

Erlotinib en combinació amb gemcitabina

Càncer de pàncrees avançat

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 12/06/08 Còdig 16/08

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. XXX

Servei: Oncologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de primera línia del càncer de pàncrees avançat en pacients amb un bon estat general i una correcta funció hematològica, renal i hepàtica.

Data recepció de la sol·licitud: 11/04/08

Autors: Berta Renedo, Joan Carles Juárez, Lourdes Girona

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Erlotinib

Nom comercial: Tarceva

Laboratori: Roche Farma

Grup terapèutic. Denominació: Inhibidors directes de la protein-quinasa Codi ATC: L01XE

Via de administració: Oral

Dispensació: Ús hospitalari

Via de registre: Centralitzat

Presentacions i preu				
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de unitats	Codi	Cost por unitat PVP amb IVA (1)	Cost por unitat PVL amb IVA
Comprimits coberta pel·licular 25 mg	30 comp.	6521595	540.03 €	493.33 €
Comprimits coberta pel·licular 100 mg	30 comp.	6521601	1773.16 €	1726.46 €
Comprimits coberta pel·licular 150 mg	30 comp.	6521618	2173.89 €	2127.19 €

3.- ÀREA DE ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Introducció i mecanisme d'acció.

El càncer de pàncrees és la sisena causa de mort per càncer a Europa. En els primers estadis de la malaltia apareixen pocs signes o símptomes, motiu pel qual el 90% dels pacients es diagnostiquen en fases avançades o metastàsiques. La supervivència als 5 anys és inferior al 5%, i només el 20% dels pacients amb malaltia resecable sobreviuen als 5 anys. Habitualment, els pacients viuen pocs mesos i pateixen un ràpid deteriorament del seu estat de salut.

L'erlotinib és un inhibidor del domini tirosin quinasa del receptor del factor de creixement epidèrmic humà (HER1 o EGFR). La principal conseqüència de la inhibició del EGFR és la inhibició i la inducció de l'apoptosi de les cèl·lules que l'expressen.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

AEMyPS, EMEA, FDA:

- Càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, quan ha fracassat, com a mínim, un tractament quimioteràpic anterior.
- Càncer de pàncrees metastàtic en combinació amb gemcitabina.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La dosi d'erlotinib recomanada en càncer de pàncrees és 100 mg/dia administrada 1 hora abans o 2 hores després dels àpats, en combinació amb gemcitabina.

Es recomana reavaluar el tractament en pacients que no desenvolupin rash durant les primeres 4-8 setmanes de tractament.

Quan sigui necessari un ajust de dosi, aquesta es reduirà en fraccions de 50 mg.

L'administració concomitant amb inhibidors o inductors del CYP3A4 pot requerir un ajust de dosi.

3.4 Farmacocinètica.

- Absorció: Després de l'administració oral d'erlotinib els nivells plasmàtics màxims s'assoleixen a les 4 hores, i la biodisponibilitat absoluta és del 59%. La biodisponibilitat oral augmenta si s'administra concomitantment amb aliments.

- Distribució: La unió a les proteïnes plasmàtiques és aproximadament del 95%.

- Metabolisme: Erlotinib és metabolitzat pels citocroms hepàtics, principalment pel CYP3A4 i, en menor grau, pel CYP1B1. A més a més, es metabolitza pel CYP3A4 intestinal, pel CYP1A1 a nivell pulmonar i pel CYP1B1 al teixit tumoral.

- Eliminació: Erlotinib s'excreta, principalment, per la femta en forma de metabòlits (90%) i només una petita quantitat de la dosi (aproximadament el 9%) s'elimina per via renal. Menys del 2% de la dosi s'excreta com a substància sense alterar.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments semblants		
Nom	Gemcitabina (Gemzar®)	Erlotinib (Tarceva®) + Gemcitabina (Gemzar®)
Presentació	Vial 1 g	Erlotinib comp 25, 100 o 150 mg Gemcitabina vial 1 g
Posologia	1000 mg/m ² iv dies 1, 8 i 15 cada 28 dies.	Erlotinib vo 100 mg/dia Gemcitabina iv 1000 mg/m ² dies 1, 8 i 15 cada 28 dies.
Característiques diferencials		Possible augment de la supervivència

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

En l'EPAR de l'EMEA destaca un assaig clínic fase III multicèntric, randomitzat, doble-cec.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula 1

Moore J, Goldstein D, Hamm J et al . Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2007, 25(15):1960-6

Breu descripció:

- Núm. de pacients: 569
- Disseny: estudi internacional fase III, doble-cec, randomitzat, controlat amb placebo en pacients amb càncer de pàncrees avançat o metastàtic.

- Tractament:

Grup actiu:

Gemcitabina: 1000 mg/m² iv setmanals durant 7 setmanes seguit d'una setmana de descans; després dies 1, 8 i 15 cada 4 setmanes.

Erlotinib: 100 o 150 mg/dia vo fins a progressió de la malaltia o toxicitat.

Grup control:

Gemcitabina: 1000 mg/m² iv setmanals durant 7 setmanes seguit d'una setmana de descans; després dies 1, 8 i 15 cada 4 setmanes.

Placebo: 100 o 150 mg/dia vo fins a progressió de la malaltia o toxicitat.

- Criteris d'inclusió: pacients amb càncer de pàncrees localment avançat no resecció o metastàtic, puntuació de l'escala ECOG 0, 1 o 2 i funcions hematològica, hepàtica i renal correctes.

- Criteris de exclusió: quimioteràpia prèvia, excepte 5-FU o gemcitabina utilitzats com a radiosensibilitzants.

- Tipus d'anàlisis: Per intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Erlotinib + gemcitabina (N=285)	Placebo + gemcitabina (N=284)	HR (IC 95%)	P
Resultat principal:				
- Mediana supervivència global (mesos, IC 95%)				
- Cohort 100 i 150 mg d'erlotinib/placebo	6.37 (5.85-7.20)	5.91 (5.09-6.67)	0.82 (0.69-0.99)	0.038
- Cohort 100 mg d'erlotinib/placebo	6.47	5.95	0.81 (0.67-0.98)	0.03
- Supervivència a un any	23.8%	16.8%		
Resultats secundaris d'interès:				
- Supervivència lliure progressió (mesos)				
- Cohort 100 i 150 mg d'erlotinib/placebo	3.75 (3.58-4.83)	3.55 (3.22-3.71)	0.77 (0.64-0.92)	0.004
- Cohort 100 mg d'erlotinib/placebo	3.81 (3.58-4.93)	3.55 (3.29-3.75)	0.77 (0.64-0.93)	0.006
- Tassa de resposta tumoral (RC+RP)	8.6%	8.0%	-	0.875
- Duració de la resposta	163 dies	163 dies		

En l'anàlisi de les dades realitzat a posteriori es va observar que els pacients que desenvolupen rash cutani presenten una supervivència global significativament superior que els que no en desenvolupen (mediana de supervivència global 7.2 mesos versus 5 mesos, HR=0.61).

L'anàlisi post-hoc de les dades també va mostrar que l'augment estadísticament significatiu de la supervivència global només s'observa en pacients amb malaltia metastàsica però no en pacients amb malaltia localment avançada (taula 2).

Taula 2

Resultado	Tarceva (meses)	Placebo (meses)	Δ (meses)	CI del Δ	HR	CI del HR	Valor de P
Población con enfermedad metastásica							
Mediana de supervivencia global	5.9	5.1	0.87	-0.26-1.56	0.80	0.66-0.98	0.029
Media de supervivencia global	8.1	6.7	1.43	0.17-2.66			
Población con enfermedad localmente avanzada							
Mediana de supervivencia global	8.5	8.2	0.36	-2.43-2.96	0.93	0.65-1.35	0.713
Media de supervivencia global	10.7	10.5	0.19	-2.43-2.69			

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

-Només es disposa d'un assaig clínic fase III, però que inclou un número elevat de pacients, està ben dissenyat i on s'avalua com a variable principal la supervivència global. Tot i tractar-se d'un estudi cec, l'elevada incidència d'efectes adversos associats a erlotinib, principalment rash cutani i diarrea, pot emmascarar l'efecte cec.

- L'estudi demostra que l'addició d'erlotinib a la teràpia estàndard amb gemcitabina dóna lloc a un augment estadísticament significatiu de la supervivència global (6.37 vs 5.93 mesos). Tot i així, l'augment de la mediana de supervivència és només de 0.41 mesos, és a dir, 12 dies.

Per altra banda, el hazard ratio, que és el paràmetre més útil per avaluar la supervivència en malalties amb una progressió ràpida, té un valor de 0.82, el que indica que el grup tractat amb erlotinib i gemcitabina presenta un 18% menys de risc de mort que el grup tractat amb gemcitabina sola, o el que és el mateix, un increment del 22% en la supervivència global.

- L'anàlisi les variables secundàries, com la taxa de resposta tumoral o la duració de la resposta, no demostra una major eficàcia de la combinació erlotinib-gemcitabina versus gemcitabina sola. A més, l'assaig demostra un augment estadísticament significatiu de la supervivència lliure de progressió, però la mediana de l'augment és només de 6 dies.

-No s'observa una millora de la qualitat de vida en el grup tractat amb erlotinib, però si un deteriorament significatiu degut a l'elevada incidència de diarrea.

- L'anàlisi de la presència del receptor EGFR, imprescindible per a l'efectivitat del fàrmac en el tractament del càncer de pulmó, no s'ha correlacionat en aquest estudi amb una millor resposta al tractament.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

Les guies de pràctica clínica tant nacionals com internacionals segueixen recomanant com a tractament d'elecció del càncer de pàncrees localment avançat no resecció o metastàtic la gemcitabina iv 1000 mg/m² setmanal.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

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

El perfil d'efectes adversos d'erlotinib es caracteritza per rash cutani i diarrea. El rash apareix en un 75-85% del pacients i la diarrea en aproximadament el 50% del pacients. La majoria són de severitat lleu o moderada i, normalment, no obliguen a suspendre el tractament.

La incidència d'efectes adversos greus va ser superior en el grup tractat amb erlotinib 100mg que en el grup placebo (51% vs. 39%).

S'han observat casos poc freqüents de malaltia pulmonar intersticial (MPI) greu en pacients tractats amb erlotinib en diferents estudis. En aquest assaig, la incidència de MPI observada en el grup tractat amb erlotinib va ser del 2.5% (7/282 pacients), mentre que en el grup control va ser del 0.4% (1/280 pacients). Tres dels set pacients del grup erlotinib que van desenvolupar MPI van morir com a conseqüència d'aquesta.

En la següent taula s'exposa la incidència dels efectes adversos que van aparèixer amb més freqüència ($\geq 3\%$) en el grup tractat amb erlotinib i gemcitabina versus el grup tractat amb placebo i gemcitabina.

Resultats de seguretat							
Moore J, Goldstein D, Hamm J et al . Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group. J Clin Oncol 2007, 25(15):1960-6							
Variable de seguretat avaluada en el estudi	Erlotinib 100mg + Gemcitabina (259)			Placebo + Gemcitabina (256)			RAR (IC 95%)
	Total	Grau 3	Grau 4	Total	Grau 3	Grau 4	
Total pacients amb algun EA	99%	48%	22%	97%	48%	16%	1%
Fatiga	73%	14%	2	70%	13%	2%	3%
Rash	69%	5%	0	30%	1%	0%	39%
Diarrea	48%	5%	<1	36%	2%	0%	12%
Pèrdua de pes	39%	2%	0	29%	<1%	0%	10%
Pirèxia	36%	3%	0	30%	4%	0%	6%
Infecció	31%	3%	<1	24%	6%	<1%	6%
Estomatitis	22%	<1%	0	12%	0%	0%	10%
Depressió	19%	2%	0	14%	<1%	0%	5%
Dispèpsia	17%	<1%	0	13%	<1%	0%	4%
Tos	16%	0%	0	11%	0%	0%	5%
Mal de cap	15%	<1%	0	10%	0%	0%	5%
Neuropatia	13%	1%	<1	10%	<1%	0%	3%
Flatulència	13%	0%	0	9%	<1%	0%	4%
Rigor	12%	0%	0	9%	0%	0%	3%
Sequedat cutània	9%	0%	0	3%	0%	0%	6%
Epistàxis	7%	0%	0	<1%	0%	0%	6%
Dolor toràcic	7%	<1%	0	4%	<1%	0%	3%
Disgèusia	6%	0%	0	3%	0%	0%	3%

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions d'ús:

- Insuficiència hepàtica: Erlotinib s'elimina per metabolisme hepàtic i excreció biliar, per tant, cal administrar-lo amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica. Si apareixen reaccions adverses greus cal considerar la possibilitat de reduir la dosi o d'interrompre l'administració del fàrmac. La seguretat i l'eficàcia d'erlotinib en pacients amb insuficiència hepàtica greu no s'ha estudiat.

- Insuficiència renal: No hi ha dades de la utilització d'erlotinib en pacients amb insuficiència renal. En base a les dades farmacocinètiques no sembla necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal moderada. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència renal greu.

- Embaràs: No existeixen dades suficients sobre la utilització d'erlotinib en dones embarassades. Els estudi en animals han mostrat toxicitat reproductiva, motiu pel qual es desaconsella la seva utilització durant l'embaràs, excepte en el cas que el benefici potencial per la mare superi el risc pel fetus.

- Lactància: Es desaconsella la lactància materna mentre la mare estigui en tractament amb erlotinib, ja que no hi ha dades sobre l'excreció del fàrmac a través de la llet materna i es desconeix el risc potencial pel nen.
- Pediatria: No es recomana la seva utilització en nens i adolescents menors de 18 anys d'edat, ja que no es disposa de dades de seguretat i eficàcia.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat greu a erlotinib o a algun dels excipients.
- Els comprimits contenen lactosa, per tant, no s'han d'administrar en pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, insuficiència de la lactasa Lapp o problemes d'absorció de glucosa o galactosa.

Interaccions:

- Erlotinib és un inhibidor potent del citocrom CYP1A1, i un inhibidor moderat del CYP3A4 i CYP2C8. A més a més, inhibeix fortament la glucuronidació per UGT1A1. Per tant, cal vigilar l'administració concomitant d'erlotinib amb fàrmacs que es metabolitzin per aquests vies.
- Erlotinib és metabolitzat principalment pel citocrom hepàtic CYP3A4, per tant, cal anar en compte si s'administra concomitantment amb inhibidors del CYP3A4 (antiifúngics azols, inhibidors de la proteasa, eritromicina) o amb inductors del CYP3A4 (rifampicina, fenitoina, hipèric), ja que poden alterar la seva concentració plasmàtica.
- Erlotinib és substrat de la P-glucoproteïna, per tant, cal tenir precaució si s'administra concomitantment amb fàrmacs inhibidors de la P-glucoproteïna, com ciclosporina o verapamil.
- S'ha d'evitar la coadministració d'erlotinib amb inhibidors de la bomba de protons, ja que la solubilitat del fàrmac disminueix a pH superiors a 5. Es desconeixen els efectes de la coadministració d'erlotinib amb anti-H2 i antiàcids, però és probable que també disminueixin la seva biodisponibilitat, per tant, aquestes combinacions també s'han d'evitar. Si es considera necessari l'ús d'antiàcids, aquests s'hauran d'administrar com a mínim 4 hores abans o 2 hores després de la dosi diària d'erlotinib.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usals.

Calculats estimats per a un pacient amb una superfície corporal de 1.73 m².

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives			
	Medicament		
	Gemcitabina (Gemzar®)	Erlotinib (Tarceva®)	Erlotinib + Gemcitabina
Preu unitari (PVL+IVA)	107 € / vial 1 g	57.55 € /comp 100 mg	
Posologia	1000 mg/m ² /setm iv durant 7 setmanes seguit d'una setmana de descans; després dies 1, 8 i 15 cada 4 setmanes.	100 mg/dia	
Cost tractament /inici 8 setm	1.498 €	3.223 €	4.721 €
Cost tractament /cicle 4 setm	642 €	1.611 €	2.253 €
Cost global *** o cost global tractament/24 setm	4.066 €	9.667 €	13.733 €
Cost incremental (diferencial)		9.667 €	

6.3. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals.

Estimació del número de pacients/any candidats al tractament en el hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals			
Nº anual de pacients	Cost incremental por pacient	Impacte econòmic anual	Unitats de eficàcia anuals
5	9.667 €	48.335 €	60 dies de supervivència (mediana)

Suposem una supervivència de 24 setmanes, i un benefici de 12 dies de supervivència per pacient tractat.

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

El tractament amb erlotinib més gemcitabina ha demostrat augmentar significativament la supervivència en front al tractament estàndard amb gemcitabina en monoteràpia, en pacients amb càncer de pàncrees metastàtic. Tot i així, la significació clínica d'aquesta diferència és molt limitada, ja que l'augment de la supervivència mediana és només de 12 dies, i l'impacte econòmic per l'hospital és elevat.

Per altra banda, l'anàlisi de la qualitat de vida no mostra cap millora en el grup tractat amb erlotinib, però sí un deteriorament significatiu degut a l'elevada incidència de diarrea. A més a més, l'anàlisi de les variables secundàries, com la taxa de resposta tumoral o la duració de la resposta, no demostra una major eficàcia de la combinació erlotinib-gemcitabina.

Cal destacar que en l'anàlisi de subgrups realitzat a posteriori només s'observa un augment estadísticament significatiu de la supervivència en pacients amb malaltia metastàsica, per tant, és aquest grup de pacients el que es podria beneficiar de l'addició d'erlotinib a la teràpia estàndard.

Amb les dades disponibles, creiem convenient incloure la capecitabina a la guia farmacològica de l'hospital per al tractament dels pacients amb càncer de pàncrees avançat o metastàtic (veure informe 15/08). Pel que fa a erlotinib, la seva inclusió en guia queda pendent de l'elaboració d'un protocol per part del servei d'oncologia on s'indiqui en quines condicions s'utilitzarà i on queda posicionat l'erlotinib respecte a la capecitabina.

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Informe EPAR TARCEVA[®]. Consultat a www.emea.com (maig 2008)
2. Ficha técnica de TARCEVA[®]. Consultat a www.emea.com (maig 2008)
3. Moore J, Goldstein D, Hamm J et al . Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group. J Clin Oncol 2007, 25(15):1960-6
4. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: A randomized, phase III trial of the Swiss group for clinical cancer research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2007; 25:2212-17.