

FÀRMAC IMATINIB/Tractament LMC en primera línia
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei Farmàcia-ICO-Duran i Reynals
5-3-2003

1.- Identificació del fàrmac:

Imatinib 100mg càpsules (Glivec®).
Diagnòstic Hospitalari, dispensació hospitalària a Catalunya
Nova indicació d'un fàrmac ja inclòs.

2.- Sol·licitud:

Indicació sol·licitada: LMC en primera línia

3.- Descripció farmacològica:

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

➤ **Espanya/EMEA**

- **LMC cromosoma Filadèlfia positiu (Ph+)(bcr-abl) de nou diagnòstic pels que no es considera com tractament de primera línia el trasplantament de moll d'ós.**
- LMC Ph+ en fase crònica després de fallida del tractament amb interferó-alfa o en fase accelerada o crisi blàstica
- Malalts adults amb tumors d'estroma GI (GIST) malignes, no ressecables i/o metastàsics Kit positius

➤ **FDA**

- **LMC cromosoma Filadèlfia positiu (Ph+) (bcr-abl) de nou diagnòstic.**
- LMC Ph+ en fase crònica després de fallida del tractament amb interferó-alfa o en fase accelerada o crisi blàstica
- Tumors d'estroma GI (GIST) malignes, no ressecables i/o metastàsics Kit positius

3b.- Mecanisme d'acció

Imatinib és un inhibidor de la tirosin-kinasa (TK) que inhibeix la TK Bcr-Abl.

3c.- Posologia

LMC fase crònica: 400mg/24h VO.

Durada del tractament: en els AC el tractament es va continuar fins progressió de la malaltia. No s'ha avaluat la interrupció del tractament després d'obtenir resposta citogenètica completa.

L'augment de la dosis de 400mg a 600mg en malalts amb fase crònica es pot considerar en absència de reaccions adverses greus i neutropènia o trombocitopènia greu no relacionada amb la LMC en les circumstàncies següents:

- progressió de la malaltia
- no resposta hematològica satisfactòria després de 3 mesos de tractament
- no resposta citogenètica després de 6-12 mesos de tractament
- pèrdua de la resposta hematològica o citogenètica prèviament assolida

Les dosis d'imatinib s'han d'incrementar al menys un 50% i la resposta clínica avaluar-se acuradament, en malalts que rebin imatinib junt amb inductors potents del CYP3A4 com rifampicina o fenitoïna.

Ajust de dosi en:

- Hepatotoxicitat i toxicitats no hematològiques

Bilirrubina > 5 3 límit superior s'ha d'interrompre el tractament fins bilirrubina <1,5 i transaminases <2,5. El tractament es reiniciarà amb dosi reduïda (300mg/24h).

- Toxicitat hematològica

Es recomana reducció de dosi o interrupció del tractament si neutropènia o trombocitopènia greu.

3d.- Interaccions

Inhibidors CYP3A4: increment en l'exposició a imatinib (increment AUC 40%) administrat conjuntament amb ketoconazol

Substrates CYP3A4: Imatinib incrementa la AUC de simvastatina en 2-3,5 vegades per una inhibició del CYP3A4 per imatinib

Inductors CYP3A4: increment del aclariment de imatinib per la rifampicina de 3,5 a 4,3 vegades, que representa una disminució del AUC en un 74%.

Altres isoenzims: en estudis in vitro s'ha observat que l'imatinib és un inhibidor potent del CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5.

4.- Avaluació d'eficàcia:

(Veure Annex I).

La aprovació de la indicació es basa en l'**estudi IRIS o 106**: estudi fase III, randomitzat, multicèntric i obert en malalts de nou diagnòstic (n=1106) que compara imatinib (400mg/dia) vs la combinació interferó (dosi diana 5MIU/m2/dia SC, inici 3MUI/m2/3 dies a la setmana) més citarabina (20mg/m2/dia, 10m dies al mes) . Els malalts podien creuar al tractament alternatiu si no obtenien resposta hematològica complerta als 6 mesos o citogenètica major als 24 mesos.

La variable principal era supervivència lliure de malaltia (PFS). L'anàlisi final està plantejat als 5 anys, però l'aprovació s'ha basat en l'anàlisi als 12 mesos de que l'últim malalt s'inclogués. **La PFS als 12 mesos estimada és 97,2% en el grup imatinib versus 80,3% en el grup interferó+ara-C.**

La NNT és 5,9.

Es va realitzar un estudi de qualitat de vida (QoL) paral·lel a l'estudi IRIS. L'instrument utilitzat és FACT-BRM i es va mesurar a l'inici del tractament, mensualment durant 6 mesos i cada 3 mesos. Es van realitzar complertes 6 de les 9 avaluacions de QoL el 83% dels malalts. Es va donar una disminució del 13-21% en l'índex des de la situació basal en el malalts del grup interferó+ara-C. No es van evidenciar canvis en el grup imatinib.

5.- Avaluació de seguretat:

(Veure Annex II).

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament comparat

| Cost comparat/any segons PVL (€i ptes) | | |
|--|-----------------|------------------|
| Imatinib | Interferó+ara-C | Diferència |
| 31.101 € | 22.258€ | 8.843€ |
| (5.174.902 pts) | (3.703.508 pts) | (1.471.393 ptes) |

6b.- Cost-eficàcia

Tenint en compte el preu PVL del medicament i aplicant un NNT de 5,9, tal com s'obté en el resultat global del assaig clínic IRIS-106 en la seva avaluació als 12 mesos, el cost-eficàcia és:

| Cost-eficàcia | Imatinib | Interferó-ara-C | NNT | Cost per un pacient més sense progressió als 12 mesos |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----|---|
| Pacient sense progressió als 12 mesos | 31.101 € (5.174.902 pts) | 22.258€ (3.703.508 pts) | 5,9 | 52.174€ (8.681.182 pts) |

8.- Bibliografia:

- Druker BJ for the IRIS Study Group. STI571 versus interferon+cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:1^a. Abstract 1.
- Larson RA, IRIS Study Group. Imatinib as initial therapy for patients with newly diagnosed ph+ chronic myeloid leukemia (CML): results of a randomized phase III study vs inteferon-alfa + cytarabine. Presentado en ASH (12/2002). Abstract 2.
- Hahn E, Sorensen MV, Hudgens SA, Glendenning GA. IRIS study group. Quality of life of patients with chronic myeloid leukemia in the IRIS study of interferon-alpha plus ara-C vs imatinb. Presentado en ASH (12/2002). Abstract 346.
- Scientific Discussion EMEA 2002. (www.emea.eu).
- FDA (www.fda.gov).
- Monografia Glivec®.
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2002.
- Drugdex® Information System, Micromedex Inc Englewood, Colorado. Drug Evaluation Monograph of Imatinib.

Annex I

Resultats estudi IRIS-106 (Druker i cols, abstract ASCO 2002)

| | Resposta | |
|---|-----------------------|--------------------------|
| | Imatinib N=551 (%) | IFN+ara-C N=533 (%) |
| Supervivència lliure de malaltia als 12 mesos (variable principal) | 97,2 | 80,3 (p<0,001) |
| Malalts lliures de progressió a fase accelerada o crisi blàstica als 12 mesos | 98,5 | 93,1 (p<0,001) |
| Resposta hematològica (RH) | 94,4 | 54,6 (p<0,001) |
| Resposta citogenètica major (RCM) | 82,6 | 20,3 (p<0,001) |
| Resposta citogenètica complerta (RCC) | 67,8 | 7,4 (p<0,001) |
| Morts | 2 | 3,7 |

Definició progressió:

- pèrdua de RCM o RH
- progressió a fase accelerada o crisi blàstica
- n° leucòcits en augment
- mort

90% dels malalts amb imatinib van continuar amb aquest tractament. En el grup INF+ara-C només el 30% van continuar. La raó més freqüent de creuament va ser la intolerància al tractament (22,7%).

Actualització de les dades als 18 mesos (Larson i cols, abstract ASH 2002)

| | 18 mesos | |
|---|-------------|-------------|
| Supervivència lliure de malaltia als 18 mesos (variable principal) | 92,3 | 73,6 |
| Resposta citogenètica major (RCM) | 85 | 22 |
| Resposta citogenètica complerta (RCC) | 74 | 8 |

Annex II.

Efectes adversos comunicats en el assaig clínic IRIS-LMC nou diagnòstic (>10% dels malalts).

| | Tots els graus | | Grau 3 o 4 | |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| | Imatinib N=551 (%) | IFN+ara-C N=533 (%) | Imatinib N=551 (%) | IFN+ara-C N=533 (%) |
| Retenció líquids | 54,1 | 10,1 | 0,9 | 0,9 |
| Nàusees | 42,5 | 60,8 | 0,4 | 0,4 |
| Rampes musculars | 35,4 | 9,9 | 1,1 | 0,2 |
| Dolor | 33,6 | 40,5 | 2,7 | 7,7 |
| Rash | 31,9 | 25 | 2 | 2,1 |
| Fatiga | 30,7 | 64,7 | 1,1 | 24 |
| Diarrees | 30,3 | 40,9 | 1,3 | 3,2 |
| Cefalees | 28,5 | 41,8 | 0,4 | 3,2 |
| Dolor articular | 26,7 | 38,3 | 2,2 | 6,8 |
| Dolor abdominal | 23,4 | 22,9 | 2,0 | 3,6 |
| Mialgia | 20,9 | 38,6 | 1,5 | 8,1 |
| Faringitis | 19,2 | 7,7 | 0 | 0,2 |
| Hemorràgia | 18,9 | 19,9 | 0,7 | 1,3 |
| Dispèpsia | 15,1 | 9 | 0 | 0,8 |
| Vòmits | 14,7 | 26,6 | 0,9 | 3,4 |
| Pirèxia | 11,8 | 38,6 | 0,5 | 2,8 |
| Insomni | 11,4 | 18,4 | 0 | 2,3 |
| Vertigen | 13,2 | 23,1 | 0,5 | 3,4 |
| Tos | 12,5 | 21,6 | 0,2 | 0,6 |
| Infecció tracte respiratori superior | 12,5 | 7,9 | 0,2 | 0,4 |
| Depressió | 9 | 35 | <1 | 12 |