

**FÀRMAC GEMCITABINA/
C. OVARI RECURRENT/C. MAMA METASTÀTIC
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei Farmàcia-ICO-Duran i Reynals
5-6-2005**

Anàlisi d'un medicament ja present en la guia farmacoterapèutica, però per noves indicacions.

1.- Identificació del fàrmac:

Gemcitabina. Gemzar® vial amb pols per solució injectable 1g i 200mg.

Laboratori Lilly.

Us Hospitalari. Facturació a CatSalut.

PVL (inclòs IVA): 22,84€/vial 200mg, 109,21€/vial 1g

2.- Descripció farmacològica:

2a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **EMEA/Espanya i FDA**

- C. pulmó no microcític localment avançat o metastàtic
- Adenocarcinoma de pàncrees localment avançat o metastàtic
- C. bufeta localment avançat o metastàtic en associació a cisplatí
- C. mama no susceptible de cirurgia, metastàtic o localment avançat, en combinació amb paclitaxel, sempre que aquestes malalties hagin recaigut després de tractament quimioteràpic previ adjuvant o neoadjuvant. Aquest tractament previ ha d'haver contingut una antraciclina a no ser que estigués clínicament contraindicada. (5/2004)
- Carcinoma epitel·lar d'ovari recurrent que han recaigut, al menys, 6 mesos després d'un tractament basat en un platí, en combinació a carboplatí. (3/2005)

2b.- Mecanisme d'acció

Citostàtic antimetabolit.

Grup terapèutic ATC: L01BC05

2c.- Posologia

- Dosis recomanada:

a. C. ovari recurrent

Gemcitabina 1000mg/m² en infusió 30 min dies 1 i 8

i després

Carboplatí AUC=4 dia 1

Cicles cada 21 dies

b. C. mama metastàtic o localment avançat

Paclitaxel 175 mg/m² en 3h dia 1

i després

Gemcitabina 1250mg/m² en infusió 30 min dies 1 i 8

Cicles cada 21 dies

3.- Avaluació d'eficàcia:

Els assaigs clínics pivotals de cada indicació es descriuen a continuació:

° C. ovari

- **Kose MF i cols. A phase II study of gemcitabine plus carboplatin in platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2005; 96: 374-380.(n=40) ASSAIG PIVOTAL**

Assaig clínic fase II, multicèntric, no comparatiu s'administra en malaltes amb càncer d'ovari gemcitabina (1000mg/m²) en combinació amb carboplatí (AUC 4) per 6 cicles, encara que es poden administrar més si l'investigador considera. Es considera avaluable si ha rebut >1 cicle. Tots els malalts havien rebut platí previament i el 80% havien rebut paclitaxel.

- Criteris inclusió: malaltes amb malaltia en recaiguda (qualsevol estadiatge FIGO) >6 mesos després de suspensió de la primera línia, que té que incloure platí. Esperança de vida >12 setmanes
- Objectiu principal (OP): resposta tumoral (SWOG)
- Objectius secundaris: durada de la resposta, temps a la progressió, supervivència global i caracterització de seguretat i toxicitat (escala NCI)

El 93% dels malalts tenien estadiatge III o IV (93%).

Resultats:

L'interval mig entre tractament amb platí i el tractament estudiat són 13,6 mesos (rang 6,9-80,6)

Variable	Resultat
Resposta	
Completa (RC)	15% (n=6)
Parcial (RP)	47,5% (n=19)
Resposta global (ORR)	62,5% (IC95% 45,8-77,3%)
Durada resposta	7,8 mesos (IC95% 6,7-10)
Temps a la progressió	9,6 mesos (IC95% 8,5-11)

La supervivència no s'estima ja que a temps d'avaluació és curt.

Subgrup de malalts segons distància al tractament previ amb platí:

Distància a platí	Distribució en % (n=40)	Resposta (CR+PR)
6-12 mesos	30%	75% (9/12)
12-24 mesos	50%	55% (11/20)
>24 mesos	20%	63% (5/8)

La intensitat de dosis és 667mg/m²/setmana per gemcitabina (94,8% dia 1 i 51,5% dia 8) i 1,33AUC/setmana per carboplatí.

S'ha publicat el mes de maig un Fase III comparatiu gemcitabina+carboplatí vs carboplatí:

- **Pfisterer i cols. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl 1): 36-41. (n=356)**

Assaig clínic fase III, multicèntric, comparatiu on s'administra en malaltes amb càncer d'ovari. gemcitabina (1000mg/m²) en combinació amb carboplatí (AUC 4) vs carboplatí (AUC= 5) per 6 cicles.

Tots els malalts havien rebut platí previament i el 68,5 i 67,5% % havien rebut paclitaxel en el dos grups.

- Criteris inclusió: malaltes amb malaltia en >6 mesos després de suspensió de la primera línia, que té que incloure platí.
- Objectiu principal (OP): supervivència lliure de progressió
- Objectius secundaris: supervivència global, resposta tumoral, toxicitat i qualitat de vida.

Resultats:

Variable	Gemcitabina-carboplatí	Carboplatí	HR
Supervivència lliure de progressió (OP)	8,6 mesos	5,8 mesos	0,72 (IC95% 0,58-0,90)
Supervivència global	18 mesos	17,3 mesos	0,96 (IC95% 0,75-1,23)
Resposta			
CR	14,6%	6,2%	
PR	32,6%	24,7%	
ORR	47,2%	30,9%	

- **C. mama metastàtic o localment avançat, en combinació amb paclitaxel, sempre que aquestes malalties hagin recaigut després de tractament quimioteràpic previ adjuvant o neoadjuvant.**

Albain KS i cols. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs paclitaxel (T) as frontline therapy form metastatic breast cancer (MBC): first report of overall survival. ASCO Meeting 2004: Abstract 510. (n=529) ASSAIG PIVOTAL

Assaig clínic fase III multicèntric, randomitzat que compara gemcitabina + paclitaxel (GT) (esquema fitxa tècnica, apartat 3c) vs paclitaxel (175mg/m² cada 21 dies) (T).

Objectiu principal (OP): supervivència global.

Objectius secundaris: temps a la progressió, resposta objectiva, toxicitat, qualitat de vida.

Mitjana de seguiment=15,6 mesos

Resultats:

Variable	GT (n=267)	T (n=262)	HR (IC95%)
Supervivència global (OP)	18,5 mesos (16,5-21,2)	15,8 mesos (14,4-17,4)	0,775 (0,627-0,959)*
Supervivència a 1 any (%)	70,7% (65,1-76,3)	60,9% (54,8-66,9)	
Temps a la progressió	5,2 mesos (4,2-8,6)	2,9 mesos (2,6-3,7)	
Resposta tumoral	40,8%	22,1%	
Suspensió per progressió	38%	55%	
Suspensió per SAE	6,7%	5%	

*Al realitzar-se un anàlisi Cox per ajustar per les co-variables bassals, HR és 0,740 (0,598-0,915).

Altres assaigs clínics fase III d'aquesta indicació són:

Zielinski C i cols. Gemcitabine, epirubicin and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicentre, prospective, randomized phase III trial. J Clin Oncol 2005; 23: 1401-8. (n=259)

Assaig clínic fase III multicèntric, randomitzat que compara gemcitabina (1000mg/m² dies 1 i 4), epirubicina (90mg/m² dia 1) i paclitaxel (175mg/m² dia 1) (GET) vs 5FU (500mg/m²), epirubicina (90mg/m²) i ciclofosfamida (500mg/m²) (FEC) tots el dia 1. Els dos règims cada 21 dies fins un màxim de 8 cicles.

Objectiu principal (OP): temps a la progressió

Objectius secundaris: supervivència global, resposta objectiva, toxicitat, qualitat de vida.

Mitjana de seguiment=20,4 mesos.

La intensitat de dosis és:

- branca GET 89,7% gemcitabina, 90,9% epirrubicina, 91,4% paclitaxel
- branca FEC: 95,5% 5FU, 94% epirrubicina, 94,2% ciclofosfamida

Variable	GET (n=124)	FEC (n=132)	HR
Temps a la progressió	9,1 mesos	9 mesos	0,9 (IC95% 0,68-1,19, p=0,458)
Durada resposta	7,8 mesos	8,5 mesos	
CR	9,6%	5,4%	
ORR	62,3%	51,2%	

No s'observen diferències en termes de temps a la progressió entre les dos branques.

4.- Avaluació de seguretat:

Es mostren les incidències d'efectes adversos (>5% per pacient) per les dos indicacions amb les dades dels estudis pivotals:

- **C. ovari**

- *Kose MF i cols.*

Efecte advers (%) grau 3-4		
n=40	Grau 3	Grau 4
Leucopènia	12 (30%)	0
Neutropènia	17 (42,5%)	14 (35%)
Anèmia	6 (15%)	0
Trombocitopènia	6 (15%)	1 (2,5%)
Infecció	2 (5%)	0

- *Pfisterer i cols*

Efecte advers (%) grau 3-4	Gemcitabina-carboplatí	Carboplatí
Toxicitat hematològica CTC grau 3-4	78,35%	24,7%
Toxicitat no hematològica grau 3-4	12,6%	9,2%
Neutropènia febril	1,1%	0%
Neurotoxicitat	1,1%	1,7%

- **C. mama metastàtic o localment avançat, en combinació amb paclitaxel, sempre que aquestes malalties hagin recaigut després de tractament quimioteràpic previ adjuvant o neoadjuvant.**

- *Albain KS i cols*

Efecte advers (%) grau 3-4	GT (n=262)	T (n=259)	NNH
Neutropènia	48%	11%	2,7
Anèmia	7%	2%	20
Trombocitopènia	5%	0%	20
Neuropatia sensorial	5%	4%	
Neuropatia motora	2%	0%	
Fatiga	6%	1%	

- Zielinski C. i cols

Efecte advers (%) grau 3-4	GET (n=123)	FEC (n=130)	NNH
Neutropènia	93%	84%	11
Anèmia	21,1%	7,7%	7,1
Trombocitopènia	28,5%	3,1%	3,9
Alopècia	66,4%	62,3%	nd
N/V	13,1%	17,7%	
Mucositis	13,1%	0,8%	
Al·lèrgia	7,4%	0%	

5.- Avaluació econòmica:

5a.- Cost tractament

- C. ovari recurrent

Tractament complet: gemcitabina 1000mg/m² + carboplatí AUC=4*

	Dosis/SC	Dosis*	Cost(€)/cicle	Cost(€)/13 cicles**
Gemcitabina	1000mg/m ² dia 1 i 8	1700mg	371,3	4.826,9
Carboplatí	AUC=4	500mg	206,21	2.680,7
Total			577,5	7.507,6

*utilitzant SC=1,7m², ClCr= 100ml/min i dosis en €/mg

**nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 9,6m (estudi pivotal)

Cost tractament per cicle comparat amb estàndard de tractament :

Cost comparat/13 cicles segons PVL (€)	
Gemcitabina+Carboplatí	Carboplatí*
7.507,6	3.350,9

*Dosis per AUC=5, es dir 625mg

- C. mama metastàtic

Tractament complet: gemcitabina 1250mg/m² i paclitaxel 175 mg/m² *

	Dosis/SC	Dosis*	Cost(€)/cicle	Cost(€)/7 cicles
Gemcitabina	1250mg/m ² dia 1 i 8	2125mg	464,1€	3.249,0€
Paclitaxel	175mg/m ²	300mg	915,5€	6.408,6
Total			1.379,6	9.657,6

*utilitzant SC=1,7m² i dosis en €/mg, paclitaxel preu genèric PVL

***nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 5,2m (estudi pivotal)

Cost tractament per cicle comparat amb estàndard de tractament:

Cost comparat /7 cicles segons PVL (€)	
Gemcitabina+Paclitaxel	Paclitaxel (175mg/m ²)*
9.657,6	6.408,5

*Cost/cicle (si SC 1,7m²)

5b.- Cost-eficàcia incremental

- C. ovari recurrent

CI/13 cicles* (€)	Diferència en supervivència lliure de progressió**	Cost per mes de supervivència lliure de progressió
4.156,7€	2,8 mesos	1.484€

*nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 9,6m (estudi pivotal)

** Segons estudi fase III (Pfisterer i cols)

- C. mama metastàtic

CI/7 cicles* (€)	Diferència en supervivència global	Cost per mes de supervivència
3.249,1€	2,7 mesos	1.203€

*nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 5,2m (estudi pivotal)

5c.- Estudis farmacoeconòmics publicats

No s'ha identificat en la revisió bibliogràfica cap estudi farmacoeconòmic.

6.- Bibliografia:

- Ficha Tecnica Gemzar®.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2005.
- EMEA. CPM/04 Gemzar
- FDA/MPI Finalized US Package Insert. 2004.
- Kose MF i cols. A phase II study of gemcitabine plus carboplatin in platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2005; 96: 374-380.
- Pfisterer i cols. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl 1): 36-41.
- Ozols RF. Treatment goal in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl 1): 3-11.
- Sehouli J. Review of gemcitabine-based combinations for platinum-resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl 1): 23-30.
- Parmar i cols. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
- Albain KS i cols. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report of overall survival. *ASCO Meeting 2004: Abstract 510.*
- O'Shaughnessy J i cols. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of global phase III study. *Proc ASCO 22: 7, 2003. Abstract 25.*
- Zielinski C. i cols. Gemcitabine, epirubicin and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicentre, prospective, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1401-8.
- Colomer R i cols. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. *Ann Oncol* 2004; 15: 201-206.
- Delfino C. i cols. Gemcitabine/paclitaxel as first-line treatment of advanced breast cancer. *Oncology* 2003; 17 (Suppl 14): 22-5.
- Pelegri A. i cols. Gemcitabine plus docetaxel administered every other week as first-line treatment of metastatic breast cancer: preliminary results from a phase II trial. *Semin Oncol* 2004; 31 (Suppl 5): 20-24.

- O'saughnessy J i cols. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-2823.