

**INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**  
**DOXORRUBICINA LIPOSOMICA NO PEGILADA (5-NOV-2007)**

**DATOS DEL SOLICITANTE**

El Dr. José María García Bueno solicita Doxorubicina liposomica no pegilada (Myocet®) en su indicación actualmente aprobada: en combinación con Ciclofosfamida, en el tratamiento de primera línea del carcinoma de mama metastático en mujeres.

**DATOS DEL MEDICAMENTO**

**DCI:** DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA DL (MYOCET®)

**Grupo terapéutico:** L01DB

**Forma farmacéutica:** Complejo de citrato de doxorubicina encapsulado en liposomas. Vial de doxorubicina 50 mg + Vial tampón + Vial liposomas

**Composición por unidad:** 50 mg

**Presentaciones comerciales:**

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVP
9191832	MYOCET	50 mg	CEPHALON PHARMA	1042.16 €

**FARMACOLOGÍA**

**Acción farmacológica:**

Anticanceroso. La doxorubicina puede ejercer sus efectos tóxicos y antitumorales mediante diferentes mecanismos, entre ellos inhibición de la topoisomerasa 11, intercalación con las polimerasas de los ARN v ADN, formación de radicales libres y unión a las membranas celulares. La doxorubicina encapsulada en liposomas en comparación con la convencional no resultó ser más activa en las líneas celulares resistentes a la doxorubicina in vitro. En animales, la doxorubicina encapsulada en liposomas redujo la distribución al corazón y a la mucosa gastrointestinal en comparación con la doxorubicina convencional, mientras que se

mantuvo la eficacia antitumoral en tumores experimentales

**Indicaciones clínicas autorizadas:**

Tratamiento de primera línea del [CANCER DE MAMA] metastático en las mujeres, en combinación con ciclofosfamida.

**Farmacocinética :**

La farmacocinética en plasma de la doxorubicina total en pacientes que reciben este medicamento muestra un grado de variabilidad entre pacientes. Sin embargo, en general, los niveles en plasma de doxorubicina total son considerablemente más altos con este medicamento que con doxorubicina convencional, mientras que los datos indican que los niveles pico en plasma de doxorubicina libre

(sin encapsular en liposomas) son inferiores con doxorubicina en liposomas que con doxorubicina convencional. Los datos farmacocinéticos disponibles imposibilitan las conclusiones con respecto a la relación entre los niveles plasmáticos de doxorubicina libre/total y su influencia en la eficacia/seguridad del medicamento. La eliminación de la doxorubicina total fue de  $5,1 \pm 4,8$  l/h y el volumen de distribución en estado estable (Vd) fue de  $56,6 \pm 61,5$  l mientras que, después de la doxorubicina convencional, la eliminación y el Vd fueron de  $46,7 \pm 9,61$  y  $1,451 \pm 258$  l, respectivamente. El principal metabolito circulante de la doxorubicina, el doxorubicinol, se forma vía aldo-ceto-reductasa. Los niveles pico de doxorubicinol aparecen en el plasma más tarde con este medicamento que con doxorubicina convencional. No se ha estudiado de forma específica la farmacocinética de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se sabe que la doxorubicina es excretada principalmente por el hígado. Por lo tanto, debe considerarse una reducción de la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

Se ha demostrado que las sustancias que inhiben la glucoproteína-P (P-gP) modifican la disposición de la doxorubicina y del doxorubicinol.

### **Posología:**

Vía iv:

- Adultos: Cuando se administra en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>), la dosis inicial recomendada es de 60 a 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas.
- Niños: No se ha establecido su seguridad y eficacia en menores de 18 años.
- Ancianos: Se han evaluado la seguridad y la eficacia en 61 pacientes de más de 65 años con carcinoma de mama metastásico. Los datos de ensayos clínicos aleatorios controlados muestran que la eficacia y la seguridad cardíaca de este

medicamento en esta población de pacientes fueron comparables a las observadas en pacientes de menos de 65 años.

- Insuficiencia hepática:

Como el metabolismo y la excreción de la doxorubicina ocurren principalmente por la vía hepatobiliar, debe realizarse una evaluación de la función hepatobiliar antes de la terapia y durante la misma. No se han realizado estudios específicos con para poder hacer recomendaciones en cuanto a la dosificación en pacientes con disfunción hepática. Por ello, puede considerarse una reducción de la dosis en base a las recomendaciones sobre la dosificación para la doxorubicina convencional, de la siguiente manera: bilirrubina sérica = 20,3 -- 50,8  $\mu$ mol (1,2-3,0 mg/dl) = 50% de reducción de la dosis, bilirrubina sérica >50,8  $\mu$ mol (3,0 mg/dl) = 75% de reducción de la dosis.

- Insuficiencia renal:

La doxorubicina es metabolizada principalmente por el hígado y se excreta en la bilis. Por lo tanto, no es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con disfunción renal.

- Normas para la correcta administración:

Debe reconstituirse y posteriormente diluirse antes de la administración. Se requiere una concentración final de entre 0,4 y 1,2 mg/ml de doxorubicina HCl. Se administra por perfusión intravenosa durante un período de 1 hora. No debe administrarse por vía subcutánea, intramuscular o en inyección de bolo.

Su uso debe limitarse a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de la quimioterapia.

### **Interacciones:**

No se han realizado estudios de compatibilidad de fármacos específicos y este medicamento. Puede interactuar con las sustancias que se sabe

que interactúan con la doxorubicina convencional:

- Los niveles plasmáticos de doxorubicina y su metabolito, doxorubicinol, pueden aumentar cuando se administra doxorubicina con ciclosporina, verapamilo, paclitaxel u otros agentes que inhiben la glucoproteína-p (P-gP).
- Asimismo se han comunicado interacciones de la doxorubicina con estreptozocina, fenobarbital, fenitoína y warfarina.
- Se carece de estudios sobre el efecto de este medicamento en otras sustancias. Sin embargo, la doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros agentes antineoplásicos. El tratamiento concomitante con otras sustancias que resultaron ser cardiotoxicas o con otras sustancias cardiológicamente activas (p. ej. antagonistas del calcio) podría aumentar el riesgo de cardiotoxicidad.

La terapia concomitante con otros fármacos liposómicos o en forma de complejos con lípidos o emulsiones grasas intravenosas puede cambiar el perfil farmacocinético de este medicamento.

#### **Contraindicaciones :**

- [ALERGIA A ANTRACICLINAS].
- Depresión medular inducida por quimioterapia ó radioterapia.
- Pacientes ya tratados con dosis acumulativas máximas de otras antraciclina (daunorubicina, epirubicina).
- Historial de [INSUFICIENCIA CARDIACA].

#### **Precauciones**

- [DEPRESION MEDULAR]: La terapia con este medicamento produce mielosupresión. No debe administrarse a personas con recuentos de neutrófilos absolutos (RNA) de menos de 1500 células/pl o de plaquetas de menos de 100 000/pl antes del siguiente ciclo. Debe realizarse una supervisión hematológica cuidadosa (incluidos recuento de glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina) durante la terapia.

La toxicidad hematológica, al igual que otras toxicidades, puede requerir reducir o posponer las dosis. Durante la terapia se recomiendan modificaciones de la dosis, que deben realizarse paralelamente para este medicamento y para ciclofosfamida. La dosificación tras una reducción de dosis se deja a discreción del médico que atiende al paciente.

Si la mielotoxicidad retrasa el tratamiento en más de 35 días después de la primera dosis del ciclo anterior, habrá que pensar en suspender el tratamiento.

- **Cardiotoxicidad:** La doxorubicina y otras antraciclina pueden producir cardiotoxicidad. El riesgo de toxicidad aumenta con las dosis acumulativas cada vez mayores de esos medicamentos y es más alto en las personas con una historia de [CARDIOMIOPATIA] o irradiación mediastínica o [CARDIOPATIA] ya existente.

Los análisis de cardiotoxicidad en los ensayos clínicos han demostrado una reducción estadísticamente significativa de los episodios cardíacos en los pacientes tratados con este medicamento en comparación con los pacientes tratados con la misma dosis en mg de doxorubicina. La importancia clínica completa de estos hallazgos es en la actualidad incierta..

No se tiene experiencia con este medicamento en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, p. ej. infarto de miocardio en los 6 meses anteriores al tratamiento. Por eso, se debe tener precaución en pacientes con disfunción cardíaca, y la dosis total deberá tener en cuenta asimismo las terapias anteriores o concomitantes con otras sustancias cardiotoxicas, tales como antraciclina y antraquinonas.

Antes de iniciar la terapia, se recomienda de forma rutinaria medir la fracción de eyección ventricular izquierda, bien por ventriculografía o por ecocardiografía. Estos métodos deben aplicarse igualmente de forma rutinaria durante el

tratamiento. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional una vez que el paciente excede una dosis cumulativa de antraciclina de 550 mg/m<sup>2</sup> durante su vida o siempre que se sospeche una miocardiopatía. Si la fracción de eyección ventricular izquierda ha disminuido considerablemente desde la línea de base, p. ej. en >20 puntos a un valor final de >50%, o en >10 puntos a un valor final de <50%, deberá evaluarse cuidadosamente el beneficio de continuar la terapia frente al riesgo de producir una lesión cardíaca irreversible. Sin embargo, debe considerarse la prueba más definitiva para la lesión miocárdica por antraciclinas, es decir, biopsia endomiocárdica.

Todos los pacientes que reciban este medicamento deberán someterse a una monitorización rutinaria con ECG. Los cambios transitorios del ECG tales como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran suficientes para suspender la terapia.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la miocardiopatía puede darse de repente, y también puede producirse después de suspender la terapia.

- Reacciones en el lugar de la inyección: Este medicamento debe considerarse irritante, y se tomarán precauciones para evitar la extravasación. Si se produce la extravasación, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión. Puede aplicarse hielo en el área afectada durante aproximadamente 30 minutos. Después, debe reiniciarse la perfusión en una vena diferente a aquella, donde ocurrió la extravasación. Hay que tener en cuenta que este medicamento puede administrarse en una vena central o periférica. En el programa clínico, se dieron nueve casos de extravasación accidental, sin asociarse ninguno de ellos con lesión cutánea grave, ulceraciones o necrosis.

- Reacciones asociadas con la perfusión: Se han comunicado reacciones agudas relacionadas con las perfusiones liposómicas cuando la perfusión se ha realizado de forma rápida. Los síntomas incluyen: sofocos, disnea, fiebre, hinchazón facial, cefalea, dolor de espalda, escalofríos, opresión en el pecho y garganta y/o hipotensión. Estos efectos agudos pueden evitarse realizando la perfusión en 1 hora.

- Efectos sobre la capacidad de conducir y/o utilizar maquinaria peligrosa: Se ha notificado que este medicamento produce mareos..Los pacientes que experimenten esto deberán evitar conducir y manejar maquinaria peligrosa.

#### EMBARAZO

Categoría D de la FDA. Debido a las propiedades citotóxicas, mutagénicas y embriotóxicas conocidas de la doxorubicina, no debe utilizarse este medicamento durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la suspensión de la terapia.

#### LACTANCIA

Se desconoce si la doxorubicina (liposomas) se excreta con la leche materna (ver doxorubicina convencional). A causa de la posibilidad de graves efectos adversos en los lactantes, y considerando que éstos son extremadamente sensibles a los efectos mielosupresores de los fármacos citostáticos, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este fármaco.

#### NIÑOS

La seguridad y eficacia del uso de doxorubicina (liposomas) en niños no han sido establecidas (ver doxorubicina convencional). Uso no recomendado.

## ANCIANOS

Se han evaluado la seguridad y la eficacia en 61 pacientes de más de 65 años con carcinoma de mama metastásico. Los datos de ensayos clínicos aleatorios controlados muestran que la eficacia y la seguridad cardíaca de este medicamento en esta población de pacientes fueron comparables a las observadas en pacientes de menos de 65 años

### Reacciones adversas:

La mielodepresión fue el efecto adverso más frecuente, observándose aproximadamente en el 50% de los pacientes. La leucopenia es muy frecuente, en menor grado produce anemia y trombocitopenia. El tratamiento deberá ser interrumpido temporalmente cuando el recuento de neutrófilos absoluto sea  $< 1000/\text{mm}^3$  y/o el recuento plaquetario  $< 50000/\text{mm}^3$ .

La terapia con doxorubicina convencional está asociada a elevada incidencia de toxicidad cardiovascular (arritmias cardíacas, aplanamiento o inversión de la onda T, depresión del segmento ST, reducción del voltaje del complejo QRS, taquicardia supraventricular con riesgo de cardiomiopatía por acumulación de dosis elevadas).

Otras reacciones adversas con incidencia inferior al 5%:

- Generales: fiebre, rigidez, sofocos, dolor, cefalea, mareos, deshidratación, pérdida de peso,

sepsis.

- Cardiovasculares: arritmia, dolor de pecho, hipotensión, efusión pericárdica.

- Gastrointestinales: estreñimiento, úlcera gástrica, aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina sérica, ictericia.

- Hematológicas: púrpura, linfopenia.

- Metabólicas/Nutritivas: hipocaliemia, hiperglucemia.

- Músculo esqueléticas: dolor de espalda., debilidad muscular, mialgia.

- Sistema nervioso: postura anormal, disfonía.

- Psiquiátricas: anorexia, insomnio, agitación, somnolencia.

- Respiratorias: disnea, faringitis, epistaxis, neurronitis, hemoptisis.

- De la piel y apéndices: problemas de las uñas, reacción en el lugar de la inyección, infección en el lugar de la inyección, prurito, foliculitis, herpes zoster.

- Urogenitales: oliguria, cistitis hemorrágica.

## EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Se dispone de tres ensayos clínicos fase III, randomizados, comparativos y multicéntricos (1,2,3) en los que se compara la administración de DL con respecto a las antraciclinas convencionales en cáncer de mama metastásico (CMM), dos con respecto a doxorubicina y uno en comparación con epirubicina:

Ref.	Nº Pac.	Tratamiento	Nº ciclos (a)	Tasa respuesta tumoral (%)	SLP (meses)	SG (mediana) (meses)
Batist (1) 2001	155	D 60mg/m2 + C 600 mg/m2 c/3 sem	6	43	5,5	16
	142	DL 60 mg/m2 + C 600 mg/m2 c/3 sem	6	43 NS	5,1 NS	19 NS
Harris (2) 2002	116	D 75 mg/m2 c/3 sem	4	26	3,8	20
	108	DL 75 mg/m2 c/3 sem	4	26 NS	4,3 NS	16 NS
Chan (3) 2004	80	E 75 mg/m2 + C 600 mg/m2 c/3 sem	6	39	5,6	16
	80	DL 75 mg/m2 + C 600 mg/m2 c/3 sem	6	46 NS	7,7 p=0,022	18,3 NS

(a) Media de número de ciclos por paciente

D: Doxorrubicina E: Epirubicina C: Ciclofosfamida NS: Diferencia estadística no significativa

SLP: Supervivencia libre de progresión SG: Supervivencia global

Como puede observarse en la tabla, a dosis iguales (60 mg/m2 en combinación con ciclofosfamida ó 75 mg/m2 en monoterapia) la Doxorrubicina Liposomal no pegilada no ha demostrado aumentar la eficacia de la D, no encontrándose diferencias significativas ni en las tasas de respuesta tumoral, ni en la SLP ni en la SG.

En relación al ensayo comparativo de Doxorrubicina Liposomal no pegilada versus E nos encontramos con un problema de equivalencia de dosis, ya que hubiera sido mejor comparar 75 mg/m2 de E respecto a 60 mg/m2 de Doxorrubicina Liposomal no pegilada. La opinión generalizada de muchos clínicos es que en términos de toxicidad y eficacia 75 mg/m2 de E equivalen a 60 mg/m2 de D (6). Además, el estudio de Bontenbal (7), que combina D a 75 mg/m2 con E a 90 mg/m2, en tratamiento de segunda línea de cáncer de mama metastático, demuestra menos cardiotoxicidad, en términos de ICC, en el grupo tratado con E (8% vs. 2% de episodios). A pesar de ello, en el estudio Chan (3), sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SLP (2 meses superior en el grupo tratado con Doxorrubicina Liposomal no pegilada).

## EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### Cardiotoxicidad

Ref.	Nº Pac.	Tratamiento	Cardiotoxicidad (*) (**)	RAR (IC 95%)	p	NNTB (IC 95%)
Batist (1) 2001	155	D 60mg/m2 + C 600 mg/m2 c/3 sem	21% FEVI 3,2% ICC	FEVI + ICC: 15% (7,4 – 22,5)	0,0001	FEVI+ICC: 7 (5 – 14) ICC: 31 (17-250)
	142	DL 60 mg/m2 + C 600 mg/m2 c/3 sem	6% FEVI 0% ICC	ICC 3,2% ( 0,4-6)		
Harris (2) 2002	116	D 75 mg/m2 c/3 sem	28% FEVI 7,7% ICC	FEVI +ICC: 15% (5,1 – 25,9)	0,0001	FEVI+ICC: 7 (4 – 20) ICC: 17(9-250)
	108	DL 75 mg/m2 c/3 sem	13% FEVI 1,8% ICC	ICC: 5,9%(0,4-11,4)		
Chan (3) 2004	78	E 75 mg/m2 + C 600 mg/m2 c/3 sem	10% FEVI 0 % ICC	FEVI+ICC: 2%(- 8,3) – 11,5)	NS	---
	76	DL 75 mg/m2 + C 600 mg/m2 c/3 sem	12% FEVI 0 % ICC	ICC: 0 %		

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva ; NS: Diferencia estadística no significativa ( $p > 0.05$ )

(\*) Definición de cardiotoxicidad para los estudios (1,2): Disminución de la FEVI (Fracción de eyección ventricular izquierda)  $\geq 20$  unidades sobre el valor basal alcanzando valor final  $\geq 50\%$  ó disminución de la FEVI  $\geq 10$  unidades sobre el valor basal alcanzando un valor final  $\leq 50\%$  ó evidencia clínica de ICC. La monitorización de la FEVI se llevó a cabo a través de MUGA (*multiple-gated radionuclide cardioangiography*)

(\*\*) La monitorización de la FEVI en el estudio de Chan (3) se llevó a cabo a través de ecocardiografía en modo M bidimensional.

Factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad por antraciclinas: Edad  $\geq 65$  años, doxorubicina previa  $\geq 240$  mg/m<sup>2</sup>, irradiación previa torácica, enfermedad cardíaca previa (1)

En el estudio de Batist (1) un 10% de pacientes de cada grupo habían recibido previamente antraciclinas como terapia adyuvante con una dosis media acumulativa de 240 mg/m<sup>2</sup> en ambos grupos, y aproximadamente un tercio de los pacientes de cada rama presentaban uno o más factores de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad por D. Un 21% de las pacientes tratados con D + C desarrollaron cardiotoxicidad frente al 6% de las pacientes tratadas con DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA + C ( $p = 0,0001$ ; RAR 15% (IC95%: 7,4 – 22,5)), siendo necesario tratar a 7 pacientes con DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA (IC95%: 5-14) para evitar un episodio de cardiotoxicidad. Además, los 5 casos de ICC ocurrieron en el grupo de pacientes tratados con D + C, con un rango de dosis acumulada entre 360-480 mg/m<sup>2</sup> de D. La dosis mediana acumulativa hasta la aparición de cardiotoxicidad, entendida como la dosis a partir de la cual el 50% de las pacientes han presentado ya cardiotoxicidad según protocolo, fue superior a 2220 mg/m<sup>2</sup> para DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA + C vs 480 mg/m<sup>2</sup> para D + C ( $p=0,0001$ ; HR= 4,8 IC95% 2,26-10,3). El HR (Hazard Ratio) ascendía a 16,1 (IC95% 3,31-78,1) cuando se tenía en cuenta solamente a las pacientes con factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad por D.

A diferencia de la referencia anterior, en el ensayo clínico de Harris (2), un 17% de los pacientes en el grupo tratado con DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA habían recibido D en terapia adyuvante y un 18% en el grupo tratado con D. La dosis media acumulativa previa de D coincidía con el estudio de Batist y fue de 240 mg/m<sup>2</sup> de D en ambos regímenes de tratamiento. Un 28% de las pacientes tratadas con D desarrollaron cardiotoxicidad frente al 13% de las tratadas con DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA ( $p= 0,0001$ ; RAR 15% (IC95%: 5,1 – 25,9)), siendo necesario tratar a 7 pacientes con DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA (IC95%: 4-20) para evitar un episodio de cardiotoxicidad. Además, sólo 2 pacientes desarrollaron síntomas clínicos de ICC en las tratadas con DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA frente a 8 de las tratadas con D. La dosis mediana acumulativa hasta la aparición de cardiotoxicidad fue de 785 mg/m<sup>2</sup> para DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA versus 570 mg/m<sup>2</sup> para D ( $p=0,0001$ ; HR= 3,48 IC95% 1,79-6,78).

En referencia al estudio de Chan (3), no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a disminución de la FEVI (Fracción de eyección ventricular izquierda), entre las dos opciones terapéuticas (12% DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA y 10% para E); aunque debemos tener en cuenta, tal y como dijimos anteriormente en el apartado correspondiente a la eficacia, que no se han comparado dosis equipotentes de ambos fármacos. De forma hipotética, y con todas las reservas, basados en la experiencia de la menor cardiotoxicidad de la E comparado con la D a dosis equipotentes, estos resultados podrían sugerirnos un perfil cardiotóxico mejor para la DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA en comparación con la E. Sin embargo, no debemos olvidar que, en este ensayo clínico, la cardiotoxicidad no fue uno de los objetivos primarios y que la monitorización de la FEVI se realizó por un método menos reproducible (ecocardiografía) que el utilizado en los estudios de Batist (1) y Harris (2).

#### Otros efectos secundarios

	Batist (1)		Harris (2)		Chan (3)	
	DL + C	D + C	DL	D	DL + C	E + C
<b>Toxicidad hematológica</b>						
Neutropenia grado 4	61% (+)	75%	50%	58%	87% (+)	67%
Fiebre neutropénica	9%	13%	14%	10%	5%	1%
Anemia (Hb < 8 g/dl)	23%	27%	22%	26%	25%	14%
Trombocitopenia (< 20.000 cel/mcl)	4%	5%	13%	10%	4%	3%
Infección grado 3	11%	8%	5%	12%	7%	1%
<b>Toxicidad gastrointestinal</b>						
Náuseas/Vómitos grado 3/4	13%	16%	13%	24%	21%	19%

Mucositis grado 3	14%	6%	9%	14%	7% (+)	0%
Diarrea grado 3/4	3%	8%	1%	4%	1%	1%
Otras toxicidades						
Astenia grado 3	6%	5%	14%	19%	0%	1%
Alopecia grado 2	91%	95%	84%	88%	87%	85%
Cutánea grado 3	0%	1%	1%	1%	0%	1%
<b>Toxicidad en el punto de inyección</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>1% (+)</b>	<b>10%</b>

(+)  $p \leq 0,05$

El perfil de efectos secundarios producido por DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA y D es muy parecido (1,2), destacando, por orden de frecuencia: la alopecia, la neutropenia grado 4 y la anemia ( $Hb < 8$ ). DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA ha demostrado disminuir la incidencia de neutropenia grado 4 con respecto a D en el estudio de Batist y muestra una tendencia a disminuir también las náuseas/vómitos grado 3 / 4 rozando la significación estadística ( $p = 0,06$ ) en el estudio de Harris (2).

En el estudio comparativo de DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA vs. E, tal y como comentamos anteriormente en el apartado de eficacia, no se estaban comparando dosis equipotentes de ambos fármacos. Esto se ha traducido, como era previsible, en un perfil de efectos secundarios parecido, pero superior en frecuencia, en el grupo de pacientes tratados con DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA, excepto para la toxicidad en el punto de inyección, que de forma estadísticamente significativa, se produce con mayor frecuencia con E.

Como comentario final, es destacable reseñar la alta incidencia de neutropenia grado 4 aparecida en los 3 estudios en los que se ha comparado DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA con antraciclina estándar (D y E).

## EVALUACIÓN ECONÓMICA

Si consideramos que un tratamiento engloba a 6 ciclos de media, el coste por tratamiento completo sería el siguiente:

Tratamiento	Coste / Ciclo*	Nº Ciclos	Coste / Tratamiento
D (60 mg/m <sup>2</sup> )	56,09 €	6	336,54 €
D (75 mg/m <sup>2</sup> )	84,13 €	6	504,78 €
DL (60 mg/m <sup>2</sup> )	1.019,53 €	6	6.117,18 €
DL (75 mg/m <sup>2</sup> )	1.529,30 €	6	9.175,77 €
DL-PEG	1.575,84 €	6	9.455,04 €

\* Coste calculado para una Superficie corporal de 1,6 m<sup>2</sup>

D= Doxorubicina

DL= Myocet®

DL-PEG= Caelyx®

## CONCLUSIONES

No existe ningún ensayo comparativo directo que permita extraer consecuencias sobre posibles diferencias en eficacia y/o toxicidad entre Myocet® y Caelyx®. Solamente disponemos de ensayos comparativos de ambos fármacos frente a regímenes de QT que contienen antraciclina convencionales.

Indicaciones

Ambas formas liposomales están aprobadas para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico, en monoterapia Caelyx® y Myocet® asociada a Ciclofosfamida. Caelyx tiene además indicaciones en cáncer de ovario y sarcoma de Kaposi.

## Preparación

La técnica de preparación de Myocet® es compleja. Caelyx® está disponible para su uso inmediato.

## Eficacia

Ninguna de las dos formas liposomales ha demostrado incrementar la eficacia de las antraciclinas convencionales, por lo que no existe ninguna razón, en términos de eficacia, para que puedan desplazar a la D o E en el tratamiento de primera línea del CMM.

Las evidencias sobre Myocet®, se basan en tres ensayos no ciegos y que no compara con el estándar en nuestro medio. No muestra superioridad en términos de supervivencia. Uno de los ensayos presenta mayor mortalidad en el grupo Myocet® que en el grupo D convencional.

Las evidencias sobre Caelyx®, se basa en un solo ensayo no ciego y que no compara con el estándar en nuestro medio. No muestra superioridad en términos de supervivencia. Peor resultado de Caelyx® en calidad de vida que en el grupo D convencional.

## Seguridad:

Cardiotoxicidad. Ambas formas liposomales han demostrado reducir significativamente los episodios de cardiotoxicidad respecto a doxorubicina convencional. La disminución de cardiotoxicidad es clínicamente moderada y no se dispone de datos para confirmar que los datos de cardiotoxicidad a largo plazo siguen siendo favorables a las formas liposomales.

No hay datos suficientes para concluir que reducen los episodios de cardiotoxicidad en relación a epirubicina.

Neutropenia. Myocet®: El perfil de efectos secundarios producido por es muy parecido al de D, pero Myocet® ha

demostrado disminuir la incidencia de neutropenia grado 4 con respecto a D en el estudio de Batist, y muestra una tendencia a disminuir también las náuseas/vómitos grado 3 / 4, rozando la significación estadística ( $p=0,06$ ) en el estudio de Harris. No obstante, es destacable reseñar la alta incidencia de neutropenia grado 4 aparecida en los tres estudios en los que se ha comparado Myocet® con antraciclinas estándar.

Con el uso de Myocet® va a predominar la aparición de neutropenia, toxicidad fácilmente controlable con los factores de crecimiento hematopoyético, pero costosa desde el punto de vista económico. Por el contrario, con Caelyx® va a aparecer con frecuencia la EPP, efecto secundario molesto y sin un tratamiento claramente establecido y que afecta la calidad de vida de las pacientes.

## BIBLIOGRAFIA:

2003; 237: 99-101.

1. 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 Clinical Oncology* 2001;19(5):1444-54.
2. 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.
3. Chan et al. Phase III Study of TLC D-99 (Liposome Encapsulated Doxorubicin) and Cyclophosphamide vs Epirubicin (EPI) and Cyclophosphamide (CPA) in first line treatment of Metastatic Breast Cancer(MBC). *Eur J Cancer* 1999;35 (suppl. 4):315 (abstract 1263).
4. O'Brien ME et al. 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(3):440-9.
5. Ojeda B et al. Cost-mimimisation analysis of pegylaed liposomal doxorubicin hydrochloride versus topotecan in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer in Spain. *Br J Cancer* 2003;89(6):1002-7.
6. Scientific Discussion of Myocet. EMEA 2000 ([www.emea.eu](http://www.emea.eu))
7. Bontenbal M et al. Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1998;77(12):2257-63.
8. Anónimo: Doxorubicine liposomale; dans le cancer du sein, l'art de compliquer pour rien. *Prescrire* 2003; 237: 99-101.
9. Anónimo: Doxorubicine liposomale pégylée: cancer du sein, ne pas considérer seulement les effets indésirables cardiaques a court terme. *Prescrire* 2003; 244: 7371-3