



## EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

### I. DATOS DEL MEDICAMENTO

**Medicamento** : DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA 2mg/ml inyectable (DCI/Concentración/Forma Farmacéutica)

#### Indicación/Condición Clínica:

- CANCER DE OVARIO PLATINO-RESISTENTE Y SARCOMA DE KAPOSI

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

#### 2.1 EFICACIA

Up ToDate. Drug information.<sup>1</sup> Dosificación:

- Doxorubicina Liposomal Pegilado en adultos:
  - **Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA IV**: 20mg/m<sup>2</sup> una vez cada 2-3 semanas, continuará mientras responda y tolere.
  - **El cáncer de ovario, avanzado IV**: 50mg/m<sup>2</sup> una vez cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### A. Cáncer de Ovario Platino Resistente:

Up ToDate. Michael J. Birrer. Treatment for relapsed epithelial ovarian fallopian tubal or peritoneal cancer platinum resistant disease<sup>2</sup>. Indica:

Terapia de agente único: hay múltiples agentes con actividad resistente al platino, para cáncer de ovario epitelial (EOC), pero el agente ideal no se conoce. Una revisión sistemática Cochrane de ensayos (n=1323) con platino resistente EOC concluyó que Topotecán, Paclitaxel y Doxorubicina liposomal pegilada tiene una eficacia similar, pero diferentes patrones de efectos secundarios. Una elección entre estos agentes depende de la experiencia del médico, el perfil de efectos secundarios, y la terapia previa. En general, se prefiere el tratamiento con un agente único Doxorubicina liposomal pegilada (PLD), debido a su horario (es decir, cada administración de cuatro semanas) y la falta de efectos secundarios típicos asociados con la quimioterapia (por ejemplo, poco riesgo de mielosupresión, no hay riesgo de alopecia).

Para las mujeres con recurrente platino-resistentes EOC, se recomienda quimioterapia secuencial agente único en lugar de la quimioterapia de combinación debido al aumento de la toxicidad y la falta de beneficio convincente aumentado (Grado 2B). Recomendamos Doxorubicina liposomal pegilada, debido a su longitud de cada ciclo de cuatro semanas y la

<sup>1</sup> Up ToDate. Liposomal Doxorubicin. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/search?search=pegylated+liposomal+doxorubicin&sp=0&searchType=PLAIN\\_TEXT&source=USER\\_INPUT&searchControl=TOP\\_PULLDOWN&searchOffset=&autoComplete=true](http://www.uptodate.com/contents/search?search=pegylated+liposomal+doxorubicin&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=&autoComplete=true)

<sup>2</sup> Up ToDate. Treatment for relapsed epithelial ovarian fallopian tubal or peritoneal cancer platinum resistant disease. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-for-relapsed-epithelial-ovarian-fallopian-tubal-or-peritoneal-cancer-platinum-resistant-disease?source=search\\_result&search=pegylated+liposomal+doxorubicin&selectedTitle=8-50](http://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-for-relapsed-epithelial-ovarian-fallopian-tubal-or-peritoneal-cancer-platinum-resistant-disease?source=search_result&search=pegylated+liposomal+doxorubicin&selectedTitle=8-50)



falta de efectos secundarios significativos (por ejemplo, pérdida del cabello, mielosupresión).

Docetaxel (75 a 100mg/m<sup>2</sup> administrada cada 21 días), se evaluó en una cohorte de 32 mujeres con un índice de respuesta general (ORR) del 23%. Enfermedad estable se alcanzó un 28%. Toxicidad hematológica fue predominante con grave (grado 4) trombocitopenia en el 50%, neutropenia febril en un 33%, y neutropenia de grado 4 en 72%. Toxicidades no hematológicas incluyeron leve (grado 1/2) fatiga, náuseas, vómitos, y diarrea.

Gemcitabina – La gemcitabina (1000mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días) se comparó directamente al PLD (50mg/m<sup>2</sup> en el primer día de un ciclo de 28 días), en un ensayo aleatorizado de 195 mujeres con resistente al platino EOC. En comparación con PLD, el tratamiento con gemcitabina dio como resultado:

- Una mayor proporción de enfermedad estable (55% versus 39%)
- Similar mediana de supervivencia global (13 frente a 14 meses)
- La toxicidad asociada con gemcitabina incluido severa (grado 3/4): fatiga (11%), náuseas/vómitos (13%) y neutropenia (38%).

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations.<sup>3</sup> Menciona:

En carcinoma de ovario, en pacientes cuya enfermedad ha progresado o recurrentes después de la quimioterapia basada en platino:

Aprobación de la FDA: Adulto, sí; Pediátrica, no

Eficacia: Adulto, evidencia favorece la eficacia

Recomendación: Adultos, clase IIa

Fuerza de la evidencia: adulto, categoría B

#### Monoterapia

1) En un estudio de fase 3 de los pacientes con carcinoma de ovario recidivante o resistente después de la quimioterapia basada en platino de primera línea (n=474), doxorubicina liposomal pegilada fue tan efectiva como topotecan con menos toxicidad hematológica. Comparando la doxorubicina liposomal pegilada con topotecan, hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (PFS; 16,1 vs 17 semanas), la supervivencia global (OS; 60 vs 56,7 semanas) o tasa de respuesta global (ORR; 19,7% vs 17%). En una comparación de pacientes platino sensibles que recibieron la doxorubicina liposomal pegilada (n = 109) y aquellos que recibieron Topotecán (n = 111), el grupo de doxorubicina liposomal pegilada tenía más significativamente la mediana PFS (28,9 vs 23,3 semanas, p=0,037) y OS (108 vs 71,1 semanas, p=0,008) pero no ORR (28,4% vs 28,8%). 50mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina liposomal pegilada fue administrado como una infusión IV de 1 hora cada 28 días. Topotecan 1,5mg/m<sup>2</sup>/día fue administrado como una infusión de 30 minutos en los días 1 a 5 cada 21 días. Grado de toxicidad de 3 o 4 en el grupo de doxorubicina liposomal pegilada en comparación con el topotecan grupo incluída neutropenia (12% contra 77%), anemia (5% vs 28%), trombocitopenia (2% vs 34%), leucopenia (10% vs 50%), alopecia (1% vs 6%), eritrodisestesia palmar plantar (23% vs 0%) y estomatitis (8% vs 0,4%).

2) Tres ensayos open-label, (n=145) mostró una tasa de respuesta de 13,8% (IC del 95%: 8,1% a 19,3%) con Doxorubicina liposomal pegilada 50mg/m<sup>2</sup> IV durante 1 hora cada 3 o 4 semanas en mujeres con enfermedad metastásica refractaria

<sup>3</sup> Micromedex. Doxorubicin Hydrochloride Liposomal. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en [http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidenceexpert/ND\\_PR/evidenceexpert/CS/56529B/ND\\_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5EB6B2/ND\\_PG/evidenceexpert/ND\\_B/evidenceexpert/ND\\_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Doxorubicin%20Hydrochloride%20Liposomal](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/56529B/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5EB6B2/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Doxorubicin%20Hydrochloride%20Liposomal)



(progresión de la enfermedad durante o dentro de 6 meses de tratamiento) para ambos quimioterapia basada en platino y paclitaxel.

#### Terapia Combinada

- 1) Doxorubicina liposomal pegilada y carboplatino son estadísticamente significativos mejorando la supervivencia libre de progresión (PFS) en comparación con carboplatino y paclitaxel en mujeres con cáncer de ovario recurrente platino-sensible en una internacional, abierto, aleatorizada, fase 3 ensayos (n=976). Mujeres con cáncer ovárico de platino-sensible (recurrencia más de 6 meses después de la quimioterapia basada en platino de primera o segunda línea), que también habían recibido terapia con taxano se aleatorizaron a carboplatino AUC 5 más doxorubicina liposomal pegilada 30mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cada 4 semanas (n=467; de mediana edad, 60,5 años; en estadio III o IV, 86%) o carboplatino AUC 5 más paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cada 3 semanas (n=509; edad media 61 años; etapa III o IV, 84%). Con una mediana de seguimiento de 22 meses, PFS (medida de resultado primaria) se prolongó estadísticamente significativamente con carboplatino más doxorubicina liposomal pegilada comparada con carboplatino más paclitaxel (11,3 vs 9,4 meses; hazard ratio (HR), 0,82, IC del 95%, 0.72 a 0.94; p=0,005). Con una mediana de seguimiento de 49 meses (rango 0 a 68 meses), la mediana de supervivencia global no fue estadísticamente diferente en el brazo de doxorubicina liposomal pegilada más carboplatino en comparación con el brazo de carboplatino más paclitaxel (30,7 vs 33 meses; HR, 0.99; IC del 95%, 0,85 a 1.16; p=0.94).

Holloway RW et al.<sup>4</sup> La tolerabilidad, eficacia y seguridad de la doxorubicina liposomal pegilada en combinación con carboplatino frente a carboplatino-gemcitabina para el tratamiento de platino-sensible el cáncer de ovario recurrente: una revisión sistemática.

El Objetivo fue comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la doxorubicina liposomal pegilada en combinación con carboplatino (PLD-carboplatino) frente a gemcitabina-carboplatino (Gem-carboplatino) para el tratamiento de platino-sensible cáncer de ovario recurrente.

Los resultados fueron: 10 estudios (n=608 pacientes) fueron incluidos en la revisión: 5 estudios de PLD-carboplatino (n=278) y 5 estudios de Gem-carboplatino (n=330). El tamaño de la muestra osciló entre 26 y 178. Sólo dos estudios fueron aleatorios. Los otros ensayos fueron abiertos o no aleatorios.

La proporción de pacientes que recibieron carboplatino-PLD alcanzaron una respuesta de 60,2% (27,0% respuesta completa y el 33,2% alcanzaron una respuesta parcial) y la proporción de pacientes que recibieron carboplatino-Gem lograron una respuesta del 51,4% (19,2% alcanzó respuesta completa y el 32,2% alcanzaron una respuesta parcial).

La mediana de progresión libre de supervivencia fue de 10,6 meses para el grupo PLD-carboplatino y 8,9 meses para el grupo Gem-carboplatino. Mediana de supervivencia global fue mayor para el grupo de carboplatino-PLD que el grupo de Gem-carboplatino (27,1 meses frente a 19,7 meses).

La intensidad de la dosis en los ensayos Carboplatino-Gem fue menor que en los ensayos Carboplatino-PLD (75% de la dosis planificada frente a 93,7% de la dosis planificada), lo que indica una mejor tolerabilidad para el régimen de PLD-carboplatino.

Grado III o IV: anemia (PLD-carboplatino 13,6% versus 24,5% Gem-carboplatino) y neutropenia (PLD-carboplatino 45,5% frente a Gem-carboplatino 62,9%) fueron más

<sup>4</sup> Holloway RW et al. La tolerabilidad, eficacia y seguridad de la doxorubicina liposomal pegilado en combinación con carboplatino frente a carboplatino-gemcitabina para el tratamiento de platino-sensible el cáncer de ovario recurrente: una revisión sistemática. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/abstract/15/10/1073>



frecuentes en los pacientes que recibieron Gem-carboplatino. Perfiles hematológicos de seguridad fueron comparables entre los dos grupos. Concluyeron que Doxorubicina liposomal pegilada en combinación con la terapia de carboplatino es una alternativa racional a la gemcitabina-carboplatino para el tratamiento de pacientes con platino-sensible el cáncer de ovario recurrente.

**Table 4. Efficacy assessment**

Study group	n of patients evaluable	Response criteria	Response rate, n (%)				Survival analysis	
			OR	CR	PR	SD	Median PFS, mos	Median OS, mos
<b>PLD-carboplatin</b>								
Ferrero et al. (2007) [12]	104	WHO and CA 125 <sup>a</sup>	65 (62.5)	39 (37.5)	26 (25.0)	20 (19.2)	9.4	32.0
du Bois et al. (2007) [18]	54	RECIST and CA 125 <sup>a</sup>	37 (68.5)	13 (24.1)	24 (44.4)	–	11.6	23.8
Alberts et al. (2008) [15]	27	RECIST	14 (51.9)	7 (25.9) <sup>b</sup>	7 (25.9) <sup>b</sup>	–	12.0	26.0
Power et al. (2009) [19]	53	RECIST	24 (46.0)	2 (4.0)	22 (42.0)	17 (33.0)	10.0	19.1
Rapoport et al. (2009) [21]	40	NA	27 (67.5)	14 (35.0)	13 (32.5)	9 (22.5)	11.9	30.0
Overall (weighted average)	278		167 (60.2)	75 (27.0)	92 (33.2)	46 (23.6)	10.6	27.1
<b>Gemcitabine-carboplatin</b>								
du Bois et al. (2001) [22]	25	WHO	10 (40.0)	4 (16.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	10.0	24.5 <sup>c</sup>
Papadimitriou et al. (2004) [16]	37	WHO and CA 125 <sup>a</sup>	15 (40.5)	10 (27.0)	5 (13.5)	10 (27.0)	9.0	24.5
Kose et al. (2005) [17]	40	SWOG	25 (62.5)	6 (15.0)	19 (47.5)	12 (30.0)	9.6	–
Pfisterer et al. (2006) [14]	175	SWOG	84 (48.0)	26 (14.9)	58 (33.1)	68 (38.2)	8.6	18.0
Sufliarsky et al. (2009) [20]	52	RECIST	35 (67.3)	17 (32.7)	18 (34.6)	8 (15.4)	– <sup>d</sup>	– <sup>e</sup>
Overall (weighted average)	329		169 (51.4)	63 (19.2)	106 (32.2)	100 (30.0)	8.9	19.7

<sup>a</sup>Serum CA 125 level normalization for  $\geq 4$  weeks was used to define complete response.  
<sup>b</sup>The study did not report complete versus partial response; the numbers of patients with complete and partial responses were imputed based on the distribution observed in this study group.  
<sup>c</sup>Overall survival was reported as 18+ months in the study. We assumed the same median survival time as Papadimitriou et al. [16], the maximum observed in this group.  
<sup>d</sup>The authors reported: "Results on time to disease progression are not published due to inconsistent statistical analysis of reported data."  
<sup>e</sup>Overall median survival time was not determined within the 12-month follow-up period after start of the study treatment. Abbreviations: CA, cancer antigen; CR, complete response; NA, not available; OR, overall response; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease; SWOG, Southwest Oncology Group; WHO, World Health Organization.

R. Strother and Daniel Matei. Doxorubicina liposomal pegilada en cáncer de ovario.<sup>5</sup> Indican:

Doxorubicina liposomal pegilada (PLD) ha sido posteriormente comparada con Gemcitabina en 2 ensayos aleatorios en fase III. En el ensayo informado por Mutch, pacientes con recurrente cáncer de ovario, trompas de Falopio o peritoneal que habían recibido por lo menos 1, pero no más de 2 líneas previas de tratamiento, incluyendo un régimen basado en platino, fueron asignados al azar a gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8 en un ciclo de 21-días, o al PLD a 50mg/m<sup>2</sup> día 1 en un ciclo de 28 días Del 2002 al 2004, 194 mujeres se inscribieron en este estudio, 99 en el brazo de gemcitabina y 96 en el brazo PLD. Los brazos del ensayo estaban bien equilibrados en enfermedad, estado funcional, la capacidad de respuesta de platino, y antes de la exposición a los taxanos. No hubo diferencias estadísticas entre los dos brazos de la mediana de supervivencia global SG (12,5 vs 13,5 meses, P=0,99) o la supervivencia libre de progresión (PFS 3,6 frente a 3,1 meses, P=0,87).

<sup>5</sup> Therapeutics and Clinical Risk Management. R. Strother and Daniel Matei. Doxorubicina Liposomal Pegilado en cáncer de ovario. 2009:5 639-650.



Otro ensayo que comparó PLD y gemcitabina fue MITO-3. El diseño de MITO-3 fue similar al estudio presentada por Mutch, a excepción de una dosis diferente PLD (40mg/m<sup>2</sup>, en lugar de 50mg/m<sup>2</sup>) y la restricción de la terapia previa 1 régimen. Cross-over no se le permitió, y la evaluación de respuesta se basó en RECIST. Regímenes de tratamiento fueron PLD a 40mg/m<sup>2</sup> día 1 de un ciclo de 28-días, y gemcitabina a 1000mg/m<sup>2</sup> en el día 1, 8, y 15 en un ciclo de 28-días. 153 pacientes fueron incluidos, aleatorizado 77 asignado a gemcitabina y 76 asignados al azar a PLD. El punto final primario del estudio fue el tiempo hasta la progresión (TTP), y los criterios de valoración secundarios incluyeron supervivencia global OS, la seguridad, la calidad de vida, y RR. Los pacientes fueron distribuidos por edad, etapa de enfermedad y, subtipos histológicos. Un número ligeramente mayor de los pacientes con citorreducción subóptima se inscribieron en el grupo de gemcitabina (54 vs 49), y la mediana de CA 125- concentración en la inscripción fue mayor en el gemcitabina brazo (243 vs 165 U/ml). Los pacientes en ambos brazos recibieron una mediana de 4 ciclos de tratamiento. El objetivo RR fue mayor de gemcitabina (29% vs 16%), TTP favorecido gemcitabina (20 vs 16 semanas), y la duración de la respuesta fue equivalente entre los brazos (18 semanas). Sin embargo, OS evaluación favorecido PLD (56 frente a 51 semanas, P=0,048), con las curvas entre los dos brazos de separación de aproximadamente 48 semanas.

**Table 1** Phase III trials with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) for recurrent/refractory ovarian cancer (OC)

Author	Trial details	Arms	Eligibility	Outcomes															
Gordon et al 2001 <sup>1</sup>	Randomized	Topo 1.5 mg/m <sup>2</sup> /day × 5 days	Recurrence after platinum based therapy	N = 474  <table border="0"> <tr> <td></td> <td><b>Topo (235)</b></td> <td><b>PLD (239)</b></td> </tr> <tr> <td>Median PFS (weeks)</td> <td>17</td> <td>16.1</td> </tr> <tr> <td>Median OS (weeks)</td> <td>56.7</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Platinum-sensitive Median PFS<sup>a</sup> (weeks)</td> <td>23.3</td> <td>28.9</td> </tr> <tr> <td>Platinum-sensitive Median OS<sup>b</sup> (weeks)</td> <td>71.1</td> <td>108</td> </tr> </table>		<b>Topo (235)</b>	<b>PLD (239)</b>	Median PFS (weeks)	17	16.1	Median OS (weeks)	56.7	60	Platinum-sensitive Median PFS <sup>a</sup> (weeks)	23.3	28.9	Platinum-sensitive Median OS <sup>b</sup> (weeks)	71.1	108
		<b>Topo (235)</b>	<b>PLD (239)</b>																
	Median PFS (weeks)	17	16.1																
	Median OS (weeks)	56.7	60																
	Platinum-sensitive Median PFS <sup>a</sup> (weeks)	23.3	28.9																
Platinum-sensitive Median OS <sup>b</sup> (weeks)	71.1	108																	
Multi-center																			
Open-label																			
Second line		PLD 50 mg/m <sup>2</sup> day 1 every 28 days																	
Mutch et al 2007 <sup>41</sup>	Randomized	PLD 50 mg/m <sup>2</sup> day 1 every 28 days	Recurrence after first-line Platinum based therapy	N = 195  <table border="0"> <tr> <td></td> <td><b>Gem (99)</b></td> <td><b>PLD (96)</b></td> </tr> <tr> <td>Median PFS (months)</td> <td>3.6</td> <td>3.1</td> </tr> <tr> <td>Median OS (months)</td> <td>12.7</td> <td>13.5</td> </tr> </table>		<b>Gem (99)</b>	<b>PLD (96)</b>	Median PFS (months)	3.6	3.1	Median OS (months)	12.7	13.5						
		<b>Gem (99)</b>	<b>PLD (96)</b>																
	Median PFS (months)	3.6	3.1																
Median OS (months)	12.7	13.5																	
Multi-center																			
Second line	Allowed cross over at progression	Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> , days 1 and 8	No prior exposure to either agent																
Ferrandina et al 2008 <sup>42</sup>	Randomized	Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> days 1, 8, and 15	Recurrence within 12 months after CT	N = 153  <table border="0"> <tr> <td></td> <td><b>Gem (77)</b></td> <td><b>PLD (76)</b></td> </tr> <tr> <td>Median PFS (weeks)</td> <td>20</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Median OS (weeks)<sup>c</sup></td> <td>51</td> <td>56</td> </tr> </table>		<b>Gem (77)</b>	<b>PLD (76)</b>	Median PFS (weeks)	20	16	Median OS (weeks) <sup>c</sup>	51	56						
		<b>Gem (77)</b>	<b>PLD (76)</b>																
	Median PFS (weeks)	20	16																
Median OS (weeks) <sup>c</sup>	51	56																	
Multi-center																			
Second line		PLD 40 mg/m <sup>2</sup> every 28 days	No prior exposure to either agent																

<sup>1</sup>P = 0.037, <sup>41</sup>P = 0.008, <sup>42</sup>P = 0.048, all other results not significant.

**Abbreviations:** Gem, gemcitabine; Topo, topotecan; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

## B. Sarcoma de Kaposi:

Up ToDate. Susan E. Known and Jameet Chadha. Sarcoma de Kaposi clásico: características clínicas, diagnóstico y tratamiento<sup>6</sup>.

A pesar de la ausencia de ensayos aleatorizados que demuestren la superioridad, la mayoría de los médicos consideran a la Doxorubicina liposomal pegilada (PLD, un medicamento aprobado en los EE.UU. para el SIDA KS (Kaposi's sarcoma)) para el tratamiento de primera línea de elección a menos que exista una contraindicación cardíaca.

<sup>6</sup> Up ToDate. Classic Kaposi's sarcoma clinical features staging diagnosis and treatment. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/classic-kaposi-sarcoma-clinical-features-staging-diagnosis-and-treatment?source=search\\_result&search=pegylated+liposomal+doxorubicin&selectedTitle=15~50](http://www.uptodate.com/contents/classic-kaposi-sarcoma-clinical-features-staging-diagnosis-and-treatment?source=search_result&search=pegylated+liposomal+doxorubicin&selectedTitle=15~50)



El beneficio de la primera línea PLD (20mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas) fue abordado en un estudio retrospectivo multi-institucional serie de 55 pacientes con KS. A (ausencia de lesiones detectables durante al menos ocho semanas) completa o respuesta mayor (≥ 50% de disminución en el número de lesiones medibles, y la ausencia de nuevas lesiones cutáneas durante al menos ocho semanas) se observó en el 71%. El tiempo medio de respuesta fue de 4 meses, y la duración mediana de la respuesta fue de 25 meses.

Cuando hay una indicación de quimioterapia, se aconseja doxorubicina liposomal pegilada (PLD) como régimen de primera línea, en la ausencia de una contraindicación cardíaca (Grado 2C).

Para los pacientes que han progresado durante la recepción PLD o para aquellos que no responden al PLD, existen varias opciones para el tratamiento de segunda línea en los que conservan un estado funcional adecuado. Las opciones disponibles incluyen un taxano como agente único, etopósido oral, vinblastina o gemcitabina. La decisión debe ser individualizada, teniendo en cuenta la edad del paciente, la comorbilidad acompañante, y la preferencia del médico y el paciente.

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations.<sup>7</sup> Menciona:

En Sarcoma de Kaposi relacionadas con el SIDA, en pacientes que han progresado o son intolerantes a otros regímenes de quimioterapia de combinación:

Aprobación de la FDA: Adulto, sí; Pediátrica, no

Eficacia: Adulto, evidencia favorece la eficacia

Recomendación: Adultos, clase IIa

Fuerza de la evidencia: adulto, categoría B

#### Monoterapia

**1)** En un estudio de fase III, doxorubicina liposomal pegilada fue más efectiva que la doxorubicina, bleomicina y vincristina (ABV) para tratar el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA de progresivo, biopsia (KS). El tratamiento consistió en la doxorubicina liposomal pegilada (n=133) 20mg/m<sup>2</sup> o doxorubicina 20mg/m<sup>2</sup>, bleomicina 10mg/m<sup>2</sup> y vincristina 1mg (n=125); cada régimen se repite cada 14 días para un máximo de 6 ciclos. Se logró una respuesta completa clínica con doxorubicina liposomal pegilada; respuestas parciales logradas en 60 pacientes (45,9%; p< menos de 0.001) y 31 pacientes (24,8%) tratados con doxorubicina liposomal pegilada y ABV, respectivamente. El tiempo de respuesta promedio fue (39 días; p=0.014) con doxorubicina liposomal pegilada de ABV (50 días), pero la duración de la respuesta y el tiempo de tratamiento fueron similares en los 2 tratamientos. Al menos 1 efecto adverso grave fue experimentado por el 92% y 94% de los pacientes tratados con doxorubicina liposomal pegilada y ABV, respectivamente; leucopenia fue el efecto adverso más común. Erupciones cutáneas y reacciones agudas relacionadas con la infusión se ha producido en los pacientes que recibieron la doxorubicina liposomal pegilada. A pesar de estas diferencias, doxorubicina liposomal pegilada fue tolerada mejor que ABV y ofrece una nueva terapia eficaz para SIDA KS.

**2)** Doxorubicina liposomal pegilada (PLD) fue significativamente más efectiva que la bleomicina y vincristina (BV) en pacientes con SIDA y el sarcoma de Kaposi (KS). Respuestas completas y parciales se reportaron en 58,7% y 23,3% de los pacientes, tratados respectivamente, con PLD y BV. La duración promedio de respuesta fue similar para ambos tratamientos. Los efectos adversos fueron frecuentes pero diferentes entre ambos tratamientos (es decir, BV - parestesia, neuropatía periférica y

<sup>7</sup> Micromedex. Doxorubicin Hydrochloride Liposomal. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en [http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidenceexpert/ND\\_PR/evidenceexpert/CS/56529B/ND\\_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5EB6B2/ND\\_PG/evidenceexpert/ND\\_B/evidenceexpert/ND\\_P/evidenceexpert/PFAction/d/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Doxorubicin%20Hydrochloride%20Liposomal](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/56529B/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5EB6B2/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFAction/d/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Doxorubicin%20Hydrochloride%20Liposomal)



estreñimiento; PLD - leucopenia, candidiasis oral). El tratamiento fue administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos y consistió en PLD 20mg/m<sup>2</sup> o vincristina 1.4mg/m<sup>2</sup> (máximo 2mg) con bleomicina 15mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes (n=241) fueron asignados al azar al tratamiento en este estudio abierto; 218 pacientes fueron evaluables para la respuesta (Stewart et al, 1998).

Giuseppe Di Lorenzo et al.<sup>8</sup> Doxorubicina liposomal pegilada como terapia de segunda línea en el tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi clásico avanzado - Un estudio retrospectivo. El actual estudio retrospectivo investigó la actividad y toxicidad de PLD en pacientes pre-tratados CKS no visceral. Los resultados fueron 20 hombres con tratamiento previo CKS (edad media, 67 años) fueron tratados con el PLD. Todos los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de terapia. Respuestas completas y parciales se observaron en 2 pacientes (10%) y 14 pacientes (70%), respectivamente. La neutropenia fue el más significativo grado 3 toxicidad hematológica observada (evaluado de acuerdo con los Criterios de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer Comunes para Reacciones Adversas [Versión 3.0]), que se produce en el 20% de los pacientes. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9 meses (IC 95%, 5-13 meses). Con una mediana de seguimiento de 36 meses, 15 pacientes (75%) permanecieron con vida. Conclusiones: los resultados de este estudio retrospectivo demuestran la eficacia y la tolerabilidad de la PLD en el tratamiento de pacientes con CKS. Este régimen debe seguir evaluándose y, posiblemente, en comparación con otros regímenes en futuros ensayos aleatorios.

**TABLE 3**  
Responses and Survival Rates (N = 20)

	No. of patients
Response (after 6 cycles)	
Complete response	2 (10%)
Major response	14 (70%)
Minor response	0 (0%)
Stable disease	2 (10%)
Disease progression	2 (10%)
Median progression-free survival (95% CI), mo	9 (5–13)
Overall survival rate	
6 mo	20 (100%)
12 mo	18 (90%)
24 mo	17 (85%)
Survival rate in complete or partial responders	
6 mo	16 (100%)
12 mo	16 (100%)
24 mo	16 (100%)

95% CI indicates 95% confidence interval.

María Cianfrocca et al.<sup>9</sup> Ensayo randomizado de Paclitaxel versus Doxorubicina liposomal pegilada para virus inmunodeficiencia humana avanzado asociado a sarcoma de Kaposi.

Doxorubicina liposomal pegilada (PLD) y paclitaxel son activos agentes citotóxicos para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) asociado sarcoma de Kaposi (KS). Se realizó un ensayo aleatorio que comparó la eficacia y la toxicidad de paclitaxel y el PLD, y se determinaron los efectos del tratamiento en la paliación de síntomas y calidad de vida. Resultados: el estudio incluyó a 73 pacientes analizables entre 1998 y 2002, incluyendo 36

<sup>8</sup>Giuseppe Di Lorenzo et al.<sup>8</sup> Doxorubicina liposomal pegilada como terapia de segunda línea en el tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi clásico avanzado - Un estudio retrospectivo (2007). Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23264/abstract>

<sup>9</sup> María Cianfrocca et al. Ensayo randomizado de Paclitaxel versus Doxorubicina Liposomal Pegilado para virus inmunodeficiencia humana avanzado asociado a sarcoma de Kaposi. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25362/abstract;jsessionid=FBB7AE1AD31DC87BCEB4C6B9393355F5.d03t03>



en el grupo de paclitaxel y 37 en el brazo PLD, el 73% de los pacientes recibieron terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y el 32% tenían una carga viral indetectable (<400 copias/ml). El tratamiento se asoció con mejoras significativas en el dolor ( $P=0.024$ ) e hinchazón ( $P<0,001$ ). De los 36 pacientes que informaron dolor que interfería con su trabajo normal o actividades al inicio del estudio, 25 (69%) mejoraron. De los 41 pacientes que tuvieron inflamación al inicio del estudio, 38 (93%) mejoraron. Comparando el paclitaxel y PLD, reveló tasas de respuesta comparables (56% vs 46%;  $P=0.49$ ), la mediana de supervivencia libre de progresión (17,5 meses frente a 12,2 meses,  $P=0.66$ ), y 2 años las tasas de supervivencia (79% vs 78%,  $P=0.75$ ), pero un poco más de toxicidad grado 3 ó 5 para paclitaxel (84% vs 66%,  $P=0.077$ ). Concluyeron que el tratamiento con paclitaxel o PLD parece producir mejoras significativas en el dolor y la inflamación en pacientes con enfermedad avanzada y sintomática, asociada al VIH KS tratados con TARGA.

**Table 1. Patient Characteristics**

Characteristic	Paclitaxel	PLD
No. of patients	36	37
Median age (range), y	39 (25-67)	36 (23-59)
<b>Gender</b>		
Male	35 (97%)	36 (97.3%)
Female	1 (3%)	1 (2.7%)
<b>Race/ethnicity</b>		
White, non-Hispanic	16 (44.4%)	15 (41.7%)
Hispanic	7 (19.4%)	13 (36.1%)
Black, non-Hispanic	11 (30.6%)	7 (19.4%)
Native American	2 (5.6%)	—
Other	—	1 (2.8%)
<b>T classification</b>		
T0	12 (33.3%)	12 (32.4%)
T1	24 (67.7%)	25 (67.6%)
<b>CD 4 count</b>		
Median (range)		
<150/uL	20 (55.6%)	22 (59.5%)
≥150/uL	16 (44.4%)	15 (40.5%)
<b>Viral load</b>		
<400 copias/uL	11 (30.6%)	12 (32.4%)
<5000 copias/uL	10 (27.8%)	8 (21.6%)
≥5000 copias/uL	15 (41.6%)	17 (46%)
Prior opportunistic infection	14 (38.9%)	17 (46%)

PLD indicates pegylated liposomal doxorubicin.

**Table 2. Reasons for Treatment Discontinuation**

Reason	Paclitaxel	PLD
Treatment completed	4 (12.5%)	3 (8.8%)
Progressive disease	4 (12.5%)	3 (8.8%)
Toxicity	8 (25%)	5 (14.5%)
Death	1 (3%)	3 (8.8%)
Withdrawal/refusal	8 (25%)	10 (29.4%)
Nonprotocol therapy	1 (3%)	1 (2.9%)
Other complicating disease	0	1 (2.9%)
Other	6 (18.8%)	8 (23.5%)
Unknown	4 (12.5%)	3 (8.8%)

PLD indicates pegylated liposomal doxorubicin.

**Table 3. Response Data**

Response	Paclitaxel	PLD
No.	36	37
CR	3	2
PR	17	15
SD	9	12
PD	1	1
Unevaluable	5	7
Unknown	1	2
CR + PR	20 (56%)	17 (46%)
	(95% CI, 39-75%)	(95% CI, 30-62%)

PLD indicates pegylated liposomal doxorubicin; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; 95% CI, 95% confidence interval.

BNF. British National Formulary 2012<sup>10</sup> Indica:

- Doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx) está indicado para sarcoma de Kaposi asociado al SIDA en pacientes con bajo recuento de CD4 y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral, para cáncer de ovario avanzado cuando la quimioterapia basada en platino ha fallado, para mieloma múltiple progresiva (en combinación con bortezomib) en pacientes que han recibido al menos una antes de terapia y que han sido sometidos o no son adecuados para el trasplante de médula ósea, y como monoterapia para el cáncer de mama metastásico en pacientes con riesgo cardíaco.

<sup>10</sup> British National Formulary 2012. Doxorubicin. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/3724.htm>



Micromedex. DRUGDEX® Evaluations.<sup>11</sup> Menciona:

- Lugar en la Terapia:
  - Doxorubicina liposomal también ofrece similar farmacocinética, terapéutica y ventajas de seguridad sobre doxorubicina libre. Sin embargo, la experiencia clínica con doxorubicina liposomal, particularmente en tumores sólidos, sigue siendo limitada. En los pacientes con SIDA sarcoma de Kaposi (en quienes la neutropenia es una complicación de la enfermedad), neutropenia secundaria asociada a doxorubicina liposomal ha demostrado ser significativo y dosis limitante, similar a doxorubicina libre; también puede ser progresiva con sucesivos ciclos de doxorubicina liposomal. La miocardiopatía observada con doxorubicina también ha ocurrido raramente con doxorubicina liposomal en estos pacientes, y el síndrome de la mano-pie y reacciones de infusión aguda puede limitar la terapia. Las respuestas clínicas en SIDA relacionado a sarcoma de Kaposi son mejores que los obtenidos con la combinación de doxorubicina, bleomicina, más vincristina (ABV) o bleomicina y vincristina (Stewart et al, 1998).
  - Doxorubicina liposomal también está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario refractario a los regímenes de quimioterapia basada en platino y paclitaxel. Ensayos abiertos han mostrado una tasa de respuesta de 13,8%, y los datos preliminares de un estudio clínico aleatorizado han mostrado una tasa de respuesta de 13,6%. Se aguardan los resultados finales de la prueba al azar.

Doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx), está aprobado por las Agencias Reguladoras de países de Alta Vigilancia Sanitaria como son HEALTH CANADA,<sup>12</sup> AEMPS,<sup>13</sup> eMC-REINO UNIDO,<sup>14</sup> EMA.<sup>15</sup>

## 2.2 SEGURIDAD

Up ToDate.<sup>16</sup> Drug information, menciona:

- ❖ Las reacciones adversas significativas Doxorubicina liposomal:
  - > 10%:
    - Cardiovascular: edema periférico (≤ 11%)
    - Sistema nervioso central: fiebre (8% a 21%), cefalea (≤ 11%), dolor (≤ 21%)
    - Dermatológicas: eritrodisestesia palmo-plantar/síndrome mano-pie (≤ 51% en el cáncer de ovario [grados 3/4: 24%]; 3% en el sarcoma de Kaposi), rash (≤ 29% en el cáncer de ovario, ≤ 5% en el sarcoma de Kaposi), alopecia (9% a 19%)

<sup>11</sup> Micromedex. Doxorubicin Hydrochloride Liposomal. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en [http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/56529B/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5EB6B2/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Doxorubicin%20Hydrochloride%20Liposomal](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/56529B/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5EB6B2/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Doxorubicin%20Hydrochloride%20Liposomal)

<sup>12</sup> Health Canada. Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride for Injection (Caelyx). Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

<sup>13</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Clorhidrato de Doxorubicina (Caelyx). Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

<sup>14</sup> eMC. Reino Unido. Doxorubicin Hydrochloride in a Pegylated Liposoma (Caelyx). I. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/emc/>

<sup>15</sup> European Medicines Agency (EMA). Clorhidrato de Doxorubicina (Caelyx). Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>16</sup> UpToDate. Drug Information. Pegylated Liposomal Doxorubicin. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/search?search=pegylated+liposomal+doxorubicin&sp=0&searchType=PLAIN\\_TEXT&source=USER\\_INPUT&searchControl=TOP\\_PULLDOWN&searchOffset=&autoComplete=true](http://www.uptodate.com/contents/search?search=pegylated+liposomal+doxorubicin&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=&autoComplete=true)



- Gastrointestinales: náuseas (17% a 46%), estomatitis (5% a 41%), vómitos (8% a 33%), estreñimiento ( $\leq 30\%$ ), diarrea (5% a 21%), anorexia ( $\leq 20\%$ ), mucositis ( $\leq 14\%$ ), dispepsia ( $\leq 12\%$ ), obstrucción intestinal ( $\leq 11\%$ )
  - Hematológicas: mielosupresión (inicio: 7 días; nadir: 10-14 días; recuperación: 21-28 días), trombocitopenia (13% a 65%; grados 3/4: 1%), neutropenia (12% a 62%, grado 4: 4%), leucopenia (36%), anemia (6% a 74%; grado 4:  $<1\%$ )
  - Neuromuscular y esquelético: debilidad (7% a 40%), dolor de espalda ( $\leq 12\%$ )
  - Respiratorios: faringitis ( $\leq 16\%$ ), disnea ( $\leq 15\%$ )
  - Otros: infección ( $\leq 12\%$ )
- 1% al 10%:
    - Cardiovascular: paro cardíaco, dolor de pecho, tromboflebitis profunda, edema, palidez hipotensión, taquicardia, vasodilatación
    - Sistema nervioso central: agitación, ansiedad, escalofríos, confusión, depresión, mareos, inestabilidad emocional, insomnio, somnolencia, vértigo.
    - Dermatológicas: erupción del acné, moretones en la piel, seca (6%), dermatitis exfoliativa, dermatitis micótica, furunculosis, erupción maculopapular, prurito, decoloración de la piel.
    - Endocrinos y metabólicos: deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hipopotasemia, hiponatremia.
    - Gastrointestinal: distensión abdominal, anorexia, ascitis, caquexia, dispepsia, disfagia, esofagitis, flatulencia, glositis gingivitis, íleo, ulceración de la boca, hemorragia rectal, alteración del gusto, pérdida de peso, xerostomía
    - Aparato genitourinario: cistitis, disuria, leucorrea, dolor pélvico, poliuria, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario, urgencia urinaria, hemorragia vaginal
    - Hematológicas: hemólisis, aumento del tiempo de protrombina
    - Hepática: ALT aumento de la fosfatasa, alcalina, hiperbilirrubinemia.
    - Local: tromboflebitis
    - Neuromuscular y esquelético: artralgia, hipertonía, mialgia, neuralgia, neuritis (periférica), neuropatía, parestesia ( $\leq 10\%$ ), fractura patológica
    - Ocular: conjuntivitis, ojos secos, retinitis
    - Dolor de oído
    - Renal: albuminuria, hematuria

Micromedex.<sup>17</sup> Menciona que las reacciones adversas graves de Doxorubicina clorhidrato liposomal son: anemia, insuficiencia cardíaca, reacción de infusión, mielosupresión, neutropenia, trombocitopenia.

**1)** En un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, estudio de 239 pacientes con cáncer de ovario tratados con doxorubicina liposomal (50mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas) por un mínimo de 4 cursos, neutropenia severa (ANC menos de 500/mm<sup>3</sup>) se produjo en el 4,2% de los pacientes. En comparación con el 62,1% de los pacientes tratados con topotecan (n=235). La población estudiada fue de 91% caucásicos, el 6% negro, y el 3% de hispanos y otros, y con edades comprendidas entre 27 y 87 años.

**2)** En 4 estudios reclutaron 753 pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA los que fueron tratados con la dosis recomendada de 20mg/m<sup>2</sup> cada 2 a 3 semanas, las reacciones adversas incluyendo reacciones adversas cardíacos,

<sup>17</sup> Micromedex. Doxorubicin Hydrochloride Liposomal. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en [http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidenceexpert/ND\\_PR/evidenceexpert/CS/56529B/ND\\_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5EB6B2/ND\\_PG/evidenceexpert/ND\\_B/evidenceexpert/ND\\_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Doxorubicin%20Hydrochloride%20Liposomal](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/56529B/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5EB6B2/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Doxorubicin%20Hydrochloride%20Liposomal)



condujo a la interrupción del tratamiento en 5% de los pacientes. Esta población de estudio (edades de 24 a 70 años) fue de 99% hombres, 88% caucásicos, 6% hispanos, un 4% negro, y el 2% de Asia/otros/desconocidos. La mediana de tiempo de estudio fue de 127 días (rango de 1 a 811 días) y la dosis acumulativa media fue de 120mg/m<sup>2</sup> (rango de 3,3 a 798,6mg/m<sup>2</sup>). La dosis acumulada fue mayor de 450mg/m<sup>2</sup> en 26 (3%) de los pacientes.

**3)** Insuficiencia cardíaca grave se produjo en uno de los 34 pacientes con sarcoma de Kaposi tratados con doxorubicina liposomal 20mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (dosis total 76mg), sin embargo, una contribución de cardiomiopatía relacionada con el VIH no se puede excluir.

**4)** En 4 estudios que incluían a 720 pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, quienes fueron tratados con la dosis recomendada de 20mg/m<sup>2</sup> cada 2 a 3 semanas, neutropenia (menos de 500/mm<sup>3</sup> ANC) se produjo en el 13,3% de los pacientes. Esta población de estudio (edades de 24 a 70 años) fue de 99% hombres, 88% caucásicos, 6% hispanos, un 4% negro, y el 2% de Asia/otros/desconocidos. Además, el 1,6% suspendió el estudio debido a la supresión de la médula ósea o neutropenia.

**5)** En un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, de los 318 pacientes tratados por mieloma múltiple con doxorubicina liposomal 30mg/m<sup>2</sup> administrado en el día 4 después de bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 4, 8 y 11 (cada 3 semanas), neutropenia de grado 4 en el 10%. En comparación con 5%, respectivamente, de los pacientes tratados con bortezomib solo (n=318). Los pacientes en el grupo de doxorubicina liposomal más bortezomib fueron tratados durante una mediana de 138 días (rango 21 a 410 días). La población fue de 58% hombres, 42% mujeres, 90% caucásicos, el 6% Negro, y el 4% de Asia y otros.

María Cianfrocca et al.<sup>18</sup> Ensayo randomizado de Paclitaxel versus Doxorubicina liposomal pegilada para virus inmunodeficiencia humana avanzado asociado a sarcoma de Kaposi.

Table 4. Grade 3 to 4 Adverse Events<sup>a</sup>

Adverse Event	Paclitaxel (n=38)		PLD (n=44)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
<b>Hematologic and infectious</b>				
CD4+ lymphopenia	9 (24%)	10 (26%)	7 (16%)	10 (23%)
Hemoglobin	2 (5%)	—	4 (9%)	1 (2%)
Leukopenia	8 (21%)	4 (11%)	13 (30%)	2 (5%)
Lymphopenia	13 (34%)	—	12 (27%)	—
Neutropenia	9 (24%)	13 (34%)	6 (14%)	12 (27%)
Thrombocytopenia	1 (3%)	—	3 (7%)	—
Febrile neutropenia	1 (3%)	—	2 (5%)	1 (2%)
Infection with grade 3-4 neutropenia	2 (5%)	1 (3%)	1 (2%)	1 (2%)
Infection without grade 3-4 neutropenia	1 (3%)	—	3 (7%)	—
<b>Nonhematologic toxicity</b>				
<b>Cardiovascular</b>				
Sinus tachycardia	1 (3%)	—	—	—
Hypertension	1 (3%)	—	—	—
Thrombosis/embolism	—	—	—	—
Cardiac, other	—	1 (3%)	—	—

<sup>18</sup> María Cianfrocca et al. Ensayo randomizado de Paclitaxel versus Doxorubicina Liposomal Pegilado para virus inmunodeficiencia humana avanzado asociado a sarcoma de Kaposi. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25362/abstract;jsessionid=FBB7AE1AD31DC87BCEB4C6B9393355F5.d03t03>



## 2.3 COSTO

- Lista de precios publicado en el Observatorio Peruano de Precios – V2<sup>19</sup> de:

INSTITUCION	MEDICAMENTO	PRECIO
SECTOR PRIVADO	Doxorubicina liposomal pegilada 2mg/ml inyectable (Caelyx)	2156.90
SECTOR PUBLICO	Doxorubicina liposomal 20mg/10ml (Doxopeg)	894.40
SECTOR PÚBLICO	Doxorubicina clorhidrato 10mg inyectable	10.00
SECTOR PÚBLICO	Doxorubicina clorhidrato 50mg inyectable	10.00
SECTOR PÚBLICO	Gemcitabina clorhidrato 1g inyectable	112.87
Hospital Maria Auxiliadora	Paclitaxel 100mg/16.7ml inyectable	90.00 <sup>20</sup>

## 2.4 REGISTROS

MEDICAMENTO	REGISTRO SANITARIO VIGENTE <sup>21</sup>
Doxorubicina liposomal pegilada 2mg/ml inyectable (Caelyx y Doxopeg)	02
Doxorubicina clorhidrato 10mg inyectable	06
Doxorubicina clorhidrato 50mg inyectable	11
Gemcitabina clorhidrato 1g inyectable	06

**Alternativa del PNUME** : Doxorubicina clorhidrato 10mg inyectable  
Doxorubicina clorhidrato 50mg inyectable

Doxorubicina clorhidrato 10mg y 50mg inyectable está considerado en la 17<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>22</sup>.

## III. CONCLUSIÓN

### Cáncer de ovario platino-resistente:

Revisada la evidencia observamos que la eficacia es similar para Topotecan, Doxorubicina liposomal y Gemcitabina en cáncer de ovario platino-resistente.

Respecto a la seguridad se evidencia que Doxorubicina liposomal tiene un perfil de seguridad similar en relación a Gemcitabina. Sin embargo, por cada paciente tratado con Doxorubicina liposomal se dejaría de tratar a 05 pacientes con Gemcitabina.

<sup>19</sup> Observatorio Peruano de Precio de Medicamento V2. Fecha de acceso Diciembre del 2012. Disponible en <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

<sup>20</sup> SEACE. Enero 2013.

[http://www2.seace.gob.pe/Default.asp?\\_CALIFICADOR\\_=PORTLET.1.47.0.3.10&\\_REGIONID\\_=1&\\_PORTLETID\\_=47&\\_PRIVILEGEID\\_=5&\\_ORDERID\\_=0&\\_PAGEID\\_=3&\\_CONTENTID\\_=10&scriptdo=PKU\\_OPNEGOCIO.doviewficha&lpnconvoca=2450273&\\_USERID\\_=<!--USERID-->](http://www2.seace.gob.pe/Default.asp?_CALIFICADOR_=PORTLET.1.47.0.3.10&_REGIONID_=1&_PORTLETID_=47&_PRIVILEGEID_=5&_ORDERID_=0&_PAGEID_=3&_CONTENTID_=10&scriptdo=PKU_OPNEGOCIO.doviewficha&lpnconvoca=2450273&_USERID_=<!--USERID-->)

<sup>21</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Fecha de acceso Diciembre 2012

<sup>22</sup> 17<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf)



Medicamentos	Esquemas	R. Topotecan	R. Doxorubicina liposomal	R. Gemcitabina
Topotecan (5amp/ciclo/6 ciclos)	1.5mg/m <sup>2</sup> /día/5 días/21 días	815.00		
Doxorubicina liposomal (3amp/ciclo/6 ciclos)	40mg/m <sup>2</sup> /día/28 días		2683.20	
Gemcitabina (4amp/ciclo/6 ciclos)	1g/m <sup>2</sup> /día 1, día 8/21 días			451.48
6 ciclos de tratamiento		4890.00	16099.20	2708.88
<b>Diferencia de costos en relación a Gemcitabina</b>		<b>2181</b>	<b>13390</b>	
Variación Eficacia		Similar <sup>23,24</sup>	Similar <sup>25,26</sup>	Similar <sup>27</sup>
Seguridad (neutropenia)		0.82 <sup>28</sup>	0.35 <sup>29</sup>	0.38 <sup>30</sup>
Paciente dejado de tratar con Gemcitabina			5	

Por lo expuesto, el Equipo Técnico recomienda no incluir al medicamento Doxorubicina liposomal en cáncer de ovario platino-resistente en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

### Sarcoma de Kaposi:

Revisada la evidencia observamos que la eficacia es similar para Doxorubicina liposomal y Paclitaxel en sarcoma de Kaposi.

Respecto a la seguridad se evidencia que Doxorubicina liposomal tiene un perfil de seguridad similar en relación a Paclitaxel. Sin embargo, por cada paciente tratado con Doxorubicina liposomal se dejaría de tratar a 06 pacientes con Paclitaxel.

<sup>23</sup> Peng LH, Chen XY, Wu T. Topotecan for ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005589. DOI: 10.1002/14651858.CD005589.pub2

<sup>24</sup> C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

<sup>25</sup> Peng LH, Chen XY, Wu T. Topotecan for ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005589. DOI: 10.1002/14651858.CD005589.pub2

<sup>26</sup> C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

<sup>27</sup> Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2007; 25:2811

<sup>28</sup> C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

<sup>29</sup> C Main et al. Topotecan Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006; vol 10: No 9.

<sup>30</sup> Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2007; 25:2811



Medicamentos	Esquemas	R. Doxorubicina liposomal	R. Paclitaxel
Doxorubicina liposomal (2amp/21 días)	20mg/m2/día/21 días	1788.80	
Paclitaxel (2amp/15 días)	130mg/m2/día 1/15 días		180.00
6 meses de tratamiento		14310.40	2160.00
<b>Diferencia de costos en relación a Paclitaxel</b>		<b>12150</b>	
Variación Eficacia		Similar <sup>31</sup>	Similar <sup>32</sup>
Seguridad (neutropenia)		Similar <sup>33</sup>	Similar <sup>34</sup>
Paciente dejado de tratar con Paclitaxel		6	

Por lo expuesto, el Equipo Técnico recomienda no incluir al medicamento Doxorubicina liposomal en sarcoma de Kaposi en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

<sup>31</sup> María Cianfrocca et al. Ensayo randomizado de Paclitaxel versus Doxorubicina Liposomal Pegilado para virus inmunodeficiencia humana avanzado asociado a sarcoma de Kaposi. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25362/abstract;jsessionid=FBB7AE1AD31DC87BCEB4C6B9393355F5.d03t03>

<sup>32</sup> María Cianfrocca et al. Ensayo randomizado de Paclitaxel versus Doxorubicina Liposomal Pegilado para virus inmunodeficiencia humana avanzado asociado a sarcoma de Kaposi. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25362/abstract;jsessionid=FBB7AE1AD31DC87BCEB4C6B9393355F5.d03t03>

<sup>33</sup> María Cianfrocca et al. Ensayo randomizado de Paclitaxel versus Doxorubicina Liposomal Pegilado para virus inmunodeficiencia humana avanzado asociado a sarcoma de Kaposi. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25362/abstract;jsessionid=FBB7AE1AD31DC87BCEB4C6B9393355F5.d03t03>

<sup>34</sup> María Cianfrocca et al. Ensayo randomizado de Paclitaxel versus Doxorubicina Liposomal Pegilado para virus inmunodeficiencia humana avanzado asociado a sarcoma de Kaposi. Fecha de acceso Enero 2013. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25362/abstract;jsessionid=FBB7AE1AD31DC87BCEB4C6B9393355F5.d03t03>