

FÀRMAC PEGFILGRASTIM/Neutropènia per quimioteràpia
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei de Farmàcia ICO Duran i Reynals
14/10/2003

1.- Identificació del fàrmac:

Pegfilgrastim (Neulasta®)

Presentacions: xeringa pre-carregada 6mg en 0,6 ml

Laboratori AMGEN. Us Hospitalari. Conservació en nevera (2-8°C).

PVL: 1028,80€/xeringa

2.- Sol·licitud:

Indicació sol·licitada: Neutropènia per quimioteràpia, excepte en LMC i SMD. S'indica que en algunes indicacions pot substituir al filgrastim.

3.- Descripció farmacològica:

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

➤ **Espanya/EMEA**

- Reducció de la durada de la neutropènia i de la incidència de neutropènia febril en malalts amb tumors malignes tractats amb quimioteràpia citotòxica (amb la excepció de LMC i SMD)

➤ **FDA**

- ideem (data aprovació 31/1/03)

3b.- Mecanisme d'acció

Grup Terapèutic ATC: L03AA13. Citoquines.

PEGfilgrastim es un conjugat covalent del G-CSF humà recombinant amb una molècula de polietilenglicol. Filgrastim i PEGfilgrastim presenten el mateix mecanisme d'acció. El que s'aconsegueix es una forma de durada sostinguda de filgrastim per un menor aclariment renal.

3c.- Posologia

Dosi 6mg (una xeringa pre-carregada) per via SC per cicle de quimioteràpia, administrada aproximadament a les 24 hores després de la quimioteràpia.

3d.- Farmacocinètica

Pegfilgrastim presenta una cinètica no lineal. A diferència del filgrastim, que s'elimina per combinació de aclariment renal i per unió a un receptor dels neutrofilis, el pegfilgrastim només presenta la segona forma d'aclariment. La velocitat d'eliminació de pegfilgrastim disminueix a l'incrementar la dosi, efecte que s'atribueix a la saturació de la via d'eliminació dels neutrofilis. Això explica que es presenti una baixa eliminació en situació de neutropènia. Es dir, la farmacodinamia esta influïnt en la farmacocinètica.

Degut a aquest mecanisme d'aclariment, la farmacocinètica de pegfilgrastim no es veu modificada en cas d'insuficiència renal o hepàtica.

3e.- Seguretat

S'han descrit casos de ruptura esplènica després de l'administració del fàrmac patró, filgrastim, en donants sans per mobilització de progenitors hematopoietics perifèrics. No s'ha avaluat pegfilgrastim en aquesta indicació, però s'ha de tenir present que qualsevol malalt que rebi aquest fàrmac i presenti dolor abdominal en la part superior esquerra.

A l'igual que filgrastim, pegfilgrastim s'ha associat a síndrome de distres respiratori (SDRA). L'aparició de símptomes respiratoris associats a signes radiològics d'infiltració pulmonar i deteriorament de la funció pulmonar, junt amb increment de neutrofilis poden ser símptomes preliminars de SDRA. S'ha de suspendre l'administració de pegfilgrastim.

3f.-Interaccions

Pegfilgrastim no s'ha d'administrar en període 24 hores després de administrar la quimioteràpia degut al potencial increment de la sensibilitat de les cèl.lules mieloides en divisió a la acció citotòxica de la quimioteràpia. En estudis clínics s'ha administrat de forma segura 14 dies abans de la quimioteràpia. L'administració simultània de pegfilgrastim amb fàrmacs quimioteràpics no s'ha avaluat en malalts. En models animals l'administració simultània amb 5-fluorouracil o altres antimetabolits ha incrementat la mielotoxicitat.

No s'ha estudiat l'administració de pegfilgrastim en malalts que han rebut quimioteràpia que presenta mielosupressió retardada (nitrosourees o mitomicina-C).

No s'ha estudiat específicament la possibilitat d'interacció amb liti, que també estimula l'alliberament de neutrofilis.

3g.- Precaucions

No s'ha estudiat l'administració de pegfilgrastim en malalts que reben radioteràpia.

Tampoc s'ha estudiat en malalties mieloides i SMD.

En fitxa tècnica s'indica que pegfilgrastim no s'ha d'utilitzar per incrementar les dosis de quimioteràpia per damunt dels règims posològics establerts.

S'han observat elevacions de leucòcits iguals o superiors a $100 \times 10^9/l$ en menys de l'1% dels malalts tractats amb pegfilgrastim. Aquesta elevació es temporal, normal es produeix a les 24-48 hores post-administració i son consistents amb l'efecte de pegfilgrastim.

No s'ha avaluat la seguretat i eficàcia de pegfilgrastim en mobilització de cèl.lules mares en malalts ni en donants sans.

4.- Avaluació d'eficàcia:

Els assaigs clínics (AC) Fase III pivotals per l'aprovació de pegfilgrastim son 2 AC randomitzats, doble cec que compara l'administració única de pegfilgrastim vs administració múltiple de filgrastim ($5 \mu g/kg$ fins ANC $> 10 \times 10^9/l$ o fins 14 dies) (Holmes i cols, Green i cols).

La població en els dos estudis son dones amb càncer de mama estadiatge II alt risc o estadiatge III/IV que siguin "naïve" de rebre quimioteràpia o han rebut teràpia adjuvant i/o han rebut no més d'un règim de quimioteràpia per la seva malaltia metastàsica. En els dos estudis el tractament quimioteràpic rebut es 4 cicles de doxorubicina ($60mg/m^2$) i docetaxel ($75mg/m^2$).

Son estudis amb disseny de no inferioritat i l'objectiu principal es la durada de la neutropènia grau 4 (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) en el cicle 1 (DN).

La diferència entre els estudis es que l'estudi de Holmes i cols individualitza la dosi per pes ($100\mu g/kg$) i l'estudi de Green i cols utilitza dosi estàndard (6 mg).

Hi ha un estudi Fase II, no pivotal, en limfoma en recaiguda o refractari (MH i LNH) que també compara els dos fàrmacs (Vose i cols). La quimioteràpia administrada es ESHAP (VP16, CDDP, citarabina i metilprednisolona). L'objectiu principal també es DN.

Estudi	Fàrmac	N (ITT)	DN en cycle 1(dies)	Incidència neutropènia en cycle 1 (%)	Incidència NF en cycle 1 (%)	Incidència acumulada tots els cicles (%)	Temps a recuperació (dies)	Incidència hospitalització (%)
Holmes i cols	Peg-F	154	1,7±1,5	77%	7%	9%	9,3	
	F	156	1,8±1,4 ns	79% ns	12% ns	18% p=0,029	9,7	
Green i cols	Peg-F	80	1,8±1,4	84%	9%	13%	9	18%
	F	77	1,6±1,1 ns	83% ns	15%	20% ns	9	31%
Vose i cols	Peg-F	33	2,8±2,6	69%		21%	16	
	F	33	2,4±2,7 ns	68% ns		19%	15	

Peg-F: pegfilgrastim

F: filgrastim

DN: durada neutropenia

NF: neutropenia febril

No es calcula la NNT ja que no hi ha diferències estadísticament significatives entre els tractaments comparats en l'objectiu principal.

5.- Avaluació de seguretat:

Incidència de efectes adversos (EA) (>2%) en AC pivotals:

	Filgrastim	Pegfilgrastim
Nº malalts amb EA	47%	38%
% abandonaments per EA	7%	7%
Dolor óssi	27%	21%
Mialgia	8%	7%
Artralgia	6%	6%
Cefalea	4%	4%
Mal d'esquena	8%	4%
Dolor lloc administració	3%	3%
EA greu	1%	0%

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament comparat

Fàrmac	Dosi	Pes	Dosi/dia	Durada tractament segons grau mielotoxicitat QT	Cost /cicle QT (PVL)
Filgrastim	5µg/kg	60 kg	300 µg	7 dies	482,7 €
				10 dies	689,6 €
				14 dies	965,4 €
		85 kg	480 µg	7 dies	800,8 €
				10 dies	1144 €
				14 dies	1601,6 €
Peg-Filgrastim	6mg		6mg	1 dia	1028,80 €

6b.- Cost-eficàcia

No es calcula el cost-eficàcia amb la NNT ja que no hi ha diferències estadísticament significatives entre els tractaments comparats en l'objectiu principal

6c.- Estimació número pacients/any

Es fa a partir de la estimació del nº de malalts/any a l'ICO-DiR a l'any 2003 (des de gener fins 13/10), amb les consideracions que estan inclosos malalts amb tot tipus de quimioteràpia, sense distinció de intenció o grau de mielotoxicitat i exclosos malalts que reben el tractament per mobilització per trasplantament.

- ❖ Nº dispensacions amb G-CSF any 2003-ICO DiR=309
- ❖ Distribució segons dies de tractament:

Dies tractament	n	%
≤ 7 dies	76	25%
>7 - ≤10 dies	117	38%
>10 dies	116	38%

6d.- Estimació de l'impacte econòmic global per l'ICO

L'estimació és per l'ICO-DiR i amb una distribució de malalts de dosis per pes de 60 i 85 kg de 70% vs 30%

Estimació nº pacients any 2003 ICO-DiR	Cost diferencial (en PVL)	Impacte econòmic global per l'ICO-DiR
100	60 kg-7 dies: 980€	68.600€
	85 kg- 7 dies:228€	6.840€
150	60 kg-10 dies :339,2 €	35.595€
	85 kg-10 dies: -115,2€	-5.175€
150	60 kg-14 dies: 63,4 €	6.657€
	85 kg-14 dies: 868,2 €	-39.060€
Total		73.457€

7.- Bibliografia:

- Scientific Discussion EMEA 2002. (www.emea.eu).
- FDA (www.fda.gov).
- Monografia Neulasta®.
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2003.
- Micromedex. Healthcare Series. Monograph of PEGfilgrastim.
- Holmes i cols. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastimonce per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risc stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 727-731
- Green i cols. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003; 14: 29-35
- Vose i cols. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21: 514-519.
- Crawford i cols. A phase II multicyle trial of pegfilgrastim compared to filgrastim after myelosuppressive chemotherapy. (abstract 922). 9TH World Conference on Lung Cancer.
- Shogan i cols. Pegfilgrastim shows safety and efficacy similar to filgrastim in elderly patients with breast cancer (abstract 260). ASCO Meeting; 2002.