



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

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Topotecan 4mg inyectable
Indicación/Condición Clínica	: Cáncer de ovario platino-resistente

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Topotecan es derivado de la camptotecina, un alcaloide presente en un árbol de origen chino (*Camptotheca acuminata*), con potentes efectos citotóxicos, debido a la inhibición de la síntesis de ARN y ADN (específicos de la fase S del ciclo celular). Actúan inhibiendo de forma selectiva la topoisomerasa I, enzima intranuclear implicado en el desarrollo 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. Se ha sugerido que las células neoplásicas presentan niveles de topoisomerasa I superiores a los de las células normales, lo que implica un cierto grado de selectividad citotóxica de estos agentes frente a las células tumorales.

Presenta un volumen de distribución de 60-100 l/m². Se elimina principalmente por vía renal (65-95%).

Metabolitos activos: topotecan es hidrolizado (apertura del anillo lactónico y formación de un hidroxácido), de forma no enzimática. Tras la administración en infusión IV continua, el 50-70% del topotecán está en forma de hidroxácido.

Cl total: 35-40 l/h/m² (lactona); 13-25 l/h/m² (hidroxácido)

T1/2: 2-3 h (hasta 5 h en insuficiencia renal)¹

Indicaciones Clínicas aprobadas:

FDA²:

- Carcinoma de cuello uterino, estadio IVB, recurrente o persistente, en combinación con cisplatino.
- Tumor de ovario metastásico, tras el fracaso de la quimioterapia inicial o posterior.
- Carcinoma de células pequeñas de pulmón, tras el fracaso de la primera línea de tratamiento.

EMA-AEMPS³:

Topotecan en monoterapia está indicado en el tratamiento de:

¹ Infosalud Online S.L. SALUD.es Topotecan. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.salud.es>

² Food and Drug Administration (FDA). HYCAMTIN® (Topotecan) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

³ European Medicines Agency (EMA). HYCAMTIN® (Topotecan) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



- Pacientes con carcinoma metastásico de ovario después del fracaso de la terapia de primera línea o posteriores.
- Pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña recidivante para los que no se considera apropiado el re-tratamiento con el esquema de primera línea.

Topotecan, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de cérvix que han recaído tras radioterapia y en pacientes con enfermedad en estadio IVB. En las pacientes tratadas previamente con cisplatino, se requiere un intervalo libre de tratamiento prolongado que justifique el tratamiento con la combinación.

2.1 EFICACIA

- No se encontraron en las bases de datos estudios que comparan el uso de Topotecan para cáncer de ovario avanzado platino-resistente, comparado con Docetaxel, Gemcitabina o Melfalan oral.
- Peng LH, Chen XY y Wu TX⁴ Realizan una revisión para Cochrane titulado: "Topotecan para el Cáncer Ovárico" cuyo objetivo fue evaluar de forma sistemática la efectividad y la seguridad del Topotecan para el tratamiento del cáncer ovárico.

Resultados:

- Seis estudios, con 1323 participantes eran elegibles para esta revisión y el número de participantes varió de 38 a 481. De acuerdo con los informes de los estudios, todos se identificaron como de calidad metodológica deficiente.
- Topotecan tuvo una efectividad para prolongar la supervivencia libre de progresión comparable a doxorubicina liposomal pegilada (16,1 semanas versus 17,0 semanas; $p=0,095$).
- La supervivencia general fue similar en las participantes que utilizaron doxorubicina liposomal pegilada comparada con topotecan (56,7 semanas versus 60 semanas; $p=0,341$).
- Un ciclo de 21 días de topotecan fue más tóxico que un ciclo de 42 días (los RR de los eventos hematológicos y no hematológicos variaron de 1,03 a 8).
- Topotecan intravenoso y el oral tuvieron una toxicidad comparable.
- Comparado con paclitaxel, topotecan fue más efectivo para retrasar la progresión (23,1 semanas versus 14 semanas; $p=0,0021$).
- Las participantes tuvieron mayor probabilidad de responder a topotecan en un ciclo de 21 días, comparado con un ciclo de 42 días (RR 7,23; IC de 95%: 0,94 a 55,36).
- El tamaño pequeño de la muestra, las fallas metodológicas y el informe deficiente de los ensayos incluidos hizo que la medición del sesgo de los ensayos fuera difícil de evaluar.

Los autores concluyen indicando que Topotecan parece tener un nivel de efectividad similar al paclitaxel y a la doxorubicina liposomal pegilada, aunque con patrones de efectos secundarios diferentes. Se necesitan ECAs más grandes y bien diseñados para definir un régimen óptimo.

- De Placido et al⁵. En un ensayo aleatorizado, multi-institucional, fase III, con la participación 27 centros italianos. Cuyo criterio de valoración principal del estudio fue

⁴ Peng LH, Chen XY, Wu T. Topotecan for ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005589. DOI: 10.1002/14651858.CD005589.pub2



evaluar si los cuatro ciclos de tratamiento de consolidación con topotecan prolongan la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con la observación sola en los pacientes que respondieron al carboplatino más paclitaxel. Los puntos finales secundarios fueron la supervivencia general, la toxicidad y la actividad de topotecan. En el estudio se utilizó topotecan (1.5mg/m² los días 1 a 5, cuatro ciclos cada 3 semanas), carboplatino estándar (área bajo la curva 5) y paclitaxel (175 mg/m² administrada como una infusión de 3 horas en seis ciclos).

Resultados:

273 pacientes fueron asignado al azar (topotecan n=137 y observación n=136), con una edad media de 56 años. Después de la cirugía primaria, el 46% no tenía enfermedad residual y el 20% era la citorreducción quirúrgica óptima. Después de Carboplatino/Paclitaxel (CP), el 87% alcanza una respuesta clínica completa, y el 13% alcanza una respuesta parcial. No hubo una diferencia estadísticamente significativa de la SLP entre los brazos (p= 0.83; log-rank test): mediana de la SLP fue de 18,2 meses en el grupo de topotecan y 28,4 en el grupo de control. Razón de riesgo de progresión para los pacientes tratados con topotecan fue 1,18 (IC 95%, 0,86 A 1.63) después del ajuste para la enfermedad residual, cirugía reductora escalonada, y la respuesta al CP. Los autores concluyen del análisis realizado que la consolidación con topotecan no mejora la SLP en los pacientes con cáncer de ovario avanzado que responden a la quimioterapia inicial con carboplatino y paclitaxel.

- C Main et al.⁶ Realiza una revisión sistemática y de evaluación económica, el objetivo de esta revisión es examinar la efectividad clínica y el costo-efectividad de las formulaciones intravenosas de topotecan como monoterapia, doxorubicina liposomal pegilada (PLDH) en monoterapia y paclitaxel utilizado solo o en combinación con un compuesto basado en platino como tratamiento de segunda línea o posteriores del cáncer de ovario avanzado.

Resultados:

- De un total de 2542 títulos y resúmenes fueron seleccionados 9 ECAs
- **PLDH frente a topotecan:** Este ensayo fue un estudio de etiqueta abierta comparativo de buena calidad. 474 participantes fueron tratados con 50 mg/m² con PLDH cada 28 semanas o topotecan 1.5 mg/m²/día durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. 239 participantes fueron tratados con PDLH y 235 con topotecan. Al inicio del estudio, el 46,5% de los participantes fueron clasificados con enfermedad sensible al platino y el 53,5% con enfermedad resistente al platino. Aproximadamente el 73% de los participantes incluidos habían recibido paclitaxel y terapia basada en platino como tratamiento de primera línea en combinación. PLDH fue ligeramente más efectivo que topotecan para el resultado de la supervivencia global de la población total del ensayo, HR = 1,216 (IC del 95%: 1,00 a 1,48).

⁵ De plácido S. et al. Topotecan Compared With No Therapy After Response to Surgery and Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Ovarian Cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) Randomized Study. Journal Of Clinical Oncology. Vol 22 N° 13 July 1 2004.

⁶ C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

**TABLE 4** Summary of overall survival data based on long-term follow-up for PLDH versus topotecan

Intervention	N	Censored (%)	Median ^a (weeks)	Range ^b (weeks)	p-Value	HR ^c	95% CI for HR
PLDH	239	16.7	62.7	1.7–258.3	0.050	1.216	1.00 to 1.48
Topotecan	235	8.9	59.7	1.6–247.1 ^d			

^a Kaplan–Meier estimates.
^b Stratified log-rank test.
^c An HR > 1 indicates an advantage for PLDH.
^d A censored observation.

La reducción en el riesgo de muerte para los participantes tratados con PLDH fue del 18% en comparación con los tratados con topotecan.

Sin embargo, el límite inferior del IC del 95% sugiere que aunque la estimación puntual favorece el tratamiento con PLDH, el tamaño de este beneficio puede ser pequeño.

Un análisis más detallado, evalúa la eficacia de los dos comparadores en los subgrupos de participantes clasificados al inicio del estudio como de platino-sensible o enfermedad resistente a platino, indica que este efecto del tratamiento no fue consistente en los dos subgrupos. El subgrupo sensible al platino se produjo un beneficio de supervivencia más pronunciada en los participantes tratados con PLDH que los tratados con topotecan, HR=1,432 (IC 95%: 1,066 a 1,923).

TABLE 5 Summary of overall survival data based on long-term follow-up for PLDH versus topotecan: platinum-sensitive disease subgroup

Intervention	N	Censored (%)	Median (weeks) ^a	Range (weeks) ^b	p-Value	HR ^c	95% CI for HR
PLDH	109	22.0	107.9	6.9 – 258.3	0.017	1.432	1.066 to 1.923
Topotecan	110	10.9	70.1	1.6 – 247.1 ^d			

^a Kaplan–Meier estimates.
^b Stratified log-rank test.
^c HR > 1 indicates an advantage for PLDH.
^d A censored observation.

Esto corresponde a una reducción del 30% en el riesgo de muerte para los participantes tratados con PLDH. Sin embargo, en el grupo resistente al platino no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos que se muestran para la supervivencia global, HR=1,069 (IC 95%: 0,82 a 1,387).

TABLE 6 Summary of overall survival data based on long-term follow-up for PLDH versus topotecan: platinum-refractory disease subgroup

Intervention	N	Censored (%)	Median (weeks) ^a	Range (weeks) ^b	p-Value	HR ^c	95% CI for HR
PLDH	130	12.3	38.3	1.7–253.9 ^d	0.618	1.069	0.82 to 1.387
Topotecan	125	7.2	42.1	1.6–239.3			

^a Kaplan–Meier estimates.
^b Stratified log-rank test.
^c An HR > 1 indicates an advantage for PLDH.
^d A censored observation.



Para identificar los resultados de supervivencia libre de progresión no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos regímenes de tratamiento, ya sea en la población total del ensayo o en cualquiera de los dos subgrupos.

Resumen de las tasas de respuesta objetivas en base a largo plazo de seguimiento para PLDH frente a topotecan:

TABLE 9 Summary of objective response rates based on long-term follow-up for PLDH versus topotecan

Overall response	PLDH (n = 239)		Topotecan (n = 235)	
	Response rate % (n)	95% CI for response rate	Response rate % (n)	95% CI for response rate
Total ^a	19.7 (47)	14.6 to 24.7%	17.0 (40)	12.2 to 21.8%
Complete	3.8 (9)		4.7 (11)	
Partial	15.9 (38)		12.3 (29)	

^a Numbers are those originally determined by investigators; independent radiologic assessment differed in some instances.

- **Topotecan frente a paclitaxel:** Fue incluido un ensayo ECA que comparó la eficacia y seguridad de topotecan con paclitaxel en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado que ha progresado durante o después de un régimen de quimioterapia basada en platino.

Supervivencia global: no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. El tiempo medio de supervivencia fue de 63 semanas en el grupo de topotecan en comparación con 53 semanas en el grupo de paclitaxel; HR=0,914 (IC 95% 0,681 a 1,226).

Tiempo hasta la progresión: No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. Media TTP fue de 19,8 semanas en el grupo de topotecan frente a 14,7 semanas en el grupo de paclitaxel; HR = 0,811 (IC 95%: 0,603 a 1,092).

Tasa de respuesta: No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las tasas de respuesta, el 20,5% del grupo de topotecan y 13,2% del grupo de paclitaxel tuvieron una respuesta completa o parcial.

Respuesta duración: No hubo diferencias significativas entre los grupos. La duración media de la respuesta fue 32,1 semanas en el grupo de topotecan en comparación con 19,7 semanas en el grupo de paclitaxel.

Tiempo de respuesta: Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la respuesta a favor de paclitaxel. La mediana de tiempo de respuesta fue de 9,0 semanas en el grupo de topotecan en comparación con 6,0 semanas en el grupo de paclitaxel.



2.2 SEGURIDAD

- De Placido et al.⁷. En su ensayo aleatorizado encontró que la neutropenia (grado 3/4 en el 58% de los pacientes) y trombocitopenia (grado 3 en el 21%, y de grado 4 en el 3%) fueron las toxicidades más frecuentes atribuidos a Topotecan.
- C Main et al.⁸ En su revisión sistemática y de evaluación económica, para su revisión de PLDH versus topotecan, en cuanto a los estados de toxicidad reportada en el estudio, hubo tres muertes relacionadas con el tratamiento por sepsis en el grupo de topotecan, pero no así en el brazo de tratamiento PLDH. La incidencia de toxicidades de grado 3 como estomatitis, eritrodisestesia plantar-palmar (PPE), trastorno de la membrana mucosa y la erupción fue significativamente mayor en el brazo de tratamiento con PLDH en comparación con el grupo de tratamiento con topotecan. Sin embargo no se observaron tasas significativamente mayores de eventos adversos de grado 4 reportados en este grupo en comparación con el grupo de topotecan. El brazo de tratamiento con topotecan tuvo tasas significativamente más altas reportadas de toxicidades hematológicas de grado 3 (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia), además de alopecia y fiebre en comparación con el grupo de tratamiento con PLDH. Además, las toxicidades hematológicas de grado 4 fueron significativamente mayores en el grupo de topotecan.

⁷ De placido S. et al. Topotecan Compared With No Therapy After Response to Surgery and Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Ovarian Cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) Randomized Study. Journal Of Clinical Oncology. Vol 22 N° 13 July 1 2004.

⁸ C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.



TABLE 12 Treatment-emergent adverse events in at least 10% of participants by preferred term: all grades, Grade 3 and Grade 4

Body system and adverse event ^a	PLDH (n = 239)			Topotecan (n = 235)		
	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Body as a whole						
Asthenia	96 (40.2)	17 (7.1)	0	121 (51.5)	19 (8.1)	0
Abdominal pain	80 (33.5)	24 (10.0)	1 (0.4)	89 (37.9)	19 (8.1)	4 (1.7)
Fever	51 (21.3)	2 (0.8)	0	72 (30.6)	8 (3.4)	5 (2.1)
Pain	50 (20.9)	4 (1.7)	1 (0.4)	40 (17.0)	4 (1.7)	0
Mucous membrane disorder	34 (14.2)	9 (3.8)	0	8 (3.4)	0	0
Back pain	28 (11.7)	4 (1.7)	0	24 (10.2)	2 (0.9)	0
Infection	28 (11.7)	5 (2.1)	0	15 (6.4)	2 (0.9)	0
Headache	25 (10.5)	2 (0.8)	0	35 (14.9)	0	0
Digestive system						
Nausea	110 (46.0)	12 (5.0)	1 (0.4)	148 (63.0)	16 (6.8)	3 (1.3)
Stomatitis	99 (41.4)	19 (7.9)	1 (0.4)	36 (15.3)	1 (0.4)	0
Vomiting	78 (32.6)	17 (7.1)	2 (0.8)	103 (43.8)	18 (7.7)	5 (2.1)
Constipation	72 (30.1)	6 (2.5)	0	107 (45.5)	11 (4.7)	2 (0.9)
Diarrhoea	50 (20.9)	5 (2.1)	1 (0.4)	82 (34.9)	9 (3.8)	1 (0.4)
Anorexia	48 (20.1)	6 (2.5)	0	51 (21.7)	3 (1.3)	0
Dyspepsia	29 (12.1)	2 (0.8)	0	33 (14.0)	0	0
Intestinal obstruction	27 (11.3)	19 (7.9)	4 (1.7)	26 (11.1)	14 (6.0)	7 (3.0)
Haemic and lymphatic system						
Anaemia	96 (40.2)	13 (5.4)	1 (0.4)	177 (75.3)	59 (25.1)	10 (4.3)
Leucopenia	88 (36.8)	21 (8.8)	3 (1.3)	151 (64.3)	83 (35.3)	36 (15.3)
Neutropenia	84 (35.1)	19 (7.9)	10 (4.2)	193 (82.1)	33 (14.0)	146 (62.1)
Thrombocytopenia	31 (13.0)	3 (1.3)	0	153 (65.1)	40 (17.0)	40 (17.0)
Metabolic/nutritional disorder						
Peripheral oedema	27 (11.3)	5 (2.1)	0	41 (17.4)	6 (2.6)	0
Nervous system						
Paresthesia	24 (10.0)	0	0	21 (8.9)	0	0
Dizziness	10 (4.2)	0	0	24 (10.2)	0	0
Respiratory system						
Pharyngitis	38 (15.9)	0	0	42 (17.9)	1 (0.4)	0
Dyspnoea	36 (15.1)	8 (3.3)	2 (0.8)	55 (23.4)	7 (3.0)	3 (1.3)
Cough increased	23 (9.6)	0	0	27 (11.5)	0	0
Skin and appendages						
PPE	121 (50.6)	55 (23.0)	2 (0.8)	2 (0.9)	0	0
Rash	68 (28.5)	10 (4.2)	0	29 (12.4)	1 (0.4)	0
Alopecia	46 (19.2)	3 (1.3)	0	123 (52.3)	15 (6.4)	0

^a At each level of summarisation, body system and COSTART preferred term, a participant is counted once for one or more adverse events at that level.
^b Investigators reported grade 3 alopecia even though the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) lists criteria only for grade 2.

En la revisión de topotecan contra paclitaxel las toxicidades hematológicas de grado 3-4 reportadas (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia) fueron significativamente mayores en el grupo de topotecan que en el brazo de paclitaxel, aparte de neutropenia de grado 3, que fue superior en el grupo de tratamiento con paclitaxel.



Los acontecimientos adversos de grado 3-4 comunicaron más frecuentemente en el grupo de topotecan que el grupo de paclitaxel fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, astenia, fatiga y fiebre/infección. Los acontecimientos adversos de grado 3-4 más comúnmente reportados en el brazo de tratamiento con paclitaxel en relación con el tratamiento de topotecan fueron alopecia, artralgia, mialgia y dolor óseo.

TABLE 22 Haematological toxicity during cross-over (third-line) treatment with topotecan versus paclitaxel

Toxicity	Third-line treatment (% of participants)	
	Topotecan (n = 61)	Paclitaxel (n = 49)
Neutropenia		
Grade 1	0	15
Grade 2	3	15
Grade 3	14	31
Grade 4	81	23
Thrombocytopenia		
Grade 1	47	17
Grade 2	12	0
Grade 3	8	2
Grade 4	22	0
Anaemia		
Grade 1	8	52
Grade 3	62	42
Grade 3	27	2
Grade 4	2	0

TABLE 19 Related or possibly related non-haematological toxicities occurring in more than 10% of patients treated with topotecan or paclitaxel

Adverse event	Topotecan (% patients)		Paclitaxel (% patients)	
	Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 1/2	Grade 3/4
Alopecia	75.9	0.0	92.1	0.9
Nausea	67.9	9.8	43.0	1.8
Vomiting	53.6	9.9	28.1	2.7
Fatigue	33.1	8.0	25.4	6.1
Constipation	37.5	5.4	30.7	0.0
Diarrhoea	33.9	6.3	37.8	0.9
Abdominal pain	21.5	5.4	36.0	3.5
Fever	27.7	0.9	17.7	0.0
Stomatitis	23.2	0.9	14.0	0.9
Dyspnoea	17.8	6.3	13.2	5.3
Asthenia	17.0	5.4	9.6	3.5
Arthralgia	5.5	0.9	28.9	2.6
Myalgia	3.6	0.0	25.4	2.6
Neuropathy	0.9	0.0	15.8	0.0
Skeletal pain	4.5	0.0	11.4	5.3
Flushing	4.5	0.0	14.1	0.0
Paresthesia	0.9	0.0	29.0	0.0



2.3 COSTO

C Main et al.⁹ En su revisión sistemática y de evaluación económica los resultados del estudio que hace Smith indica que tanto en los análisis de EE.UU. y Reino Unido, PLDH fue significativamente menos costoso que topotecan. Estos mostraron las diferencias de costos que son estadísticamente significativas al nivel del 5%. En el análisis de EE.UU., el costo medio por paciente fue en promedio \$ 12,325 (£ 6872) más alto para topotecan frente a PLDH (28.220 dólares y 15.895 dólares, respectivamente). Aunque los costes medios notificados en el análisis del Reino Unido también fueron más altos para topotecan, la diferencia en los costos fue menor que la reportada en el análisis EE.UU. [\$ 2,909 (£ 1622) frente a 12.325 dólares (£ 6872)]. A pesar de los mayores costos de adquisición de medicamentos para PLDH, los costes globales del tratamiento incurridos por los pacientes que recibieron PLDH fueron menores en el Reino Unido y los Estados Unidos debido a los análisis de los costos de administración más bajos por ciclo de tratamiento (una visita ambulatoria por ciclo para PLDH frente a cinco visitas por ciclo de topotecan) y reducir los costes de gestión de los eventos adversos. Las diferencias en los costos entre el Reino Unido y Estados Unidos fue debido a los diferentes supuestos realizados por los dos grupos de expertos para el manejo de los efectos secundarios y, en particular, el uso de G-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos), eritropoyetina y transfusiones de sangre.

TABLE 45 US cost-analysis, per person in US\$ (UK£^a)⁵⁰

	Topotecan	PLDH	Difference (PLDH – topotecan)
Study drug	10,058	12,962	2,904
Administration	8,377	1,438	-6,939
Total drug + administration	18,435	14,400	-4,035
Stomatitis/pharyngitis	30	101	71
PPE	0	104	104
Nausea/vomiting	83	49	-34
Diarrhoea	58	34	-24
Neutropenia visits and medication	1,820	78	-1,742
G-CSF	1,936	419	-1,517
Total neutropenia	3,756	497	-3,259
Sepsis and fever	111	56	-55
Erythropoietin	3,493	308	-3,185
Transfusions	1,346	140	-1,206
Anaemia and thrombocytopenia visits and medication	342	18	-342
Total anaemia and thrombocytopenia	5,181	466	-4,715
Hospital stays	566	188	-378
Total cost	28,220	15,895	-12,325
	(£15,735)	(£8,863)	(-£6,872)
95% CI	25,750 to 30, 974	14,515 to 17, 306)	-9445 to -15,415

^a Exchange rate: 1.00 UK£ = 1.79 US\$.

⁹ C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

TABLE 46 UK cost analysis, per person in US\$ (UK£^a)-⁵⁰

	Topotecan	PLDH	Difference (PLDH – topotecan)
Study drug	7,286	11,381	4,095
Administration	5,701	1,513	-4,187
Total drug + administration	12,986	12,894	-92
Stomatitis/pharyngitis	70	175	105
PPE	1	189	188
Nausea/vomiting	298	151	-147
Diarrhoea	60	36	-24
Neutropenia visits and medication	218	25	-193
Total neutropenia	756	36	-720
G-CSF	538	11	-526
Sepsis and fever	105	46	-59
Erythropoietin	242	8	-234
Transfusions	1,190	181	-1,009
Anaemia and thrombocytopenia visits and medication	0	0	0
Total anaemia and thrombocytopenia	1,432	189	-1,243
Hospital stays	1,197	280	-917
Total cost	16,906	13,997	-2909
	(£9,429)	(£7,805)	(-£1,622)
95% CI	15,617 to 18, 847	12,863 to 15,392	-779 to -3,415

^a Exchange rate: 1.00 UK£ = 1.79 US\$.

Medicamentos	Costo Unidad (S/.)
Topotecan 4mg inyectable	163.00 ¹⁰
Doxorubicina liposomal pegilada 20mg/10ml inyectable	899.90 ¹¹
Paclitaxel 100mg inyectable	45.00 ¹²

2.4 REGISTROS

En la base de datos de SI-DIGEMID¹³, para el medicamento Topotecan se ha encontrado 03 Registros Sanitarios (RS) vigentes.

III. CONCLUSIÓN

Revisada la evidencia observamos que la eficacia es similar para Topotecan, Doxorubicina liposomal y Gemcitabina en cáncer de ovario platino-resistente.

¹⁰ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). INEN 16/08/2010. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹¹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 02/01/2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹² Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 17/10/2011. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹³ Sistema Integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]



Respecto a la seguridad se evidencia que Topotecan tiene un perfil de seguridad desfavorable en relación a Doxorubicina liposomal y Gemcitabina.

Medicamentos	Esquemas	R. Topotecan	R. Doxorubicina liposomal	R. Gemcitabina
Topotecan (5amp/ciclo/6 ciclos)	1.5mg/m ² /día/5 días/21 días	815.00		
Doxorubicina liposomal (3amp/ciclo/6 ciclos)	40mg/m ² /día/28 días		2683.20	
Gemcitabina (4amp/ciclo/6 ciclos)	1g/m ² /día 1, día 8/21 días			451.48
6 ciclos de tratamiento		4890.00	16099.20	2708.88
Diferencia de costos en relación a Gemcitabina		2181	13390	
Variación Eficacia		Similar ^{14,15}	Similar ^{16,17}	Similar ¹⁸
Seguridad (neutropenia)		0.82 ¹⁹	0.35 ²⁰	0.38 ²¹

Por lo expuesto, el Equipo Técnico recomienda no incluir al medicamento Topotecan 4mg inyectable en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente.

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.

¹⁴ Peng LH, Chen XY, Wu T. Topotecan for ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005589. DOI: 10.1002/14651858.CD005589.pub2

¹⁵ C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

¹⁶ Peng LH, Chen XY, Wu T. Topotecan for ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005589. DOI: 10.1002/14651858.CD005589.pub2

¹⁷ C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

¹⁸ Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2007; 25:2811

¹⁹ C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

²⁰ C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

²¹ Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2007; 25:2811