

**FÀRMAC OXALIPLATÍ/ Tractament Adjuvant C. Colon**  
**INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA**  
**Institut Català d' Oncologia**  
**Servei de Farmàcia ICO Duran i Reynals**  
**21/03/2005**

Anàlisi d' un medicament ja present en la guia farmacoterapèutica, però per una nova indicació.

### **1.- Identificació del fàrmac:**

Oxaliplatí (Eloxatin ? )

Presentació: vial 5mg/ml, 10ml; vial 5mg/ml,20 ml. Laboratori Sanofi Aventis

Us Hospitalari.

Conservació T<sup>a</sup> ambient.

PVL: 403.09 €/ vial 100 mg; 201.54 €/ vial 50 mg.

### **2.- Descripció farmacològica:**

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

##### **🇪🇸 España**

En associació amb 5-fluorouracilo i àc. folínic.

- 1<sup>a</sup> línia del càncer colorrectal metastàssic.
- Tt adjuvant del càncer de colon estadiatge III (Dukes C) després de resecció del tumor primàri (1/2005)

##### **🇺🇸 FDA**

En associació amb 5-fluorouracilo y àc. folínic.

- Tt adjuvant del càncer de colon estadiatge III després de resecció del tumor primàri (8/2004)
- Càncer colorrectal avançat

#### **2b.- Mecanisme d' acció**

Grup Terapèutic ATC: L01XA03

Oxaliplatí pertany a la tercera generació de derivats del platí.

#### **2c.- Posologia**

La dosi recomanada d' oxaliplatí pel tractament adjuvant és 85mg/m<sup>2</sup> per via intravenosa, administrada cada 2 setmanes per 12 cicles (6 mesos).

En pacients que desenvolupin disestèsies laringofaríngees agudes durant o en les hores següents a una perfusió de 2 hores de durada, la següent administració d' oxaliplatí ha de tenir una durada de 6 hores.

En cas d' aparició de símptomes neurològics (parestèsies, disestèsies), l' ajust de dosi serà:

- Si símptomes duren més de 7 dies i són dolorosos, o persisteixen fins el següent cicle, la següent dosi d' oxaliplatí es reduirà a 65 mg/m<sup>2</sup> (en metastàssic) o 75 mg/m<sup>2</sup> (en adjuvència).
- Si la parestèsia sense deteriorament funcional persisteix fins el següent cicle, la dosi de oxaliplatí es reduirà a 65 mg/m<sup>2</sup> (en metastàssic) o 75 mg/m<sup>2</sup> (en adjuvència).
- Si la parestèsia amb deteriorament funcional persisteix fins el següent cicle, s' interrompra el tractament.
- Si es constata una milloria en els símptomes al suspendre el tractament, es podrà considerar la reanudació.
- Si apareix toxicitat hematològica, l' administració del següent cicle es postposa fins el retorn a valors acceptables.

## 2d.- Precaucions i condicions d' administració

El vial sense reconstituir es conserva a t<sup>a</sup> ambient, la solució reconstituïda s'ha de diluir immediatament. L' estabilitat física i química de la solució diluïda és de 24 hores a 2-8°C.

Sempre s' ha d' administrar abans de les fluoropirimidines.

L' administració és en perfusió de 2 a 6h en 250-500 ml de una solució de glucosa al 5%.

## 3.- Avaluació d'eficàcia:

### 3.1.- Assaig pivotal

L' assaig en el que es basa l' aprovació és l' estudi MOSAIC (EFC 3313), estudio internacional, fase III, multicèntric, randomitzat que compara l' administració de 5-fluorouracilo/ ácido folínic (5-FU/AF) sol vs a l' associació d' oxaliplatí i 5-FU/AF en pacients sotmesos a resecció completa del tumor primari de càncer de colon.

En el grup de 5-FU/AF cada cicle consisteix en una infusió de 2h de 200 mg/m<sup>2</sup> de AF seguit de bolus de 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU i després una infusió contínua de 22h de 600 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU per 2 dies. En el grup d' oxaliplatí es el mateix regímen de 5-FU/AF més una infusió de 2 hores de 85 mg/m<sup>2</sup> administrat simultàniament amb àc. folínic (MOSAIC).

La primera variable de eficàcia és la supervivència lliure de malaltia i les variables secundàries són seguretat (incloent efectes adversos a llarg plaç) i supervivència global.

Es van randomitzar 2246 pacients, dels que, al final, 1108 van rebre al menys 1 cicle de MOSAIC i 1111 al menys 1 cicle de FU/AF.

En cada grup el 60% dels pacients estava diagnosticats de CCR estadiatge III i el 40% de estadiatge II.

#### ✎ VARIABLE PRINCIPAL

	5-FU/AF (n=1123)	Oxalipt/ 5-FU/AF (n=1123)	NNT	HR
Percentatge de supervivència lliure de malaltia (SLE) als 3 anys (ITI anàlisis)	72,9% (IC95% 70,2-75,7)	78,2% (IC95% 75,6-80,7)	<b>18,9</b>	0,77 (p=0,002)

Anàlisis de subgrups: Estadiatge

% SLE a los 3 anys	5-FU/AF	Oxalipt/ 5-FU/AF	NNT	HR
<b>II n=899</b>	84,3%	87,0%	<b>37</b>	0,80 (IC95% 0,56-1,15 p>0,05)
<b>III n=1347</b>	65,3%	72,2%	<b>14,5</b>	0,76 (IC95% 0,62- 0,92 p<0,05)

✎ Variable secundària: Supervivència global

Supervivència global		5-FU/AF (n=1123)	Oxalipt/ 5-FU/AF (n=1123)	HR
Morts	Global	146	133	0,9 (0,71-1,13)
	Estadiatge II	27	29	
	Estadiatge III	119	104	0,86 (0,66-1,11)
Supervivència als 3 anys		86,6 %	87,7 %	

#### 4.- Avaluació de seguretat:

Incidència de efectes adversos en l' estudi MOSAIC:

	Estudi MOSAIC						Valor P (graus 3 i 4)
	5-FU/AF (n=1111) %			Oxalipt/ 5-FU/AF (n=1108) %			
	Total	Grau 3	Grau 4	Total	Grau 3	Grau 4	
Parestèsia	15,6	0,2	-	92,0	12,4	-	0,001
Neutropènia	39,9	3,7	1,0	78,9	28,8	12,3	<0,001
Trombocitopènia	19,0	0,2	0,2	77,4	1,5	0,2	0,001
Anèmia	66,9	0,3	0,0	75,6	0,7	0,1	0,09
Nàusees	61,1	1,5	0,3	73,7	4,8	0,3	<0,001
Diarrees	48,4	5,1	1,5	56,3	8,3	2,5	<0,001
Vòmits	24,0	0,9	0,5	47,2	5,3	0,5	<0,001
Estomatitis	39,6	2,0	0,2	41,6	2,7	0,0	0,41
Pell (inclou síndrome palmo plantar)	35,5	1,7	0,7	31,5	1,4	0,6	0,67
Alopècia	28,1	-	-	30,2	-	-	-
Reacció al·lèrgica	1,9	0,1	0,1	10,3	2,3	0,6	<0,001
Trombosis o flebitis	6,5	1,7	0,1	5,7	1,0	0,2	0,29
Neutropènia amb febre o infecció	0,2	0,1	0,1	1,8	1,4	0,4	<0,001

#### 5.- Avaluació econòmica:

##### 5a.- Cost tractament comparat

El cost del tractament amb oxaliplatí per un malalt amb SC=1,7m2 és:

Dosis: 85 mg/m2 - 582,5 €cada 2 setmanes.

El cost del tractament 5-FU/AF + oxaliplatí (FOLFOX 4) es de 697,7 €cada 2 setmanes.

El cost del tractament 5-FU/AF és de 115,2 €

El cost per 6 mesos de tractament és: 15.169 €

Cost de tractament a PVL (febrer 2005):

	5-FU/AF	Oxalipt/ 5-FU/AF	CI
Cost cicle (c/2 setmanes) (€)	115,2	697,7	<b>582,5</b>
Cost total 6 mesos (€)	1382,4	8372,4	<b>6990,0</b>

##### 5b.- Cost-eficàcia

Cost eficàcia incremental SLE 3 anys	Cost incremental (€)	NNT	Cost per pacient lliure de malaltia als 3 anys
Global	6.990,0	18,9	132.111,0
Estadiatge II	6.990,0	37	258.630,0
Estadiatge III	6.990,0	14,5	104.850,0

## 6.- Bibliografia:

- Ficha Tecnica Eloxatin.
- FDA/MPI Finalized US Package Insert. 2004.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2004.
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L i cols. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343-51.
- Slevin M. New treatment for colon cancer. B Med J 2004; 329: 124.
- Sun W, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. Semin Oncol 2005; 32: 95-102
- Kearn SJ, Dunn CJ, Figgitt DP. Oxaliplatin: in operable colorectal cancer. Drugs 2005; 65: 89-96
- O' Connell MJ. Current status of adjuvant therapy for colorectal cancer. Oncology 2004; 18: 751-5