

FÀRMAC TALIDOMIDA-Mieloma Múltiple 2^a/3^a línia
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei de Farmàcia. ICO Girona
15/10/2004

1.- Identificació del fàrmac:

Talidomida: 50 mg càpsules. Thalomide Pharmion ® C/28 caps.
Laboratori Pharmion
PVL: 324,8 €

2.- Objectiu de la presentació:

Anàlisi de l'evidència d'utilització i circuit de prescripció-dispensació d'un fàrmac ja utilitzat en els 3 centres de l'ICO per la via de l'ús compassiu amb uns procediments de dispensació d'elevada complexitat (annex 1) i un alt cost.

3.- Descripció farmacològica:

3a.- Indicacions aprovades o en procés d'aprovació a Espanya/EMEA/FDA

➤ **EMEA/Espanya**

- Presentat durant l'any 2002 per part dels laboratoris Pharmion registre centralitzat del medicament orfe talidomida per a les indicacions de Mieloma Múltiple (MM) en pacients refractaris o en recaiguda i en pacients que no toleren la teràpia estàndard. Actualment continua en estudi a l'Agència Europea.

➤ **FDA**

- No aprovat per Mieloma Múltiple. Aprovat en Eritema Nodós Leprós.

➤ **Altres**

- Està aprovat el registre de talidomida a Austràlia (10/2003) i Nova Zelanda (12/2003) per la indicació de tractament de Mieloma Múltiple després de recaiguda a teràpies estàndards i pel tractament de complicacions greus de la lepra.

3b.- Mecanisme d'acció

El mecanisme d'acció no ha estat del tot confirmat. S'han proposat diferents mecanismes i activitats: activitats immunomoduladores, antiinflamatòries significatives i possibles activitats antineoplàsiques. Les dades procedents d'estudis *in vitro* i d'assaigs clínics suggereixen que els efectes immunomoduladors, antiinflamatoris i antineoplàsics de la talidomida poden estar relacionats amb la supressió de la producció excessiva del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-), amb la modulació descendent de molècules d'adhesió a la superfície cel·lular seleccionades que intervenen en la migració dels leucòcits i en l'activitat antiangiogènica.

Grup terapèutic ATC: L04AX02

3c.- Posologia

Dosis oral única diària (també existeix la possibilitat de dividir en dos tomes) que es modificarà segons l'eficàcia, tolerància i toxicitat. Es recomana iniciar amb 200mg/dia i augmentar 100mg per setmana fins a una dosi màxima de 800mg/dia. La durada del tractament també s'avaluarà de manera individualitzada per a cada pacient, segons progressió i antecedents de la malaltia.

No s'han establert recomanacions específiques de dosis en ancians i davant alteracions de la funció hepàtica i renal.

3d.- Farmacocinètica

La talidomida s'absorbeix lentament en el tracte gastrointestinal. Presenta una farmacocinètica lineal i proporcional a la dosi amb un interval de dosi única de 50 a 400 mg.

Es desconeix el perfil de distribució exacte però es coneix que està present en el semen dels pacients de sexe masculí.

No es coneix la via metabòlica ni el destí exacte de la talidomida en humans.

S'ha demostrat que la semivida d'eliminació (en estudis de dosis única utilitzant dosis entre 50 i 400 mg) és de 5-7 hores. Menys de l'1% de la dosis es va excretar en orina i no es va detectar talidomida a l'orina després de 48 hores. Menys del 0,1% de la dosis excretada va ser en forma de metabòlit 4-OH-talidomida i no es va detectar en orina després de 12-24 hores.

3e.- Efectes adversos

Els efectes adversos més observats són: **somnolència, constipació i astènia.**

Segons la freqüència d'aparició es poden classificar en:

Molt habituals (>1/10): somnolència.

Habituals (>1/100, <1/10): leucopènia, neutropènia, canvis d'humor, mareig, parestèsia, neuropatia perifèrica, sopor, cefalees, estrenyiment, exantema, urticària, astènia, edema perifèric.

Rares (>1/10000, <1/1000): augment de la gana, arítmia cardíaca, bradicàrdia, taquicàrdia, trombosis venosa profunda, sequetat de boca, nàusees.

Molt rares (<1/10000): reducció de la libido, convulsions, hipotensió ortostàtica, reaccions tromboembòliques, pruija i sequetat cutània, reaccions cutànies vesiculosos (entre elles el síndrome Stevens-Johnson i la necròlisi epidèrmica tòxica), edema facial, fotosensibilitat, trastorns menstruació.

Degut als coneguts efectes teratogènics de la talidomida en tots els països on està comercialitzada es requereix programes de seguretat especials, similars al d'EUA (STEPS) dirigits a educar als metges, farmacèutics i malalts sobre els riscos associats al fàrmac i els requeriments de contracepció, control d'accés a la talidomida mitjançant el registre de metges i farmacèutics i monitrització continuada del seu compliment.

3f.- Interaccions

S'ha descrit que talidomida potència l'activitat sedant dels barbitúrics, alcohol, clorpromazina i reserpina. Augmenta els efectes dels derivats de la morfina, benzodiazepines, altres ansiolítics, hipnòtics, antidepressius sedants, neurolèptics, antihistamínics H1, antihipertensius centrals i baclofen. Caldrà tenir especial precaució en aquells pacients que prenguin altra medicació, associada a neuropatia perifèrica, sobretot descrit en zalcitabina, didanosina i estavudina.

Les malalties neoplàsiques malignes i alguns dels seus tractaments augmenten el risc d'aconteixaments trombòtics i tomboembòlics. La talidomida pot produir un efecte additiu a llarg plaç, especialment en pacients tractats amb doxorubicina.

No s'han observat interaccions significatives amb anticonceptius orals.

3g.- Contraindicacions i precaucions

Contraindicat en:

- Pacients amb hipersensibilitat coneguda a la talidomida o algun dels excipients.
- Dones embarassades.
- Dones durant el període de lactància.
- Dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant o siguin capaces d'utilitzar mesures anticonceptives adequades per evitar l'embaràs, com les indicades en el programa de gestió de risc.
- Homes sexualment madurs que no estiguin disposats o puguin complir les mesures anticonceptives indicades en el programa de gestió de risc.
- Pacients, que per raons diverses, siguin incapaços d'entendre o complir les instruccions del programa de gestió de risc.

Els pacients no poden donar sang ni semen durant el tractament i les vuit setmanes posteriors a la finalització del tractament. S'han de prendre les mesures anticonceptives adequades en cada situació per a descartar possibles embarassos.

3h.- Administració

Administració única diària (també es pot dividir en dos tomes, una al matí i l'altra a la nit), sempre una hora després d'haver pres aliments. Per tal de disminuir els efectes de la somnolència es poden administrar al vespre.

4.- Avaluació d'eficàcia:

Talidomida com a agent únic

- **Singhal i cols (N Engl J Med 1999):** Estudi en fase II on s'estudia la resposta al tractament amb talidomida i supervivència, en 84 pacients tractats prèviament, amb mieloma múltiple refractari. Les dosis prescrites oscil·laven de 200 a 800mg/dia. Com a variable primària s'utilitzava la disminució del nivell de paraproteïna (PP) en sèrum o orina i la resposta a medul·la òssia. El 32% (N=27) dels pacients van respondre criteris establerts de reducció de PP. Després de 12 mesos de seguiment s'observa una supervivència lliure de malaltia i supervivència global per a tots els pacients de 22±5% i 58±5% respectivament.
- **Barlogie i cols (Blood 2001):** Estudi en fase II on s'estudia la resposta i supervivència dels pacients amb mieloma múltiple avançat o refractari, tractats amb talidomida com agent únic. 169 pacients es van incloure en aquest estudi amb dosis de 200 a 800mg/dia de talidomida. La resposta es valorava segons els nivells de paraproteïna en sang i/o orina, considerant resposta a partir d'una disminució >=25%. Els resultats obtinguts corresponen a un temps mig de l'estudi de 22 mesos.

Nº factors de risc (*)	Dosis de talidomida >42g/3mesos	N	Resposta PP mínim 25%	% Supervivència als 2 anys
<=1	SI	55	45 (P 0.01)	74 (P NS)
	NO	36	19	66
>=1	SI	28	43 (P 0.02)	42 (P 0.01)
	NO	30	13	20

(*) Factors de risc: $\beta 2$ -microglobulina >3mg/L, PCLI >0,5%, citogenètica anormal.

Hi ha més estudis en fase II que estudien talidomida en monoteràpia, però no analitzen supervivència.

Talidomida combinada

- **García-Sanz i cols (Leukemia 2004):** Estudi de la combinació oral de talidomida, ciclofosfamida i dexametasona en 72 pacients diagnosticats de mieloma múltiple, refractaris o en recaiguda. El 83% dels pacients van respondre després de tres mesos de tractament (2% del pacients van tenir una resposta complerta, el 55% resposta parcial i 26% resposta mínima segons criteris subcomitè de mieloma del EBMT). Després de 6 mesos la resposta es mantenia i s'obtenia un 10% de resposta complerta. La supervivència lliure de malaltia als dos anys i supervivència global era d'un 57 i 66% respectivament. Una resposta favorable es va associar a nivells de $\beta 2$ -microglobulina ≤ 4 mg/l, plaquetes $> 80 \times 10^9/l$, edat ≤ 65 anys i procés no refractari.

5.- Avaluació de seguretat:

- **Singhal i cols:** Toxicitats grau I-II (restrenyiment, fatiga i somnolència) van aparèixer en un terç dels pacients.
- **Barlogie i cols:** El 58% dels pacients van presentar toxicitats de grau III-IV. El 25% d'aquestes toxicitats foren afectació del SNC (sedació i somnolència), 16% d'alteracions gastrointestinals (constipació) i 9% de neuropatia perifèrica. Aproximadament un 2% dels pacients van desenvolupar TVP.
- **García-Sanz i cols:** Els efectes adversos més destacables són: restrenyiment (24%), somnolència (18%), fatiga (17%) i infeccions (13%). Un 7% pacients van fer processos trombòtics.

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament

Presentació en envàs de 28 càpsules de 50mg: 324,8 €(11,6 €/caps.)

Considerant que la dosi establerta per mieloma múltiple oscil·la entre 200 mg a 800 mg/dia:

- Dosis mínima de 200mg: 1392 €/mes
- Dosis de 800mg: 5568 €/mes

Medicament d'ús compassiu, no facturable.

Al no disposar d'assaigs clínics comparatius no és pot calcular la NNT i el cost-eficàcia incremental.

8.- Bibliografia:

Full d'informació per a la prescripció de Thalidomide Pharmion®.

Programa de Gestión de Riesgo de Pharmion para pacientes en tratamiento con talidomida.

Criteris de sol·licitud establerts per part del Ministeri de Sanitat.

Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2004.

Singhal S et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999; 341: 1565-71.

Barlogie B et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood 2001; 98: 492-494.

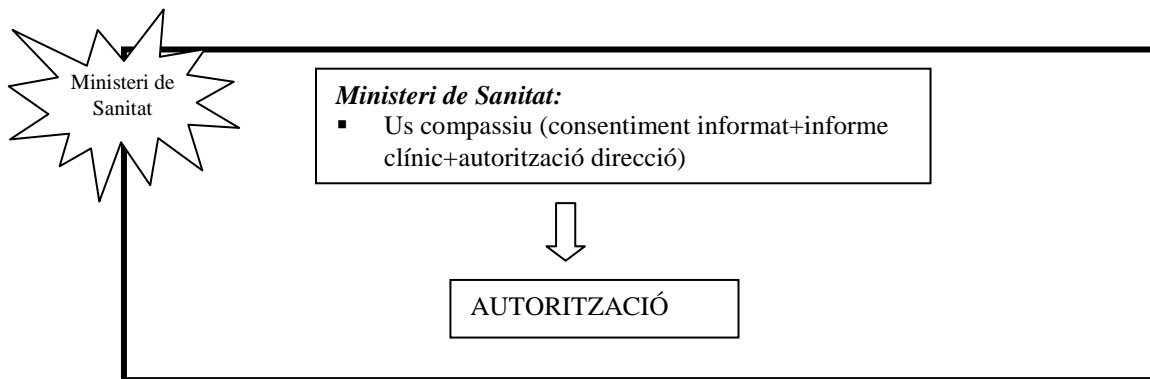
Thompson JL, Hansen LA. Thalidomide dosing in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Ann Pharmacother. 2003; 37(4): 571-6.

Schey SA et al. An UK myeloma forum phase II study of thalidomide; long term follow-up and recommendations for treatment. Leuk Res 2003; 27(10): 909-14.

Garcia-Sanz R et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. Leukemia 2004; 18: 856-863.

Annex 1

PROCEDIMENT D'OBTENCIÓ DE TALIDOMIDA



REGISTRES INICIALS

VISITA AMB EL PACIENT

PRESCRIPCIÓ I DISPENSACIÓ

