

INFORME TECNICO DE EVALUACION

DEXRAZOXANO

Prevención de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

Febrero 2008
Servicio de Farmacia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dexrazoxano.

Indicación clínica solicitada: Prevención de la cardiotoxicidad acumulativa causada por el uso de doxorubicina o epirubicina en enfermos de cáncer metastático y/o avanzado después de un tratamiento previo con antraciclinas.

Autores / Revisores: Vicente Arocas, Isabel García Gil y Amelia de la Rubia.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Alonso Romero. Petición consensuada y con el visto bueno del Jefe de Servicio.

Servicio: Oncología Médica.

Justificación de la solicitud: prevención de cardiotoxicidad en pacientes retratados con antraciclinas clásicas en lugar de utilizar antraciclinas liposomiales.

Fecha recepción de la solicitud: noviembre 2007.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: dexrazoxano.

Nombre comercial: Cardioxane®.

Laboratorio: Novartis.

Grupo terapéutico. V03AF: Desintoxicantes de citostáticos.

Vía de administración: perfusión intravenosa.

Tipo de dispensación: uso Hospitalario.

Vía de registro: centralizado.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por vial (PVL)	Coste por vial PVL con IVA
Vial de polvo liofilizado 500 mg para perfusión	1	654125	94 €	97,76 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

El mecanismo exacto por el cual el dexrazoxano (DZR) tiene un efecto cardioprotector aún no se ha elucidado por completo; sin embargo, basándose en las pruebas disponibles, se ha sugerido el siguiente mecanismo: la cardiotoxicidad dependiente de

la dosis observada durante la administración de las antraciclinas se debe al estrés oxidativo de radicales libres ferredpendiente, inducidos por dichos fármacos, que actúan sobre el miocardio relativamente desprotegido. El dexrazoxano, análogo del EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), se hidroliza en los cardiomiocitos transformándose en el metabolito de anillo abierto ICRF-198. Tanto el dexrazoxano (ICRF-187) como el ICRF-198 son compuestos capaces de quelar iones metálicos. Se admite de forma general que pueden ofrecer cardioprotección al actuar como captador de los iones metálicos, evitando que el complejo Fe-antraciclina entre en el ciclo de oxidorreducción y forme radicales reactivos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS:

1. Prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa causada por el uso de doxorubicina o epirubicina en enfermos de cáncer metastásico y/o avanzado después de un tratamiento previo con antraciclinas. (Marzo 2006).

FDA:

1. Para reducir la incidencia y gravedad de la cardiomiopatía asociada con la administración de doxorubicina en mujeres con cáncer de mama que han recibido una dosis acumulada de doxorubicina de 300 mg/m² y que deben seguir recibiendo terapia con doxorubicina para mantener el control tumoral. (Noviembre de 2005).
2. Para el tratamiento de extravasaciones de antraciclinas intravenosas. (Septiembre de 2007).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Se administra en perfusión intravenosa corta de 15 minutos de duración, que debe iniciarse aproximadamente 30 minutos antes de la administración de antraciclinas, con una dosis igual a 20 veces el equivalente de doxorubicina y 10 veces la dosis equivalente de epirubicina.

Por lo tanto, se recomienda que DEXRAZOXANO se administre a una dosis de 1000 mg/m² cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de la doxorubicina de 50 mg/m², o la de epirubicina de 100 mg/m².

4.4 Farmacocinética.

Tras la administración intravenosa a pacientes oncológicos, la farmacocinética del dexrazoxano generalmente sigue un modelo abierto bicompartimental, con eliminación de primer orden.

Concentración plasmática máxima observada: 80 µg/mL.

Área bajo la curva (AUC): 130 ± 15 mg.h/L;

Semivida media: 2,2 ± 1,2 horas.

Volumen de distribución aparente: 44,0 ± 3,9 L.

Aclaramiento total en adultos: 14,4 ± 1,6 L/h.

La mayor parte se excreta principalmente a través de la orina como dexrazoxano sin transformar (40%).

La unión del dexrazoxano con las proteínas plasmáticas es baja (2%), y no penetra en el líquido cefalorraquídeo de manera clínicamente significativa.

La eliminación del principio activo puede ser menor en pacientes ancianos y pacientes con baja eliminación de creatinina.

Los datos sobre las interacciones farmacocinéticas son limitados con antineoplásicos que no sean doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, 5- fluorouracil y paclitaxel.

No se han realizado estudios en pacientes geriátricos ni en enfermos hepáticos o renales.

Pacientes pediátricos: los limitadísimos datos farmacocinéticos en niños indican que, aunque los niveles absolutos de eliminación sean mayores, los valores normalizados para el área de superficie corporal no son significativamente diferentes a los de los adultos.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

- **En cáncer de mama avanzado:**
 - Comparación con placebo:
 - Swain M et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J Clin Oncol 1997; 15:1318-133.
 - Swain M et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer with doxorubicin-containing therapy. J Clin Oncol 1997; 15:1333-1340.
 - Comparación con monoquimioterapia:
 - Venturini M et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 3112-3120.
 - Marty M et al. Multicenter randomized phase II study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. Annals of Oncology 2006. 17: 614-622.
 - Speyer L et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. J Clin Oncol 1992.10: 117-127.
 - Vici P et al. Dexrazoxane cardioprotection in advanced breast cancer patients undergoing high-dose epirubicin treatment. Clin Ter 1998.149(921): 15-20.
- **En sarcoma de partes blandas:**
 - Lopez M et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1998.16(1): 86-92.
- **Leucemia linfoblástica aguda (niños):**
 - Lipshultz SE et al. The Effect of Dexrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin-Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2004. 351: 145-53.

5.1a Resultados de los ensayos clínicos.

Referencia: Swain M et al. *Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J Clin Oncol 1997; 15:1318-1332.*

Nº de pacientes: 534

Diseño: evaluación conjunta de 2 EC (088001 y 088006) multicéntricos, doble ciego, randomizados, fase III.

Tratamiento grupo activo: Dexrazoxano 500 mg/m², Fluorouracilo 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500mg/m² (FAC) cada 3 semanas.

Tratamiento grupo control: placebo + FAC cada 3 semanas.

Criterios de inclusión: mujeres >18 años con carcinoma de mama confirmado histológicamente en estadio IIIB o IV, ECOG de 0 a 2, **que no hubieran recibido antes QT.**

Criterios de exclusión: historia documentada de ICC, cardiomiopatía, arritmia o infarto en los 6 meses previos.

Enmienda del protocolo: en el 088001 durante los primeros 9 meses se administró una dosis inicial de DZR de 1000 mg/m². Sin embargo se registró una mortalidad elevada en el grupo de DZR en comparación al de placebo, por lo que se modificó la dosis a 500 mg/m². Solo se analizaron los pacientes con dosis de 500 mg/m².

Variable principal		DZR 500mg/m ² (n ₀₈₈₀₀₁ = 168) (n ₀₈₈₀₀₆ = 81)	Placebo (n ₀₈₈₀₀₁ = 181) (n ₀₈₈₀₀₆ = 104)	P	RAR	NNT
Eventos cardíacos durante el estudio	088001	15%	31%	<0.001	16%	7
	088006	14%	31%	<0.001	17%	6
Objetivos secundarios						
Tasa de respuesta objetiva	088001	47%	61%	=0.019	-14% (de -25 a -2)	--
	088006	54%	49%	ns	--	--
Tiempo hasta progresión	088001	254 días	260 días	ns	--	--
	088006	233 días	249 días	ns	--	--
Supervivencia	088001	598 días	551 días	ns	--	--
	088006	498 días	533 días	ns	--	--

Se demostró que, en pacientes que **no habían recibido previamente QT**, dexrazoxano disminuía significativamente la aparición de **eventos cardíacos**.

No hubo diferencias en cuanto a **supervivencia** global ni **supervivencia libre de enfermedad**. No hubo aumento de otras toxicidades.

En el EC 088001 se observó, durante los primeros 9 meses, un **exceso de mortalidad** en la rama de DZR, por lo que hubo una modificación en el protocolo inicial y se cambió la dosis de 1000 mg/m² a 500 mg/m². En el análisis estadístico sólo se valoraron los pacientes con 500 mg/m². La dosis autorizada en ficha técnica para pacientes en tratamiento con Doxorubicina 50 mg/m² es 1000 mg/m², la dosis que produjo exceso de mortalidad en este estudio, aunque se trataba de pacientes sin tratamiento previo con antraciclinas.

En el EC 088006 la dosis fue de 500 mg/m² (la mitad de la descrita en ficha técnica).

Tras un análisis interino, al ver datos favorables del brazo de DZR, se realizó una enmienda a ambos protocolos. A partir de ese momento los pacientes fueron randomizados a recibir FAC+DZR desde el principio, o FAC + placebo por 6 ciclos seguido de FAC + DZR. En una posterior publicación se analizaron los pacientes de la rama placebo a partir del 7º ciclo antes y después de la enmienda del protocolo (FAC+DZR vs FAC+PLA).

Referencia: Swain M et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:1333-1340.

Nº de pacientes: 201.

Diseño: evaluación conjunta de 2 EC (088001 y 088006) multicéntricos. Tras una enmienda del protocolo, todos los pacientes recibieron DZR en régimen abierto después de alcanzar una **dosis acumulada de doxorubicina de 300 mg/m² (6 ciclos)**.

Se compararon dos grupos: 99 pacientes aleatorizados a los grupos placebo antes de la enmienda que recibieron FAC y placebo durante 7 ciclos como mínimo (7 a 12 ciclos) y 102 aleatorizados a los grupos placebo después de la enmienda que recibieron FAC y placebo durante 6 ciclos seguidos de FAC/DZR en régimen abierto.

Tratamiento grupo activo: FAC/PLA 6 ciclos, seguidos de FAC/DZR. (PLA/DZR)

Tratamiento grupo control: FAC/PLA 7-12 ciclos, seguidos de FAC/DZR (solo 2 pacientes llegaron a recibir DZR). (PLA).

Criterios de inclusión: mujeres procedentes de los EC 088001 y 088006 asignadas en el grupo placebo.

Criterios de exclusión: historia documentada de ICC, cardiomiopatía, arritmia o infarto en los 6 meses previos.

Variable principal	PLA/DZR (n=102)	PLA (n=99)	P	RAR	NNT
Eventos cardíacos durante el estudio	25%	60%	<0.001	35%	3
Objetivos secundarios					
Tiempo hasta progresión	No datos	No datos	ns	--	--
Supervivencia	882 días	460 días	<0.001	--	--

Tabla 5. Número de ciclos

Grupo	N.º de ciclos													
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	≥ 20
PLA/DZR (n = 102)	10	13	19	13*	5	9	2	4	7	5	4	2	2	7*
PLA (n = 99)	6	23	13	23	15	6	6	2	0	3	1	0	0	1

*Una paciente aún sigue en el estudio (2 pacientes en total).

Se produjeron **menos eventos cardíacos** en la rama de DZR, incluida una menor aparición de ICC (3% vs 22%).

De la rama de DZR, 27 pacientes recibieron **15 ciclos** como mínimo frente a solo 5 del grupo PLA. Los pacientes del grupo de DZR pudieron recibir una mayor **dosis acumulada de antraciclinas**.

La **supervivencia** de los pacientes que recibieron dexrazoxano fue mayor que la del grupo placebo, lo que probablemente indica el valor de prolongar el tratamiento con antraciclinas.

Como puntos en contra de la metodología empleada se encuentra el hecho de que los pacientes recibieron DZR de forma abierta. Además, la comparación se realiza entre dos grupos que no han sido introducidos de forma simultánea, sino secuencial (antes y después de la enmienda). La dosis empleada de DZR es 500 mg/m², la mitad de la descrita en ficha técnica para administrar en combinación con doxorubicina.

Referencia: Venturini M et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3112-3120.

Nº de pacientes: 162
Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado y controlado fase III.
Tratamiento grupo activo: CEF + DZR o EPI-DA + DZR cada 3 semanas. Figura 1.
Tratamiento grupo control: CEF o EPI-DA.
Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama metastático avanzado en estadio IIIB o inflamatorio, ECOG ≤ 2, recuento de leucocitos ≥ 4000 x 10⁶/L y recuento de plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L y Hb ≥ 10 g/dL.
Criterios de exclusión: historia documentada de ICC, cardiopatía valvular sintomática o infarto en año previo, QT previa, con la excepción de la QT adyuvante, bilirrubina ≥ 3 mg/dL y Cr ≥ 2 mg/dL.
Perdidas: 2 pacientes del grupo DZR no se les administró QT y se consideraron no evaluables.

Variable principal	DZR + CEF o EPI-DA (n=82)	CEF o EPI-DA (n=78)	P	RAR	NNT
Eventos cardiacos durante el estudio	7.3%	23.1%	0.006	15.8%	7
Objetivos secundarios					
Tiempo hasta progresión	348 días	303 días	ns	--	--
Supervivencia	1206 días	1140 días	ns	--	--

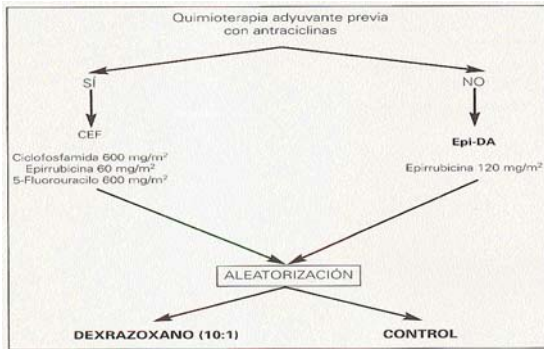


Fig. 1. Diseño del estudio.

Se aleatorizó a los pacientes que iban a someterse a QT con **epirubicina** a recibir DZR en la proporción 10:1 o a no recibir tratamiento adicional. Los ciclos se administraron cada 3 semanas. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en la **supervivencia** ni en la **supervivencia libre de progresión**.

Los pacientes que recibieron DZR pudieron recibir una mayor **dosis acumulada** de epirubicina antes de presentar un evento cardíaco (figura 2). Se registró **menor cardiotoxicidad**, definida según los descensos del FEVI o la aparición de ICC, en los pacientes que recibieron DZR.

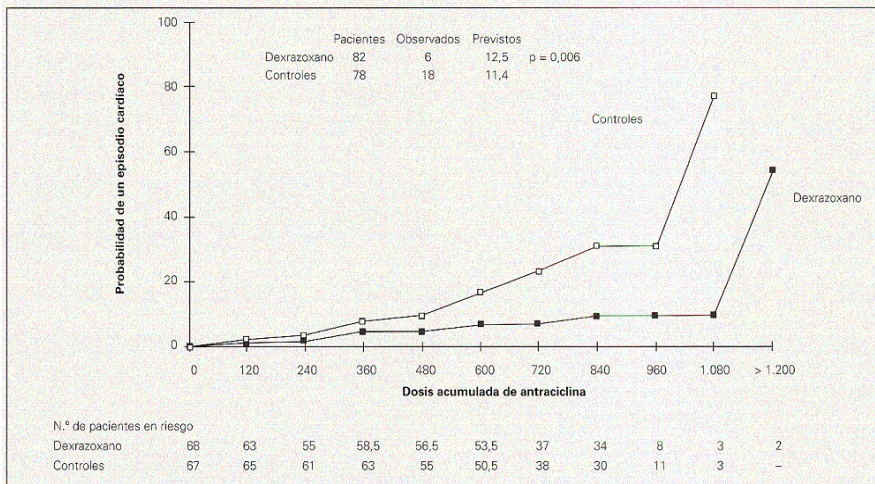


Fig. 2. Probabilidad acumulada de presentar un episodio cardíaco (ICC clínico, FEV1 ≤ 45%, reducción con respecto a la FEV1 basal ≥ 20 unidades EF).

Referencia: Marty M et al. Multicenter randomized phase II study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2006. 17: 614-622.

Nº de pacientes: 164					
Diseño: EC abierto, multicéntrico, randomizado y controlado fase III.					
Tratamiento grupo activo: DZR + doxorubicina (20:1) o DZR + EPI (10:1) c/3 semanas.					
Tratamiento grupo control: doxorubicina o EPI c/3 semanas.					
Criterios de inclusión: mujeres >18 años con cáncer de mama metastático avanzado que hubieran recibido antes antraciclinas, pero que no las hubieran recibido en los 6 meses previos.					
Criterios de exclusión: historia documentada de ICC, cardiopatía valvular sintomática o infarto en año previo.					
Variable principal	DZR + DOX (20:1) o DZR + EPI (10:1) (n=85)	DOX o EPI (n=79)	P	RAR	NNT
Eventos cardiacos durante el estudio	13%	39%	0.001	26%	4
Objetivos secundarios					
Tiempo hasta progresión	7.8 meses	7 meses	ns	--	--
Supervivencia	13.5 meses	16 meses	ns	--	--
Tasa de respuesta objetiva	35%	35%	ns	--	--

Éste es el ensayo más recientemente publicado. En él se confirma que DZR tiene efecto **cardioprotector** también en pacientes con tratamientos previos con antraciclinas.

Sin embargo, no se encuentra mejoría ni en la **supervivencia global**, ni en la **supervivencia libre de progresión**. Los pacientes de ambos grupos recibieron un número similar de días de permanencia en el estudio, de ciclos, y la **dosis acumulada** de antraciclinas fue similar.

Table 5. Patient exposure to treatment during study

Patient exposure	Control group (n = 79)	Dexrazoxane group (n = 85)
	Median (range)	
Days on study	118 (15–252)	133 (7–211)
No. of cycles received	5.0 (1–6)	6.0 (1–6)
Total cumulative anthracycline ^{a,b} dose (mg)	608 (244–900)	669 (247–936)
Average anthracycline ^b dose per day (mg)	80 (40–120)	80 (37–116)

^aIncludes pre-study cumulative anthracycline dose.

^bThe epirubicin dose is converted to doxorubicin-equivalent dose: 50 mg doxorubicin = 90 mg epirubicin.

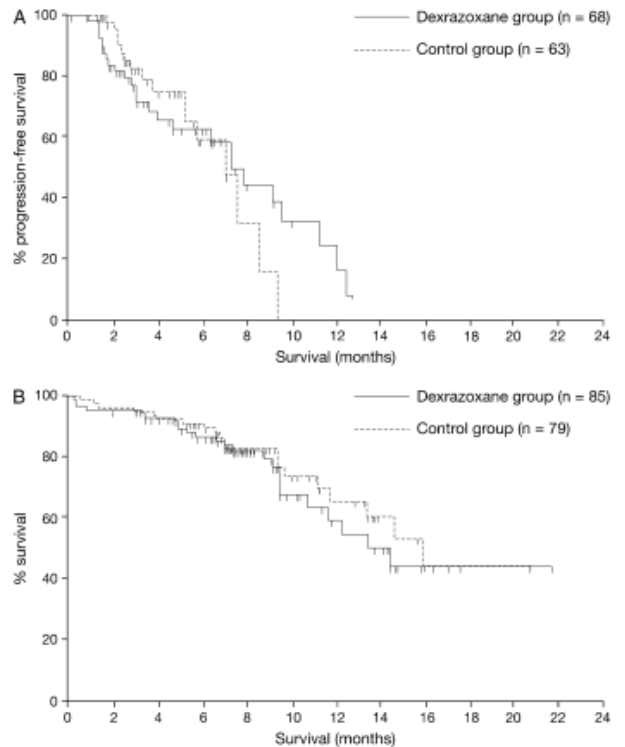


Figure 3. Kaplan-Meier analysis of (A) progression-free survival and (B) overall survival.

Referencia: Speyer L et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992.10: 117-127.

Nº de pacientes: 150					
Diseño: EC simple ciego, randomizado y controlado.					
Tratamiento grupo activo: DZR + FAC (20:1) c/3 semanas.					
Tratamiento grupo control: FAC c/3 semanas.					
Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama confirmado histológicamente.					
Criterios de exclusión: haber recibido antraciclinas o cualquier otra QT para enfermedad avanzada, historia documentada de ICC.					
Variable principal	DZR + FAC (20:1) (n=76)	FAC (n=74)	P	RAR	NNT
Eventos cardiacos durante el estudio	8%	50%	0.001	42%	3
Objetivos secundarios					
Tiempo hasta progresión	10.1 meses	9.4 meses	ns	--	--
Supervivencia	18.3 meses	16.7 meses	ns	--	--
Tasa de respuesta objetiva	28%	34%	ns	--	--

En este EC también se demostró la superioridad de dexrazoxano en evitar la **cardiotoxicidad** inducida por doxorubicina, en este caso, en mujeres con cáncer de mama que no habían recibido previamente antraciclinas. La administración de DZR se produjo **desde el primer ciclo** de FAC.

No hubo ninguna diferencia significativa en la **supervivencia** global ni libre de progresión, ni en la **tasa de respuesta objetiva**.

Referencia: Vici P et al. Dexrazoxane cardioprotection in advanced breast cancer patients undergoing high-dose epirubicin treatment. *Clin Ter* 1998.149(921): 15-20.

Nº de pacientes: 95					
Diseño: EC abierto, randomizado y controlado.					
Tratamiento grupo activo: DZR 1000 mg/m ² + epirubicina 160 mg/m ² c/3 semanas.					
Tratamiento grupo control: epirubicina 160 mg/m ² c/3 semanas.					
Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama avanzado que no hubieran recibido previamente tratamiento con antraciclinas.					
Criterios de exclusión: enfermedad cardíaca activa, haber recibido antraciclinas previamente.					
Variable principal	DZR + EPI (n=45)	EPI (n=50)	P	RAR	NNT
Eventos cardiacos durante el estudio	0%	16%	0.05	16%	7
Objetivos secundarios					
Tiempo hasta progresión	8 meses	8 meses	ns	--	--
Supervivencia	29 meses	19 meses	ns	--	--
Tasa de respuesta objetiva	67%	69%	ns	--	--

Estudio **abierto** realizado en mujeres con cáncer de mama que **no habían recibido previamente antraciclinas**. Se demuestra el efecto cardioprotector de DZR, aunque no influye significativamente en la supervivencia ni en el tiempo hasta progresión ni en la tasa de respuesta objetiva.

La dosis de DZR es inferior a la descrita en ficha técnica (10:1).

Se trata de una publicación de parte de un estudio mayor realizado en cáncer de mama y en sarcoma de partes blandas (Lopez M et al.) que resumimos a continuación.

Referencia: Lopez M et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998.16(1): 86-92.

Nº de pacientes: 34
Diseño: EC abierto, randomizado y controlado.
Tratamiento grupo activo: DZR 1000 mg/m² + epirubicina 160 mg/m² c/3 semanas.
Tratamiento grupo control: epirubicina 160 mg/m² c/3 semanas.
Criterios de inclusión: pacientes con sarcoma de partes blandas, <75 años, ECOG<3, FEVI>45%, con adecuada función renal y hepática.
Criterios de exclusión: enfermedad cardíaca activa, haber recibido antraciclinas previamente.

Variable principal	DZR + EPI (n=18)	EPI (n=16)	P	RAR	NNT
Eventos cardíacos durante el estudio	9%	29%	0.01	20%	5
Objetivos secundarios					
Tiempo hasta progresión	7 meses	9 meses	ns	--	--
Supervivencia	15 meses	15.5 meses	ns	--	--
Tasa de respuesta objetiva	37.5%	11%	ns	--	--

Se trata del mismo EC de Vici et al. Resumimos sólo la parte de sarcoma de partes blandas. Estudio abierto en el que también se demuestra el efecto cardioprotector de DZR en pacientes con **sarcoma de partes blandas que no habían sido tratados previamente con antraciclinas**. Es el único EC prospectivo realizado con DZR en pacientes con un cáncer diferente al de mama.

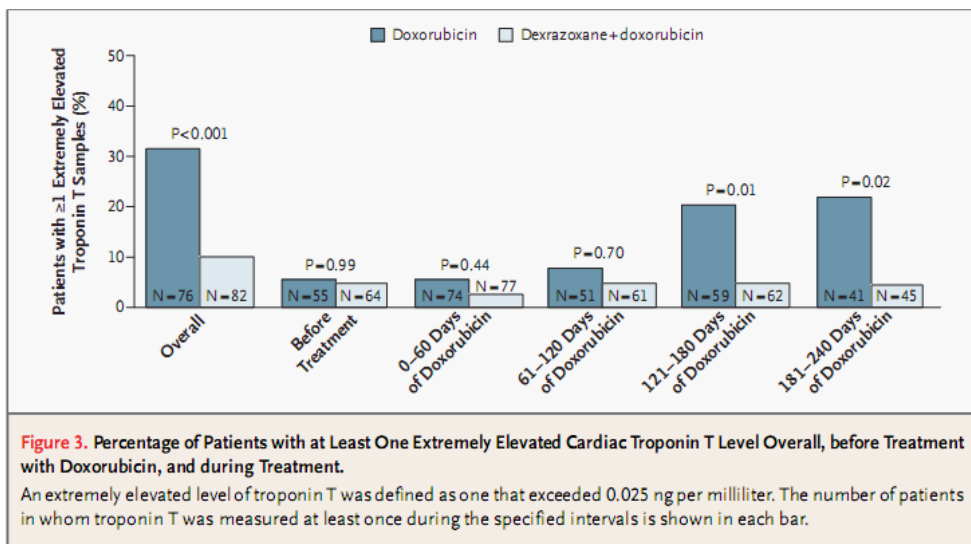
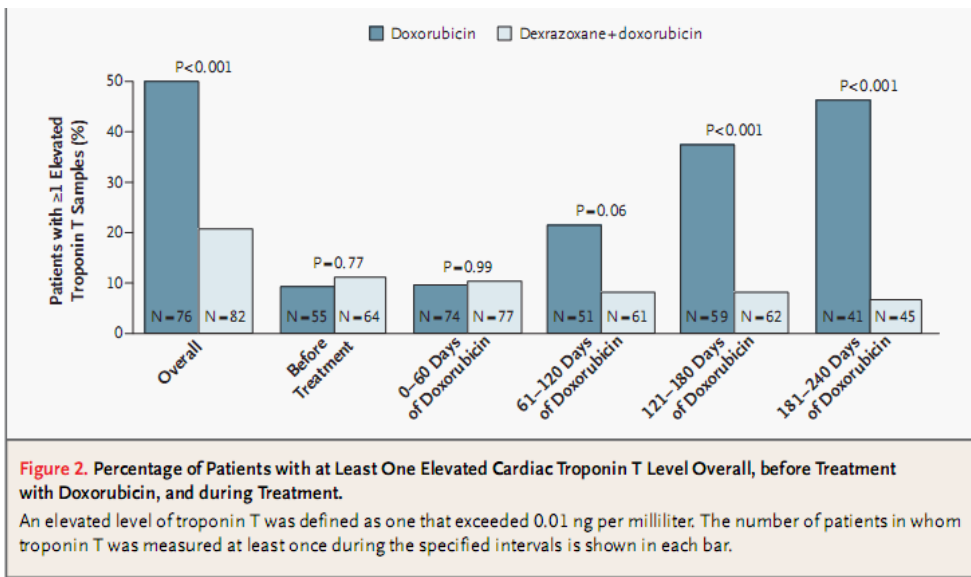
Tampoco muestra superioridad en cuanto a supervivencia, ni en tasa de respuesta objetiva.

Referencia: Lipshultz SE et al. The Effect of Dexrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin-Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004. 351: 145-53.

Nº de pacientes: 206
Diseño: EC abierto, multicéntrico, randomizado y controlado.
Tratamiento grupo activo: DZR 300 mg/m² + doxorubicina 30 mg/m² 2 dosis (inducción) y luego c/3 semanas x 8 dosis más (remisión).
Tratamiento grupo control: doxorubicina 30 mg/m² 2 dosis y luego c/3 semanas x 8 dosis más.
Criterios de inclusión: <18 años con Leucemia Linfoblástica aguda no tratada previamente.
Criterios de exclusión: haber recibido antraciclinas previamente, recuento de leucocitos <50.000 cels/cm³, ausencia de marcadores T.

Variable principal	DZR + doxorubicina (n=105)	doxorubicina (n=101)	P	RAR	NNT
Elevación de troponinas T >0.01 ng/mL	21%	50%	<0.001	29%	4
Objetivos secundarios					
Elevación de troponinas T >0.025 ng/mL	10%	32%	<0.001	22%	5
Pacientes sin eventos a los 2,5 años	83%	83%	ns	--	--

Se trata de un EC abierto realizado en **niños**, en el que se demuestra la cardioprotección de Dexrazoxano en pacientes con **leucemia linfoblástica aguda** que inician tratamiento con **doxorubicina**. La cardiotoxicidad se mide en elevación de niveles de troponinas T (variable subrogada). No queda claro si pequeñas elevaciones de troponinas T serían buenos indicadores de efectos cardiotóxicos causados por antraciclinas. No hay efectos sobre la supervivencia.



5.2. Revisiones sistemáticas.

Referencia: Cvetkovic R S y Scott L J. Dexrazoxano. Revisión de su uso para la cardioprotección durante la quimioterapia con antraciclinas. *Drugs* 2006. 65 (7): 1005-1024.

Conclusiones a la revisión:

Según se ha demostrado en ensayos clínicos, la administración intravenosa de Dexrazoxano reduce significativamente la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) inducida por antraciclinas y de acontecimientos cardíacos adversos en mujeres con cáncer de mama avanzado o en adultos con sarcoma de partes blandas o cáncer pulmonar microcítico, con independencia de que el fármaco se administre antes de la primera dosis de antraciclinas o de que se posponga hasta que la dosis acumulada de doxorubicina sea $\geq 300 \text{ mg/m}^2$. Parece también que este fármaco confiere protección cardíaca con independencia de los factores de riesgo cardíaco preexistentes. Es importante señalar que es improbable que la eficacia

antitumoral de las antraciclinas se altere con el uso de Dexrazoxano, aunque no se ha demostrado que éste fármaco mejore la supervivencia sin progresión y la supervivencia global de los paciente.

El fármaco es generalmente bien tolerado y posee un perfil de tolerabilidad semejante al de placebo en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia basada en antraciclinas, con la excepción de una mayor incidencia de leucopenia grave (78% frente a 68%; $p < 0.01$). Dexrazoxano es el único fármaco cardioprotector cuya eficacia se ha demostrado en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia con antraciclinas y es una opción valiosa para evitar la cardiotoxicidad en esta población de pacientes.

Tabla III. Eficacia cardioprotectora de dexrazoxano (DEX) en pacientes tratados con antraciclinas. Resumen de ensayos aleatorizados en fase III de pacientes (pcs) adultos con cáncer^[31-37,41-43] no tratados anteriormente con antraciclinas, a no ser que se indique lo contrario. En los casos en que se indica, los ensayos eran doble^[31,36,43] o simple ciego (evaluador)^[32-34,41,42]. DEX se administró por vía intravenosa = 30 minutos antes de cada ciclo de quimioterapia, una vez cada 3 semanas. Se presentan los análisis por intención de tratar

Estudio	N.º de pcs	Pauta de tratamiento (dosis de DOX, EPI y DEX [proporción de dosis DEX : DOX/EPI])	Dosis acumulada de DOX/EPI (mg/m ²) ^a [n.º de ciclos] ^b	Acontecimientos cardíacos (% de pcs) ^c	ICC (% de pcs)	Tasa de respuestas objetivas (% de pcs) ^d	Supervivencia sin progresión (d) ^e	Supervivencia global (d) ^e
En pcs con cáncer de mama avanzado								
<i>Comparación con placebo (PL)</i>								
Swain y cols. ^[31]	168	CDF (50) + DEX (500) [10 : 1]	NE [6]	15***	0***	47*	254	598
	181	CDF (50) + PL	NE [6]	32	8	61	260	551
Swain y cols. ^[31]	81	CDF (50) + DEX (500) [10 : 1]	NE [6]	14**	3	54	233	458
	104	CDF (50) + PL	NE [6]	31	7	49	249	553
<i>Comparación con monoquimioterapia</i>								
Marty y cols. ^{[32,41]e}	85 ^f	DOX (50) + DEX (1.000) [20 : 1] o EPI (90) + DEX (900) [10 : 1]	669 [2-6]	13***	1*	35	234	405
	79 ^f	DOX (50) o EPI (90)	608 [2-6]	39	11	35	210	480
Speyer y cols. ^{[33]g}	76	CDF (50) + DEX (1.000) [20 : 1]	558* [11**]	8***	3***	37	303	549
	74	CDF (50)	407 [9]	50	27	41	282	501
Venturini y cols. ^{[34,42]g}	82	CEF (60) + DEX (600)g o EPI (120) + DEX (1.200) [10 : 1]	702 [6]	7**	2	48	348	1.206
	78	CEF (60)g o EPI (120)	713 [6]	23	5	46	303	1.140
Vici y cols. ^[35]	43	EPI (160) + DEX (1.000) [6,25 : 1]	960 ^h [6]	0*	0	67	240	870
	49	EPI (160)	880 ^h [6]	16	NE	69	240	570
En pcs con cáncer pulmonar microcítico^[36,43] o sarcomas de partes blandas^[37]								
Feldmann y cols. ^{[36,43]a}	73	CDV (50) + DEX (500) [10 : 1]	NE [4]	12*	4	45	183	280
	82	CDV (50) + PL	NE [6]	29	10	59	183	312
López y cols. ^[37]	18	EPI (160) + DEX (1.000) [6,25 : 1]	960 ^h [6]	9**h	7**h	11	210	450
	16	EPI (160)	880 ^h [6]	29 ^h	24 ^h	38	270	465

a. Los valores son medias a menos que se indique lo contrario.

b. Mediana.

c. Como signos clínicos de ICC, reducción de la FEVI a $< 45\%$ o a $\geq 5\%$ del LIN del centro, reducción con respecto al valor basal de la FEVI de $\geq 10\%$ o $\geq 20\%$ o de $\geq 10\%$ por debajo del LIN del centro o un índice de la biopsia endomiocárdica de Bilingham ≥ 2 .

d. Comprende respuestas tumorales completas y parciales definidas según los criterios del Eastern Cooperative Oncology Group^[44] o de la OMS^[41].

e. Artículo publicado en su totalidad^[34] del resumen ± póster^[32,36] complementado con datos de archivo del fabricante^[41-43].

f. Los pcs recibieron 150-360 mg/m² de DOX, 260-630 mg/m² de EPI o 170-400 mg/m² de pirarubicina ≥ 6 meses antes de su inclusión en el estudio.

g. Los pcs recibieron quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas (DOX o EPI); dosis acumuladas no especificadas.

h. Resultados combinados de un ensayo con pcs con cáncer de mama (n = 92)^[35] o con sarcoma de partes blandas (n = 34)^[37].

CDV = ciclofosfamida + DOX + fluorouracilo; CDV = ciclofosfamida + DOX + vincristina; CEF = ciclofosfamida + EPI + fluorouracilo; DOX = doxorubicina; EPI = epirubicina; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; LIN = límite inferior de la normalidad; NE = no especificada; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$ frente al grupo de comparación.

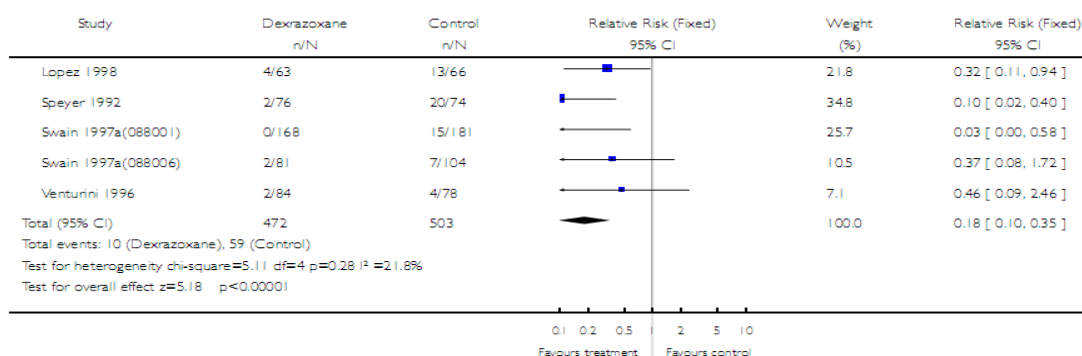
Referencia: van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. *Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (Review). The Cochrane Library 2008, Issue 1.*

Conclusiones de los autores:

No se pueden tomar conclusiones definitivas sobre su eficacia. Dexrazoxano previene el daño cardíaco, pero hay indicios que sugieren que provoca una disminución de la potencia antitumoral. No se han encontrado diferencias de supervivencia entre Dexrazoxano y control. Concluimos que, si el riesgo de daño cardíaco se espera que sea alto, estaría justificado usar Dexrazoxano en pacientes con cáncer tratados con antraciclinas. Sin embargo, para cada paciente se debería sopesar el efecto cardioprotector y la posible disminución de respuesta.

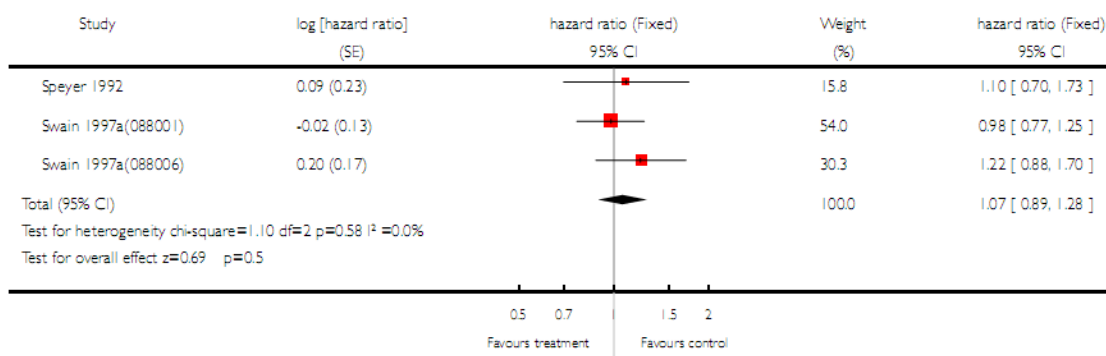
Analysis 01.01. Comparison 01 Dexrazoxane versus no dexrazoxane / placebo, Outcome 01 Clinical heart failure

Review: Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines
 Comparison: 01 Dexrazoxane versus no dexrazoxane / placebo
 Outcome: 01 Clinical heart failure



Analysis 01.05. Comparison 01 Dexrazoxane versus no dexrazoxane / placebo, Outcome 05 Overall Survival

Review: Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines
 Comparison: 01 Dexrazoxane versus no dexrazoxane / placebo
 Outcome: 05 Overall Survival



5.3. Guías de Práctica Clínica

ASCO

Referencia: Lynn M. Schuchter, Martee L. Hensley, Neal J. Meropol, and Eric P. Winer. 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology ASCO. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 12 (June 15), 2002: pp 2895-2903 2895.

Conclusiones de los autores:

Se recomienda el uso de Dexrazoxano:

- En pacientes adultos con cáncer de mama diseminado que ya han recibido una dosis acumulada de adriamicina (o su equivalente en epirrubicina) mayor de 300 mg/m², y en los que se considera que puede ser beneficioso seguir un tratamiento con antraciclina.
- En pacientes adultos con otros tumores que ya han recibido una dosis acumulada de adriamicina mayor de 300 mg/m².
- Considera que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso en pacientes con riesgo cardíaco o en pacientes pediátricos.

CANCER CARE ONTARIO PRACTICE GUIDELINES INITIATIVE

Referencia: L. Seymour and members of the Systemic Treatment Disease Site Group. Use of Dexrazoxane as a Cardioprotectant in Patients Receiving Doxorubicin or Epirubicin Chemotherapy for the Treatment of Cancer Practice Guideline. <http://www.cancercare.on.ca>

Conclusiones:

Se recomienda el uso de Dexrazoxano:

- En pacientes con cáncer avanzado pero sensibles a antraciclinas, que han recibido una dosis acumulada de adriamicina superior a 300 mg/m² o de epirubicina superior a 550 mg/m².

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD**6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos en los EC.**

Dexrazoxano asociado a antraciclinas no aumentó la incidencia ni la gravedad de los signos clínicos de toxicidad de los regímenes con antraciclinas, con la excepción de los efectos hematológicos, que se notificaron con más frecuencia; por lo general éstos son neutropenia, que puede ser grave y a veces muy grave y puede ir asociada a trombocitopenia y/o anemia o incluso con aplasia medular.

Table 4. Toxicities associated with dexrazoxane in the trials.

Trials	Ratio Ratio Dexrazoxane : Anthracycline	Side Effect	Cycle	Results		Statistical Significance (p)
				Dexrazoxane group	Control group	
Breast Cancer: Doxorubicin						
Speyer et al, 1992 (13)	20:1	WBC nadir (median) platelet count nadir (median) hematocrit nadir (median)	2 1 1	2.3 190 33.7	2.6 225 34.9	<0.05 <0.05 p=NS
Swain et al, 1997 (17)	20:1 then 10:1	Thrombocytopenia Platelet counts at recovery WBC count nadir Grade 4 granulocytopenia	2 NR NR NR	47% NR NR 75%	29% NR NR 64%	NR 0.003 0.012 0.009
Swain et al, 1997 (18)	10:1	Pain on injection Dysphagia (No nadir counts done)	NR NR	13% 5%	0% 0%	0.001 NR
Breast Cancer: Epirubicin						
Venturini et al, 1996 (15)	10:1	Phlebitis Stomatitis (grade 3) Leukopenia (grade 4)	NR NR NR	12.2% 8.5% 4.9%	3.8% 5.2% 3.8%	0.053 NR p=NS
Lopez et al, 1998 (19)	6:1	Neutropenia (grade 4)	NR	95%*	91%*	p=NS
Other tumour sites: Doxorubicin						
Feldman et al, 1992 (20)	20:1	Phlebitis Pain on injection Sepsis Infection	NR NR NR NR	6% 7% 23% 27%	1% 4% 15% 23%	NR NR NR NR
Wexler et al, 1996 (16)	20:1	Thrombocytopenia n (%) Anemia Time to recovery of ANC ² 1000/mL Platelet nadirs	1 5 6 3 1 4 5 6	11 (47) 13 (72) 9 (64) 17 (21) 10.5 days 42000 24000 28000	3 (16) 2 (18) 1 (11) 7 (4) 9 days 112000 112000 99000	<0.05 <0.001 <0.001 0.04 <0.05 <0.001 <0.001 <0.05

Note: ANC=absolute neutrophil count, NR= not reported, NS= not statistically significant, WBC=white blood cell
*pooled with data from soft tissue sarcoma patient group

Otros efectos adversos no deseados notificados:

- Infecciones en las vías respiratorias superiores y pulmonares, septicemia.
- Trastornos del sistema inmunitario: efectos no deseados en un marco más amplio que sugiere hipersensibilidad.
- Trastornos vasculares: enfermedad tromboembólica venosa (flebitis, embolia pulmonar).
- Trastornos generales y afección en el punto de administración: dolor, eritema, prurito, necrosis cutánea y flebitis.

6.2 Efectos secundarios descritos tras su comercialización

Las siguientes son reacciones adversas notificadas cuando dexrazoxano se administró en dosis cercanas a la dosis máxima tolerada: neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos y un aumento en los parámetros hepáticos. Otros efectos tóxicos fueron malestar, fiebre baja, aumento de la eliminación urinaria de hierro y zinc, anemia, trastornos de la coagulación sanguínea, elevación transitoria de los triglicéridos séricos y de los niveles de amilasa y un descenso transitorio en el nivel de calcio sérico.

6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

- **Pacientes ancianos:** no se han realizado estudios en pacientes geriátricos.
- **Pacientes pediátricos:** Hay pocos datos sobre la seguridad y la eficacia en niños. En un ensayo aleatorizado realizado en niños con alto riesgo de leucemia linfocítica se ha demostrado la eficacia cardioprotectora en base a los niveles de troponina T cardiaca como criterio de valoración sustitutivo del daño cardiaco.
- **Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <40 ml/min), la dosis debe reducirse al 50%.
- **Insuficiencia hepática:** La proporción de dosis debe mantenerse; es decir, si la dosis de antraciclina se reduce, la dosis de dexrazoxano debe reducirse consecuentemente.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Suponiendo un paciente con SC= 1,8 m²:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	FAC+Cardioxane® 500mgvial	CAELYX® vial 20 mg	MYOCET® vial 50mg
Precio unitario (PVL+IVA)	97,76 € (DZR)	384.65 €	497.64 €
Posología	DZR 1000 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ² Doxorubicina 50 mg/m ² Fluorouracilo 500 mg/m ²	50 mg / m ² / 4 semanas	60 -75 mg/m ² / 3 semanas
Número de viales/ciclo	4 (DZR)	4	3
Coste tratamiento/ciclo	390 € + 50 € (FAC)=440 €	1923 €	1493 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	----	+ 1483	+ 1053

No se puede evaluar el coste-eficacia incremental porque no hay estudios comparativos frente a un fármaco activo.

Suponiendo que fuera necesario seguir el tratamiento con antraciclinas, las otras alternativas para evitar la cardiotoxicidad serían doxorubicina en liposomas o doxorubicina pegilada, fármacos ya disponibles en nuestro Centro. Estas dos alternativas resultarían mucho más costosas, incluso sin tener en cuenta el resto de fármacos asociados.

Comparando indirectamente la disminución de la toxicidad, ésta es parecida en los tres fármacos:

- Reducción de toxicidad de Caelyx® frente a Doxorubicina: RAR= 14.9%
- Reducción de toxicidad de Myocet® frente a Doxorubicina: RAR= 14.4%
- Reducción de toxicidad de Dexrazoxano-doxorubicina frente a Doxorubicina: RAR= 16-42% según ensayos.

Durante 2007 se han administrado 266 viales de Myocet, que corresponden a unos 75 ciclos y 153 viales de Caelyx, que corresponden a 38 ciclos aproximadamente. En caso de haber administrado la combinación FAC+Dexrazoxano se hubieran ahorrado 78.975 € (Myocet®) y 56.354 € (Caelyx®). Total: 135.329 €.

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- Se ha demostrado en varios ensayos clínicos que la administración intravenosa de Dexrazoxano reduce significativamente la toxicidad cardíaca inducida por doxorubicina o por epirubicina en mujeres con cáncer de mama avanzado o en adultos con sarcoma de partes blandas.
- Esta reducción de toxicidad aparece con independencia de que el fármaco se administre antes de la primera dosis de antraciclinas o de que se posponga hasta que la dosis acumulada de doxorubicina sea $\geq 300 \text{ mg/m}^2$.
- En general, la adición de Dexrazoxano no mejora la supervivencia global, ni la supervivencia libre de progresión ni la tasa de respuesta objetiva.
- En todos los ensayos clínicos el comparativo ha sido placebo o monoquimioterapia.
- No hay ningún ensayo clínico comparativo frente a Doxorubicina en liposomas o doxorubicina pegilada.
- La administración de Dexrazoxano se ha asociado a un aumento en la frecuencia de aparición de toxicidad hematológica, sobre todo neutropenia.

8.2 Propuesta de inclusión.

Se propone incluir Dexrazoxano en la GFT para pacientes que ya han recibido una dosis acumulada de adriamicina (o su equivalente en epirubicina) mayor de 300 mg/m^2 , y en los que se considera que puede ser beneficioso seguir un tratamiento con antraciclinas (CRITERIO D: SE INCLUYE CON RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS).

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Dexrazoxano (Cardioxane®). 6/4/2006 Novartis Pharma AG.
2. Micromedex® 2008.
3. Swain M et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:1318-1332.
4. Swain M et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:1333-1340.
5. Venturini M et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3112-3120.
6. Marty M et al. Multicenter randomized phase II study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2006. 17: 614-622.
7. Speyer L et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992.10: 117-127.
8. Vici P et al. Dexrazoxane cardioprotection in advanced breast cancer patients undergoing high-dose epirubicin treatment. *Clin Ter* 1998.149(921): 15-20.
9. Lopez M et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998.16(1): 86-92.
10. Cvetkovic R S y Scott L J. Dexrazoxano. Revisión de su uso para la cardioprotección durante la quimioterapia con antraciclinas. *Drugs* 2006. 65 (7): 1005-1024.
11. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 1.
12. Lynn M. Schuchter, Martee L. Hensley, Neal J. Meropol, and Eric P. Winer. 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology ASCO. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 12 (June 15), 2002: pp 2895-2903 2895.
13. L. Seymour, V. Bramwell, and members of the Systemic Treatment Disease Site Group. Use of Dexrazoxane as a Cardioprotectant in Patients Receiving Doxorubicin or Epirubicin Chemotherapy for the Treatment of Cancer Practice Guideline. <http://www.cancercares.on.ca>
14. Lipshultz SE et al. The Effect of Dexrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin-Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004. 351: 145-53.
15. Leontine CM et al. Anthracycline Cardiotoxicity in Childre. *N Engl J Med* 2004. 351: 120-121.