

FÀRMAC DOXORUBICINA LIPOSOMAL (Myocet®)/Carcinoma mama metastàtic
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei de Farmàcia ICO Duran i Reynals
11/2/2003

La sol·licitud s'ha fet de doxorubicina liposomal no pegilada (Myocet®) però coincidint amb el temps s'ha aprovat amb la mateixa indicació la forma de doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx®). Per aquesta raó s'ha considerat de interès avaluar els dos fàrmacs a la vegada.

1.- Identificació del fàrmac:

Doxorubicina liposomal no pegilada (Myocet®) (**DL**): complex de citrat de doxorubicina encapsulat en liposomes.

Es presenta en sistema de 3 vials: vial doxorubicina pols 50mg + vial tampó + vial liposomes. Laboratori ELAN Farma. Us Hospitalari.

Doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx®) (**DL-PEG**): formulació de doxorubicina encapsulat en liposomes amb metoxipolietilenglicol unit a la seva superfície.

Es presenta en vial de suspensió estèril 2mg/ml 10ml.

Laboratori Schering-Plough. Us Hospitalari.

2.- Sol·licitud:

Indicació sol·licitada: Càncer de mama metastàtic.

3.- Descripció farmacològica:

3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **Espanya**

DL (Myocet®): en combinació amb ciclofosfamida pel tractament de primera línia del carcinoma de mama metastàtic en dones

DL-PEG (Caelyx®): en monoteràpia per pacients amb càncer de mama metastàtic amb risc cardíac augmentat.

➤ **EMEA**

- Idem.

➤ **FDA**

- No aprovats en aquesta indicació.

3b.- Mecanisme d'acció

Grup farmacològic: agents citotòxics, codi ATC L01DB

3c.- Posologia

DL (Myocet®): quan s'administra associat amb ciclofosfamida (CTX 600mg/m²) la dosi inicial recomanada és 60-75 mg/m² cada 3 setmanes EV

DL-PEG (Caelyx®): 50mg/m² cada 4 setmanes EV

3d.- Farmacocinètica

El comportament farmacocinètic dels preparats liposomals varia al de la doxorubicina convencional, com es pot observar a la taula:

	Doxo convencional	DL	DL-PEG
Vd (l/m ²)	700-1100	34±97	2,8-3,4
T ½ (h) doxo total	20-48	16,4	45-55
AUC (µM-h) doxo total	1,8-2,55	9,7-148,9	5,6

DL (Myocet®) i DL-PEG (Caelyx®) presenten com a característica diferencial de la seva cinètica respecte doxorubicina convencional, que els nivells pic de doxorubicina total són molt alts, però la majoria del fàrmac està encapsulat i el pic de fàrmac lliure és molt petit, mimetitzant una infusió contínua.

3e.- Efectes adversos

➤ Myocet®

Efectes adversos amb incidència >5%:

- Hematològics: neutropènia, anèmia, trombocitopènia.
- Infecció i febre neutropènica.
- Gastrointestinals: Nàusees/vòmits, mucositis/estomatits, diarrea.
- Alopecia.

Efectes adversos amb incidència <5%:

- Generals: febre, cefalea, mareigs, fogots, deshidratació, pèrdua de pes, sepsis.
- Cardiovasculars: arritmia, hipotensió, efusió pericàrdica.
- Respiratoris: disnea, faringitis, epistaxi, hemoptisi.
- Cutanis: reacció en el lloc d'injecció, prurit, foliculitis, herpes zoster.
- Urogenitals: oligúria, cistitis hemorràgica.
- Altres: astènia, mialgia, disfonia.

➤ Caelyx®

Efectes adversos amb incidència >5%:

- Cutanis: eritrosièstesia palmo-plantar (37,4%, grau III i IV 16,4%)
- Hematològics: neutropènia, anèmia, trombocitopènia.
- Gastrointestinals: nàusees/vòmits.
- Altres: alopecia, febre, astènia, anorexia.

Efectes adversos amb incidència <5%:

- Respiratoris: disnea, faringitis, epistaxi, hemoptisi.
- Metabòlics.
- Dolors musculars.

3f.- Interaccions

Les formes liposomals poden presentar les mateixes interaccions que la doxorubicina convencional. També, al igual que el fàrmac patró, l'administració de les formes liposomals concomitantment amb altres substàncies cardiotòxiques pot incrementar el risc de cardiotoxicitat.

3g.- Contraindicacions i precaucions

Els dos fàrmacs estan contraindicats en hipersensibilitat al principi actiu o algun dels seus components.

S'han d'utilitzar amb les mateixes precaucions que la doxorubicina convencional en pacients amb insuficiència hepàtica, on s'ha d'ajustar la dosi.

S'ha de monitoritzar la funció cardíaca periòdicament. El risc de cardiotoxicitat s'incrementa en pacients amb història de cardiopatia, irradiació mediastínica o en tractament previ amb antraciclins.

3h.- Administració

DL (Myocet®): s'administra per via EV en 1 hora. La preparació s'ha de realitzar amb un mètode de calentament a 55-60 °C amb bany d'aigua per la reconstitució de la doxorubicina i la barreja amb els liposomes.

DL-PEG (Caelyx®): s'administra per via EV en 1 hora.

S'han comunicat reaccions agudes relacionades amb perfusions liposòmiques quan l'administració és ràpida (disnea, fogots, mal de cap, mal d'esquena, calfreds, hipotensió). Aquesta simptomatologia pot evitar-se allargant la infusió del fàrmac.

L'extravasació dels dos preparats pot donar lloc a irritació encara que no s'ha vist en la seva utilització fins ara capacitat vesicant.

4.- Avaluació d'eficàcia:

(Veure Annex I).

La NNT per DL (Myocet®) és 6,66 i per DL-PEG (Caelyx®) és 6,71.

El grau d'evidència segons Foy i cols és Categoria II.

5.- Avaluació de seguretat:

(Veure Annex II).

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament comparat

Cost comparat per dosi segons PVL (€i ptes)*		
Doxo convencional	DL (Myocet®)	DL-PEG (Caelyx®)
56,09 €(9.332,59 ptes)	1.019,53 €(169.635,52 ptes)	1.575,84 €(262.197,71 ptes)

* calculat per una superfície corporal de 1,6 m²

6b.- Cost-eficàcia

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

Cost-eficàcia	Doxorubicina	DL (Myocet®)	NNT	Cost per un pacient més sense cardiotoxicitat
	56,09 €(9.332,59 ptes)	1.019,53 €(169.635,52 ptes)	6.6	6.728,89 €(1.119.594,4 ptes)

Cost-eficàcia	Doxorubicina	DL-PEG (Caelyx®)	NNT	Cost per un pacient més sense cardiotoxicitat
	56,09 €(9.332,59 ptes)	1.575,84 €(262.197,71 ptes)	6.7	10.558,12 €(1.756.724,6 ptes)

8.- Bibliografía:

- Batist G et al. Reduced Cardiotoxicity and Preserved Antitumor Efficacy of Liposome-Encapsulated Doxorubicin and Cyclophosphamide Compared with Conventional Doxorubicin and Cyclophosphamide in a Randomized, Multicenter Trial of Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19 (5):1444-1454.
- Harris L et al. Liposome-Encapsulated Doxorubicin compared with Conventional Doxorubicin in a Randomized Multicenter Trial as First-Line Therapy of Metastatic Breast Carcinoma. *Cancer* 2002; 94(1):25-36
- Erdkamp F et al. Phase III Study of TLC D-99 (Liposome Encapsulated Doxorubicin) plus Cyclophosphamide vs Epirubicin (EPI) plus Cyclophosphamide (CPA) in patients with Metastatic Breast Carcinoma (MBC). Abstract ASCO 1999.
- Valero V et al. Phase II Trial of Liposome-Encapsulated Doxorubicin, Cyclophosphamide, and Fluorouracil as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(5): 1425-1434.
- Shapiro CL et al. Phase II Trial of High-Dose Liposome-Encapsulated Doxorubicin with Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(5): 1435-1441.
- Wigler N et al. Reduced Cardiac Toxicity and Comparable Efficacy in a Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx/Doxil) vs Doxorubicin for First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer. ASCO 2002
- Gebbia V et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin with Vinorelbine in Metastatic Breast Cancer. *Oncology* 2002; 63: 23-30.
- Scientific Discussion EMEA 2000. (www.emea.eu).
- FDA (www.fda.gov).
- Monografía Myocet®.
- Monografía Caelyx®.
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2002.
- Micromedex. Healthcare Series. Monograph of Doxorubicin Hydrochloride Liposome.

Annex I

➤ Assaigs clínics amb DL (Mvocet®)

Estudi	Autor	Diagnostic	Disseny	N	Grups tractament / Posologia	Paràmetres analitzats / Resultats						
						Cardiotoxicitat	Dosi mitjana acumulativa inici cardiotoxicitat	Resposta	Durada resposta (mesos)	Temps progressió (mesos)	Temps fins fracàs tto (mesos)	Supervivència (mesos)
AC Fase III												
J Clin Onc Març 2001	Batist G et al	Mama metastàsica	Fase III, R, C, MC, CT	297	DL 60 mg/m2 + CTX 600 mg/m2 c/ 3 set	6%	2220 mg/m2	43%	9.6	5.1	4.6	19
					Doxorrubicina 60 mg/m2 + CTX 600 mg/m2 c/3 set	21% (5 ICC) p: 0,0001	480 mg/m2 p: 0,0001	43%	9.1 NS	5.5 NS	4.4 NS	16 NS
Cancer Gener 2002	Harris L et al	Mama metastàsica	Fase III R, C, MC	224	DL 75 mg/m2 c/3 set	13% (2 ICC)	785 mg/m2	26%		3.8	3.7	16
					Doxorrubicina 75 mg/m2 c/3 set	29% (9 ICC) p: 0,049	570 mg/m2 p: 0,0001	26%		4.3 NS	3.4 NS	20 NS
Abstract ASCO1999	Erdkamp F et al	Mama metastàsica	Fase III R, C, MC, CT	160	DL 75 mg/m2 + CTX 600 mg/m2 c/3 set	=		46%		7.6	6.4	18.5
					Epirubicina 75 mg/m2 + CTX 600 mg/m2 c/ 3 set	=		39% NS		6.0 p: 0.04	4.9 p: 0.04	16 NS
AC Fase II												
J Clin Onc Maig 1999	Valero V et al	Mama metastàsica	Fase II, CT	41	DL 60 mg/m2 + CTX 500 mg/m2 dia 1+ 5-FU 500 mg/m2 dies 1,8 c/ 3 setmanes	12%	962 mg/m2	73%	11.2	8.4	8.1	19.4
J clin Onc Maig 1999	Shapiro T et al	Mama metastàsica	Fase II, MC	52	DL 135 mg/m2 + G-CSF 5µg/kg c/3set	38%		46%	7.4	6.1		

R: randomitzat ; C: comparatiu ; MC: multicèntric; CT: teràpia combinada; CTX: ciclofosfamida; DL (Myocet®); DL-PEG (Caelyx®)

Annex I

➤ Assaigs clínics amb DL-PEG (Caelyx®)

Estudi	Autor	Diagnostic	Disseny	N	Grups tractament / Posologia	Paràmetres analitzats / Resultats						
						Cardiotoxicitat	Dosi mitjana acumulativa inici cardiotoxicitat	Resposta	Durada resposta (mesos)	Temps progressió (mesos)	Temps fins fracàs tto (mesos)	Supervivència (mesos)
AC Fase III												
ASCO 2002	Wigler N et al	Mama metastàsica	Fase III, R, C, MC	509	DL-PEG 50 mg/m ² c/4 set	4.7 %		33%		6.9		21
					Doxorrubicina 60 mg/m ² c/3 set	19.6 %		38%		7.8 NS		22 NS
AC Fase II												
Oncology 2002	Gebbia V et al	Mama metastàsica	Fase II, MC	18	DL-PEG 20 mg/m ² + Vinorelbina 30 mg/m ² c/15 dies	5.5%		63%	8.4	7		16

R: randomitzat ; C: comparatiu ; MC: multicèntric; CT: teràpia combinada; DL-PEG (Caelyx®)

Annex II

➤ **Efectes adversos en >5% dels pacients***. (Dades en % de pacients)

* Sense incloure cardiotoxicitat.

Estudi / Autor	N	Grups tractament / Posologia	Toxicitat hematològica					Toxicitat gastrointestinal			Altres toxicitats		
			Neutropènia Grau IV	Febre neutropènica	Anèmia Hgb<8 g/dl	Trombocitopènia < 20.000 cel/µL	Infecció Grau III	Nausees/Vòmits Grau III	Mucositis Grau III	Diarrea Grau III	Astènia	Alopècia	Cutània
AC Fase III													
J Clin Onc Març 2001 Batist et al	297	DL 60 mg/m2 + CTX 600 mg/m2 c/ 3 set	61	10	23	4	11	13	4	3	6	91	0
		Doxorrubicina 60 mg/m2 + CTX 600 mg/m2 c/3 set	75	15	27	5	8	16	6	8	5	95	1
Cancer Gener 2002 Harris et al	224	DL 75 mg/m2 c/3 set	50	14	22	13	5	13	9	1	14	84	1
		Doxorrubicina 75 mg/m2 c/3 set	58	10	26	10	12	24	14	4	19	88	1
Abstract ASCO 1999 Erdkamp F et al	160	DL 75 mg/m2 + CTX 600 mg/m2 c/3 set	87	8	25	4	7	21	7	1	0	82	0
		Epirubicina 75 mg/m2 + CTX 600 mg/m2 c/ 3 set	67	1	14	3	1	19	0	1	1		1
AC Fase II													
J Clin Onc Maig 1999 Valero et al	41	DL 60 mg/m2 + CTX 500 mg/m2 dia 1+ 5-FU 500 mg/m2 dies 1,8 c/ 3 setmanes	95	24	28		2	12	15		41		
J clin Onc Maig 1999 Shapiro et al	52	DL 135 mg/m2 + G-CSF 5µg/kg c/3set	92		8	88		17	21				

Annex II

➤ **Efectes adversos en >5% dels pacients***. (Dades en % de pacients)

* Sense incloure cardiotoxicitat.

Estudi / Autor	N	Grups tractament / Posologia	Toxicitat hematològica					Toxicitat gastrointestinal			Altres toxicitats		
			Neutropènia Tots els graus	Febre Tots els graus	Anèmia Tots els graus	Trombocitopènia Tots els graus	Infecció	Nausees/Vòmits Tots els graus	Mucositis Tots els graus	Diarrea Tots els graus	Astènia Tots els graus	Alopècia Tots els graus	EPP Tots els graus
AC Fase III													
ASCO 2002 Wigler et al	509	DL-PEG 50 mg/m2 c/4 set	4	8	5			37	23	7	10	20	47
		Doxorrubicina 60 mg/m2 c/3 set	10	7	7			53	13	8	13	66	2
AC Fase II													
Oncology 2002 Gebbia et al	18	DL-PEG 20 mg/m2 + Vinorelbina 30 mg/m2 c/15 dies	78		24	40		89	61			39	6