



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Idarubicina 5mg inyectable
Indicación/Condición Clínica	: Reinducción de LMA/LLA con donante compatible para alotrasplante

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

- La Food and Drug Administration (FDA)¹ autoriza el uso de Idarubicina para el tratamiento de Leucemia mieloide aguda en adultos, en combinación con otros agentes antileucémicos. No se encuentra autorizada en leucemia linfocítica aguda.

2.1 EFICACIA

Quimioterapia de Reinducción en leucemia mieloide aguda recidivante

La recaída se produce en más del 50% de los pacientes y las opciones de tratamiento para estos pacientes siguen siendo limitadas. Las cifras de la mediana de supervivencia varían de 3 a 12 meses (revisado por Leopold y Willemze, 2002). Los predictores más importantes de la respuesta a quimioterapia de reinducción son la edad, el cariotipo, la duración de la primera remisión y la historia de previo SCT (breems et al, 2005)².

Aunque hay muy pocos ensayos aleatorizados que comparen los tratamientos de rescate, la base del tratamiento de rescate en recaída de LMA es citarabina, que se ha utilizado en dosis bajas (100-200 mg/m²), intermedias (1g/m²) y altas (2-3 g/m²) en combinación con otros fármacos.

- La Guía del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)³ en leucemia mieloide aguda recomienda en quimioterapia de rescate:

 National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 2.2012 Acute Myeloid Leukemia	NCCN Guidelines AML Table of Contents Discus
	SALVAGE CHEMOTHERAPY REGIMEN OPTIONS¹ <ul style="list-style-type: none"> • Cladribine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) ± mitoxantrone or idarubicin^{2,3} • High-dose cytarabine (if not received previously in treatment) ± anthracycline • Fludarabine + cytarabine + GCSF ± idarubicin^{4,5} • Etoposide + cytarabine ± mitoxantrone⁶ • Clofarabine + cytarabine + GCSF⁷ 	

¹ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. Accesado el 07/01/2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>.

² British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Journal of Haematology 2006;135:450-474.

³ National Comprehensive cancer network. (NCCN). Acute Myeloid Leukemia. NCCN Guideline Version 2.2012.



- Al realizar la búsqueda en PubMed y Cochrane no se encontraron revisiones sistemáticas, meta-análisis o estudios comparativos de idarubicina versus daunorubicina en pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria o recidivante. Se consideraron los siguientes esquemas:
 - Fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias + Idarubicina (FLAG-IDA) versus Fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias + daunorubicina (FLAG-DAUNO) y;
 - FLAG-IDA versus la terapia estándar según el protocolo GIMEMA Citarabina + etopósido + daunorubicina (EDA) o mitoxantrona.
- Solo se ubicaron estudios retrospectivos de los diferentes esquemas de tratamiento en forma individual.

Tratamiento de inducción y consolidación

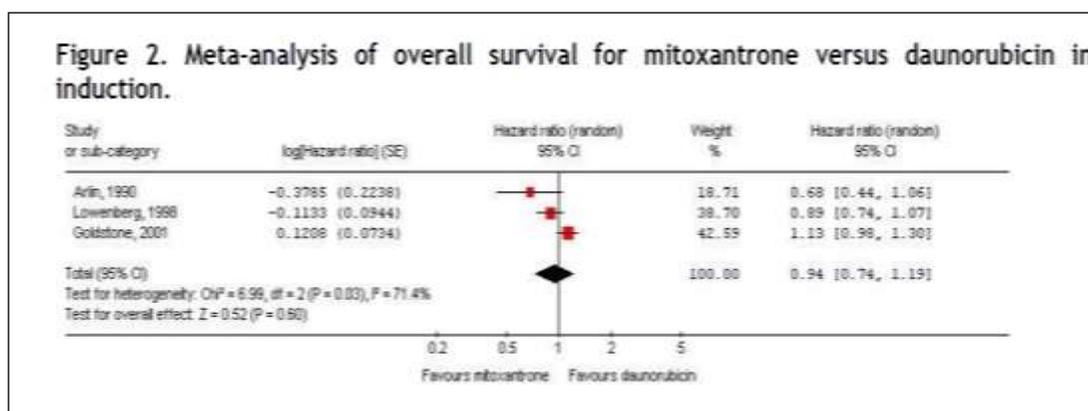
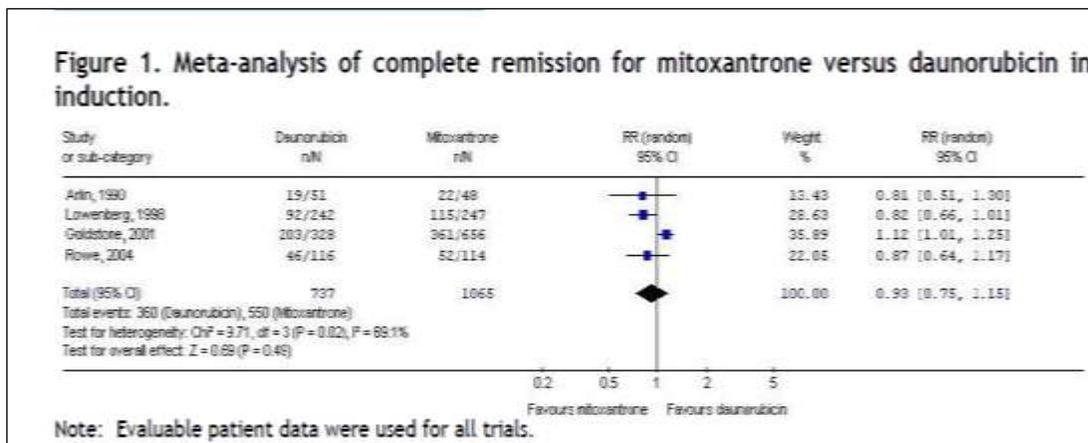
- Mandelli F. et al. 2009⁴. Publicaron un estudio donde compararon la eficacia antitumoral de tres diferentes antraciclinas en combinación con citarabina y etopósido en pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) diagnosticada recientemente. Se asignaron aleatoriamente a 2,157 pacientes (entre 15 a 60 años) para recibir quimioterapia de inducción-consolidación intensiva que contiene ya sea daunorubicina, idarubicina o mitoxantrona. Después de alcanzar la remisión completa (RC), los pacientes fueron asignados a someterse ya sea al trasplante de células madre autólogos o alogénicas, dependiendo de la disponibilidad de un hermano donante. La tasa general de RC (69%) fue similar en los tres grupos. El trasplante de células madre autólogo se llevó a cabo en el 37% de los casos en el grupo de Daunorubicina frente al 29% y 31% en mitoxantrona e idarubicina respectivamente ($p < 0.001$). Los resultados de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en 5 años y supervivencia de RC fueron 29% para daunorubicina versus 37% para mitoxantrona y 37% en idarubicina respectivamente. La proporción de pacientes que se sometieron a trasplante de células madre alogénico (22%) fue equivalente en los tres grupos de tratamiento y los resultados de la tasa de supervivencia a los 5 años fue de 34% para daunorubicina, 34% para mitoxantrona y 31% para idarubicina.
- La Guía de Hematology Disease Site Group (DSG)⁵ de Canadá realizó la búsqueda y meta-análisis de estudios donde compararon daunorubicina (DNR), idarubicina (IDA) y mitoxantrona (MXT) para el tratamiento de inducción en pacientes (>55 años) con Leucemia Mieloide Aguda. No se realizó un meta-análisis general porque los brazos de investigación se consideraron demasiado heterogéneos clínicamente para justificar un análisis combinado. Por lo tanto, los meta-análisis se realizaron por separado para las comparaciones de (DNR vs IDR, DNR vs MXT). No se llevó a cabo el meta-análisis de IDR vs MXT, ya que sólo un ensayo fue informado. Los resultados del meta-análisis fueron los siguientes: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de MXT a DNR con respecto a las tasas de RC (RR, 0,93; IC 95%, 0,75 a 1,15;

⁴ Franco Mandelli, et al. Daunorubicin Versus Mitoxantrone Versus Idarubicin As Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults With Acute Myeloid Leukemia: The EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. J Clin Oncol 27:5397-5403. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

⁵ Zaretsky Y, Crump M, Haynes AE, Stevens A, Imrie K, Meyer RM, et al. Treatment of acute myeloid leukemia in older patients. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2008 Dec 18. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 6-14.

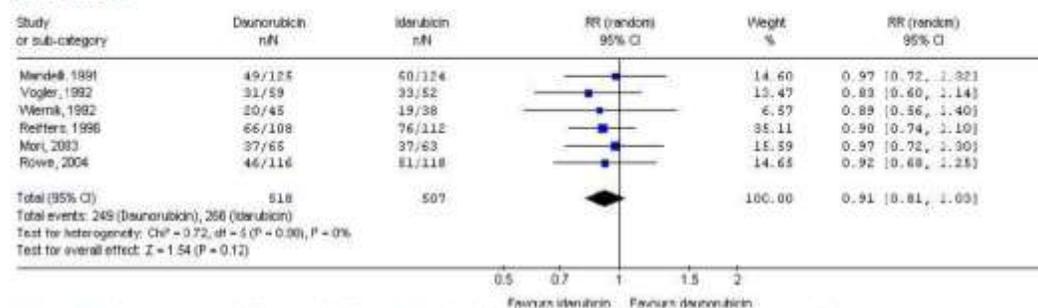
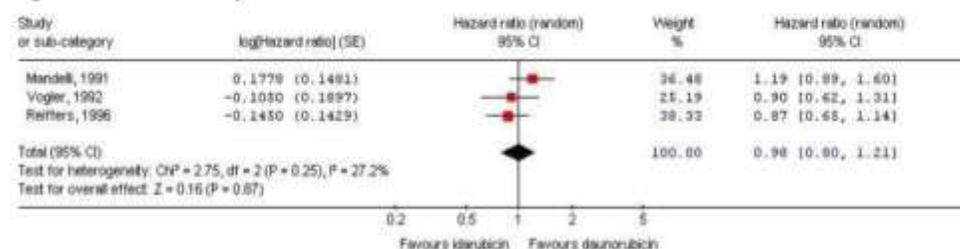


p=0,49) (Figura 1) o la supervivencia global (HR, 0,94; IC 95% 0,74 a 1,19; p=0,60) (Figura 2).



Estas comparaciones mostraron un alto grado de heterogeneidad estadística (I²>50%). Esto puede explicarse en parte por las menores dosis de DNR y MXT utilizada en un ensayo (30mg DNR y 8mg MXT en comparación con 45 a 50mg de DNR y 12mg MXT utilizado en los otros dos ensayos).

En el meta-análisis donde comparan IDR a DNR no se detectaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las tasas de RC (RR, 0,91; IC 95%, 0,81 a 1,03; p=0,12) (Figura 3) o la supervivencia global (HR, 0,98; IC 95%, 0,80 a 1,21, p=0,87) (Figura 4). Como la supervivencia no se informó de manera uniforme, los resultados de sólo tres estudios pudieron ser agrupados. No se encontró heterogeneidad estadística para los datos agrupados de RC, y sólo bajo grado de heterogeneidad estadística fue exhibida por los datos de supervivencia global (I²=27,2%).

**Figure 3. Meta-analysis of complete remission for idarubicin versus daunorubicin in induction.****Figure 4. Meta-analysis of overall survival for idarubicin versus daunorubicin in induction.**

El DSG concluye de este modo que estos agentes son intercambiables y que la decisión de cuál es el agente de elección puede ser determinado por factores distintos de la efectividad del tratamiento, tales como los costos de adquisición de medicamentos, que pueden variar entre las instituciones. Por estas razones, cada institución debe definir sus políticas específicas en relación con el agente de elección.

2.2 SEGURIDAD

- Las reacciones adversas reportadas en los estudios que sirvieron para la aprobación de idarubicina por la FDA son⁶:

Induction Phase	Percentage of Patients	
	IDR (N=110)	DNR (N=118)
<u>Adverse Experiences</u>		
Infection	95%	97%
Nausea & Vomiting	82%	80%
Hair Loss	77%	72%
Abdominal Cramps/Diarrhea	73%	68%
Hemorrhage	63%	65%
Mucositis	50%	55%
Dermatologic	46%	40%
Mental Status	41%	34%
Pulmonary-Clinical	39%	39%
Fever (not elsewhere classified)	26%	28%
Headache	20%	24%
Cardiac-Clinical	16%	24%
Neurologic-Peripheral Nerves	7%	9%
Pulmonary Allergy	2%	4%
Seizure	4%	5%
Cerebellar	4%	4%

⁶ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. Accesado el 07/01/2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>



Estos efectos adversos constituyen experiencias observadas o reportadas, incluyendo aquellos que no se consideran relacionados con idarubicina. La duración de la aplasia y la incidencia de mucositis fueron mayores en el grupo de idarubicina que en el grupo de daunorubicina, especialmente en la fase de consolidación.

2.3 REGISTROS

A Enero 2013⁷:

Medicamento	Nº de Registros sanitarios vigentes
Idarubicina 5mg polvo liofilizado para inyección	3
Daunorubicina 20mg polvo liofilizado para inyección	5

2.4 COSTO

- El costo de idarubicina 5mg polvo liofilizado para inyección es: S/. 668.00 (Seguro Social 10/08/2009)⁸.
- El costo de daunorubicina 20mg polvo liofilizado para inyección: S/. 21.50 (Seguro Social 10/02/2010)⁹.

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Idarubicina 5mg inyectable para reinducción de leucemia mieloide aguda (LMA) / leucemia linfoblástica aguda (LLA) con donante compatible para alotrasplante, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente. La evidencia disponible a la fecha es insuficiente para respaldar la utilización del medicamento en la indicación antes mencionada.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

⁷ Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. Accesado el 02/01/13

⁸ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Consultado el 06/01/13 a través de: <http://www.comprasestatales.org/index.php/seace.html>

⁹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Consultado el 06/01/13 a través de: <http://www.comprasestatales.org/index.php/seace.html>