

INFORME COMPLEMENTARI

FÀRMAC DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA (Caelyx®)

C. mama metastàsic

INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA

Institut Català d'Oncologia

Servei de Farmàcia. ICO Duran i Reynals

12/1/2006

Informe complementari al realitzat al febrer/2003. En aquell moment 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 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 esta 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 febrer/2003.

1.- Identificació del fàrmac:

- Doxorubicina liposomal pegilada DL-PEG (Caelyx®). Vial 20mg. Laboratori Schering Plough. Us Hospitalari. Facturació a CatSalut (Instrucció 01/2004). Conservació nevera. PVL+IVA 392,51€/vial (19,6255€/mg)
- Doxorubicina liposomal no pegilada DL (Myocet®). Vial 50mg + vial tampó +vial liposomes. Laboratori Zeneus Pharma. Us Hospitalari. Facturació a CatSalut (Instrucció 01/2004). Conservació nevera. PVL+IVA 507,89€/vial (10,1578€/mg)

2.- Sol·licitud:

Proposta de protocol: En monoteràpia en el tractament de primera línia de c. mama metastàtic en pacient amb risc cardíac

Medicament de la Guia que substituiria: Es un fàrmac complementari als que existeixen (especialment en malalties amb risc cardíac). No substitueix cap fàrmac.

3.- Descripció farmacològica:

3a.- Indicacions aprovades o en procés d'aprovació a Espanya/EMEA/FDA

Les mateixes descrites en l'informe previ.

3c.- Posologia

Les mateixes descrites en l'informe previ.

4.- Avaluació d'eficàcia:

S'inclou les evidències publicades després de l'informe del febrer/2003 en aquesta indicació.

Després d'una cerca a Medline els resultats indiquen:

a. Per DL-PEG: s'ha publicat com article (O'Brien) el fase III que en l'informe previ es va descriure com a abstract (Wigler i cols) i un nou l'assaig clínic fase III, de Keller i cols.

b. Per DL: a més dels assaigs clínics fase III descrits en l'informe previ (Batist i cols, Harris i cols), s'ha publicat com article el fase III (Chan i cols) que en l'informe previ es descriu com abstract (Erdkamp i cols).

4.a. DL_PEG

4.a.1.- O'Brien i cols. *Ann Oncol* 2004; 15: 440-449 (n=509) ESTUDI PIVOTAL

Assaig clínic fase 3 multicèntric, obert, randomitzat que compara l'administració de DL-PEG (50mg/m² c/4 setmanes) vs doxorubicina (D) (60mg/m² c/3 setmanes).

Es va publicar prèviament com a abstract al congrés ASCO (Wigler i cols), descrit en l'informe previ amb les mateixes dades.

Criteris inclusió: dones amb c.mama estadiatge IIIB o IV, malaltia mesurable, funció cardíaca normal, funció renal i hepàtica normal. Podien haver rebut antraciclins en el tractament adjuvant (fins dosis acumulada de doxorubicina <300mg/m²).

Objectius principals: demostrar la no inferioritat de DL-PEG vs D en termes de SLP i demostrar la seva superioritat en relació a la toxicitat cardíaca.

Objectius secundaris: supervivència global (SG), resposta, seguretat i utilització de recursos.

Variable	DL-PEG (n=254)	D (n=255)	p	HR (IC95%)
SLP (mesos) Variable principal	6,9	7,8	ns	1 (0,82-1,22)
SG (mesos)	21	22	ns	0,94 (0,74-1,19)
Resposta (completa+parcial)	33%	38%		
Nº cicles rebuts	5,3	6,3		

4.a.2.- Keller i cols. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3893-3901 (n=301)

Assaig clínic fase 3 multicèntric, obert, randomitzat que compara l'administració de DL-PEG (50mg/m² c/4 setmanes) vs tractament estàndard, que depèn del centre, i inclou vinorelbina (30mg/m²/setmana), o la combinació de mitomicina-C i vinblastina.

Criteris inclusió: dones amb c.mama estadiatge IIIB o IV **refractaries a taxans**, malaltia mesurable, funció cardíaca normal, funció renal i hepàtica normal. Podien haver rebut antraciclins en el tractament adjuvant (fins dosis acumulada de doxorubicina <450mg/m²).

Objectius principals: SLP (anàlisi de superioritat)

Objectius secundaris: supervivència global (SG), resposta, seguretat, qualitat de vida.

Variable	DL-PEG (n=150)	Control (n=151)	p	HR (IC95%)
SLP (mesos) Variable principal	2,9	2,5	ns	1,26 (0,98-1,62)
SG (mesos)	10,4	9	ns	1,07 (0,79-1,45)
Resposta (completa+parcial)	19%	12%		
Durada resposta	5,7	6,0		

4.b. DL

4.b.1. Chan i cols. Ann Oncol 2004; 15: 1527-1534.

Assaig clínic fase 3 multicèntric, obert, randomitzat que compara l'administració de DL (75mg/m2) més ciclofosfamida (C) (600mg/m2) c/3 setmanes vs , epirubicina (E) (75mg/m2) més ciclofosfamida (C) (600mg/m2) c/3 setmanes.

Es va publicar prèviament com a abstract al congrés ASCO (Erdkamp i cols), descrit en l'informe previ amb dades similars.

Críteris inclusió: dones amb c.mama metastàsic, malaltia mesurable, funció cardíaca normal, funció renal i hepàtica normal.

Objectius principals: resposta

Objectius secundaris: durada de la resposta, temps a la progressió, supervivència global, seguretat

Variable	DL+C (n=80)	E+C (n=80)	p	HR (IC95%)
Resposta (completa+parcial) Variable principal	46%	39%	ns	
Durada resposta (mesos)	10	7,7	0,005	2,39 (1,28-4,48)
Temps a la progressió (mesos)	7,7	5,6	0,022	1,52 (1,06-2,20)
SG (mesos)	18,3	16,0	0,504	1,15 (0,77-1,72)

5.- Avaluació de seguretat:

També s'inclou les evidències publicades després de l'informe del febrer/2003 en aquesta indicació.

5.a. DL-PEG

5.a.1.- O'Brien i cols. Ann Oncol 2004; 15: 440-449 (n=509) ESTUDI PIVOTAL

Cardiotoxicitat

Variable	DL-PEG (n=254)	D (n=255)	p	NNH (IC95%)
Cardiotoxicitat Variable principal	4,7% FEVI 0% ICC	19,6% FEVI 3,9% ICC	<0,001	FEVI 7 (5-11) ICC 26 (16-67)

- Anàlisis de subgrups:

Subgrup	DL-PEG	D	HR	IC95%
>65 anys	0/78	9/66	na	Na

Antraciclínes en adjuvència	1/37	11/29	7,27	0,93-56,80
Factor risc cardíac	5/117	21/100	2,7	1,01-7,18

La resta de toxicitats es descriuen en l'informe previ i no hi ha canvis en l'article publicat.

5.a.2.- Keller i cols. J Clin Oncol 2004; 22: 3893-3901 (n=301)

Toxicitat (%)	DL-PEG (n=150)	Vinorelbina (n=129)	Mitomicina+ Vinblastina (n=22)
Nàusees	31	27	23
Vòmits	20	17	18
Fatiga	20	21	9
Alopècia	3	5	0
EDPP*	37	0	0
Constipació	5	16	5
Mucositis	22	4	0
Neutropenia	3	14	5

*EDPP: Eritrodisestesia palmo-plantar

5.b. DL

5.b.1. Chan i cols. Ann Oncol 2004; 15: 1527-1534.

Cardiotoxicitat

Variable	DL+C (n=80)	E+C (n=80)	p
Cardiotoxicitat	11%	10%	ns

La resta de toxicitats es descriuen en l'informe previ i no hi ha canvis en l'article publicat.

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament comparat

S'han actualitzat els preus respecte l'informe de febrer/2003.

Cost comparat per dosi segons PVL (€)			
Fàrmac	D	DL	DL-PEG
Dosi (mg/m ²)	50-75	60-75	50
Preu/dosi*	39,94-59,90	975,15-1.218,94	1.570,04

* Per una SC 1,6m²

Les diferències de cost comparat son mínimes respecte a l'informe previ.

6b.- Cost-eficàcia incremental

Al disposar de les mateixes dades d'eficàcia que en l'informe previ i la diferència de preus respecte al 2003 son mínimes, es pot considerar aplicable el mateix càlcul de l'informe febrer/2003.

7.- Bibliografia:

- Ficha Tecnica Caelyx®.
- Ficha Tecnica Myocet®.
- EMEA. CPM Caelyx.
- EMEA. CPM Myocet.
- O'Brien i cols. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 440-449.
- Keller i cols. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3893-3901.
- Doxorubicina liposomal (Myocet®). Informe per la Comissio Farmacoterapeutica 11/2/2003. Institut Catala d'Oncologia.
- Doxorubicina liposomal (Myocet®). Doxorubicina liposomal pegilada (Caelyxt®). Informe Comision de Farmacia y Terapeutica 10/2/2005. Hospital Son Dureta.
- Batist G i cols. Reduced Cardiotoxicity and Preserved Antitumor Efficacy of Liposome-Encapsulated Doxorubicin and Cyclophosphamide Compared with Convencional Doxorubicin and Cyclophosphamide in a Randomized, Multicenter Trial of Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19 (5):1444-1454.
- Harris L i cols. 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 i cols. 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.
- Chan i cols. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1527-1534.
- 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.