

TOPOTECAN CÀPSULES

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 26/03/09

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Topotecan

Nom comercial: Hycamtin

Laboratori: SimthKline

Grup terapèutic. Denominació: ALTRES CITOSTÀTICS

Codi ATC: L01XX

Via d'administració: oral

Tipus de dispensació: ÚS HOSPITALARI

Via de registre: centralitzat EMEA

Forma farmacèutica i dosis	Envàs	Codi	Cost per unitat PVL amb IVA
Càpsules 0.25 mg	10 caps	6607626	10,17€
Càpsules 1 mg	10 caps	6607633	40,70€

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

L'activitat antitumoral de topotecan es basa en la inhibició de la topoisomerasa-I, enzim que està implicat en la replicació del DNA, que allibera les cadenes de DNA de la tensió torsional generada durant la replicació. Inhibeix l'activitat de la topoisomerasa-I ja que estabilitza el complex covalent entre l'enzim i la cadena de DNA.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMyPS i EMEA: com a monoteràpia en el tractament de pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula petita (CPCP) recidivant pels que no es considera apropiat el re-tractament amb l'esquema de primera línia

FDA: tractament de CPCP recidivat en pacients que hagin tingut resposta parcial o completa i hagin recaigut mínim 45 dies després de l'últim cicle QT

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Dosi inicial: 2.3mg/m²/24h durant 5 dies consecutius cada 21 dies. Si tolera el tractament pot continuar fins a la progressió de la malaltia.

Abans d'iniciar el tractament els pacients han de presentar un recompte basal de neutròfils $\geq 1 \times 10^9/L$, recompte de plaquetes $\geq 100 \times 10^9/L$ i un nivell d'hemoglobina $\geq 9g/dl$ (després de transfusió si és necessari)

Dosis posteriors:

Si el pacient present neutropènia greu (recompte de neutròfils $< 0.5 \times 10^9/L$) durant 7 o més dies o neutropènia greu associada a febre o infecció o han tingut un retard en el tractament degut a la neutropènia o presenta plaquetopènia (recompte $< 25 \times 10^9/L$), la dosi s'ha de reduir en

0.4mg/m²/24h fins a 1.9mg/m²/24h (posteriorment es pot reduir fins a 1.5mg/m²/24h si és necessari)

Per pacients amb diarrea grau 3 o 4, la dosi s'ha de reduir en 0.4mg/m²/24h en els cicles següents.

Les càpsules s'han d'empassar senceres i no s'han de mastegar ni dividir-se.
Es pot prendre amb o sense aliments

4.4 Farmacocinètica.

Al biodisponibilitat de topotecan oral és aproximadament del 40%. El pic de concentracions plasmàtiques de topotecan total (forma lactona i forma carboxilat) i topotecan lactona (fracció activa) van aparèixer a les 2h i 1.5h respectivament i van disminuir biexponencialment amb una semivida de 3 a 6h. La exposició total augmenta proporcionalment amb la dosi.

La unió a proteïnes plasmàtiques és molt baixa (35%) i presenta un volum de distribució elevat (≥ 20 L/m²). Això indica que té una bona penetració tissular. Topotecan passa a LCR perquè té un pes molecular baix i té una baixa unió a proteïnes plasmàtiques.

La principal via d'aclariment es la hidròlisi de l'anell lactònic per formar l'anell obert de carboxilat. L'eliminació principal és via renal amb una petita part metabolitzada al metabolit N-desmetilat detectat en plasma, orina i femta.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en l'Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments similars		
Nom	Topotecan IV	CAV
Posologia	Topotecan 1.5mg/m ² x 5 dies	Vincristina 2mg Adriamicina 50mg/m ² Ciclofosfamida 1000mg/m ²
Periodicitat	C/21dies	C/21dies
Toxicitat	Neutropènia, trombicitopènia Nàusees i vòmits, colitis neutropènica Anorèxia	Neurotoxicitat, constipació, Cardiotoxicitat Cistitis hemorràgica Nàusees, vòmits i anorèxia Neutropènia

Si resposta a 1^a línia i recaiguda tardana: repetició del mateix esquema.
Altres alternatives sense indicació aprovada: irinotecà, ifosfamida, taxans.

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

5.1 Assajos clínics disponibles per la indicació clínica avaluada

Amb data 15/03/09 es va realitzar una recerca bibliogràfica mitjançant les bases de dades pubmed. Es disposen dels estudis pivotals utilitzats per la EMEA/H/C123/II/34 per aprovar la indicació:

- ✓ Estudi fase III (estudi 478) per comparar topotecan oral amb el millor tractament de suport (MTS) front MTS en pacients amb CPCP que havien recaigut després de tractament de primera línia (pacient resistent)
- ✓ Estudi fase III (estudi 396) per avaluar l'eficàcia de topotecan oral vs intravenós com a tractament de segona línia en pacients amb CPCP (pacient sensible)
- ✓ Estudi fase III (estudi 090) per avaluar la resposta a topotecan intravenós vs CAV (pacient sensible)

També es disposa d'un estudi fase II (estudi 065) que avalua l'eficàcia de topotecan oral vs intravenós com a tractament de segona línia en pacients amb CPCP (pacient sensible)

5.2.a Resultats dels assajos clínics

Mary E.R. O'Brien et al. J Clin Oncol. 2006 Dec 1; 24 (34):5441-5447

Assaig clínic III (**estudi 478**) per comparar topotecan oral amb el millor tractament de suport (MTS) front MTS en pacients amb CPCP que havien recaigut després de tractament de primera línia.

Objectius primaris: supervivència

Objectius secundaris: taxa i temps fins a la progressió (TTP), avaluació simptomàtica del malalt, qualitat de vida (QOL) i seguretat

Pacient resistent es defineix com el pacient que progressa a la primera línia com a mínim 45 dies després de completar la QT, que no és candidat a rebre QT IV però pot tolerar topotecan oral.

Estudi 478

Estudi fase III, randomitzat, multicèntric per comparar topotecan oral + MTS o MTS sol en pacients que han recaigut després del tractament de primera línia:

-Nº de pacients: 141

-Disseny: Fase III, aleatoritzat, obert i multicèntric, superioritat

-Tractament grup actiu i tractament grup control: topotecan oral + MTS i MTS sol

-Criteris d'inclusió: CPCP extens o limitat, quimioteràpia prèvia (com a mínim una línia), edat ≥ 18 anys, PS =0, 1 o 2, hemoglobina ≥ 9 g/dL, leucòcits $\geq 35000/L$, plaquetes $\geq 100000/L$, neutròfils $\geq 1500/L$, aclariment de creatinina ≥ 60 mL/min, bilirubina sèrica ≤ 2 mg/dL, AST, ALT i FA ≤ 5 vegades limit normal en pacient amb metàstasis hepàtiques o ≤ 2 vegades sense metàstasis. Mínim 24 h després de la RDT i com a mínim 3 mesos des de la última immunoteràpia.

-Criteris d'exclusió: metàstasis SNC, malalties malignes prèvies o concomitants durant els últims 5 anys (excepte CPCP i càncer de pell no melanoma, carcinoma cervical i situ o càncer de pròstata de baix grau localitzat en tractament adequat), infecció, comorbiditats severes, condicions gastrointestinals o malalties gastrointestinals que afectin l'absorció, tractament previ amb topotecan o hipersensibilitat o contraindicació.

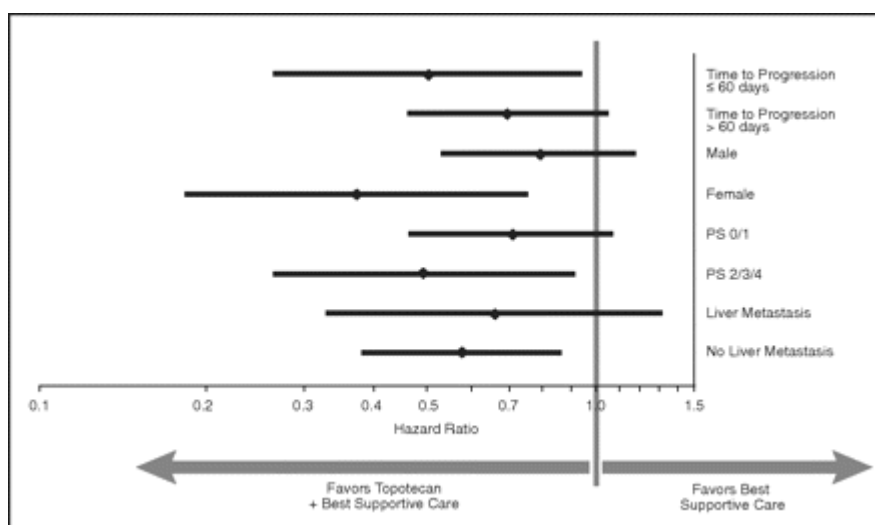
-Pèrdues: 51 (36.2%)

-Tipus d'anàlisi: supervivència: Kaplan Meier, ITT

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Topoteca oral + MTS N=71	MTS N=70	Hazrd ratio(IC95%, p)
Resultat principal			
-Supervivència(setmanes)	25.9 (IC95%: 18.3-31.6)	13.9 (IC95%: 11.1-18.6)	0.638 (0.45-0.90)
-Supervivència als 6 mesos	49%	26%	
-Supervivència en el grup amb TTP ≤ 60 dies (setm)	23.3 (IC95%: 10.7-30.9)	13.2 (IC95%: 7-21)	0.499 (0.264-0.942:0.0357)
- Supervivència en el grup amb TTP >60 dies (setm)	27.7	14.4	0.696 (0.464-1.052:0.0975)
-Supervivència en el grup amb PS 2 (setm)	20.9 (IC95%: 13.4-26.9)	7.7 (IC95%: 5.3-13.1)	0.489(0.260-0.918)
Resultats secundaris			
-Taxa de progressió	83%		
-TTP (setm)	16.3 (IC95%: 12.9-20)		

La mitja de supervivència dels pacients amb topotecan + MTS és gairebé el doble que la mitja de pacients amb MTS. La mitja de supervivència dels pacients amb MTS és similar als pacients sense tractament de la literatura.



John R.Eckart et al. J Clin Oncol. May 2007 20; 25 (15):2086-2092

Assaig clínic III (estudi 396) per avaluar l'eficàcia de topotecan oral vs intravenós com a tractament de segona línia en pacients amb CPCP.

Objectius primaris: taxa de resposta

Objectius secundaris: duració de la resposta, temps fins a la progressió, temps fins a la resposta, supervivència, qualitat de vida (QOL) i toxicitat

Pacient sensible es defineix com aquell que ha progressat ≥ 90 dies (estudi 396 i 065) o ≥ 60 dies (estudi 090) després d'haver documentat resposta a la primera línia de tractament.

Estudi 396

Estudi fase III randomitzat multicèntric per comparar l'eficàcia de topotecan oral vs l'endovenós

-Nº de pacients:309

-Disseny: Fase III, aleatoritzat, obert i multicèntric, superioritat

-Tractament grup actiu i tractament grup control: topotecan oral 2.3mg/m²/d o topotecan IV 1.5mg/m²/d x 5 dies c/21 dies

-Criteris d'inclusió: pacients amb CPCP limitada i extensa que hagin respost completament o parcialment a la teràpia de primera línia i hagin recidivat després de 90 dies, edat ≥ 18 anys, un tractament previ amb QT, malaltia mesurable bidimensionalment, PS ≤ 2 , leucòcits ≥ 3500 /mL, neutròfils ≥ 1500 /mL, plaquetes ≥ 100000 /mL, hemoglobina ≥ 9 g/dL, creatinina sèrica ≤ 1.5 mg/dL, bilirubina ≤ 2 mg/dL i FA, ALT i AST ≤ 2 x límit superior normal o ≤ 5 x límit superior si metàstasis hepàtiques. Pacients amb metàstasis SNC si asimptomàtics sense corticoides, cirurgia prèvia ≥ 4 setmanes, immunoteràpia ≥ 3 mesos, radioteràpia ≥ 24 h.

-Criteris d'exclusió: QT, immunoteràpia i RDT concomitant.

-Pèrdues: 15 (16%)

-Tipus d'anàlisis: : supervivència: Kaplan Meier, objectius secundaris: descriptius (IC95%)

Resultados

Variable avaluada	Topotecan oral N=153	Topotecan IV N=151	Diferència
<i>Resultat principal</i>			
- taxa de resposta	18.3% (IC95%: 12.2-24.4)	21.9% (IC95%: 15.3-28.5)	-3.6 (IC95%: -12.6-5.5)
- temps fins a resposta(setm)	6.1	6.1	
<i>Resultats secundaris d'interès</i>			<i>Hazard ratio</i>
- duració de resposta(setm)	18.3	25.4	
- temps fins a la progressió	11.9	14.6	1.21 (IC95%: 0.96-1.53)
- temps fins a la resposta			
- supervivència(setm)	33 (IC95%: 29.1-42.4)	35 (IC95%: 31-37.4)	0.88 (IC95%: 0.7-1.11)

El temps fins a la progressió de la primera línia de tractament va ser de 25.2 setmanes pel grup de topotecan oral i 27.1 setmanes pel grup del topotecan IV. Per tant, la població en estudi era més sensible que la de l'estudi 478.

Joachim von Pawel et al. J Clin Oncol. 1999 Feb 17 (2): 658-667

Assaig clínic fase III (estudi 090) obert, multicèntric, randomitzat per comparar topotecan IV vs CAV (ciclofosfamida, doxorubicina i vincristina)

Objectius primaris: avaluar la taxa de resposta i al duració de la resposta

Objectius secundaris: temps fins a resposta, temps fins a la progressió, supervivència i millora dels símptomes relacionats amb la malaltia

Estudi 090

Estudi fase III per avaluar l'eficàcia de topotecan intravenós vs CAV

- N° de pacients: 211

- Disseny: Fase III, obert, aleatoritzat, multicèntric comparatiu

- Tractament grup actiu i tractament grup control: topotecan intravenós 1.5mg/m²/d o CAV c/21 dies

- Criteris d'inclusió: pacients amb CPCP limitada i extensa que hagin respost completament o parcialment a la teràpia de primera línia i hagin recidivat després de mínim 60 dies, edat ≥ 18 anys, un tractament previ amb QT, malaltia mesurable > 2 cm, leucòcits ≥ 3500/mcL, neutròfils ≥ 1500/mcL, plaquetes ≥ 100000/mcL, hemoglobina ≥ 9g/dL, creatinina sèrica ≤ 1.5mg/dL, bilirubina ≤ 2mg/dL i FA, ALT i AST ≤ 2 x límit superior normal o ≤ 5 x límit superior si metàstasis hepàtiques. Pacients amb metàstasis SNC si asimptomàtics sense corticoides, cirurgia prèvia ≥ 4 setmanes, immunoteràpia ≥ 3 mesos, radioteràpia ≥ 24h.

- Criteris d'exclusió: metàstasis cerebrals que requereixen corticoides o malaltia cardíaca (ICC, arrítmies en tractament o IAM en els 3 mesos anteriors), contraindicació de CAV o dosi acumulada d'adrimacina > 270mg/m² o epirubicina > 540 mg/m² i pacients amb QT prèvia amb topotecan o més d'una línia de tractament.

- Pèrdues:

- Tipus d'anàlisis: resposta radiològica: IC95%; temps fins event: COX

Resultats

Variable avaluada	Topotecan IV N=107(IC95%)	CAV N=104(IC95%)	Diferència (IC95%)
<i>Resultat principal</i>			
- resposta completa (%)	0	1(1)	
- resposta parcial (%) (n)	26 (24.3) (16.17-32.43)	18 (17.3)	
- resposta total (%) (n)	26(24.3) (16.17-32.43)	19(18.3) (10.84-57.7)	6 (-5.9-18.0)
- Temps a progressió (setm)	13.3 (11.4-16.4)	12.3 (11.0-14.1)	Hazard ratio
- supervivència (setm)	25 (20.6-29.6)	24.7 (21.7-30.3)	1.04 (0.78-1.4)
- supervivència als 6 mesos	47.3 (37.8-56.8)	47.6 (37.9-57.4)	
- supervivència a l'any	15.5 (8.5-22.4)	17.9(10.2-25.7)	

Joachim von Pawel et al. J Clin Oncol. 2001 March 15; 19 (6):1743-1749

Assaig clínic fase II (estudi 065) per avaluar l'eficàcia de topotecan oral vs intravenós com a tractament de segona línia en pacients amb CPCP.

Objectius primaris: avaluar la resposta, duració de la resposta i el temps fins a la progressió en pacients amb recaiguda amb CPCP limitada o extensa (QT sensibles)

Objectius secundaris: avaluar el temps fins a la resposta i supervivència, toxicitats quantitatives i qualitatives, efecte en els símptomes de la malaltia.

Topotecan oral: 2.3 mg/m²/dia x 5 dies c/21 dies

Topotecan IV: 1.5 mg/m²/dia x 5 dies c/21 dies

L'escalada de dosi estava permès si no hi havia toxicitat > grau 2:

OR: 0.4 mg/m²/dia (D màx = 3.1 mg/m²/dia)

IV: 0.25 mg/m²/dia (D màx = 2 mg/m²/dia)

Estudi 065

Estudi fase II randomitzat multicèntric per comparar l'eficàcia de topotecan oral vs l'endovenós

- N° de pacients: 106

- Disseny: Fase II, aleatoritzat, obert i multicèntric

- Tractament grup actiu i tractament grup control: topotecan oral 2.3mg/m²/d o topotecan IV 1.5mg/m²/d x 5 dies c/21 dies

- Criteris d'inclusió: pacients amb CPCP limitada i extensa que hagin respost completament o parcialment a la teràpia de primera línia i hagin recidivat després de 90 dies, edat ≥ 18 anys, un tractament previ amb QT, malaltia mesurable > 2 cm, PS ≤ 2, leucòcits ≥ 3500/mcL, neutròfils ≥ 1500/mcL, plaquetes ≥ 100000/mcL, hemoglobina ≥ 9g/dL, creatinina sèrica ≤ 1.5mg/dL, bilirubina ≤ 2mg/dL i FA, ALT i AST ≤ 2 x límit superior normal o ≤ 5 x límit superior si metàstasis

hepàtiques. Pacients amb metàstasis SNC si asimptomàtics sense corticoides, cirurgia prèvia ≥ 4 setmanes, immunoteràpia ≥ 3 mesos, radioteràpia ≥ 24 h.
 -Criteris d'exclusió: QT, immunoteràpia i RDT concomitant.
 -Pèrdues:
 -Tipus d'anàlisi: resposta radiològica: IC95%; temps fins event: COX

Resultats			
<i>Variable avaluada</i>	<i>Topotecan oral N=52</i>	<i>Topotecan IV N=54</i>	<i>Diferència</i>
<i>Resultat principal - taxa de resposta</i>	23.1 % (IC95%: 11.6-34.5)	14.8% (IC95%: 5.3-24.8)	8.3 (IC95%: -6.6-24.3)
<i>Resultats secundaris d'interès</i>			<i>Hazard ratio</i>
- duració de resposta(setm)	18.1 (IC95%: 11.7-64.1)	13.9 (IC95%: 11-36)	0.90 (IC95%: 0.6-1.35)
- temps fins a la progressió	14.9 (IC95%: 0.4-69.1)	13.1(IC95%: 0.6-65.1)	
- supervivència(setm)	32.3 (IC95%: 26.3-40.9)	25.1 (IC95%: 21.1-33)	0.88 (IC95%: 0.59-1.31)

5.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Els estudis pivotals es descriuen com a randomitzats, oberts i es descriuen les pèrdues. El fet que siguin oberts i es mesuri taxa de resposta pot donar lloc a biaix.

El endpoint desitjable és supervivència ajustada per qualitat de vida. Això es correcte en l'estudi 478, però en el 65 i el 090 l'objectiu principal és taxa de resposta.

El comparador en l'assaig 478 és l'adequat ja que:

- davant les possibles dubtes de l'aportació de la quimioteràpia en CPCP que progressa la pròpia EMEA havia sol·licitat per l'aprovació del topotecan IV un estudi versus BSC. Aquest estudi ja s'ha fet amb el fàrmac oral, és l'estudi 478
- ja fet aquests estudi vs BSC, en un assaig fase III i II el compara amb topotecan IV que és el tractament de segona línia

És correcte l'anàlisi per intenció de tractar, més si tenim en compte que el percentatge de pèrdues va ser elevat, en l'assaig 396 fase III hi van haver un 16% de pèrdues i en el 478 un 32%.

5.3 Avaluació de fonts secundàries

Segons la Cancer Care Ontario Program l'evidència de benefici clínic de la quimioteràpia de segona línia és limitada. L'elecció dels pacients dependrà del temps fins a la progressió, la resposta a la teràpia de primera línia, la toxicitat residual de la teràpia de primera línia i el PS del pacient. No hi ha suficient evidència de la teràpia de segona línia però segons el Lung Cancer Disease Site Group, el pacients al TTP > 3 mesos es podria beneficiar del tractament amb el mateix règim (cisplatí etopòsid). Els tractaments alternatius amb CAV o carboplatí etopòsid. El tractament amb topotecan oral quedaria com a alternativa per aquells pacients que inicialment responen a la QT i tenen una duració de resposta superior a 45 dies. La QT oral és més convenient pels pacients en els que la opció de tractament IV no sigui possible.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

En els assajos clínics realitzats en pacients amb CPCP recidivant, la toxicitat limitant de dosi de topotecan oral va ser l'hematològica

En los estudis realitzats fins a la comercialització, els efectes adversos més freqüents són la neutropènia, nàusees, vòmits i diarrea, alopecia, infecció i febre.

En la taula adjunta s'exposa la incidència comparada d'efectes adversos de l'assaig fase III (396). La incidència de trombocitopènia grau 4 va ser superior en grup oral que en l'IV però el requeriment transfusional va ser similar en els dos grups.

La incidència de d'anèmia grau 3 o 4 va ser superior en el grup IV malgrat les transfusions de CH va ser similar en els dos grups.

Els efectes adversos no hematològics van ser principalment nàusea, fatiga i alopecia. La diarrea va ser l'efecte advers més freqüent en el grup oral i la seva incidència va ser superior al grup IV (35.9% grup oral i 19.9% grup IV)

La mortalitat degut a la toxicitat hematològica en la població total de topotecan IV en CPCP (2.4%) va ser similar al reportat en la literatura (2-5%). En l'assaig 090 les morts per toxicitat hematològica va ser del 3.7% pel grup de topotecan IV i de 1.9% en el grup CAV. En l'estudi 396 la mortalitat va ser de 1.3% i 2.6% en el grup topotecan IV i OR respectivament.

Toxicity	Topotecan oral (n=153)		Topotecan IV (n=151)	
	Patients	%	Patients	%
Hematologic				
Leukopenia				
Grade 3	64	42.7	74	49.3
Grade 4	34	22.7	39	26.0
Neutropenia				
Grade 3	39	26.2	35	23.6
Grade 4	70	47.0	95	64.2
Thrombocytopenia				
Grade 3	30	20.0	38	25.3
Grade 4	43	28.7	27	18.0
Anemia				
Grade 3	26	17.3	42	28.0
Grade 4	8	5.3	4	2.7
Nonhematologic				
Diarrhea				
Grade 3	11	7.2	3	2.0
Grade 4	1	0.7	1	0.7
Fatigue				
Grade 3	10	6.5	10	6.6
Grade 4	0	0	2	1.3
Dyspnea				
Grade 3	9	5.9	10	6.6
Grade 4	3	2.0	5	3.3
Anorexia				
Grade 3	8	5.2	3	2.0
Grade 4	0	0	1	0.7
Nausea				
Grade 3	6	3.9	3	2.0
Grade 4	0	0	1	0.7
Asthenia				
Grade 3	4	2.6	7	4.6
Grade 4	3	2.0	3	2.0
Fever				
Grade 3	3	2.0	4	2.6
Grade 4	3	2.0	6	4.0

Qualitat de vida

En els estudis 478, 396, 090 i 065 es va utilitzar la Patient Symptom Assessment per avaluar el símptomes a l'inici i final de cada cicles de quimioteràpia: shortness of breath, constipat, dolor al pit, hemoptisis, anorèxia, alteracions del son, ronquera, fatiga i interferència en l'activitat diària.

En l'estudi 478, la qualitat de vida es va avaluar amb EurQoL (EQ-5D) incloent l'escala analògica visual. La taxa de deteriorament durant un interval de 3 mesos en la puntuació EQ-5D va ser

-0.20 (IC95% -0.27,-0.12) en el grup MTS i

-0.05 (IC95% -0.11, 0.02) en el grup topotecan.

La diferència va ser +0.15 (IC95% 0.05, 0.25), dades que indiquen que la puntuació va empitjorar més ràpidament en la branca MTS.

En l'assaig que es compara topotecan oral vs IV els pacients preferien la teràpia oral pels avantatges que comporta, menys visites, no teràpia IV, més temps lliure i menys estrès pels cuidadors. Però es recorda que era un assaig obert.

6.4. Precaucions d'ús en casos especials

-Precaucions

Com la resta de tractament quimioteràpia citotòxica es recomana la utilització de mètodes anticonceptius efectius. Topotecan causa malformacions i mortalitat embrio-fetal.

Insuficiència renal: si aclariment de creatinina està entre 20 i 39ml/min s'haurà de dosificar a 0.75mg/m²/dia durant 5 dies consecutius.

-Conservació: nevera (2-8°C). Conservar el blíster en l'embalatge extern per protegir-lo de la llum.

-Contraindicacions:

Pacients que tenen història de hipersensibilitat al principi actiu o a qualsevol dels seus excipients

Lactància: no es coneix si topotecan s'excreta en llet materna, la lactància s'haurà d'interrompre quan s'iniciï la teràpia.

Pacients que presenten supressió del moll d'ós freu abans de l'inici del primer cicle (neutròfils < 1.5 x 10⁹/L i/o plaquetes < 100 x 10⁹/L)

-Interaccions: topotecan és substrat de la glicoproteïna P (ABCB) i BCRP (ABCG2). Els inhibidors d'aquestes proteïnes augmentaran l'exposició a topotecan: la ciclosporina inhibeix ABCB1 i augmenta fins aproximadament 2-2.5 cops el AUC de topotecan

7.- ÀREA ECONÒMICA

7.1-Cost tractament

TOPOTECAN ORAL 2.3mg/m ² x5d c/21d	TOPOTECAN IV 1.5mg/m ² x 5d c/21d	CI	TOPOTECAN IV 4mg/m ² /setx3 c/28 d	CI
1526 €/cicle 5 cicles: 7630 €	772.16 €/cicle 5 cicles: 3860 €	3770 €	1235 €/cicle 4 cicles: 4942	2680 €

Calculat per superfície 1.65 m²

No s'ha trobat cap estudi farmaco-econòmic publicat, però a l'hora de fer un anàlisi econòmic, s'ha d'analitzar que en l'administració de topotecan oral no es consumeixen els mateixos recursos que topotecan intravenós.

Topotecan oral	Topotecan intravenós
Domicili	Hospital de dia
Dispensació- Farmacèutic	Preparació-Tècnic Programació-Box hospital de dia Administració- Infermeria

7.2-Cost Eficàcia Incremental (CEI)

Estudi 478. Mary E.R. O'Brien et al. J Clin Oncol. 2006 Dec 1; 24 (34):5441-5447

Assaig clínic III (estudi 478) per comparar topotecan oral amb el millor tractament de suport (MTS) front MTS

Paràmetre d'eficàcia	Cost Incremental diferencial	NNT	Cost-eficàcia incremental en €
<i>Supervivència global a 6 mesos</i>	7.630€	4,3	32.809€

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa tècnica Hycamtin® (topotecan) càpsules.
2. Informe EPAR EMEA/H/C123/II/34
3. Mary E.R. O'Brien et al. J Clin Oncol. 2006 Dec 1; 24 (34):5441-5447. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients relapsed small-cell lung cancer
4. John R.Eckart et al. J Clin Oncol. May 2007 20; 25 (15):2086-2092. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer
5. Joachim von Pawel et al. J Clin Oncol. 1999 Feb 17 (2): 658-667. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer.
6. Joachim von Pawel et al. J Clin Oncol. 2001 March 15; 19 (6):1743-1749. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer.
7. A cancer care ontario program. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a clinical practice guideline. August 2006
8. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net