

**FÀRMAC TEMOZOLOMIDA/  
GLIOBLASTOMA MULTIFORME  
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA  
Institut Català d'Oncologia  
Servei Farmàcia-ICO-Duran i Reynals  
7-7-2005**

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

**1.- Identificació del fàrmac:**

Temozolomida. Temodal® càpsules 5, 20, 100 i 250 mg.  
Laboratori Schering-Plough  
Us Hospitalari. Facturació a CatSalut.  
PVL (inclòs IVA): Temodal® 5 mg, 5 càps - 22,92 €  
Temodal® 20 mg, 5 càps - 91,69 €  
Temodal® 100 mg, 5 càps - 458,42 €  
Temodal® 250 mg, 5 càps - 1146,04 €

**2.- Descripció farmacològica:**

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

➤ **EMEA/Espanya/FDA**

- **Glioblastoma multiforme de nou diagnòstic concomitantment amb radioteràpia y posteriorment en monoteràpia.**
- Glioma maligne, tal com glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplàsic, que presenta recurrència o progressió després de teràpia estàndard.

**2b.- Mecanisme d'acció**

Citostàtic alquilant.  
Grup terapèutic ATC: L01AX03.

**2c.- Posologia**

- Dosi recomanada:
- Fase concomitant amb RDT:
- 75 mg/m<sup>2</sup>/dia vo durant 42 dies concomitant amb RDT de 60 Gy en 30 fraccions

Fase de monoteràpia:

- 6 cicles de temozolomida:
  - 1er cicle: 150 mg/m<sup>2</sup>/dia durant 5 dies c/28 dies
  - 2on cicle: augmentar la dosi a 200 mg/m<sup>2</sup> segons criteris de toxicitat (veure taula) o mantenir a 150 mg/m<sup>2</sup>. Si no es pot augmentar la dosi en el segon cicle, no s'ha d'augmentar en cicles posteriors.

Toxicitat	Augmentar a 200 mg/m <sup>2</sup>	Reduir TMZ*	Discontinuar TMZ
No hematològica segons CTC (excepte per al·lopècia, nàusees i vòmits)	≤ 2	Grau 3	Grau 4
Recòmpte neutròfils	≥ 1.5 x10 <sup>9</sup> /l	< 1.0 x10 <sup>9</sup> /l	Si la reducció de dosi no millora hematologia. Si dosi 100 mg/m <sup>2</sup> provoca toxicitat inacceptable
Recòmpte trombocits	≥ 100 x10 <sup>9</sup> /l	< 50 x10 <sup>9</sup> /l	

\* Si dosi prèvia 150 mg/m<sup>2</sup>/dia →100 mg/m<sup>2</sup>/dia  
200 mg/m<sup>2</sup>/dia →150 mg/m<sup>2</sup>/dia

### 3.- Avaluació d'eficàcia:

Es descriuen a continuació els assaigs clínics per la indicació sol·licitada:

#### ◦ Glioblastoma multiforme

- **Stupp i cols. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987-997.(n=573) ASSAIG PIVOTAL**

Assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat, on es compara un règim de radioteràpia sola (TMZ) amb el règim combinat amb temozolomida (RDT+TMZ) (posologia igual a la de l'apartat 3c.)

- Criteris inclusió: pacients entre 18 i 70 anys diagnosticats de glioblastoma, confirmat histològicament.
- Objectiu principal (OP): supervivència global.
- Objectius secundaris: supervivència lliure de progressió, seguretat i toxicitat (escala NCI) i qualitat de vida.

El 84% dels malalts havien estat sotmesos a cirurgia radical (parcial o completa).

El 93% en el grup de RDT sola i el 92% en el grup de RDT+TMZ van ser diagnosticats de glioblastoma.

La mitjana de temps entre el diagnòstic i l'inici del tractament va ser de 5 setmanes en els 2 grups.

Els pacients en el grup de RDT+TMZ van rebre tractament profilàctic per *Pneumocystis carinii* amb pentamidina inhalada o cotrimoxazol oral durant la fase de teràpia concomitant.

Resultats:

Mitjana de seguiment : 28 mesos

Variable (IC 95%)	RDT+TMZ n=287 (fase concomitant) n=223 (fase monoteràpia)	RDT n=286	HR (IC95%)	NNT
Supervivència global (OP)	14,6 mesos (13,2-16,8)	12,1 mesos (11,2-13,0)	0,63 (0,52-0,75)*	
Supervivència a 2 anys (%)	26,5% (21,2-31,7)	10,4% (6,8-14,1)		6,2
Temps a la progressió	6,9 mesos (5,8-8,2)	5,0 mesos (4,2-5,5)	0,54 (0,45-0,64)	
Suspensió per progressió	- fase concomitant: 11 (4%) - fase monoteràpia: 86 (39%)	17 (6%)		
Suspensió per efectes adversos a TMZ	- fase concomitant: 14 (5%) - fase monoteràpia: 17 (8%)			

\*Al realitzar-se un anàlisi Cox per ajustar per altres variables, HR és 0,62 (0,51-0,75).

Un 47% dels pacients que van iniciar la fase en monoteràpia amb TMZ (78% dels pacients inicialment randomitzats a aquesta branca de tractament) van completar els 6 cicles de quimioteràpia. La mitjana de cicles va ser de 3. El 67% dels malalts van poder rebre dosis plenes en el segon cicle (200 mg/m<sup>2</sup>/dia). El principal motiu de discontinuació de la TMZ va ser per progressió de la malaltia (39%) seguit de toxicitat (8%).

- **Athanassiou i cols. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2005; 23 (10):2372-77. (n=110)**

Assaig clínic fase II, randomitzat, on es compara un règim de radioteràpia sola (TMZ) amb el règim combinat amb temozolomida (RDT+TMZ) (posologia igual apartat 3c).

- Criteris inclusió: ≥ 18 anys amb glioblastoma multiforme confirmat histològicament.
- Objectius principals: supervivència lliure de progressió i supervivència global.
- Objectius secundaris: toxicitat relacionada amb el tractament.

Resultats:

La mitjana de seguiment va ser de 11,2 mesos.

Un 58% dels pacients havien estat sotmesos a cirurgia radical (parcial o completa).  
La mitjana de temps entre el diagnòstic i l'inici del tractament va ser de 35,6 dies en el grup RDT+TMZ i de 34,4 dies en el grup de RDT sola.

Variable	RDT+TMZ N=57	RDT N=53	Log-rank test
<b>Temps a la progressió (OP)</b>	10,8 mesos (8,08 – 27,0)	5,2 mesos (3,94-7,36)	P<0,0001
<b>Supervivència global (OP)</b>	13,41 mesos (9,53-17,13)	7,7 mesos (5,32-9,20)	P<0.0001

En la branca de RDT+TMZ, 46 pacients van rebre con a mínim 1 cicle de TMZ en monoteràpia. La mitja va ser de 4,2 cicles per pacient.

**- Stupp i cols. *Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide.* J Clin Oncol 2002; 20 (5): 1375-82. (n=62)**

Estudi pilot fase II, obert, realitzat en 2 centres, per avaluar la seguretat d'un règim de RDT+TMZ (posologia igual apartat 3c).

- Criteris d'inclusió: pacients diagnosticats de nou de glioblastoma multiforme confirmat histològicament.
- Objectiu principal: avaluació de la toxicitat.
- Objectiu secundari: supervivència global (ITT anàlisi).

Resultats:

La mitjana de seguiment va ser de 23 mesos.

El 77% dels pacients havien estat sotmesos a cirurgia radical (parcial o completa).

La mitjana de temps entre el diagnòstic i l'inici del tractament va ser de 25 dies.

Dels 62 pacients que van rebre la fase concomitant de teràpia amb RDT+TMZ, 49 van rebre TMZ en monoteràpia. La mitjana de cicles rebuts per pacient va ser de 5,5. Un 39% dels pacients de l'estudi van rebre el tractament complet segon protocol.

Variable IC 95%	RDT+TMZ N=62
Supervivència mitjana	16 mesos (11-21)
Supervivència a 1 any	58% (46-70)
Supervivència a 2 anys	31% (24-50)

#### 4.- Avaluació de seguretat:

Es mostren les incidències d'efectes adversos per la indicació sol·licitada amb les dades dels estudis:

**- Stupp i cols. (pivotal)**

Efecte advers grau 3-4 (%)	RDT+TMZ		RDT N=286
	Fase concomitant n=284	Fase monoteràpia n=223	
Leucopènia	7 (2%)	11 (5%)	0
Neutropènia	12 (4%)	9 (4%)	0
Anèmia	1 (<1%)	2 (1%)	0
Trombocitopènia	9 (3%)	24 (11%)	0
Infecció	9 (3%)	12 (5%)	6 (2%)
Fatiga modera-severa	33%		26%

Tromboembolisme	12%	16%
-----------------	-----	-----

- *Athanassiou i cols.*

Efecte advers (%) grau 3-4	RDT+TMZ		RDT
	Fase concomitant n=57	Fase monoteràpia n=46	
Leucopènia	2 (3,5%)	5% dels cicles	ND
Trombocitopènia	3 (5,2%)	2% dels cicles	
Infecció	1		

- *Stupp i cols.*

Efecte advers (%) OP	RDT+TMZ			
	Fase concomitant (n=62)		Fase monoteràpia (n=49)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Anèmia	2 (3%)	0	1 (2%)	0
Neutropènia	2 (3%)	2 (3%)	1 (2%)	2 (4%)
Trombocitopènia	3 (5%)	1 (2%)	5 (10%)	2 (4%)
Limfocitopènia	14 (23%)	35 (57%)	14 (29%)	20 (41%)
Infecció	1 (2%)	2 (3%)	0	0

## 5.- Avaluació econòmica:

### 5a.- Cost tractament

Basat en les dades de l'estudi de Stupp i cols. (Els costos de la RDT no es consideren perquè són iguals en ambdós grups)

	Dosis/SC	Dosis*	Cost(€/cicle)	Cost(€/ 6 cicles (cada 28 dies))	Cost/€/ 3 cicles***
Temozolomida fase concomitant	75 mg/m <sup>2</sup>	125 mg	4813,5 (42 dies)		
Temozolomida fase monoteràpia**	150 mg/m <sup>2</sup>	255 mg	1169,00 (5 dies)	7014,00	3507,00
Total				11827,5	8320,5

\*utilitzant SC=1,7m<sup>2</sup> i ajustant la dosi a les presentacions disponibles. Dosis en €/mg.

\*\* s'ha utilitzat la dosi de 150 mg/m<sup>2</sup> per calcular els costos però s'ha de tenir en compte que la dosi a la fase en monoteràpia pot augmentar fins a 200 mg/m<sup>2</sup> en funció de la tolerància.

\*\*\* mitjana de cicles en monoteràpia que van rebre els pacients de l'estudi de Stupp i cols.

Cost tractament per cicle comparat amb altres tractament :

Cost comparatiu amb tractament estàndard (€)			
Temozolomida (6 cicles)	Temozolomida (3 cicles)	BCNU iv*	Implant BCNU**
11827,5	8320,5	1309,272	8832,30

\*BCNU 200 mg/m<sup>2</sup>/dosi única 6 cicles. Utilitzant SC=1.70 m<sup>2</sup> i dosis en €/mg

\*\* Cost de 8 implants amb 7,7 mg per implant. Es recomana la col·locació d'un màxim de 8 implants en la cavitat del tumor ressecat.

### 5b.- Cost-eficàcia incremental

Segons l'estudi pivotal de Stupp i cols, comparant el cost-eficàcia incremental de RDT vs RDT+TMZ. (Els costos de la RDT no es consideren perquè són iguals en ambdós grups)

CI/3 cicles	NNT (%S als 2 anys)	Cost per un malalt més que sobrevisqui als 2 anys
8.320,5 €	6,2	23.687 €

CI/3 cicles	Diferència de supervivència global	Cost per mes de supervivència
8.320,5 €	2,5 mesos	3.328 €

### 5c.- Estudis farmacoeconòmics publicats

En aquesta indicació s'ha publicat l'estudi de Wasserfallen i cols. En la indicació de recaiguda s'ha publicat l'estudi del NICE.

#### Wasserfallen i cols. Cancer 2004; 101: 2098-105.

Estudi d'avaluació de costos realitzat paral·lelament a un estudi fase II (n=46). S'analitza els costos associats al tractament fins la mort del malalt: fàrmacs, monitoritzacions del malalt (visites mèdiques, analítiques, radiologia), hospitalització, radioteràpia. La supervivència global mitjana és 15,8 mesos (rang 1,4-64,3). Els costos globals són 39.092±21.948€, i els cost de la temozolomida és el 53% (23.645±9.544), vs radioteràpia (2.478±92€) o hospitalització (6.110±0.581€).

### 6.- Bibliografia:

- Ficha Técnica Temodal®.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2005.
- Stupp R i cols. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352 (10): 987-996.
- Athanassiou H i cols. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2005; 23 (10): 2372-77.
- Stupp R i cols. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. J Clin Oncol 2002; 20 (5): 1375-82.
- Walker i cols. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative clinical trials. J Neurosurg 1978; 49: 333.
- Wasserfallen i cols. Can be afford to add chemotherapy to radiotherapy for glioblastoma multiforme? Cost-identification analysis of concomitant and adjuvant treatment with temozolomide until patient death. Cancer 2004; 101: 2098-105.
- Brandes A. State-of-the-art treatment of high-grade brain tumors. Sem Oncol 2003; 30 (Supl 19): 4-9.
- Grossman SA. Arguments against the routine use of currently available adjuvant chemotherapy in high-grade gliomas. Sem Oncol 2003; 30 (Supl 19): 19-22.
- Dinnes J i cols. The effectiveness and cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma. London: Queen's Printer and Controller of Her Majesty's Stationery Office, 2001.