
Efectividad y seguridad de epirubicina para el tratamiento de cáncer gástrico resecable

Noviembre de 2013

Reporte No 24.

Tabla de contenido

Grupo desarrollador	3
Fuentes de financiación	3
1. Antecedentes	4
1.1 Descripción de la condición de salud de interés.....	4
1.2 Descripción de la tecnología	4
2. Evaluación de efectividad y seguridad	8
2.1 Pregunta de evaluación.....	8
2.2 Metodología	9
3. Resultados.....	9
4. Conclusiones	10
Referencias bibliográficas	11
ANEXOS.....	13
Anexo 1 Registros Sanitarios Vigentes para Epirubicina	13

Grupo desarrollador

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).
Laura Catalina Prieto P (LP).
Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV)

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social.

Conflicto de intereses: se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de evaluación de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

1. Antecedentes

1.1 Descripción de la condición de salud de interés

El cáncer gástrico es el cuarto cáncer más común en el mundo, y es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Su incidencia varía en forma importante de un país a otro. Colombia se encuentra entre los países con las tasas más altas, con aproximadamente 7.700 nuevos casos diagnosticados en el 2007, y representa la primera causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos. (1). Según estadísticas de GLOBOCAN 2008, se estima una tasa de incidencia anual de 17.4/100.000 personas (2). Entre 90% y 95% de los tumores malignos del estómago son adenocarcinomas, y los grupos de edad más afectados son los de la séptima y la octava décadas de la vida (promedio de 65 años), pero si se considera sólo en pacientes con diagnóstico en etapa precoz (cáncer incipiente), la edad promedio desciende a 40-45 años (3). En Colombia, en más de la mitad de los pacientes con cáncer gástrico, el diagnóstico se hace en los estadios avanzados de la enfermedad, cuando las células malignas han invadido la capa muscular, lo cual conlleva una tasa de supervivencia a los cinco años inferior a 20%. (4).

La tasa de mortalidad por cáncer gástrico ha disminuido en la mayoría de los países del mundo; sin embargo, la mortalidad global por cáncer gástrico en Colombia muestra un ligero pero sostenido incremento. Según estadísticas de GLOBOCAN 2008, se estima una tasa de mortalidad de 13.3/100.000 muertes. A su vez, en Colombia existen diferencias en cuanto a mortalidad según la región. Las regiones de alta mortalidad son los departamentos de Nariño, Boyacá, Cundinamarca, Tolima, Bogotá y Santander (5).

1.2 Descripción de la tecnología

1.2.1 Descripción de la tecnología: La epirubicina es un medicamento citostático empleado en diferentes regímenes de quimioterapia en cáncer de seno, estómago y vejiga, además de linfomas y leucemias. En el caso de cáncer gástrico resecable, se emplea antes o después de la cirugía basado en "Cunningham/Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC)", junto con cisplatino y 5FU (ECF). En el caso de cáncer gástrico avanzado se considera como una opción aceptable en el régimen ECF (6), (7).

1.2.2 Código ATC: La epirubicina es un antineoplásico del grupo de los antibióticos antraciclina. A continuación se realiza la descripción del grupo (8), (9), (10):

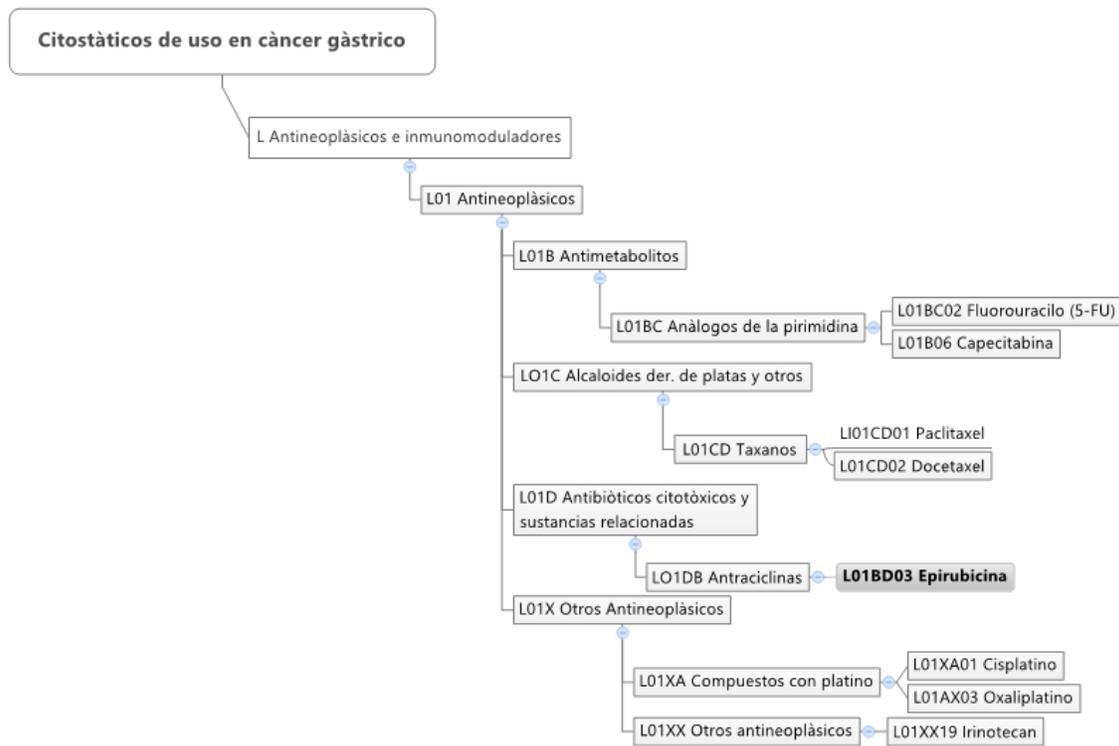


Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system)

1.2.3 Registro INVIMA: Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontraron 13 registros sanitarios: 5 vigentes, 2 cancelados y 6 vencidos. Están indicados en leucemias, linfomas, sarcomas de partes blandas, carcinoma gástrico, hígado, páncreas, recto, cérvix, pulmón y ovario. La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo # 1 (9).

1.2.4 Información general del principio activo: la epirubicina se emplea en el tratamiento de diversas condiciones neoplásicas, incluyendo: Carcinoma de mama y Carcinoma gástrico. Se administra intravenosamente en el tratamiento de: carcinoma de las células papilares de transición de la vejiga, carcinoma in situ de la vejiga, profilaxis de las recurrencias de carcinoma vesical superficial después de la resección transuretral (11),(12).

Contraindicaciones: la epirubicina está contraindicada en pacientes que han demostrado hipersensibilidad al principio activo a cualquiera de los excipientes, o a otras antraciclinas o antracenediones, en lactancia, pacientes con mielosupresión persistente, pacientes con mielosupresión marcada inducida por el tratamiento previo con otros agentes antineoplásicos o radioterapia al área pericárdica del mediastino y/o que están bajo tratamiento médico, con productos potencialmente cardiotoxicos, pacientes tratados con la dosis máxima acumulativa de epirubicina y/o otras antraciclinas (como doxorubicina o daunorubicina) y antracenediones, pacientes con historia actual o previa de deterioro cardiaco o infarto de miocardio, pacientes con infecciones sistémicas agudas, insuficiencia hepática grave, arritmias graves, angina de pecho inestable, miocardiopatía.

En el caso de administración intravesical, epirubicina está contraindicada en: infecciones del tracto urinario, tumores invasivos que penetran la vejiga, problemas de cateterización, inflamación de la vejiga, hematuria.

Dosificación en cáncer gástrico: cuando se emplea epirubicina como agente único, la dosis recomendada en adultos es 60-90 mg/m² de superficie corporal. Epirubicina deberá inyectarse por vía intravenosa durante 3-5 minutos. Deberá repetirse la dosis cada 21 días, dependiendo del estado hematológico y la función de la médula ósea del paciente.

El protocolo ECF debe ser administrado cada 21 días, generalmente 3 ciclos antes de la cirugía y 3 ciclos después de ella, contempla los siguientes medicamentos:

Régimen de quimioterapia ECF

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Día de administración
Epirubicina	50mg/m ²	IV	Día 1
Cisplatino	60mg/m ²	IV	Día 1
Fluorouracilo	200mg/m ² /día	IV en infusión continua por 24horas	Por 21 días empezando el día 1

Advertencias: los pacientes deben recuperarse de las toxicidades agudas (como estomatitis, mucositis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) de un tratamiento citotóxico previo antes de iniciar un nuevo ciclo de quimioterapia con epirubicina.

La cardiotoxicidad es uno de los riesgos del tratamiento con antraciclinas, debe evaluarse la función cardíaca antes de que los pacientes se sometan a tratamiento, y debe monitorizarse durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de incurrir en insuficiencia cardíaca grave. El riesgo puede reducirse a través de monitorización habitual de la FEVI durante el tratamiento con suspensión inmediata de la epirubicina a los primeros signos de alteración de la función cardíaca.

Puede producir mielosupresión. Deben evaluarse los perfiles hematológicos antes y durante de cada ciclo de tratamiento con epirubicina, incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos (RDL). La manifestación predominante de toxicidad hematológica por epirubicina es leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible y dependiente de la dosis y es la toxicidad aguda más frecuente limitante de la dosis de este medicamento.

Se ha notificado leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo la epirubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando dichos medicamentos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, en combinación con radioterapia, en pacientes tratados previamente de forma intensiva con citotóxicos, o cuando se ha aumentado la dosis de antraciclinas.

La epirubicina es emetógena. Generalmente, después de la administración del medicamento aparece mucositis/estomatitis, y en casos graves, puede progresar en pocos días a ulceraciones mucosas. La mayoría de los pacientes se recupera de este efecto adverso en la tercera semana de tratamiento.

Es necesario evaluar los niveles de bilirrubina sérica total y AST antes del tratamiento y durante el mismo. Si se presentan alteraciones de la función hepática, se recomienda una reducción de dosis. En el caso de pacientes con creatinina sérica >5mg/dl se debe hacer ajuste de dosis.

Al igual que otros citotóxicos no se recomienda la administración de vacunas, y se recomienda utilizar medidas anticonceptivas adecuadas dada su genotoxicidad.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1 Pregunta de evaluación

¿Cuál es la efectividad y seguridad de epirubicina para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico resecable?

Para la formulación de la pregunta PICO (población-intervención-comparador-desenlace), se consideraron recomendaciones de Guías de Práctica Clínica, artículos de revisión y conceptos de expertos clínicos.

Se definió como población a pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico no metastásico; sin embargo, se generaron dificultades para la definición del resto de componentes de la pregunta. Teniendo en cuenta que el manejo con medicamentos antineoplásicos como la epirubicina es usado dentro de esquemas combinados de quimioterapia (2 o 3 medicamentos), los cuales difieren tanto en sus combinaciones, como en su indicación, de acuerdo con el estado de la enfermedad, no fue posible precisar el esquema para la tecnología de interés así como su comparador.

Resúmenes de evidencia (13), Guías de Práctica Clínica (14) (6), así como conceptos de expertos clínicos señalan que los esquemas que incluyen epirubicina se encuentran indicados en protocolos de neoadyuvancia y adyuvancia. Existe dentro de la literatura un solo ensayo clínico de referencia mundial publicado en el año 2006, que evalúa este esquema de neo y adyuvancia en pacientes con cáncer gástrico resecable; este estudio corresponde al protocolo MAGIC (15), que evalúa la efectividad de la combinación de epirubicina, 5-fluorouracilo y cisplatino pre y post operatorio, en comparación con tratamiento quirúrgico solo; sin embargo, esta comparación no es considerada pertinente para esta evaluación, dado que en la práctica clínica actual se encuentra indicada la quimioterapia adyuvante, la cual incluye en muchas ocasiones la radioterapia, como se especifica por ejemplo en el protocolo Macdonald (17). El manejo adyuvante en este grupo de pacientes, ha demostrado resultados más favorables en términos de supervivencia.

Se solicita nuevamente la opinión de expertos clínicos, que incluye a un representante de la Asociación de Oncología y Hematología, así como un experto clínico oncólogo. Los conceptos coinciden en que el uso de esquemas con epirubicina en esta patología es poco frecuente, dado

que existen limitaciones para una adecuada clasificación del cáncer gástrico en su estado resecable, por lo que el manejo inicial, frecuentemente corresponde al tratamiento quirúrgico.

2.2 Metodología

Ante la imposibilidad de definir una pregunta PICO, se determinó la pertinencia de la evaluación mediante un consenso informal de expertos, para el cual se convocó a 20 especialistas clínicos, expertos en oncología clínica y gastroenterología oncológica. El consenso se llevó a cabo en una sesión presencial, que inició con una presentación de los antecedentes y estado de la evaluación. La discusión se desarrolló con base en 4 preguntas orientadoras:

1. ¿En qué esquema se usa epirubicina para pacientes con cáncer gástrico no metastásico?
2. ¿En qué etapa del tratamiento se recomienda el uso de epirubicina?
3. ¿Cuál sería el comparador indicado para los esquemas que usan epirubicina?
4. ¿En qué grupo de pacientes está indicada la quimiorradioterapia adyuvante?

El proceso se complementó con una consulta virtual.

3. Resultados

El consenso se llevó a cabo el día 20 de Septiembre de 2013, y contó con la participación de 4 expertos.

Se establecen como conclusiones que la epirubicina se encuentra recomendada en una población específica, correspondiente a pacientes con cáncer gástrico resecable de localización proximal, en quienes esté indicado el manejo neoadyuvante dentro de las recomendaciones establecidas por el protocolo MAGIC. Teniendo en cuenta los antecedentes de las limitaciones en la estadificación del tumor, así como las terapias adyuvantes que incluyen radioterapia, se determina que los criterios se cumplen en un número reducido de pacientes. Se establece además, que debido a la morbilidad asociada al uso de antineoplásicos, principalmente en relación con el compromiso del estado nutricional, existe un porcentaje significativo de abandono de la terapia, lo que limita aún más su uso.

Tanto la evidencia, como el concepto de expertos clínicos demuestran que los esquemas que incluyen epirubicina se encuentran indicados dentro de protocolos de neoadyuvancia y adyuvancia. Existe dentro de la literatura un solo ensayo clínico de referencia mundial publicado en el año 2006, que evalúa este esquema de neo y adyuvancia en pacientes con cáncer gástrico resecable. Este estudio corresponde al estudio MAGIC (15), un ensayo clínico aleatorizado que evalúa la efectividad de la combinación Epirubicina, 5-fluorouracilo y Cisplatino pre y post operatorio, en comparación con tratamiento quirúrgico solo, en 503 pacientes; los resultados muestran un menor tamaño tumoral en el grupo que recibió quimioterapia preoperatoria. Comparado con el grupo de cirugía, el grupo que recibió quimioterapia reportó una mayor supervivencia global (HR 0.75; IC 95% 0.60-0.93) y progresión libre de enfermedad a 5 años (HR 0.66 IC 95% 0.53-0.81).

Los eventos adversos más frecuentes incluyen náuseas, vómito, diarrea, estomatitis, así como anormalidades hematológicas; dichos eventos son un poco más frecuentes en el esquema preoperatorio comparado con aquel administrado posterior a la cirugía. La consulta con clínicos, dentro del consenso informal de expertos hace referencia además, a la morbilidad asociada al uso de antineoplásicos, principalmente en relación con el compromiso del estado nutricional, por lo que existe un porcentaje significativo de abandono de la terapia, lo que limita aún más su uso.

4. Conclusiones

La epirubicina se encuentra recomendada como una alternativa efectiva en pacientes con cáncer gástrico resecable de localización proximal, en quienes esté indicado el manejo neoadyuvante (previo a la cirugía) dentro de las recomendaciones establecidas por el protocolo MAGIC. Teniendo en cuenta los antecedentes en la limitación para la estadificación del tumor, así como el uso actual de las terapias adyuvantes que incluyen radioterapia, se determina que los criterios para la indicación de la epirubicina se cumplen en un número reducido de pacientes, y por lo tanto el uso de esta tecnología es poco frecuente en pacientes con cáncer gástrico. En relación con la seguridad, debido a la morbilidad asociada al uso de antineoplásicos, principalmente eventos adversos como síntomas gastrointestinales, existe un porcentaje significativo de abandono de la terapia, lo que limita aún más su uso.

Referencias bibliográficas

1. Duque DED. Cáncer Gástrico en Colombia entre 2000 Y 2009: Universidad del Rosario – Universidad CES; 2012.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008 WHO WG. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Lyon: IARC.2008.
3. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013;24(suppl 6):vi57-vi63.
4. Cáncer Lce. Cáncer de Estómago <http://www.ligacontraelcancer.com.co/tiposcancergastrico.php>: Liga Contra el Cáncer - Seccional Bogotá.
5. Torregroza M, Guarnizo C. Enfoque terapéutico del cáncer gástrico. Revisión de la literatura. Revista Colombiana de Cancerología. 2011;15(1):30-9.
6. Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Malthaner R, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2013 Jan;16(1):28-40. PubMed PMID: 22467061.
7. Mackensie M, Spithoff K, Jonker D. Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2011;18(4):202-9.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2013. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
9. INVIMA. Consulta Datos de Productos 2013. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
10. American Cancer Society. Quimioterapia para cáncer de estómago 2013. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeestomago/guiadetallada/cancer-de-estomago-treating-chemotherapy>.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Epirubicina 2011. Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71700&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
12. Cancer Care Ontario - Action Center Ontario. Drug Formulary 2013. Available from: <https://http://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=10760>.
13. Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer UpToDate2013. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer>.

14. Network NCC. Gastric Cancer The NCCN Guidelines. 2013;Version 2.
15. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. The New England Journal of Medicine. 2006;355(1):11-20.
16. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011 May 1;29(13):1715-21. PubMed PMID: 21444866.
17. Macdonald J, Malley S, Benedetti J, Hundahl S. Chemoradiotherapy after Surgery compared with Surgery alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction The New England Journal of Medicine. 2001;345(10):725-30.

ANEXOS

Anexo 1 Registros Sanitarios Vigentes para Epirubicina

Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
INVIMA 2005M- 0004779	EPILEM ® RU SOLUCION INYECTABLE	Forma Farmacèutica: Solucìon Inyectable Concentraciòn: 10mg/5mL 50mg/25mL Via de administraciòn : Intravenosa Presentaciòn: Frasco vial	En el tratamiento de leucemias agudas, linfomas malignos, sarcomas de partes blandas, carcinoma gástrico, carcinoma del hígado, páncreas, recto sinmoidio, carcinomas cervicofaciales, carcinoma pulmonar, carcinoma ovárico.	LEMERY S.A. DE C.V.
INVIMA 2008M- 010231- R1	FARMORUBICINA® SOLUCION INYECTABLE 50 MG/ 25 ML.	Forma Farmacèutica: Solucìon intravenosa Concentraciòn: 50mg/25mL Via de administraciòn : Intravenosa Presentaciòn: Frasco vial	En el tratamiento de leucemias agudas, linfomas malignos, sarcomas de partes blandas, carcinoma gástrico, carcinoma del hígado, páncreas, recto sigmoideo, carcinomas cervicofaciales, carcinoma pulmonar, carcinoma ovárico.	PFIZER S A S
INVIMA 2010M- 0011246	EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE FOR INJECTION	Forma Farmacèutica: Polvo liofilizado Concentraciòn: 50mg Via de administraciòn : Intravenosa Presentaciòn: Frasco vial	Tratamiento de leucemias agudas, linfomas, mieloma múltiple y en carcinoma de mama, linfomas malignos, sarcomas de partes blandas, carcinoma gástrico, carcinoma del hígado, páncreas, recto sigmoideo, carcinomas cervicofaciales, carcinoma pulmonar, carcinoma ovárico	VHB MEDI SCIENCES LIMITED
INVIMA 2007M- 0006939	EPIRUBICINA	Forma Farmacèutica: Solucìon inyectable Concentraciòn: 50mg/25mL Via de administraciòn : Intravenosa Presentaciòn: Frasco vial	Tratamiento de leucemias agudas, linfomas, mieloma múltiple y en carcinoma de mama, linfomas malignos, sarcomas de partes blandas, carcinoma gástrico, carcinoma del hígado, páncreas, recto sigmoideo, carcinomas cervicofaciales, carcinoma pulmonar, carcinoma ovárico	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED

Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
INVIMA 2012M- 0001007- R1	EPIRUBICINA CLORHIDRATO 2MG/1ML	<p>Forma Farmacéutica: Solución inyectable</p> <p>Concentración: 50mg/25mL</p> <p>Via de administración :</p> <p>Intravenosa</p> <p>Presentación: Frasco vial</p>	En el tratamiento de leucemias agudas, linfomas, mieloma múltiple y en carcinoma de mama, linfomas malignos, sarcomas de partes blandas, carcinoma gástrico, carcinoma del hígado, páncreas, recto sigmoideo, carcinomas cervicofaciales, carcinoma pulmonar, carcinoma ovárico	EBEWE PHARMA GES. M.B.H. NFG.K.G