorment es van seleccionar els assaigs clínics fase II que avaluaven docetaxel en segona línia després de la progressió a una teràpia amb fluoropirimidines i platins.

Lee JL , Ryu MH et al. A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2008 apr; 61 (4) :631-7.

-N^o de pacients: 49
 -Disseny: Fase II. Prospectiu
 -Tractament: Docetaxel 75 mg / m² c/ 3 setmanes fins progressió o toxicitat.
 -Objectiu principal: Resposta Global.
 -Objectius secundaris: Temps fins a la progressió, durada de la resposta i Supervivència Global.
 -Criteris d'inclusió: edat 18-70 anys, ECOG 0-2, exposició prèvia a 5-FU o derivats (capecitabina, tegafur) i platins, Lesions mesurables per criteris RECIST, no radioteràpia prèvia, esperança de vida estimada superior a 3 mesos , adequada funció de moll d'os, hepàtica i renal.
 -Criteris d'exclusió: metàstasis cerebrals, sagnat gastrointestinal o obstrucció, serioses comorbiditats o incapacitat per complir amb els requeriments del protocol.

Paràmetres d'eficàcia

"	Docetaxel	IC 95%
Resposta Global (%) Resposta completa	16.3 2% (N = 1)	6-26.6
Mediana del temps a la progressió (mesos)	2,5	2,3-2,7
Durada de la resposta (mesos)	4,7	(2,3-13,4)
Mediana de supervivència global (mesos)	8,3	6,7-9,8

Validesa interna:

- És un assaig clínic fase II sense comparador. El comparador hauria d'haver estat la millor teràpia de suport o altres alternatives com irinotecan o oxaliplatí.
- L'objectiu principal, a causa de la situació de pal·liació hagués hagut de ser la supervivència ajustada a qualitat de vida.
- La mitjana dels cicles de tractament va ser de 3 (1-9).
- El temps a la progressió i la SG no es van modificar en funció de l'edat, sexe, diferenciació histològica, nombre de localitzacions metastàtiques, temps a la progressió durant la primera línia de tractament.

- La resposta prèvia al tractament de primera línia va ser estadísticament significativa (P= 0,013) a l'hora de predir l'augment en SG.
- El 18.4% van experimentar neutropènia grau II o IV.

Validesa Externa:

- La població estudiada és similar a la població candidata a nivell assistencial: els pacients havien rebut com a primera línia tractament amb fluoropirimidines i Platí, el PS era ECOG <2, i el mateix esquema d'administració de docetaxel.
- No s'avalua la qualitat de vida dels pacients.

Jo JC. Docetaxel monotherapy as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in advanced gastric cancer: experience of 154 patients with prognostic factor analysis. JPN J Clin Oncol. 2007 Dec; 37 (12) :936-41.

-N ° de pacients: 154
 -Disseny: Fase II. Retrospectiu
 -Tractament: Docetaxel 75 mg / m² c/ 3 setmanes fins progressió o toxicitat.
 -Objectiu principal: Resposta Global.
 -Objectius secundaris: Temps fins a la progressió, durada de la resposta i Supervivència Global.
 -Criteris d'inclusió: edat > 18 anys, histologia confirmada d'adenocarcinoma gàstric, ECOG 0-2, exposició prèvia a 5-FU o derivats (capecitabina, tegafur) i platins, adequada funció de moll d'os, hepàtica i renal.
 -Criteris d'exclusió: metàstasis cerebrals.

Paràmetres d'eficàcia

	Docetaxel	IC 95%
<i>Resposta Global (%)</i>	14% (n=86)	
<i>Resposta Completa</i>	1-2% (n=1)	
<i>Resposta parcial</i>	12,8% (n=11)	
<i>Estabilització de la Malaltia</i>	16% (n=25)	
<i>Mediana del temps a la progressió (mesos)</i>	2,6	(2,2-2,9)
<i>Durada de la resposta (mesos)</i>	5,6	(3,5-16,2)
<i>Mediana de supervivència global (mesos)</i>	7,2	(5,9-8,5)

Validesa interna:

- Es tracta d'un assaig clínic retrospectiu.
- El comparador hauria d'haver estat la millor teràpia de suport.
- L'objectiu principal, a causa de la situació de pal·liació hagués d'haver estat supervivència ajustada a qualitat de vida.
- La mitjana dels cicles de tractament va ser de 3 (rang 1-10).
- Després de la progressió a docetaxel, 47 pacients (30,5%) van rebre una tercera línia de quimioteràpia amb esquema FOLFIRI, FOLFOX o irinotecan en monoteràpia.
- En l'anàlisi multivariant l'únic factor predictiu per el temps a la progressió i la supervivència global va ser el PS (HR 1,753 [95% CI 1,081-2,844]; p = 0,023) i (HR 1,974 [1,217-3,200]; p = 0,006) respectivament. Els pacients amb PS de 0-1 van obtenir millor resposta que els de PS 2.

Validesa Externa:

- La població estudiada és similar a la objecte d'estudi en el protocol.
- No s'avalua la qualitat de vida dels pacients.

RELLEVÀNCIA CLÍNICA DELS RESULTATS:

La majoria d'aquests estudis són fase II, inclouen un petit nombre de pacients, amb característiques molt heterogènies i que han rebut diferents règims de quimioteràpia com a tractament de primera línia del carcinoma gàstric metastàtic. Això fa que la interpretació dels resultats d'aquests assaigs clínics en segona línia sigui difícil.

S'han seleccionat els assaigs clínics en els quals els pacients havien rebut el règim Cisplatí i 5-FU com a primera línia de tractament en malaltia avançada o metastàtica, ja que és el protocol establert al nostre centre (règims Cispt-Capecitabina / PF / Carboplatí/ FU).

Hi ha una excepció a l'esquema utilitzat en primera línia. Si el pacient és jove, amb bon estat general i sense comorbiditats associades, el règim d'elecció és Docetaxel-Cisplatí-5-FU (TPF). En aquesta població de pacients, la segona línia de tractament és irinotecan en monoteràpia, ja que no ha d'incloure una altra vegada un taxà.

Fins ara només s'ha desenvolupat un AC fase III que compara irinotecan davant la millor teràpia de suport, però a causa de l'escàs reclutament de pacients els resultats no són conclouents.

5.2. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

Fase	Ref	Esquema de QMT (2 ^a línia)	N	Taxa de Resposta %	Mediana de temps fins a la progressió (mesos)	Mediana de SG (Mesos)	Comentaris
III	Malthus-Patience et al 2009	Irinotecan en monoteràpia Vs millor teràpia de suport	40	RC: 0% RP: 0% SD: 58%		4,1	L'AC es va tancar per escàs reclutament. SG estadísticament significativa per CPT-11 davant BSC (p = 0,0027).
II	Sym et al 2008	FOLFIRI	97	RC: 1 RP: 11,3	2,2	6,2	Retrospectiu. Pacients prèviament tractats amb fluorouracil, platins o taxans.
	Kim et al 2007	FOLFOX	23	RC: 0 RP: 26	4,3	7,3	Pacients tractats prèviament amb 5-FU i platins.
	Chun et al 2004	Irinotecan en monoteràpia	35	RC: 0 RP: 20 SD: 22,9	2,6	5,2	Irinotecan 125 mg/m2 setmanal durant 4 setmanes. Un cicle 6 setmanes. Pacients que han progressat a 1 ^a línia basada en Platins.
	Kanat et al 2003	Irinotecan en monoteràpia	16	RC: 0 RP: 12,5 SD: 18,75	NA	5	Irinotecan 350 mg/m2 C/21 dies. Pacients que han progressat a 1 ^a línia basada en FU.
	Sym et al 2008	Irinotecan (160 mg/m2) + Docetaxel (65 mg/m2) C/21d	49	RR: 20	Durada resposta (mesos):7,1 TTP: 2,7	8,9	Pacients prèviament tractats amb un règim basat en fluoropirimidines o platins. Elevada toxicitat.
	Lo SS et al 2010	Docetaxel+ Capecitabina	39	OR:32 (16,7-51,4)	TTP:3,4 (2,7-5,8)	SG:10,7 (6,1-12,1)	1 ^a i 2 ^a línia: Docetaxel 30 mg/m2 dies 1 i 8, c/21d + Capecitabina 825 mg/m2 c/12h dies 1-14
	Yoshikawa et al. 2009	Docetaxel + doxifluridina	40	OR: 17,5% 18,8% en pacients amb tumors refractaris (n=32)	SLP: 2,6 mesos SLP (en refractaris)= 2,6 mesos	SG:12,7 mesos SG (en refractaris)= 14 mesos	Doxifluridina 533 mg/m2 dies 1-14 + docetaxel 50 mg/m2 dia 8. Pacients amb càncer gàstric avançat o recurrent.
	Yildiz et al 2010	Etoposid + docetaxel	32	OR: 9,4% SD: 31.3%	SLP: 3 mesos (2,5-3,5)	SG: 6 mesos (3,8-8,2) SG1any: 16.9%	Pacients recaiguts després de platí i fluoropriimidines. Docetaxel 75 mg/m2 dia 1 + etoposid (VO) 50 mg/m2 dies 1-5, c/21d fins progressió o toxicitat inacceptable.
Hwang et al 2011	Docetaxel+cisplatí	38	OR: 15,6% SD: 50%	SLP: 1,8m (1,3-2,3)	SG: 3,1 mesos (2,3-3,9 mesos).	tercera línia en el càncer gàstric avançat després de la progressió o després del fracàs dels esquemes de quimioteràpia FOLFOX i FOLFIRI. Tractaments: -docetaxel 30 mg / m 2 + / - cisplatí 30 mg/m2 IV el dia 1, 8 c/setmanes -docetaxel 60 mg/m2 + / - cisplatí 60 mg/m2 IV el dia 1 c/3 setmanes Ambdós fins a la progressió de la malaltia Seguiment de 3,1 m de mediana Conclusió: només en pacients amb bon PS	

5.3 Avaluació de fonts secundàries

Hi ha una revisió **sistemàtica Cochrane** sobre el tractament del carcinoma gàstric avançat en primera línia, però no avalua el tractament del mateix en segona línia.

Respecte a les **Guies de Pràctica Clínica Americanes** (NCCN Guidelines), no recomanen cap esquema de quimioteràpia en concret, ja que fins ara només hi ha EC Fase II. Recomanen administrar quimioteràpia en segona línia únicament si el pacient presenta un PS > 60% o un ECOG < 2.

En una revisió publicada **Lancet** els autors conclouen, en base a l'evidència revisada, que l'ús d'agents quimioteràpics de diferent naturalesa als de primera línia és raonable. També s'inclinen per l'ús de monoteràpia vs teràpia de combinació. La decisió de tractar o no a un pacient depèn del PS, els agents usats prèviament, grau de resposta al tractament de primera línia i quantitat de malaltia metastàtica.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.2. Seguretat: assaigs clínics comparatius.

Els efectes secundaris més destacables descrits als estudis de *Jo JC* i *Lee JL* són les següents:

Esdeveniment	Grau (%)		
	2	3	4
Hematològiques			
Neutropènia	2%	3,9%	8,6%
Neutropènia febril		7,9%	2%
Anèmia	15,8%	10,5%	0
Trombocitopènia	2,6%	0	0,7%
No hematològiques			
Astènia	30,5%	13,6%	0
Estomatitis	12,3%	1,9%	0
Diarrea	5,2%	5,2%	0
Restrenyiment	3,2%	3,2%	0
Neuropatia sensorial	6,5%	5,2%	0
Neuropatia motora	5,2%	1,9%	0

La dosi de docetaxel es va reduir un 25% en els pacients que van experimentar neutropènia grau IV durant més de 7 dies, neutropènia febril, trombocitopènia grau IV, i trombocitopènia grau III amb sagnat, i qualsevol toxicitat no hematològica grau III diferent de nàusees, vòmits, anorèxia i alopecía.

6.4 Precaucions d'ús

Contraindicacions: hipersensibilitat a docetaxel o qualsevol component de la formulació, recompte basal de neutròfils < 1500 cèl.lules / mm³, insuficiència hepàtica severa.

Precaucions i advertències: les reaccions cutànies com eritema i descamació poden requerir una reducció de dosi. Els pacients han de ser premedicats per prevenir la retenció de fluids. Es recomana ajustar la dosi davant la presència de greus símptomes neurosensorials (parestèsies, disestèsies, dolor). La toxicitat limitant de dosi més freqüent és la neutropènia. No cal s'ajusti a funció renal.

Interaccions: inhibidors del CYP3A4 augmenten les concentracions de docetaxel. En aquest grup es troben antifúngics azòlics, claritromicina, diclofenac, doxiciclina, eritromicina, imatinib, isoniazida, nicardipino, verapamil, etc. Així mateix els inductors del CYP3A4 disminueixen les concentracions de docetaxel. En aquest grup es troben fenitoïna, fenobarbital, carbamazepina, nevirapina i rifamicines. Es recomana evitar l'etanol (irritació GI) i l'hipèric (herba de Sant Joan).

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1- Cost tractament / cicle i cost del tractament anual. Cost incremental.

Comparació amb la teràpia de referència a dosis usals.

	Docetaxel 75 mg/m ²	Irinotecan 300 mg/m ²	5-FU + irinotecan
Cost per cicle	127,5 mg= 606,4 €	510mg= 232,68€	1700 mg 5-FU+255 mg irino=5,92€+116,34€ =122.26€
Posologia	75mg/m ² C/21 dies	300 mg/m ² C/21 dies	5-FU 1000 mg/m ² + irinotecan 150 mg/m ² c/14 dies
Cost tractament complet (3 cicles)	1819,2 € (9 setmanes)	698 € (9 setmanes)	366,78€ (6 setmanes)
Cost tractament/setmana	202,13€	77,55€	61,13€
Cost incremental diferencial per setmana Vs irinotecan 124,58€ Vs 5-FU/CPT 141€	Cost incremental diferencial per 3 cicles Vs irinotecan 1121,2€ Vs 5-FU/CPT 1757,9€		

* Cost calculat per a un pacient de 75 kg i SC 1,7 m² amb preu de compra a l'ICO amb data febrer 2011. No es considera l'aprofitament de vials.

7.2. Cost Eficàcia Incremental (CEI). Dades propies

Cost incremental diferencial per setmana	Docetaxel Vs irinotecan	124,58€
	Docetaxel Vs 5-FU/CPT	141€
Cost incremental diferencial per 3 cicles	Docetaxel Vs irinotecan	1121,2€
	Docetaxel Vs 5-FU/CPT	1757,9€

9 .- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa tècnica de Taxotere ®. Sanofi-Aventis
2. NCCN guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology.Gastric Cancer.v2 2010
3. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2010
4. EMEA. CPM / Taxotere
5. Lee JL , Ryu MH et al. A phase II study of docetaxel es salvatge chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 abril; 61 (4) :631-7.
6. Jo JC. Docetaxel monotherapy es a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in advanced gastric cancer: experience of 154 patients with prognostic factor analysis. *JPN J Clin Oncol.* 2007 Dec; 37 (12) :936-41.
7. Chun JH, Kim HK, Lee JS, et al. Weekly irinotecan in patients with metastatic gastric cancer Failing cisplatí-based chemotherapy . *JPN J Clin Oncol* 2004; 34: 8-13.
8. Kanat O, Evrensel T, Manavoglu O, et al. Single-agent irinotecan as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Tumori* 2003; 89: 405-07.
9. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorina in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxans. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 151-56.
10. Kim SG, Oh SY, Kwon HC, et al. A phase II study of irinotecan with bi-weekly, low-se leucovorina and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modif FOLFIRI) es salvatge therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer. *JPN J Clin Oncol* 2007; 37: 744-49
11. Wesolowski et al. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer?. *Lancet Oncol* 2009; 10:903-912.
12. Malthus-Patience PC et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) es second-line therapy in gastric cancer. A Randomized phase III study of the

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009; 27: 4540.

13. Sym et al. A phase II study of irinotecan and docetaxel combination chemotherapy for patients with previously treat metastatic or Recurrent advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 63: 1-8.
14. Lo SS, Khorana AA, Javle M, et al. A phase II study of weekly docetaxel in combination with capecitabine in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinomas. *Oncology*. 2010;78(2):125-9. Epub 2010 Apr 13.
15. Yoshikawa T, Tsuburaya A, Shimada K, et al. A phase II study of doxifluridine and docetaxel combination chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(4):212-8. Epub 2010 Jan 5.
16. Yildiz R, Kalender ME, Dane F. Docetaxel combined with oral etoposide as second-line treatment for advanced gastric carcinoma after failure of platinum- and fluoropyrimidine-based regimens. *J Oncol Pharm Pract*. 2010 Sep;16(3):173-8.
17. Hwang I et al. Treatment outcome and safety of docetaxel as the third-line chemotherapy in advanced gastric cancer after progression or after failure of FOLFOX and FOLFIRI-based sequential chemotherapy. - ASCO *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 133)