

DOCETAXEL

Tractament del càncer de cap i coll, localment avançat inoperable
Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 02/07/07

Informe complementari de nova indicació d'un fàrmac ja aprovat en altres indicacions.

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Docetaxel

Indicació clínica sol·licitada: Tractament d'inducció del càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat, inoperable en combinació amb cisplatí i 5-fluoruracil.

Data recepció de la sol·licitud: 18/06/2007

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Docetaxel

Nom comercial: Taxotere® 20 i 80mg/vial

Laboratori: Sanofi-Aventis

Grup terapèutic. Denominació: Fàrmac citostàtic del grup taxans

Codi ATC: L01CD

Via d'administració: Intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari

Via de registre: Centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu		
Forma farmacèutica i dosi	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Taxotere®20mg/vial	679704	145,25€
Taxotere®80mg/vial	679696	556,68€

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Indicacions clíniques formalment aprovades.

- AEMyPS, EMEA¹ i FDA²:

Càncer de mama:

- En combinació amb doxorubicina i ciclofosfamida - C. mama tractament adjuvant en malalties amb càncer operable ganglis positius .
- En combinació a doxorubicina - C. mama localment avançat o metastàtic que no han rebut prèviament tractament quimioteràpic per aquesta situació.
- En monoteràpia - C. mama localment avançat o metastàtic després de fallida al tractament quimioteràpic. Aquesta quimioteràpia prèvia ha d'incloure una antraciclina o un agents alquilants.
- En combinació amb trastuzumab - C. mama metastàtic que sobreexpressi HER2 i que no han rebut prèviament tractament quimioteràpic per la seva malaltia metastàtica.
- En combinació amb capecitabina - C. mama localment avançat o metastàtic després de fallida al tractament quimioteràpic. Aquesta quimioteràpia prèvia ha d'incloure una antraciclina.

Càncer de pulmó NCP:

- En monoteràpia - C. pulmó NCP localment avançat o metastàtic després de fallida al tractament quimioteràpic previ.
- En combinació amb cisplatí - C. pulmó NCP irreseccable, localment avançat o metastàtic, en malalts que no han rebut previament quimioteràpia per aquesta situació.

Càncer de pròstata:

- En combinació amb prednisona - C. pròstata metastàtic refractari a tractament hormonal.

Càncer gàstric:

- En combinació amb cisplatí i 5-fluoruracil – C. gàstric metastàtic inclòs l'adenocarcinoma de la unió gastroesofàgica que no han rebut previament quimioteràpia per aquesta situació.

Càncer de cap i coll:

- En combinació amb cisplatí i 5-fluoruracil – En inducció en C. de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat inoperable.

4.2 Posologia, forma de preparació i administració³

Posologia: Dosi recomanada: Docetaxel 75mg/m² en 1 hora d'infusió, seguit de cisplatí 75mg/m² en 1 hora d'infusió a dia 1 , seguit de 5-fluoruracil 750mg/m² al dia en perfusió continua durant 5 dies.

Cada 21 dies x 4 cicles.

Forma de preparació i administració

Preparació de la solució prebarreja: Extreure el contingut del vial de dissolvent i injectar-lo al vial corresponent de docetaxel. Agitar manualment durant almenys 45 segons, no agitar. Deixar reposar 5 minuts a temperatura ambient i comprovar que la solució és homogènia i clara. La solució prebarreja té una estabilitat de 8 hores entre 2- 8 °C i a temperatura ambient.

Preparació de la solució de perfusió: Injectar el volum necessari en un flascó de SG5% o SF.

Té una estabilitat de 4 hores i s'ha d'administrar per via intravenosa. El temps de perfusió recomanat és de 60 minuts a temperatura ambient i en condicions normals de llum.

Es recomana pre-medicació: Dexametasona 8 mg / 12 hores a dia -1, 0 i 1 . Per reduir la toxicitat hematològica es pot utilitzar G-CSF profilàcticament.

4.3 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments similars

Fàrmacs	5Fu -Cisplatí (CDDP)	5 Fu -Carboplatí (CBDCA)	5Fu -Cisplatí (CDDP)- Paclitaxel
Posologia	5Fu 1000 MG/M2 X 5 dies CDDP 100 MG/M2 c/21 dies	5 Fu 1000 MG/M2 X 5 dies CBDCA 5 AUC c/21 dies	5Fu 500 MG/M2 X 5 dies CDDP 100 MG/M2 Paclitaxel 175 MG/M2 c/21 dies
Característiques diferencials	Tractament estàndard a l'hospital	Tractament associat a pacient dèbil	Tractament en ús compassiu

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA⁴.

5.1. Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Tractament estàndard d'inducció del càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll localment avançat irressecable

La cirurgia i la RT són els 2 tractaments curatius disponibles per al càncer de cap i coll. Actualment, aquest tipus de càncer es tracta amb quimio-radioteràpia (QRT) o radioteràpia (RT). La QRT augmenta la supervivència i les taxes de control loco-regional respecte al tractament amb RT sola. (Pignon et al, Lancet 2000)⁵

Assaigs avaluats

- L'aprovació de la indicació es basa en un sol assaig pivotal: un estudi Fase III TAX323 (Vermorken et al, 2004), d'addició de docetaxel al tractament amb cisplatí i 5-fluoruracil en pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat i no operable.

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

Standard cisplatin/infusional 5-fluoruracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF(TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): A phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971)⁶:

Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, obert, d'avaluació no cega (TAX 323)
Núm de pacients: 358 (181 pacients en el grup control i 177 en el grup actiu)
Tractament grup actiu i tractament grup control: El grup control es tractà amb Cisplatí 100 mg/m² seguit de 5-fluoruracil 1000 mg/m² al dia en infusió continua durant 5 dies (PF), i el grup actiu amb Docetaxel 75 mg/m² seguit de Cisplatí 75 mg/m² i seguit de 5-fluoruracil 750 mg/m² al dia en infusió continua durant 5 dies (TPF).
Els tractaments es van administrar en 4 cicles cada 21 dies.
Al finalitzar la quimioteràpia (entre 4-7 setmanes) els pacients que no havien progressat van rebre radioteràpia durant 7 setmanes. Es va permetre resecció quirúrgica després de la quimioteràpia, abans o després de la quimioteràpia.
Pacients del grup TPF va rebre profilaxis amb ciprofloxací 500 mg /12 hores durant 10 dies començant el dia 5 de cada cicle.
Criteris d'inclusió: Pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll no ressecable, malaltia mesurable, estadi III/IV no metastàtic, edat 18-70 anys, funció hematopoietica, renal i hepàtica normals, estat funcional de la OMS de 0 o 1, consentiment informat del pacient.
Criteris d'exclusió: Càncer de nasofaringe, cavitat nasal i paranasal. Quimioteràpia, cirurgia o radioteràpia prèvia per càncer de cap i coll.
Pèrdues: 3 pacients
Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)
Variable principal: Supervivència lliure de progressió

Resultats

Variable avaluada	TPF (n=177)	PF (n=181)	Diferències	
			HR/RR/OR	p
<i>Resultat principal</i> Supervivència lliure de progressió - Mediana (mesos)	11,4(10,1-14,0)	8,3(7,4-9,1)	0,70 (0,55-0,89)	0,0042
<i>Resultats secundaris</i> Supervivència - Mediana (mesos)	18,6(15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)	0,72 (0,56-0,93)	0,0128
Millor resposta global a la quimioteràpia (%)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)		0,006
Millor resposta global al tractament en estudi (quimioteràpia +/- radioteràpia) (%)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)		0,006
Mitjana de duració de la resposta a la quimioteràpia +/-radioteràpia) (%)	15,7(13,4-24,6)	11,7(10,2-17,4)	0,72 (0,52-0,99)	0,0457
Temps fallada tractament - Mediana (mesos)	10,3	7,3		

5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats –Assaig pivotal

- **Validesa interna.** Limitacions de disseny i/o comentaris:

Es tracta d'un estudi obert, ITT, randomitzat i d'avaluació cega. Inclou 358 pacients (181 al grup control i 177 al grup actiu). Els 2 grups són molt similars pel que fa a les característiques (edat, sexe, localització del tumor primari, estat funcional de la OMS...).

El tractament profilàctic antibiòtic administrat al grup tractat pot haver esbiaixat els resultats.

- **Validesa externa.** Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital:

Les dosis emprades en el grup tractat amb docetaxel són les aprovades per aquesta indicació. L'estudi avalua l'eficàcia de docetaxel + Cisplatí + 5-Fluoruracil en pacients no tractats amb quimioteràpia prèviament.

El comparador (Cisplatí + 5-Fluoruracil) és adequat, ja que en el nostre medi és un dels tractaments estàndards. Però un altre tractament a discussió en aquesta situació clínica seria la utilització de cisplatí i fluorouracil amb paclitaxel com taxà.

Les dades del principal estudi que ha comparat l'addició de paclitaxel a QRT basada en platí i 5FU, es presenten a continuació:

Avaluació de l'eficàcia de les diverses alternatives ⁷		
	Paclitaxel + Cis + 5-Fu (n=189)	Cis + 5-Fu (PF) (n=193)
Supervivència - Mediana (mesos)	35,9 (20,0-51,7)	25,8 (12,4-39,2)
Temps fallada tractament - Mediana (mesos)	20 (13,8-25,9)	12 (8,6-14,5)

7. Hitt et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8636-45. Epub 2005 Nov 7. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Feb 20;24(6):1015.

La diferència metodològica amb l'estudi TAX323 és la inclusió de malalts amb intenció de resecabilitat de la malaltia des d'un inici (33%), fet que pot explicar les diferències tant important en els resultats.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Seguretat. Assajos clínics comparatius.

- En l'estudi pivotal, que avaluava l'addició de docetaxel al tractament amb cisplatí i 5-fluoruracil, els efectes adversos registrats eren similars pel que fa a incidència i tipologia en ambdós grups, només a nivell de pell es presentava una diferència >10% entre els dos grups d'estudi.

En la taula adjunta s'exposa la incidència comparada dels efectes adversos d'aquest estudi:

Standard cisplatin/infusional 5-fluoruracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF(TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): A phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971): Resultats de seguretat: Pacients amb EA relacionats amb l'estudi		
Variable de seguretat avaluada en l'estudi	Docetaxel+ Cis+5-Fu (n=174)	Cis+5-Fu (n=179)
Anèmia	164 (94,2%)	161 (89,9%)
Neutropènia	157 (90,2%)	144 (80,4%)
Trombocitopenia	95 (54,6%)	136 (76,0%)
Alopecia	20 (11,5%)	0
Mucositis	8 (4,6%)	20 (11,2%)
Infecció	15 (8,6%)	13 (7,3%)
Nausees	1 (0,6%)	13 (7,3%)
Vòmits	1 (0,6%)	9 (5,0%)
Diarrea	5 (2,9%)	8 (4,5%)
Disnea	6 (3,4%)	8 (4,5%)
Disfàgia	6 (3,4%)	5 (2,8%)
Dolor	11 (6,3%)	7 (3,9%)
Bllirrubina	4 (2,3%)	6 (3,3%)

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1. Cost tractament. Cost incremental.

Característiques comparades amb altres medicaments similars

Fàrmacs	Cis+5-Fu	Paclitaxel+ Cis+5-Fu	Docetaxel+ Cis+5-Fu
Posologia	Cisplatí 100 mg/m ² d1 5-fluoruracil 1000 mg/m ² al dia x 5 dies c/21d	Paclitaxel 175 mg/m ² d1 Cisplatí 100 mg/m ² d1 5-fluoruracil 500 mg/m ² al dia x 5 dies c/21d	Docetaxel 75 mg/m ² d1 Cisplatí 75 mg/m ² d1 5-fluoruracil 750 mg/m ² al dia x 5 dies c/21d
Preu unitari (Preu compra)	3,47€ (vial 50mg/50ml) 9,34€ (vial 5000mg/100ml)	34,9903€ (vial 100mg/ml) 3,47€ (vial 50mg/50ml) 9,34€ (vial 5000mg/100ml)	556,68€ (vial 80mg/ml) 3,47€ (vial 50mg/50ml) 9,34€ (vial 5000mg/100ml)
Cost tractament (1.7 m ² de SC)	(9 setmanes) 1 Cicle: Cisplatí 170 mg +5- fluoruracil 1700 mg x5)= 23,22€ 3 cicles: 69,96 € 4 cicles: 92,88 €	(12 setmanes) 1 Cicle: Paclitaxel 297,5 mg + Cisplatí 170 mg +5- fluoruracil 1700 mg x5)= 128,19 € 3 cicles: 384,57 €	(12 setmanes) 1 Cicle: Docetaxel 127,5 mg + Cisplatí 170 mg +5-fluoruracil 1700 mg x5)= 1129,64€ 4 cicles: 4518,56 €
Cost incremental		314 €	4425 €

Utilitzant les dades de l'assaig pivotal TAX 323 i amb la variable Supervivència lliure de progressió als 2 anys en percentatge, el càlcul de CEI és:

Cost eficàcia incremental (CEI)

VARIABLE	NNT	CEI
Supervivència a 2 anys	14	61959,52 €

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. EMEA. European Public Assessment Report. 2006
2. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Taxotere® (Docetaxel).
3. Fitxa Tècnica Taxotere®
4. EMEA. Scientific discussion, 2006
5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000 Mar 18;355(9208):949-55.
6. Vermorken et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluoruracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): A phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971)
7. Hiitt et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8636-45. Epub 2005 Nov 7. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Feb 20;24(6):1015.
8. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2006.
9. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net