

DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA (Caelyx®) C. mama metastàsic

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 31/01/08

Informe complementari al realitzat al febrer/2003 i gener/2006.

A febrer/2003 es va fer la sol·licitud de doxorubicina liposomal (Myocet®) en la indicació de c. mama metastàsic en malalts amb risc cardíac, i per la coincidència d'aprovació en el temps en la mateixa indicació de doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx®), es van avaluar els dos fàrmacs a la vegada.

La decisió en acta 2_03 i que es va mantenir a l'acta 1_06 va ser:

Aprovació restringida i temporal de doxorubicina liposomal-Myocet® amb les condicions d'us:

Càncer de mama metastàsic amb la indicació de tractament quimioteràpic amb antraciclins, però amb situació de risc elevat de cardiotoxicitat, que es defineixen de la següent manera:

1. Tractament adjuvant i/o neoadjuvant amb antraciclins amb dosi total acumulada superior o igual als 360mg/m² doxorubicina o 540mg/m² d'epirubicina

o bé

2. Dos o més dels següents criteris:

- ↪ Tractament radioteràpic previ amb irradiació toràcica del costat esquerra
- ↪ Edat > 65 anys
- ↪ Antecedents d'hipertensió arterial mantinguda
- ↪ Antecedents de malalties cardiovasculars moderades-greus

En aquests moments doxorubicina liposomal pegilada està inclòs en guia en les indicacions de c. ovari en malalties que han presentat fallida al regim de quimioteràpia de primera línia amb platí i en tractament del sarcoma de Kaposi associat a SIDA amb recomptes baixos de CD4 i malaltia extensiva mucocutànea o visceral.

En el informe actual es presentaran les dades i evidència noves respecte gener/2006 (s'annexen informes previs i es poden consultar a <http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio.htm>).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Doxorubicina liposomal pegilada

Nom comercial: Caelyx®

Laboratori: Schering Plough.

Grup terapèutic. Denominació: agents citotòxics, codi ATC L01DB;

Via d'administració: intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari

Via de registre: centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu		
Forma farmacèutica i dosi	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Vial 20 mg	674127	384,66€

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Indicacions clíniques formalment aprovades.

EMEA (gener/2008)

- En monoteràpia per pacients amb càncer de mama metastàsic amb risc cardíac augmentat.
- Tractament de dones amb c. ovari avançat que han recaigut després de QT amb platí
- En combinació amb bortezomib en el tractament de MM que ha progressat després de al menys 1 tractament i que no són candidats a trasplantament
- Sarcoma Kaposi en malats amb SIDA i recompte CD4 baixos (<200/mm³) i malaltia extensa muco-cutànea o visceral.

4.2 Posologia, forma de preparació i administració

Segons fitxa tècnica: 50mg/m² cada 4 setmanes EV

Segons sol·licitant en base a l'assaig GEICAM 2001-01 (4): 40mg/m² cada 28 dies per un màxim de 6 cicles.

4.3 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital.

Es compara amb les alternatives en la prevenció de cardiotoxicitat per antraciclins:

Característiques comparades amb altres alternatives terapèutiques			
Medicament	Doxo-lip (Myocet®) DL	Doxo lip-PEG (Caelyx®) DL-PEG	Dexrazoxà
Presentació	Vial 50mg	Vial 20mg	Vial 500mg
Posologia	60-75mg/m ²	40-50mg/m ²	Ratio 10:1 amb doxorubicina, es dir habitualment 500-600mg/m ²
Característiques	Liposomal Aprovació CFT en la indicació de c. mama metastàsic (CMM) en malats amb risc cardíac (veure acta 2_03) 3 Assaigs clínics fase III en aquesta indicació	Liposomal Pegilada Aprovació CFT en c. ovari resistent a CDDP 1 Assaig clínic en prevenció cardiotoxicitat en CMM i nou estudi GEICAM	
	Les formes liposomals presenten un perfil de seguretat, principalment toxicitat cardiològica, millor que la doxorubicina convencional		

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

5.1. Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Tractament estàndard

En càncer de mama metastàtic (CMM) s'ha estudiat el benefici de perllongar el tractament vs realitzar tractament estàndard. El tractament de manteniment, considerat la continuació de tractament després de administrar els cicles definits d'inducció, podria oferir una estratègia per allargar el temps a la progressió però per contra estan l'aparició d'efectes adversos.

Les antraciclina es troben entre els agents quimioteràpics més eficaç i són pedra fonamental en el tractament de moltes patologies, inclòs el CMM. Però una de les limitacions de la seva utilització és la , cardiotoxicitat dosis-dependent. Entre les possibles maniobres per disminuir la cardiotoxicitat per antraciclina, a part de utilitzar altres alternatives, es troben infusions més llargues, formes liposomals i fàrmacs protectors com dexrazoxà. D'entre les formes liposomals en dades de cardiotoxicitat ambdues formes liposomals han demostrat reduir-la, encara que no es disposen de dades a llarg termini i dades comparades amb altres alternatives no doxorubicina, per exemple taxans

En termes d'altres àmbits de seguretat, les dos formes liposomals presenten diferent perfil de seguretat ja que la DL-PEG la seva toxicitat limitant és l'EDPP, versus DL que la seva és la toxicitat hematològica i l'alopècia.

Assaigs avaluats

La sol·licitud es basa en l'assaig clínic GEICAM 2001-01: Alba E, Ruiz-Borrego M, Martin M, Margelí M, Rodríguez-Lescure A, Sánchez Rovira P, Ruiz A, Ribelles N, Calvo E, Casado A. Maintenance therapy with PLD following standard chemotherapy for MBC significantly prolongs TTP in a multicentre phase II randomized trial: GEICAM 2001-01 study. [ASCO 2007](#).

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

Alba E, Ruiz-Borrego M, Martin M, Margelí M, Rodríguez-Lescure A, Sánchez Rovira P, Ruiz A, Ribelles N, Calvo E, Casado A. Maintenance therapy with PLD following standard chemotherapy for MBC significantly prolongs TTP in a multicentre phase II randomized trial: GEICAM 2001-01 study. ASCO 2007

Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, obert.

Núm de pacients: de les 288 malalties que van rebre teràpia d'inducció, 155 van ser randomitzades (77 pacients en el grup observació i 78 en el grup actiu)

Tractament grup actiu i tractament grup control: El grup actiu es tractà amb DL_PEG 40mg/m2 cada 4 setmanes per 6 cicles, i el control va ser observació.

Criteris d'inclusió: pacients amb CMM després de quimioteràpia de primera línia d'inducció amb doxorubicina seqüencial amb taxà (segons estudi GEICAM 9903) amb remissió completa, parcial o estabilització de malaltia, ECOG PS 0 a 2, amb al menys 1 lesió mesurable i funció cardíaca normal

Criteris d'exclusió: alteració cardíaca, hipersensibilitat a antraciclina o Cremophor, radioteràpia en les 4 setmanes prèvies, metàstasis cerebrals

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Variable principal: temps a la progressió.

Variables secundaries: supervivència global, toxicitat.

Resultats

Variable avaluada	DL-PEG (n=78)	Observació (n=77)	Diferències		
			HR/RR/OR	p	NNT
Resultat principal Temps a la progressió des de la randomització - Durada (mesos, mediana) - Taxa de malalties sense progressió a l'any (%)*	8,38 mesos 25,64%	5,06 mesos 20,77%	0,54 (IC 95% 0,38-0,77)	0,0006	20
Resultats secundaris Temps a la progressió des de inducció - Mediana (mesos)	 13,22 mesos	 10,16 mesos	 0,53 (IC95% 0,37-0,76)	 0,0005	

* Càlculs propis extrets de les dades indirectes de l'estudi

En el grup de DL_PEG el 50% van poder rebre els cicles planejats, i les raons de discontinuació van ser: 54% per progressió o mort, 20% toxicitat i 26% altres.

5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats –Assaig pivotal

- **Validesa interna.** Limitacions de disseny i/o comentaris:

Es tracta d'un estudi obert, randomitzat i d'avaluació no cega. Aquesta avaluació no cega limita l'anàlisi de les dades.

L'objectiu principal és temps a la progressió, end-point no òptim per l'avaluació de resultats en CMM. Com objectiu secundari de l'estudi en la presentació ASCO es descriu la supervivència, però no es presenta en l'apartat de resultats, pot ser perquè es requereix més temps de seguiment.

Les dades analitzades es basen en una presentació a congrés (ASCO 2007) i no es disposa de dades més madures, ja sigui publicació en revista amb peer-review o les dades derivades de la presentació a Agència Avaluadora i que constin en l'informe EPAR de la EMEA o NDA de FDA.

- **Validesa externa.** Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital:

El subgrup de malaltes amb CMM en les que es podria aplicar les dades d'aquest estudi són dones que no han rebut antraciclins en situacions prèvies i/o que tinguin la funció cardíaca correcta i que siguin Her2-. En aquests subgrup de malaltes el protocol habitual es donar antraciclins en combinació amb altres quimioteràpic en primera línia de CMM, però com a l'assaig un numero de cicles determinats. En aquests sentit és correcte el disseny de l'estudi i el comparador observació, però només a aplicar en aquests subgrup de malaltes.

6. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT.

6.1. Seguretat. Assajos clínics comparatius.

En la taula adjunta s'exposa la incidència comparada dels efectes adversos de l'estudi GEICAM 2001-01.

Alba E, Ruiz-Borrego M, Martín M, Margelí M, Rodríguez-Lescure A, Sánchez Rovira P, Ruiz A, Ribelles N, Calvo E, Casado A. Maintenance therapy with PLD following standard chemotherapy for MBC significantly prolongs TTP in a multicentre phase II randomized trial: GEICAM 2001-01 study. ASCO 2007

Resultats de seguretat

Variable de seguretat avaluada en l'estudi	DL-PEG (n=78)		Observació (n=77)		NNH o NND (Grau3/4)
	Grau 1/2	Grau 3/4	Grau 1/2	Grau 3/4	
% de pacients que presentaren toxicitat (NCI-CTC.2):					
- Neutropènia*	32	12	9	0	8
- Anèmia	35	0	12	0	--
- Nàusees/vòmits	21	0	4	0	--
- Fatiga	32	3	8	0	33
- Alopècia	29	0	4	0	--
- Reacció infusional	1	1	0	0	100
- Mucositis	32	5	0	0	20
- EDPP	29	4	0	0	25

* Febre neutropènica es va observar en 2,6% dels pacients de la branca DL-PEG.

- **Cardiotoxicitat**

Al cicle 6 la mitja LEVF era de 61% al grup DL_PEG i 60 en el grup observació

La disminució en LEVF >10% va ser de 6% en el grup DL-PEG i 1% en la branca observació i no es va observar cap cas de ICC clínica en cap dels grups.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1. Cost tractament. Cost incremental.

Característiques comparades amb altres medicaments similars			
Fàrmacs	Doxo-lip (Myocet®)	Doxo lip_PEG (Caelyx®)	DZR
Posologia	60-75mg/m2 cada 3 setmanes	50mg/m2 cada 4 setmanes	Ratio 10:1 amb doxorubicina, es dir habitualment 500-600mg/m2
Preu dosis (PVL+IVA)	1.015€	1.634€	195,32€
Cost tractament 6 cicles	6.090€	9.804€	1.170€
Cost incremental per 6 setmanes vs c/alternativa	4.920€	8.634€	-----

Costos de tractament calculats per un malalt amb SC 1,7m2 i 6 cicles segons dosificació establerta per fitxa tècnica. A Dox-lip es tindria que afegir el cost de ciclofosfamida, encara que és despreciable, i a DZR el cost del FAC.

Tenint en compte el preu PVL del medicament i aplicant un NNT de 6,7 (Caelyx®), 6,6 (Myocet®) i 5,9 DZR, tal com s'obté en el resultat global dels assaigs clínics, el cost-eficàcia en el cas prevenció de cardiotoxicitat és:

Cost-eficàcia	Doxorubicina	Fàrmac	NNT	Cost per un pacient més sense cardiotoxicitat
Myocet	336 €	6.090 €	6,6	40.194 €
Caelyx		8.634€	6,7	57.848
DZR		1.170€	5,9	6.903

El cost-eficàcia en la indicació sol·licitada es tindria que fer respecte a l'observació i amb la valoració dels costos estalviats pels tractaments en 2^a i consecutives línies que s'endarrereixen o es deixen de fer. Però aquest estudi no està fet ni publicat.

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. EMEA. European Public Assessment Report. 2008
2. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Calyx®. Clinical NDA Review
3. Fitxa Tècnica Calyx®.
4. Alba E, Ruiz-Borrego M, Martín M, Margelí M, Rodríguez-Lescure A, Sánchez Rovira P, Ruiz A, Ribelles N, Calvo E, Casado A. Maintenance therapy with PLD following standard chemotherapy for MBC significantly prolongs TTP in a multicentre phase II randomized trial: GEICAM 2001-01 study. ASCO 2007.
5. Gennari et al. J Clin Oncol 2006; 24: 3912-3918.
6. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2008.
7. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net