

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (19/ 01/ 2009)

HYCAMTIN® ORAL

Datos del solicitante

Dr. XXX de la Sección de Oncología Médica solicita la inclusión de Topotecan oral (Hycamtin®) para la indicación en monoterapia del cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) recidivante para los que no se considera apropiado el retratamiento con el esquema de primera línea.

Datos del medicamento

DCI: Topotecan Clorhidrato

Grupo terapéutico: L01XX:Otros Citostáticos.

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	F Farmacéutica y Dosis	Nombre comercial	Laboratorio	PVL + IVA/UNIDAD €
660762	Cápsulas duras 0,25mg	HYCAMTIN®	Glaxo Smith Kline	10,17 €
660763	Cápsulas duras 1mg	HYCAMTIN®	Glaxo Smith Kline	40,69 €

Introducción

En general, el cáncer de pulmón se puede dividir en dos grandes grupos por sus características histológicas, curso clínico y tipo de tratamiento:

El carcinoma de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPCP), que representa aproximadamente el 20% de los casos y el carcinoma de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (NCPCP).

En cuanto al **carcinoma de células pequeñas o microcítico (CPCP)**, indicación para la que se solicita el fármaco, puede presentarse en forma de : *Enfermedad limitada a tórax (ELT)*, confinado en hemitórax, mediastino, o fosa supraclavicular homolateral ó *Enfermedad Extendida (EE)*, afectación más allá de los límites del estadio localizado o limitado..El diagnóstico precoz del CPCP no es común, y entre el 60 y el 70 % de los pacientes presenta EE en el momento del diagnóstico, con metástasis que afectan a una o más zonas como el cerebro, el hígado, los huesos o la médula ósea

La quimioterapia es esencial en el tratamiento de todos los pacientes con CPCP. Para los pacientes con ELT y buen performance status (PS) **el tratamiento** recomendado consiste en **quimioterapia usada concomitantemente con la radioterapia**. La radioterapia torácica mejora la supervivencia en pacientes con ELT y debe comenzarse de forma precoz. En cuanto a la quimioterapia, **la combinación recomendada en 1ª línea es el régimen basado en Etopósido y Cisplatino (EP)** por un total de 4-6 ciclos. Este mismo esquema terapéutico se considera también aceptado para la Enfermedad Extendida. El **Topotecan**, se usa como parte de esquemas de segunda línea, cuando no puede administrarse el tratamiento de 1ª línea.

Acción farmacológica:

Antitumoral, derivado de camptotecina, alcaloide presente en un árbol de origen chino (Camptotheca acuminata), Actúan inhibiendo de forma selectiva la topoisomerasa I, el enzima intranuclear implicado en el desenrollamiento de las hebras de ADN, proceso previo a la replicación y transcripción del ADN. El enzima actúa uniéndose a regiones específicas de la cadena de ADN, rompiendo una de las hebras del ADN. Posteriormente, el enzima vuelve a soldar la cadena tras haberla desenrollado

Indicaciones clínicas:

La **forma IV** está aprobada para: Cáncer de ovario metastático, tras fracaso de terapia de 1ª línea o posteriores, CANCER DE PULMON de célula pequeña (CPCP) recidivante para los que no se considera apropiado el re-tratamiento con el esquema de 1ª línea y con cisplatino en el Cáncer de Cervix para recaídas tras radioterapia y en pacientes con enfermedad en estadio IV B.

La **forma oral**, que es la forma cuya inclusión se solicita, esta indicada sólo en monoterapia del CÁNCER DE PULMÓN de célula pequeña (CPCP) recidivante para los que no se considera apropiado el retratamiento con el esquema de primera línea.

La autorización de comercialización se aprobó por la FDA el 12/10/2007.y por la EMEA el 21/05/2008

Posología:

La dosis inicial es de 2,3 mg/m² de superficie corporal día, administrados durante 5 días consecutivos cada 3 semanas

Antes de la administración del primer ciclo, las pacientes deben presentar un recuento basal de neutrófilos $> \acute{o} = 1,5 \times 10^9/l$ y un recuento de plaquetas $> \acute{o} = 100 \times 10^9/L$ y un nivel de Hg. $> \acute{o} = 9 g/l$

No es necesaria premedicación rutinaria para los acontecimientos adversos no hematológicos.

Ciclos posteriores: No debe administrarse de nuevo a menos que el recuento de neutrófilos sea $> \acute{o} =$

$1 \times 10^9/l$, el recuento de plaquetas $> \acute{o} = 100 \times 10^9$ y el nivel de hemoglobina nivel de Hg. $> \acute{o} = 9 g/l$ (después de transfusión si fuese necesario).

En pacientes con neutropenia marcada ($< 500/mm^3$) o trombocitopenia marcada ($< 25.000/mm^3$), puede emplearse filgrastim o lenograstim, o bien dosis reducidas de topotecán: en 0,4mg/m²/día, hasta 1,9mg/m²(hasta 1.5mg/m² si fuese necesario

No se han establecido recomendaciones de dosis de Topotecan oral en pacientes con I.Renal (ClCr $< 60ml/mín.$), I. Hepática, ni en población pediátrica, por no existir datos suficientes.

En pacientes mayores de 65 años, existe un aumento en la incidencia de diarrea asociada a la administración del medicamento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los derivados de la camptotecina.- Neutropenia intensa ($< 1500/mm^3$) y/o TROMBOPENIA ($< 100.000/mm^3$).

Farmacocinética:

La farmacocinética se ha evaluado en pacientes con cáncer, tras la administración oral de dosis de 1,2 a 3,1 mg/m²/día y 4 mg/m²/día, administrados diariamente durante 5 días.

La biodisponibilidad es aproximadamente del 40%. El pico de las concentraciones plasmáticas aparece a las 2,0 y 1,5 h, respectivamente y disminuye bioexponencialmente con una semivida terminal media de 3,0 a 6,0h.

La exposición total AUC aumenta proporcionalmente con la dosis. Tras la Adm. de dosis diarias repetidas no se produce acumulación en el organismo .

La unión a PP es muy baja .

Topotecan es eliminado por hidrólisis plasmática , por vía renal principalmente y una pequeña parte ,es metabolizada al metabolito N-desmetilado , detectado en plasma, orina. y heces

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Debe controlarse de forma regular el recuento sanguíneo completo, incluyendo plaquetas ya que la toxicidad hematológica está relacionada con la dosis.

Topotecan puede causar mielosupresión grave al igual que otros medicamentos citotóxicos.

La neutropenia inducida por topotecan puede ocasionar colitis neutropénica. En los ensayos clínicos con topotecan se han notificado casos de muerte debidos a colitis neutropénica.

Topotecan se ha asociado con notificaciones de casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos de los cuales han sido mortales. Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para controlar los síntomas pulmonares, indicativos de enfermedad pulmonar intersticial.

Topotecan y topotecan en combinación con cisplatino se asocian frecuentemente con trombocitopenia clínicamente relevante. Esto debe tenerse en cuenta, p.ej. en el caso de pacientes con riesgo aumentado de sangrado de tumores.

La diarrea inducida por el tratamiento del cáncer (DITC) está asociada con una morbilidad significativa y puede poner en riesgo la vida del paciente. Si ocurre diarrea durante el tratamiento con topotecan oral, se aconseja a los médicos tratar la diarrea de manera agresiva.

Interacción con otros medicamentos y otras interacciones:

Topotecan es sustrato de ABCB1 (glicoproteína P) y ABCG2 (BCRP). Los inhibidores de estas enzimas administrados junto a topotecan aumentan la exposición a topotecan, es el caso de la ciclosporina A (inhibidor de ABCB1, ABCC1 [MRP-1] y CYP3A4) que aumenta el AUC de topotecan hasta aproximadamente 2-2,5 veces respecto al control.

En combinación con otros quimioterápicos, se puede requerir una reducción en la dosis de cada medicamento para mejorar la tolerancia. En combinación con compuestos de platino, existe una interacción distinta en función de la secuencia en la que se administre el compuesto de platino, dependiendo de si se administra el día 1 ó el día 5 del esquema de dosificación.

Embarazo y Lactancia:

Se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos efectivos cuando alguno de los miembros de la pareja esté siendo tratado con topotecan.

Topotecan está contraindicado durante la lactancia.

En estudios de toxicidad reproductiva en ratas, no se han observado efectos sobre la fertilidad de machos ni de hembras. Sin embargo, al tratarse de un medicamento genotóxico, no se puede excluir de tener efectos sobre la fertilidad, incluyendo la fertilidad masculina.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, por clasificación de órganos y frecuencia absoluta.

En el apartado de evaluación de seguridad se hace una descripción detallada de los porcentajes (tabla 5).

Alérgicas/Dermatológicas: muy frecuentemente: alopecia. Frecuentemente: erupciones exantemáticas.

Respiratorias: raras: enfermedad pulmonar intersticial.

Digestivas: muy frecuentemente: diarrea, náuseas, vómitos. Frecuentemente: estreñimiento, esofagitis, estomatitis y dolor abdominal (Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, como complicación de la neutropenia inducida por topotecan).

Genitourinarias: frecuentemente: hematuria.

Neurológicas: frecuentemente: astenia. Ocasionalmente: cefalea.

Sistema inmunológico: frecuente: reacciones de hipersensibilidad; raras: reacción de anafiláctica, angiodema y urticaria.

Hematológicas: muy frecuentemente: neutropenia y neutropenia febril, ocasionalmente trombocitopenia, anemia y leucopenia.

Frecuentes: pancitopenia.

ENSAYOS CLÍNICOS DISPONIBLES PARA LA INDICACIÓN CLÍNICA EVALUADA.

La aprobación de la indicación se basa principalmente en 3 estudios comparativos:

- Un estudio fase III (1), donde se compara Topotecan oral + Mejor tratamiento de soporte (MTS) con el mejor tratamiento de soporte (MTS) sólo (O'Brien ME et al).
- Dos estudios, fase II (2) y fase III (3) , (Joachim von Pawel et al.) y (J Eckardt et al.) respectivamente, donde se compara Topotecan oral en monoterapia con Topotecan intravenoso en monoterapia.

En los tres estudios la población a estudio, se trata de pacientes con CPCP que habían recaído tras el tratamiento de primera línea(recaída definida como ≥ 90 días tras la quimioterapia) y aquellos en los que no se consideró apropiado el retratamiento con quimioterapia intravenosa.

El primer estudio (1), se trata del estudio pivotal. Es un estudio multicéntrico, aleatorio donde se evaluaron N=141 pacientes. Fueron asignados aleatoriamente para recibir sólo el Mejor tratamiento de soporte (MTS) (n = 70), o tratamiento con Topotecan oral (2,3 mg/m² /día durante 5 días consecutivos, cada 21 días) + el Mejor tratamiento de soporte (MTS) (N =71).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las variables de eficacia a estudio:

RESULTADOS		
Variable principales evaluadas en el estudio	TOPOTECAN oral +(MTS) N =70	MTS N (71)
Hazard ratio (mejora en supervivencia) (IC 95%)	0,64 (0,45-0,9)	
Mediana de supervivencia (semanas) (IC 95%)	25,9 (18,3;31,6)	13,9 (11,1;18,6)

Tabla 1

Se observa, como en el grupo que recibió Topotecan oral + (MTS) se produjo una mejoría en la supervivencia de los pacientes (p = 0.0104, HR = 0,64), así como una notable diferencia en la mediana de supervivencia, 25,9 semanas en comparación con 13,9 semanas (del grupo que solo recibió tratamiento de soporte), lo que indica una reducción de 36% en el riesgo de muerte para los pacientes que recibieron Topotecan + el Mejor tratamiento de soporte (MTS), en comparación con aquellos que recibieron solo el mejor tratamiento de soporte (MTS).

Respecto a la seguridad, los efectos adversos observados de Grado 3/4 más observados, en el grupo de topotecan oral, se detallan posteriormente (tabla 5) y fueron: neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, diarrea, vómitos, fatiga, y alopecia.

En los otros dos ensayos, en fase II y en fase III, se compara Topotecan oral frente a Topotecan (IV). En ambos se randomizan los pacientes a recibir como tratamiento de segunda línea ,Topotecan oral a dosis de 2,3 mg/m² /día durante 5 días consecutivos, cada 21 días y Topotecan IV ,1.5 mg/m²/ día 5 días cada 21 días.

Los variables a estudio de ambos ensayos, tanto de eficacia como de seguridad se muestran en las tablas siguientes:

Fase II N=106		
<u>VARIABLES DE EFICACIA</u>	Topotecan oral N=52	Topotecan iv N=52
Mediana de supervivencia (semanas) (95% IC)	32,3 (26,3;40,9)	25,1 (21,1;33,0)
Tasa respuestas % (95% IC)	23,1 (11,6;34,5)	14,8 (5,3;24,3)
Diferencia en la tasa de supervivencia (95% IC)	8,3 (-6,6;23,1)	
Mediana de tiempo hasta progresión (semanas) (95% IC)	14,9 (8,3;21,3)	13,1 (11,6;18,3)
Hazard ratio (95% IC)	0,9 (0,6;1,35)	
<u>VARIABLE DE SEGURIDAD</u>		
Neutropenia Grado 4%	35,3	67,3

<u>VARIABLES DE EFICACIA</u>	Fase III N=304	
	Topotecan Oral N=153	Topotecan IV N=151
Mediana de supervivencia (semanas) (95%IC)	33,0 (, 29,1; 42,4)	35,0 (, 31,0 ; 37,1)
Tasa de respuesta % (95% IC)	18,3 (12,2;24,4)	21,9 (15,3;28,5)
Diferencia en la tasa de supervivencia (95% IC)	-3,6 (-12,6;5,5)	
Mediana de tiempo hasta progresión (semanas) (95% IC)	11,9 (9,7;14,1)	14,6 (13,3;18,9)
Hazard ratio (95% IC)	1,21 (-12,6;5,5)	
<u>VARIABLES DE SEGURIDAD</u>		
<u>Hematológicas</u>		
Neutropenia Grado 4%	47	64
Trombocitopenia%	29	18
Anemia grado 3/4%	23	31
<u>No hematológicas</u>		
Náuseas %	43	42
Alopecia %	26	30
Fatiga %	31	36
Diarrea %	36	20

Tablas 2 y 3

Si nos fijamos en la mediana de supervivencia (considerada variable principal de eficacia), observamos que en el E. fase II, es superior con Topotecan oral (32,3 s vs 25,1s), mientras que en el fase III existe una pequeña diferencia a favor del Topotecan IV (33,0 s vs a 35,0s).

El resto de variables son muy similares entre sí, aunque se observa en el E. fase II que la diferencia es a favor del Topotecan oral mientras que en el fase III es a favor del Topotecan IV.

En cuanto a las variables de seguridad, en ambos ensayos, la neutropenia grado 4 es considerablemente menor con Topotecan oral que con la forma IV. En el resto de efectos adversos (detallados en la tabla del E. Fase III) se observan porcentajes similares, algo menores en el grupo de Topotecan oral.

Los autores concluyen similar actividad entre los dos tratamientos y posiblemente menor incidencia de neutropenia severa con la forma oral.

OTROS ENSAYOS CLINICOS:

Se ha evaluado el Hycamtin® oral en ensayos para otras indicaciones, además de la aprobada en ficha técnica. Estos estudios se basan en la existencia de otros, donde el Topotecan IV ha demostrado ya eficacia.

Así, se ha ensayado: en esquemas de primera línea, para CPCP y NCPCP, y en segunda línea para NCPCP.

A continuación se enumeran algunos de estos ensayos:

Topotecan oral en primera línea de cáncer de pulmón microcítico (CPCP) estado extendido.

Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al. "Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral Topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer". J Clin Oncol 2006;24:2044–2051

Estudio fase III, abierto, multicéntrico y randomizado que incluye 784 pacientes con CPCP EE (forma extendida de la enfermedad), sin quimioterapia previa (naive), donde se comparaba la administración de Hycamtin® oral combinado con Cisplatino (TC) frente al esquema de primera línea, Etoposido + Cisplatino (PE)

<u>VARIABLES DE EFICACIA</u>	Hycamtin® oral 1.7 mg/m2/día, días 1-5 + 60 mg/m2 Cisplatino día 1 (TC) N=389	Etoposide IV 100 mg/m2/d días 1-3 + 80 mg/m2 Cisplatino día 1 (PE) N=395
Mediana de supervivencia (semanas)	39,3	40,3
Tasa de supervivencia a 1 año %	31.4	
Tasa respuesta %	63	69
Mediana de t ^o hasta progresión (semanas)	24.1	25.1
N ^o respuestas (completas + parciales)	25+220	21+251
<u>VARIABLES DE SEGURIDAD</u>		
Neutropenia grado3/4	84	59
Diarrea %	33	18
Alopecia %	24	40

Tabla 4

El número medio de ciclos para TC fue 5 (rango 1-9) y seis para PE (rango:1-8). La dosis inicial de Hycamtin en TC, fue de 2.0 mg/m2/día, se redujo a 1.7 mg/m2/día por la excesiva neutropenia, diarrea, e inflamación del ciego derivada de la neutropenia.

La mayoría de los pacientes con PE experimentaron más neutropenia grado 4 y vómitos de grado3/4 y Tiflitis mientras que en TC se experimentó mas trombocitopenia grado 4 y anemia y diarrea grado 3/4 .

Los autores concluyen que la combinación **Hycamtin® oral/cisplatino** muestra actividad clínica y tolerancia similar a etoposido/cisplatino IV como primera línea de tratamiento en la forma extendida del CPCP.

Topotecan oral en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico avanzado (NCPCP):

White SC, Cheeseman S, Thatcher N et al. "Phase II study of oral topotecan in advanced non-small cell lung cancer". Clin Cancer Res. 2000;6:868–873

Ensayo fase II, donde se administra Topotecan oral en monoterapia a pacientes con NCPCP no tratados previamente. Se evaluaron 30 pacientes con estadio III o IV inoperable y valores de PS (Performance Status) de 0 (7%), 1 (70%), o 2 (23%), la dosis de Topotecan oral fue escalonada empezando con 2.3 mg/m2/día hasta 3.1 mg/m2/día, durante 5 días cada 21d, hasta 6 ciclos. No se observó respuesta, sin embargo, 43% de los pacientes alcanzaron enfermedad estable, la mediana de supervivencia fue de 39, 9 semanas, la tasa de supervivencia a 1año fue de 33% y la mediana de tiempo hasta progresión fue de 12,3 semanas. La toxicidad hematológica grado 3 /4 fue:neutropenia (40%), anemia (17%), y trombocitopenia (7%).Los síntomas relacionados con la enfermedad fueron observados en algunos pacientes e incluían disnea, (17%), tos (31%), dolor en tórax (20%), y hemoptisis.

Eckardt JR. "Feasibility of oral Topotecan plus intravenous paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer". Oncology 2001;61(suppl 1):30–34.

Ensayo fase I y II ,en pacientes no tratados previamente, con NCPCP avanzado, donde se evaluó la terapia combinada Topotecan oral y Paclitaxel IV. Los resultados del fase I determinaron que la dosis máxima tolerada de topotecan fue de 1.25 mg/m2 /día por 5 días cada 21d, cuando se administraba en combinación con paclitaxel (175 mg/m2) el día 1 del ciclo. Un total de 41 pacientes (6 de fase I y 35 de fase II) recibieron Topotecan a la dosis máxima tolerada. La neutropenia de grado 3 o 4 y la anemia ocurrieron en el 68% y 18% de los pacientes respectivamente. Los datos

iniciales de la respuesta para 33 pacientes fueron publicados: un 12% con tasas de respuesta parcial y un 27% con enfermedad estable.

Topotecan Oral en segunda línea para NCPCP avanzado:

Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M et al. « Phase III study comparing oral Topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer”. J Clin Oncol 2006;24:2800–2807.

Los pacientes fueron randomizados a recibir Topotecan oral (2.3 mg/m² /día) durante 5 días(n = 414) o régimen de docetaxel IV. (75 mg/m²) el día 1 (n = 415) cada 21d. La tasa de supervivencia a 1 año para el topotecan oral vs docetaxel fue de (25.1% vs 28.7) para los primeros resultados. La supervivencia global fue a favor de docetaxel (log-rank p = .06). El hazard ratio no ajustado fue de 1.16 (95% CI, 0.99–1.36), indicando que existe un 16% más riesgo de muerte en el brazo de topotecan. Para Topotecan oral versus docetaxel respectivamente, la mediana de supervivencia fue de (27.9 s vs 30.7 s), la tasa de supervivencia a un año fue de (25.1% vs 28.7%), y el tiempo medio hasta progresión fue de (11.3 s. vs 13.1 s). La tasa de respuesta fue del 5% en ambos brazos.

Basados en la tasa de supervivencia a 1año, no se encuentra inferioridad respecto a docetaxel y en cuanto a la calidad de vida, favorable a docetaxel, la magnitud de la diferencia es muy pequeña, no siendo clínicamente significativa. En cuanto a la toxicidad, la neutropenia grado 3 o 4 ocurrió más frecuentemente con docetaxel (60% vs 50%), mientras que la anemia y la trombocitopenia lo hicieron con Topotecan oral (26% vs 10%y 26% vs 7%, respectivamente).

Así los autores de este ensayo concluyen que Topotecan no es inferior a docetaxel IV en el tratamiento de pacientes con recaídas en NCPCP

EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

Los datos de seguridad corresponden a cuatro estudios, todos ellos mencionados anteriormente. Tres corresponden a pacientes con recaída de CPCP (N=275 pacientes) y uno de ellos a recaída de NCPCP (N=407 pacientes) La población total la constituyen 682 pacientes que recibieron al menos una dosis de Hycamtin.

El perfil de seguridad fue similar en los cuatro estudios .

Los porcentajes se muestran en la siguiente tabla, se presentan desglosados en el ensayo pivotal por una parte y el conjunto de los cuatro ensayo(incluyendo el pivotal) por otra.

Tabla 5

REACCIONES ADVERSAS	HYCANTIN®ORAL + MTS N=70			HYCANTIN® ORAL Poblacion a estudio N=682		
	Todos grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos grados %	Grado 3 %	Grado4 %
HEMATOLOGICAS						
Anemia	94	15	10	98	18	7
Leucopenia	90	25	16	86	29	15
Neutropenia.	91	28	33	83	24	32
Trombocitopenia	81	30	7	81	29	6
NO HEMATOLOGICAS						
Nauseas	27	1	0	33	3	0
Diarrea	14	4	1	22	4	0.4
Vomitos	19	1	0	21	3	0.4
Alopecia	10	0	0	20	0,1	0
Fatiga	11	0	0	19	4	0.1
Anorexia	7	0	0	14	2	0
Astenia	3	0	0	5	2	0
Pirexia	7	1	0	7	1	1

Hematológicas:

Neutropenia: Se ha observado neutropenia grave (Grado 4= recuento de neutrófilos < 0,5 x 10⁹/l) en el 32 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neutropenia grave fue de 12 días y la mediana de su duración fue de 7 días

Trombocitopenia grave (Grado 4 =recuento de plaquetas inferior a 10 x 10⁹/l), ocurrió en el 6 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la trombocitopenia grave fue de 15 días, con una mediana de duración de 2,5 días.

Anemia: Anemia de moderada a grave (Grados 3 y 4 = Hb < 8,0 g/dl), ocurrió en el 25% de los pacientes.La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la anemia fue de 12 días, con una mediana de duración de 7 días.

No hematológicas

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentemente observadas fueron náuseas (37 %), diarrea (29 %), fatiga (26 %), vómitos (24%), alopecia (21%) y anorexia (18%).. Para los casos graves (CTC grado 3/4) comunicados como relacionados/posiblemente relacionados con la administración de topotecan, la incidencia fue diarrea 5% (ver sección 4.4), fatiga 4%, vómitos 3%, náusea 3% y anorexia 2%..

Evaluación económica

El tratamiento utilizado hasta el momento en nuestro hospital para la indicación solicitada es el Topotecan IV.

La tabla adjunta muestra el coste/ciclo para un paciente de 75 Kg o una Superficie Corporal de 1,75m² de las dos presentaciones de topotecan, oral e IV (no se tienen en cuenta los costes de elaboración de la forma IV.)

Nombre comercial	Presentación	Coste /unidad PVL+IVA	Dosis y pauta habitual	Coste/ ciclo (para un paciente de 1,75m ² S.C)
HYCAMTIN® oral	0,25mg/E10 cápsulas	10,17€	2,3mg/m ² /día los días 1-5 c/21d	20,12mg = 823,97€
HYCAMTIN® oral	1mg/E10 cápsulas	40,69€		
HYCAMTIN® IV	4mg/vial 5ml I	1.199,94	1,5mg/m ² /día los días 1-5 c/21d	13,12mg = 5999,7

El Coste/Ciclo del Topotecan Oral es aproximadamente 7 veces menor que el coste de la forma IV

Se estima un total de 5-6 pacientes al año, esto supondría un coste total, para la superficie corporal calculada entre 4120 y 4944€

Conclusiones

La existencia de ensayos para la indicación solicitada es escasa: el ensayo pivotal y 2 ensayos comparativos de topotecan oral vs topotecan IV.

Eficacia: Respecto a los resultados del ensayo pivotal (comparativo frente a MTS), topotecan oral muestra mayor supervivencia, mayor control de síntomas y menor deterioro en la calidad de vida. Respecto a los ensayos comparativos con topotecan IV, los resultados muestran actividad, algo superior en topotecan IV, aunque muy similar entre los dos tratamientos.

Seguridad: El efecto adverso grave más común es la neutropenia. Parece que la vía intravenosa tiene un mayor número de neutropenia y de anemia grado 3/4 en datos de porcentaje, mientras que en la vía oral la trombocitopenia es más frecuente. Respecto a la toxicidad no hematológica, los porcentajes son muy parecidos en ambos tratamientos, con mayores náuseas y diarrea con topotecan oral y mayor alopecia y fatiga con topotecan IV.

Coste: La forma oral resultaría mucho más económica que la forma IV, tanto por el coste de adquisición del medicamento, como por el ahorro que supone la administración oral frente a los gastos hospitalarios que conlleva la administración IV .

Demostrada su eficacia y la buena tolerancia en general y con la ventaja que presenta respecto a comodidad en la administración, podemos concluir que la forma oral es una buena alternativa a la IV en los casos en que ésta última no sea adecuada, en el CPCP recidivante.

Bibliografía

- Base de datos del medicamento. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos.2008.
- Ficha Técnica Hycamtin®.
- Informe público europeo de evaluación (EPAR) Hycamtin®.
- O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. *Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral Topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(34):5441-5447.*
- Joachim von Pawel, Ulrich Gatzemeier, Jean-Louis Pujol, Lionel Moreau, S. Bildat, Malcolm Ranson, Gary Richardson, Claus Steppert, Alain Rivière, Ina Camlett, Stephen Lane, Graham Ross *Phase II Comparator Study of Oral Versus Intravenous Topotecan in Patients With Chemosensitive Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 2001;6 (19):1743-1749*
- O'Brien M, Eckardt J, Ramlau R. Recent advances with Topotecan in the treatment of lung cancer. *Oncologist. 2007;12(10):1194-1204.*
- Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al. "Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral Topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer". *J Clin Oncol 2006;24:2044–2051*"
- White SC, Cheeseman S, Thatcher N et al. "Phase II study of oral Topotecan in advanced non-small cell lung cancer" *Clin Cancer Res. 2000;6:868–873*
- Eckardt JR. "Feasibility of oral Topotecan plus intravenous paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer." *Oncology 2001;61(suppl 1):30–34*
- Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M et al. Phase III study comparing oral Topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol 2006;24:2800–2807*
- Mary O'Briena, John Eckardt, Rodryg Ramlau; "Recent Advances with Topotecan in the Treatment of Lung Cancer" *The Oncologist 10/(12):1194-1204,*

- Richard J. Gralla *"Quality-of-Life Considerations in Patients with Advanced Lung Cancer: Effect of Topotecan on Symptom Palliation and Quality of Life"* *New York Lung Cancer*
- Joan H. Schiller *"Current Standards of Care in Small-Cell and Non-Small-Cell Lung Cancer"*. *Oncology* 2001;61:3-13
- Janessa Laskin, Alan Sandler, David H. Johnson *"An Advance in Small-Cell Lung Cancer Treatment—More or Less."* *Journal of the National Cancer Institute* 2003 95(15):1099-1101