
Preguntes i respostes del CIM Virtual del CedimCat ■



Maneig del carcinoma urotelial no musculoinvasiu de bufeta davant la situació de desproveïment del bacil de Calmette-Guérin (BCG)

Publicació: 4 de novembre de 2014

Actualització: 9 de febrer de 2015

Quines indicacions té aprovades el BCG i quina és la seva pauta posològica?[1]

El bacil de Calmette-Guérin (BCG) és un liofilitzat de bacteris vius atenuats de *Mycobacterium bovis*. Presenta propietats immunoestimulants que es correlacionen amb la seva activitat antitumoral. El BCG està indicat en el tractament del carcinoma urotelial no musculoinvasiu (superficial) de bufeta en les situacions següents:

- Tractament curatiu del carcinoma urotelial superficial *in situ* (CIS, Tis).
- Tractament coadjuvant després d'una resecció transuretral (RTU) d'un carcinoma superficial de bufeta (primari o recurrent) estadi T_A (grau 2 o 3) o T₁ (grau 1, 2 o 3). Només es recomana en tumors papil·lars estadi T_A grau 1 si es considera que el risc de recurrència és elevat.

La pauta habitual del tractament amb el BCG consisteix en dues fases:

1. **Tractament d'inducció.** S'ha d'iniciar aproximadament a les 2-3 setmanes després de l'RTU (o quan les lesions de la mucosa han cicatritzat) o biòpsia de la bufeta i consisteix en una instil·lació setmanal durant 6 setmanes.
2. **Tractament de manteniment.** Un esquema consisteix en l'administració mensual del medicament durant 12 mesos. Un altre esquema de manteniment consisteix en 3 instil·lacions a intervals setmanals els mesos 3, 6 i 12 després de l'inici del tractament. La necessitat de tractament de manteniment cada 6 mesos a partir del primer any ha de ser avaluada individualment segons la classificació del tumor i la resposta clínica. El tractament de manteniment no s'ha de mantenir més de 3 anys atesa la inexistència d'evidència sobre la seva eficàcia i seguretat passat aquest temps.

Quin és l'estat actual de la situació de desabastiment del BCG?

L'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) va informar el passat 16 de setembre de 2014 del desproveïment del BCG per a irrigació intravesical.[2]

Les presentacions actualment comercialitzades a l'Estat espanyol són tres:

- **ONCOTICE[®]** 2-8 x 10⁸ UFC, pols per a suspensió intravesical (3 vials) (Organon). Es troba en situació de desproveïment per una investigació a la planta de fabricació que

ha provocat la suspensió de l'alliberació de lots a nivell mundial i només es podran subministrar algunes unitats de forma irregular. Es preveu restablir el subministrament el 30 de juny de 2015.

- **VEJICUR[®]** $2 \cdot 10^8$ - $3 \cdot 10^9$ UFC, pols i dissolvent per a suspensió intravesical (1 vial) (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). El laboratori ha informat d'una ruptura d'estoc a causa de l'augment de la demanda i no preveu restablir el subministrament fins el 30 d'abril de 2015.
- **IMMU-CYST BCG IMMUNOTERAPÉUTICA[®]** (Laboratoris Inibsa). En situació de suspensió temporal de comercialització des de 9 de juliol de 2012.

Davant la falta de subministrament, l'AEMPS va iniciar les gestions per a la importació del BCG a través de l'aplicatiu de *Gestión de medicamentos en situaciones especiales*. En un primer moment, l'estoc de medicament estranger era limitat. No obstant, davant l'augment de la disponibilitat, l'Agència ha anat modificant els criteris d'accés al tractament [2,3], ampliant, en l'última nota informativa, el tractament d'inducció a pacients amb tumors T_A o T₁ grau 2 amb o sense CIS o només amb CIS i permetent el tractament de manteniment només en pacients amb tumors T_A o T₁ grau 3 amb o sense CIS. Per tant, les recomanacions actuals de l'Agència són les següents:[2]

1. **Tractament d'inducció (una instil·lació setmanal durant un període de 6 setmanes):** indicat en pacients amb tumors T_A o T₁ grau 2 o 3 amb o sense CIS o només amb CIS.
2. **Tractament de manteniment (una instil·lació setmanal de BCG durant 3 setmanes consecutives els mesos 3, 6 i 12):** indicat en pacients amb tumors T_A o T₁ grau 3 amb o sense CIS o només amb CIS.

En aquells pacients que en funció del seu estadi quedin fora de dels grups d'inducció o manteniment, caldrà valorar l'ús d'altres alternatives (mitomicina C [MMC] o doxorubicina).

La presentació comercial de BCG cultiu viu dessecat disponible actualment com a medicació estrangera i similars a les autoritzades és: [2]

- SII-ONCO-BCG 40 mg (soca Russa). Cada vial de liofilitzat conté entre 1 i $19,2 \times 10^8$ unitats formadores de colònies (UFC) amb un pes aproximat de BCG (soca russa) de 40 mg per vial. De la mateixa manera que l'anterior medicament, el balanç benefici-risc de la soca russa podria ser similar a la soca Connaught. En aquest cas, cada

instil·lació requereix l'ús de 3 vials de 40 mg.[4]També s'havia importat com a medicament estranger Immunobladder® 80 mg (soca Tokyo 1972). No obstant a data 05/02/2015 no es troba disponible per a la importació.

Quin és el maneig habitual del carcinoma urotelial no invasiu?[4]

El tractament d'elecció en els pacients amb càncer de bufeta no invasiu (T_A , T_1 i CIS/Tis) consisteix en l'RTU del càncer de bufeta sovint combinada amb l'administració intravesical d'immunoteràpia o quimioteràpia en funció del risc de recurrència o progressió.

En els **pacients de baix risc** (tumor primari, únic, T_A , baix grau/grau 1, < 3 cm, no CIS) es recomana una dosi única de quimioteràpia intravesical administrada en el postoperatori immediat de l'RTU (IPOP) (evidència grau IA). Entre els agents que han demostrat la seva efectivitat destaquen l'MMC, l'epirubicina i la doxorubicina. En aquest grup de pacients no es recomana cap més tractament addicional i no està indicat l'ús del BCG.

En els **pacients de risc intermedi**, es recomana la instil·lació immediata de quimioteràpia post-RTU seguida del tractament intravesical amb el BCG a dosis completes durant un any, o bé la utilització de quimioteràpia intravesical durant un màxim d'un any. L'administració del BCG a dosis completes durant un any és més efectiu que la quimioteràpia pel que fa a prevenció de recurrències, si bé produeix més efectes adversos.[4] Per aquest motiu, en aquest grup de pacients l'ús de quimioteràpia intravesical és una opció.

Pel que fa als **pacients d'alt risc** (tumors T_1 ; tumors alt grau/grau 3; T_A grau 1 o 2, múltiples, recurrents i > 3 cm), es recomana el tractament amb el BCG a dosis completes d'un a tres anys.

Tant en els pacients amb alt risc de progressió com aquells que han fracassat a un tractament previ amb el BCG s'hauria de considerar la cistectomia radical immediata.

Quines alternatives terapèutiques tenim disponibles i què recomanen els experts?

Dosi reduïda del BCG

Diversos estudis han suggerit que una dosi menor del BCG (1/3 de la dosi estàndard) pot ser igual d'efectiva i menys tòxica que la dosi habitual. En un assaig clínic en què es van aleatoritzar 155 pacients per rebre la dosi estàndard (81 mg) o la dosi reduïda (27 mg), els resultats, després d'una mediana de seguiment de 61 mesos, no van mostrar diferències entre ambdós grups pel que fa a recurrència de la malaltia, temps fins a la recurrència, necessitat de cistectomia o supervivència relacionada amb la malaltia.[6]

Quimioteràpia intravesical

Dins aquest grup, el fàrmac amb més experiència d'ús és l'MMC. La posologia més habitual és l'administració setmanal de 20-40 mg d'MMC durant 6 setmanes, seguida d'una pauta de manteniment mensual durant un o dos anys, tot i que les guies de pràctica clínica recomanen un màxim d'un any.[2] L'MMC també s'administra com a dosi única després d'una RTU. Com que l'absorció és limitada, l'aparició de mielotoxicitat és un efecte advers poc comú. D'altra banda, també s'han desenvolupat diverses estratègies per optimitzar l'eficàcia d'MMC com la combinació amb hipertèrmia a nivell intravesical, l'alcalinització urinària per estabilitzar el fàrmac;[7] l'increment de la concentració intravesical de fàrmac disminuint el volum de fàrmac instil·lat (40 mg en 20 cc); el desenvolupament de sistemes per incrementar la penetració d'MMC a la paret vesical, com la iontoforesi (EMDA-MMC);[8] la utilització d'un temps de permanència més llarg;[9] o la reducció del volum d'orina mitjançant la deshidratació i un buidatge complet.

Una altra opció és l'ús d'antraciclins com epirubicina, doxorubicina o valrubicina. La més estudiada és l'epirubicina, a dosis de 50 mg, que ha mostrat activitat en el tractament d'aquest tipus de tumors, tot i que és menys activa que el BCG.[10]

A part d'MMC i les antraciclins, hi ha altres fàrmacs que s'han estudiat en el tractament d'aquest tipus de tumors tot i que per la falta d'estudis prospectius (gemcitabina [11] o

docetaxel [12]), el seu perfil de seguretat (tiotepa [13]) o la necessitat d'administrar-los en combinació (interferó alfa [14]) són poc utilitzats.

L'any 2013 arran del problema de desabastiment d'una de les soques del BCG (Connaught), **un grup d'experts espanyol de l'Associació Espanyola d'Urologia** va emetre una sèrie de recomanacions en base a l'evidència publicada fins a la data.[15]

En el cas que la disponibilitat del BCG fos nul·la i el risc de progressió fos intermedi (risc d'un 6% de progressió als 5 anys), recomanaven l'ús de quimioteràpia intravesical. La pauta recomanada era de 6-8 instil·lacions setmanals d'MMC (40 mg) o epirubicina (50 mg) seguit d'un manteniment mensual durant 4-6 mesos (si havien rebut IPOPOP) o 12 mesos (si no havien rebut IPOPOP). En els pacients amb alt risc de progressió (risc de progressió > 17% als 5 anys) recomanaven l'ús d'EMDA-MMC amb manteniment (6 instil·lacions setmanals de 40 mg de MMC durant 30 minuts a 20 mA; i llavors una instil·lació mensual durant 10 mesos), quimioteràpia intravesical adjuvant durant 12 mesos o considerar la pràctica d'una cistectomia radical immediata (si T₁ grau 3 i un factor de risc).

En el cas de tenir un estoc limitat del BCG es recomanava prioritzar la seva utilització en pacients amb alt risc de progressió (risc de progressió > 17% als 5 anys) seguint una pauta d'inducció (a dosis completes) i després una pauta de manteniment (a dosis completes o reduïdes) durant un any, o bé utilitzar una pauta d'MMC i BCG alternant. Aquesta pauta alternant consistia en 6 instil·lacions setmanals d'MMC (40 mg), seguit de 10 instil·lacions mensuals en què s'alternaria MMC i BCG (a dosis completes). En alguns casos (segons els factors de risc i tipus de tumor) consideraven que podia ser necessària la cistectomia immediata.

Conclusions

Davant la situació de desabastiment mundial del BCG, l'Agència Espanyola del Medicament recomana prioritzar el seu ús en aquells pacients amb tumors T_A o T₁ grau 2 o 3 amb o sense CIS o només amb CIS. En aquests pacients, es recomana realitzar la inducció amb una instil·lació setmanal de BCG durant 6 setmanes. Només en aquells pacients amb tumors T_A o T₁ grau 2 o 3 amb o sense CIS o només amb CIS, recomana realitzar un tractament de manteniment amb BCG (instil·lació setmanal durant 3 setmanes consecutives els mesos 3, 6 i 12 des de l'inici del tractament).

En pacients de risc intermedi (T_A o T_1 grau 1) es recomana l'ús de quimioteràpia intravesical. La pauta més recomanada en aquests casos és la instil·lació intravesical d'MMC 40 mg setmanalment durant 6 setmanes seguida d'una dosi de manteniment mensual durant un màxim d'un any. Com a alternatives a MMC destaquen l'ús d'epirubicina o doxorubicina.

En pacients amb baix risc de recurrència després d'una RTU es recomana seguir amb el tractament estàndard que consisteix en l'administració d'una dosi única de quimioteràpia intravesical (MMC, epirubicina o doxorubicina) administrada en el postoperatori immediat. L'ús en aquests casos del BCG no està indicat.

Aquest document ha estat elaborat pel CIM del Servei de Farmàcia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (centre adherit a la xarxa del CedimCat).

Referències bibliogràfiques

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Oncotype®. Data de consulta: 16.10.2014.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web. Nota informativa Ref. AEMPS, 7/2015 4ª Actualización del desabastecimiento de BCG polvo para suspensión intravesical. Data de publicació: 02.02.2015
3. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Comperat E, Kaasinen E, Palou J et al. Guidelines on Non-muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology 2014.
4. (Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, Sawazaki H, Takahashi T, Ogura K. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2013 Jul;190(1):50-4)
5. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011 May 11;(5):CD006885.
6. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol 2005; 174:1242.
7. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93:597.
8. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011; 12:871.

- 9.. Tolley DA, Hargreave TB, Smith PH, et al. Effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: interim report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:1759.
10. van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001; 166:476.
11. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD009294.
12. Laudano MA, Barlow LJ, Murphy AM, et al. Long-term clinical outcomes of a phase I trial of intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *Urology* 2010; 75:134.
13. Silberberg JM, Zarrabi MH. Acute non lymphocytic leukemia after thiotepa instillation into the bladder: report of 2 cases and review of the literature. *J Urol* 1987; 138:402.
14. Lamm D, Brausi M, O'Donnell MA, Witjes JA. Interferon alfa in the treatment paradigm for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2014; 32:35.e21.
15. Fernández-Gómez JM, Carballido-Rodríguez J, Cozar-Olmoc JM, Palou-Redorta J, Solsona-Narbóne E y Unda-Urzaiz JM. Tratamiento del tumor vesical no músculo infiltrante frente al problema de disponibilidad de bacilo de Calmette-Guerin. Consenso de un panel de expertos españoles. *Actas Urol Esp.* 2013;37(7):387-394.