



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 027-2022

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL 2 MG/ML INYECTABLE

PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE OVARIO AVANZADO
EN MUJERES EN LAS QUE HAN FALLADO UN RÉGIMEN DE
QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA CONTENIENDO
PLATINO

(Proceso de actualización de la Petitorio Único de Medicamentos
Esenciales - PNUME – Lista complementaria de medicamentos
oncológicos)

Lima, Mayo de 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Doxorubicina liposomal 2 mg/ml inyectable para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que han fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 027-2022. Lima, Perú. Mayo de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES	4
II. DATOS DE LA SOLICITUD	4
III. DATOS DEL MEDICAMENTO	4
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
a. PREGUNTA CLÍNICA	4
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	5
a. Epidemiología	5
b. Características generales	6
VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	6
VII. TRATAMIENTO	8
a. SUMARIOS	8
b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)	10
c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	11
VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	13
a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS	13
b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	15
c. OTROS ESTUDIOS	16
IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD	20
a. REVISIONES SISTEMÁTICAS	20
b. ENSAYOS CLÍNICOS	21
c. OTROS ESTUDIOS	21
d. SUMARIOS	23
e. EMA	25
X. ESTATUS REGULATORIO.....	29



a. AGENCIAS REGULADORAS	29
XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ	31
XII. CONSUMOS	32
XIII. COSTOS	32
XIV. RESUMEN	32
XV. CONCLUSIÓN	35

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.



I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), solicita la inclusión a la Lista complementaria el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME) el medicamento Doxorubicina liposomal 2 mg/ml inyectable para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que han fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	DOXORRUBICINA CLORHIDRATO LIPOSOMAL 2 mg Inyectable
Indicación específica:	Tratamiento de cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que han fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino.
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Motivo de la solicitud	Alternativas al PNUME

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	DOXORRUBICINA
Formulación propuesta para revisión	DOXORRUBICINA CLORHIDRATO LIPOSOMAL 2 mg/mL Inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS):	Doxorrubicina clorhidrato liposomal 2 mg/mL: 05 RS vigentes ¹
Alternativas de PNUME	Doxorrubicina clorhidrato 10 mg Doxorrubicina clorhidrato 50 mg

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será la doxorubicina clorhidrato liposomal 2 mg/ml en inyectable, más eficaz, efectivo y seguro que la quimioterapia en mujeres con cáncer de ovario avanzado en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino?

P	Mujeres con cáncer de ovario avanzado en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino.
I	Doxorrubicina clorhidrato liposomal
C	Quimioterapia
O	Eficacia/efectividad: sobrevida global, sobrevida libre de progresión Seguridad: eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

¹ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 03 mar 2022]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>



Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes² y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta mayo de 2022.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

El cáncer de ovario (CO) ocupa el séptimo lugar entre los tumores malignos y el octavo lugar como causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo. Además, de ser uno de los cánceres ginecológicos más comunes, tiene la tasa de mortalidad más alta entre ellos, ocupando el tercer lugar, solo después del cáncer de cuello uterino y de útero. La frecuencia de este cáncer varía según los países y la etnia. Según grupos étnicos, la mayor prevalencia se dio entre mujeres caucásicas (12 por 100000), seguidas de las hispanas (10.3 por 100 000), afroamericanas (0.4 por 100 000) y asiáticas (9.2 por 100 000). Sin embargo, se registró una mayor mortalidad en poblaciones africanas.³

En los últimos años, las tasas de cáncer de ovario han disminuido con el uso de píldoras anticonceptivas orales. A partir de 2018, se registraron alrededor de 240000 casos nuevos. En mujeres mayores de 40 años, el cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna más común después del cáncer de mama, particularmente en países desarrollados. Al observar todos los tipos de cáncer, el cáncer de ovario es el undécimo tipo más común en mujeres, la quinta causa principal de muerte relacionada con cáncer en mujeres y el cáncer ginecológico más fatal.⁴

En 2018, un estudio determinó que la tasa general de incidencia de cáncer de ovario en los Estados Unidos fue de 11.5 por cada 100 000 mujeres durante 2010–2014. Las tasas de incidencia en mujeres blancas no hispanas (BNH) fue de 12 por 100000 mujeres, quienes

² Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

³ Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. Chin Clin Oncol. 2020 Aug;9(4):47.

⁴ Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):151-156.



tienen las tasas más altas, con un 30% más altas que las de las mujeres negras no hispanas (NNH) (9.4) e isleñas de Asia/Pacífico (IAP) (9.2), que tienen las tasas más bajas, mientras que con las mujeres hispanas fue 10.3.

Las diferencias raciales/étnicas en el riesgo de cáncer de ovario a nivel de la población se explican parcialmente por la prevalencia de los factores de riesgo. Por ejemplo, una mayor paridad, el uso de anticonceptivos orales, la ligadura de trompas y la ovariectomía reducen el riesgo, mientras que el uso de hormonas en la menopausia aumenta el riesgo. Sin embargo, la fuente de mayor parte de la variación sigue siendo desconocida. Al igual que con la incidencia, las tasas de mortalidad son más altas en las mujeres NNH (7.9 muertes por cada 100000 mujeres) y más bajas en las mujeres IAP (4.4), en mujeres hispanas fue 5.4. Las mujeres NNH tienen las segundas tasas de mortalidad más altas (6.6 muertes por cada 100 000 mujeres), a pesar de las tasas de incidencia relativamente bajas, probablemente debido en parte a una menor probabilidad de recibir un tratamiento óptimo y más comorbilidades en comparación con otras mujeres.⁵

De acuerdo con los datos publicados por el departamento de oncología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, desde 1994 a 1997, en Lima metropolitana se ha registrado una incidencia de 6.39 por 100 000 habitantes año, mientras que la mortalidad fue de 3.23 por 100000 habitantes año. En Arequipa, en el período 2002 – 2003, la incidencia fue 9.39 por 100000 habitantes año, y la mortalidad fue 2.66 por 100000 habitantes año; mientras que, en Trujillo la incidencia y la mortalidad en el periodo 1996-2002, fue de 4.1 por 100000 habitantes año y 2.42 por 100000 habitantes año, respectivamente.⁶

b. Características generales

El cáncer de ovario se divide en tres tipos principales: epitelial (el más común), de células germinales y de estroma de cordón sexual, estos dos últimos comprenden solo alrededor del 5% de todos los cánceres de ovario. Hay cuatro subtipos histológicos primarios de cáncer de ovario epitelial; células serosas, endometrioides, mucinosas y claras. Los tumores serosos se clasifican en dos: carcinomas serosos de alto grado (HGSC) o carcinomas graves de bajo grado (LGSC). Los HGSC representan del 70% al 80% de todos los subtipos de cáncer de ovario epitelial, mientras que los LGSC representan <5%. Los subtipos de células endometrioides, mucinosas y claras representan el 10%, 3% y 10%, respectivamente.⁷

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

MECANISMOS DE ACCIÓN⁸

El mecanismo de acción exacto de la doxorubicina es complejo y aún no está claro. La doxorubicina interactúa con el ADN por intercalación, inhibiendo la biosíntesis macromolecular. Esto inhibe aún más la progresión de la enzima topoisomerasa II y relaja los superenrollamientos en el ADN para la transcripción.

La doxorubicina estabiliza el complejo de topoisomerasa II después de que se ha roto la cadena de ADN para la replicación, esto evita que la doble hélice de ADN se vuelva a sellar y, por lo tanto, detiene el proceso de replicación. Otro mecanismo de la doxorubicina HCl es su capacidad para generar radicales libres que inducen daño al ADN y la membrana celular.

⁵ Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jul;68(4):284-296.

⁶ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario. Lima – Perú, 2013.

⁷ Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):151-156.

⁸ Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. J Cancer Res Ther. 2014;10(4):853-8.



FARMACOCINÉTICA:

La doxorubicina liposomal pegilada (DLP), es una forma de doxorubicina liposomal, en la que los liposomas se recubrieron con PEG en un proceso conocido como pegilación. Esto evita la absorción del fármaco por el sistema reticuloendotelial (RES), lo que prolonga el tiempo de circulación (vida media: 3-4 días frente a 30 h para la doxorubicina convencional) más allá del de los liposomas convencionales y permite que el fármaco permanezca encapsulado hasta que llegue al sitio del tumor.

El PEG es una molécula grande y su presencia en la superficie de los liposomas puede disminuir las interacciones de los liposomas con las células e impedir la entrada de los liposomas en el tejido tumoral. Esto posiblemente, puede reducir la acumulación de fármacos liposomales en el tejido tumoral. Un estudio que evaluó la acumulación de doxorubicina liposomal en el carcinoma de pulmón de Lewis murino, mostró que los beneficios de la DLP como el aumento de los niveles sanguíneos y el tiempo de circulación pueden tener poca ventaja en comparación con la maximización de la acumulación de fármaco en los tumores.

Estudios farmacocinéticos realizados con la formulación aprobada de doxorubicina liposomal pegilada preparada con un gradiente de sulfato de amonio de 250 mmol/L dio como resultado una cinética de distribución monoexponencial con vidas medias aún más largas en el rango de 50 a 80 horas. El aclaramiento y el volumen de distribución fueron menores con la formulación doxorubicina liposomal pegilada que para la doxorubicina libre. En la tabla 2 se presenta un resumen de los estudios farmacocinéticos de la doxorubicina liposomal pegilada en comparación con la doxorubicina libre.⁹

Aunque la doxorubicina liposomal pegilada tiene una alta afinidad por la piel y un tiempo de circulación muy prolongado, una limitación importante es el síndrome pie-mano (HFS, por sus siglas en inglés) o eritrodisestesia palmo-plantar. Una nueva variante de la doxorubicina liposomal, es la doxorubicina liposomal no pegilada (DLNP), la cual constituye un avance en la terapia del cáncer al ofrecer los beneficios de la doxorubicina liposomal pegilada sin sus principales efectos secundarios como el síndrome mano-pie (HFS) (eritrodisestesia palmo-plantar).

La inyección de doxorubicina liposomal no pegilada no solo proporciona un mejor perfil de seguridad que la doxorubicina convencional, sino también sobre la DLP. La DLNP tienen un mayor tiempo de circulación y menos cardiotoxicidad en comparación con la doxorubicina convencional. Dado que la DLNP no tienen recubrimiento de PEG, no están asociada con la dolorosa HFS, que es un evento adverso que limita las dosis con la DLP.¹⁰ En la tabla 1 se presenta un resumen de los estudios farmacocinéticos de la doxorubicina liposomal pegilada en comparación con la doxorubicina libre.¹¹

Tabla 1. Farmacocinética de la doxorubicina administrada a humanos como fármaco libre o bajo liposomas pegilados.

⁹ Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. Clin Pharmacokinet. 2003;42(5):419-36.

¹⁰ Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. J Cancer Res Ther. 2014;10(4):853-8.

¹¹ Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. Clin Pharmacokinet. 2003;42(5):419-36.



Drug form	Tumor type	Dose (mg/m ²)	n	C _{max} (mg/L)	AUC (mg • h/L)	CL (mL/h) ^a	V _{ss} (L) ^a	t _{1/2} (h)	Reference
Free doxorubicin ^b	Misc. solid	50	4	5.9	3.5	25 300	365	0.06/10.4 ^c	56
Doxil ^{®bd}	Misc. solid	25	8	12.6	609	80	4.1	3.2/45.2	56
		50	14	21.2	902	90	5.9	1.4/45.9	
Doxil ^{®b}	Misc. solid	60	8	23	1355	75	5.6	56	7
		70	6	58	4698	25	2.1	60	
		80	3	39	4846	29	3.3	79	
Doxil ^{®e}	Misc. solid in children	40-70	10	36-48	1333–2333 ^f	30	1.45 ^g	36.4	57
DSPC-PLD ^{bh}	Misc. solid	30	9	17.4	1124	30	2.3	6.2/59.3	58
		40	4	23.2	1786	23	2.1	6.8/70.9	
		50	5	26.8	2115	25	2.6	5.4/69.3	
Doxil ^{®b}	Breast	35	6	13.9	1572	32	3.8	78.9	59
		45	5	20.7	2005	40	3.5	86	
		60	6	26.9	2325	43	4.0	62	
		70	7	32.6	3724	32	3.5	80.3	
Doxil ^{®e}	Breast	60	7	33.7	4082 ^c	23	3.0	83.7	60
		70	8	42.6	4965 ^c	21	2.8	80.2	
Doxil ^{®b}	Prostate	45	5	17.5	1710	44	4.9	70.5	61
		60	7	21	2359	45	5.1	89.8	
Doxil ^{®b}	ARKS	10	31	4.1	233	73	4.6	3.2/50.2	62
		20	34	8.5	570	60	4.7	3.1/54.5	
Doxil ^{®e}	ARKS	10	3	4.3	184	140	7.9	41.1	63
		20	3	10.1	341	170	10	43.5	
		40	3	20.1	642	150	6.5	33.3	

a For body surface normalisation, values were corrected for an average body surface area of 1.7m², except for the study in children.^[57]

b Median values.

c Elimination phase.

d Study with an early version of the Doxil[®] formulation containing a lower ammonium sulfate concentration and stored in frozen form.

e Mean values.

f Values for AUC not directly provided by authors; approximated from AUC = dose/CL.

g Volume of central compartment per m² body surface.

h Study with a non-commercial formulation of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) similar to Doxil[®] but where hydrogenated soy phosphatidylcholine is replaced with distearoyl phosphatidylcholine (DSPC).

ARKS = AIDS-related Kaposi's sarcoma; AUC = area under the concentration-time curve; CL = total plasma body clearance; C_{max} = peak plasma concentration after single dose administration; Misc. = miscellaneous; t_{1/2} = half-life associated with the exponents of distribution phase and, where indicated, of elimination phase; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED

Cáncer de ovario ¹²

En enfermedad resistente a platino

- Se recomienda terapia de agente único (**ESMO Grado A, Nivel I**)
- Las opciones recomendadas incluyen:
 - Paclitaxel como agente único
 - DLP
 - Topotecán
 - Gemcitabina

¹² DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. T900705, Ovarian Cancer; [actualizado 30 Nov 2018, citado 05 may 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T900705>



- Estas 3 opciones pueden tener una sobrevida global similar pero diferentes perfiles de seguridad (**DynaMed Nivel 2**)
- La adición de bevacizumab a la quimioterapia de agente único puede aumentar la sobrevida libre de progresión en ~3 meses en pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario recurrente resistente al platino (**DynaMed Nivel 2**)

Quimioterapia para el carcinoma avanzado de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal primario¹³

Recomendaciones según European Society of Medical Oncology (ESMO) guidelines:

- Para la enfermedad recurrente >6 meses (especialmente si es >12 meses) después de completar la quimioterapia de primera línea con platino (enfermedad sensible al platino)
 - Doblete de carboplatino es el régimen de elección (**ESMO Grado A, Nivel I**).
 - El agente doble basado en platino debe elegirse en función de la conveniencia y el perfil de toxicidad (**ESMO Grado B, Nivel I**).
- En pacientes refractarios al platino
 - Terapia de agente único recomendado (ESMO Grado A, Nivel I).
 - Las opciones recomendadas incluyen:
 - Paclitaxel como agente único
 - DLP
 - Topotecán
 - Gemcitabina

Recomendaciones según Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC) guidelines:

- En tumores resistentes al platino
 - El tratamiento puede incluir topotecán, doxorubicina liposomal, gemcitabina, etopósido oral o terapia combinada semanal con platino.
 - Aproximadamente el 12 - 15% de los pacientes responden.
 - Alrededor del 30% de los pacientes tienen enfermedad estable con 12 - 22 semanas hasta la progresión.

Recomendaciones según National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance:

- Para el tratamiento de segunda línea (o posterior) del cáncer de ovario avanzado
 - Si es sensible al platino o parcialmente sensible al platino, las opciones recomendadas incluyen:
 - Paclitaxel más compuesto a base de platino (carboplatino o cisplatino), a menos que sea alérgico a los compuestos a base de platino.
 - Clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada
 - Si es refractario o resistente al platino, las opciones recomendadas incluyen:
 - Paclitaxel de agente único
 - Clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada
 - Topotecán
 - Si es alérgico a los compuestos a base de platino, las opciones recomendadas incluyen:
 - Paclitaxel de agente único

¹³ DynaMed [Internet]. Chemotherapy for Advanced Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Carcinoma; [accedido el 23 may 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/management/chemotherapy-for-advanced-ovarian-fallopian-tube-and-primary-peritoneal-carcinoma>



- Clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada
- Topotecán

UPTODATE - Tratamiento médico para el cáncer epitelial de ovario, de las trompas de Falopio o peritoneal recidivante: enfermedad resistente al platino¹⁴

Agente único:

- Hay múltiples agentes con actividad en el cáncer de ovario epitelial (COE) resistente al platino, pero no hay un agente universalmente preferido en el tratamiento de primera línea o posterior. Una revisión sistemática Cochrane de ensayos clínicos (n=1323) con COE resistente al platino concluyó que topotecán, paclitaxel y doxorubicina liposomal pegilada (DLP) tienen una eficacia similar, pero diferentes patrones de efectos secundarios. La 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 de agente único con DLP debido a su pauta de administración (es decir, administración cada cuatro semanas) y la falta de efectos secundarios típicos asociados con la quimioterapia (p.ej., poco riesgo de mielosupresión, sin riesgo de alopecia).
- En lo que respecta a doxorubicina liposomal pegilada, indica que en uno de los estudios aleatorizados más grandes realizados en esta población, se comparó la DLP (50 mg/m² cada cuatro semanas) con topotecán (1.5 mg/m² diarios durante cinco días, cada tres semanas) en 237 mujeres que recayeron después de recibir un régimen que contenía platino, de los cuales 117 eran refractarios al platino. En comparación con topotecán, el tratamiento con DLP dio como resultado:
 - Una tasa de respuesta general similar (ORR, 20 vs. 17%).
 - Un similar tiempo hasta la progresión (TTP, 22 vs. 20 semanas).
 - Una mediana de supervivencia global similar (SG, 66 vs. 56 semanas).
 - Mielotoxicidad menos grave (grado 3/4), que incluye neutropenia (12 vs. 71%) y trombocitopenia (1 vs. 35%).
 - Más episodios de síndrome mano-pie y estomatitis. Sin embargo, estudios posteriores muestran que esto se puede minimizar, iniciando DLP a una dosis más baja (p. ej., 40 mg/m² cada cuatro semanas), con una eficacia antitumoral similar.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

SEOM (ESPAÑA, 2020) - clinical guideline in ovarian cancer (2020)¹⁵

Se plantean las siguientes recomendaciones:

- Cuando el platino podría no ser la mejor opción, se recomienda la terapia con un solo fármaco, o en combinación con bevacizumab si no se ha recibido previamente **[I, A]**.

Los pacientes que progresan con la terapia basada en platino o después de un breve intervalo sin tratamiento con platino no se consideran elegibles para volver a recibirlo. Esta es una necesidad médica no satisfecha y, cuando sea posible, los pacientes deben incluirse en los ensayos clínicos. Los agentes citotóxicos como el paclitaxel semanal, la DLP, la gemcitabina y el topotecán, han mostrado una actividad modesta en ensayos aleatorizados de fase III, con una tasa de respuesta (TR) promedio de 10 a 15 % y una mediana de SG en el rango de 9 a 12 meses. En consecuencia, la terapia de agente único citotóxico secuencial

¹⁴ Birrer MJ, Fujiwara K. Medical treatment for relapsed epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer: Platinum-resistant disease [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 18 may 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-for-relapsed-epithelial-ovarian-fallopian-tube-or-peritoneal-cancer-platinum-resistant-disease>

¹⁵ Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, Varela MQ, Rubio MJ, Barretina-Ginesta MP, González-Martín A. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021 May;23(5):961-968.



es la mejor opción paliativa y la calidad de vida es el criterio de valoración más importante. Sin embargo, los pacientes con estado funcional deficiente podrían ser considerados solo para la mejor atención de apoyo.

Para los pacientes que no han recibido bevacizumab antes, se ha demostrado que la adición de este último al paclitaxel semanal, DLP o topotecán mejora la SLP. La combinación semanal de paclitaxel y bevacizumab fue especialmente activa en el ensayo Aurelia, siendo la opción preferida cuando fue posible.

European Society for Medical Oncology (ESMO) - Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up- 2013¹⁶

Se plantean las siguientes recomendaciones para el tratamiento de cáncer de ovario recurrente:

- El tratamiento de pacientes con enfermedad "resistente al platino o refractaria" debe centrarse en la calidad de vida y el control de los síntomas. Tradicionalmente, esta es una población de mal pronóstico con una supervivencia global (SG) esperada corta, por lo general <12 meses. Se ha demostrado que cuatro agentes diferentes, paclitaxel semanal o cada tres semanas, topotecán, DLP y gemcitabina tienen cierta actividad en ensayos de fase III con tasas de respuesta general no > 15 % y una mediana de SLP de 3 a 4 meses. Ocasionalmente, los medicamentos de platino continúan usándose en la población "resistente al platino" con, por ejemplo, un régimen de dosis densa. Sin embargo, como ningún agente ha demostrado ser superior a otro, la selección de la terapia debe basarse en la toxicidad, la situación clínica del paciente y la conveniencia de la administración. Los ensayos aleatorios de quimioterapia combinada no han mostrado ninguna ventaja en esta población. En consecuencia, el tratamiento secuencial con un solo fármaco es el tratamiento recomendado para este grupo de pacientes **[I, A]**.
- Para aquellos pacientes con una recaída posterior, más de 6 meses y especialmente más de 12 meses, el doblete de carboplatino debe ser el tratamiento de elección **[I, A]**.
- Para aquellos pacientes que desarrollan alergia o no toleran el paclitaxel, es decir Quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario epitelial (Estadio FIGO II–IV), la combinación de docetaxel-carboplatino o doxorubicina liposomal pegilada (DLP)-carboplatino puede considerarse una alternativa, en base a dos ensayos clínicos aleatorizados que mostraron una eficacia similar **[II, A]**.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) - CANADÁ¹⁷

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, no se recuperó evaluaciones de tecnologías sanitarias; en las que se evalúe el tratamiento con doxorubicina liposomal en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado.

¹⁶ Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32.

¹⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Search [Internet]. Canadá; [citado 10 feb 2021]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/search?s=Liposomal%20doxorubicin%20ovarian%20cancer&op=AND>



National Institute For Health Research (NHS) - REINO UNIDO)¹⁸

El informe de evaluación de tecnología sanitaria “Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation” tuvo como objetivo, determinar la eficacia clínica comparativa y la costo-efectividad de topotecán, clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada (DLP), paclitaxel, trabectedina y gemcitabina para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado y recurrente; a través de una revisión sistemática de la literatura clínica y económica siguiendo los principios metodológicos estándar.

Se incluyeron ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, que evaluaron topotecán, doxorubicina liposomal pegilada (DLP), paclitaxel, trabectedina y gemcitabina, y evaluaciones económicas. Además, se realizó un metaanálisis en red (MAR), y se desarrolló un modelo económico de novo.

En pacientes resistentes/refractarios al platino (RRP):

- Los datos de SG y SLP se reportaron en cinco y cuatro comparaciones directas diferentes en pacientes RRP, respectivamente. Dos ECA reclutaron solo pacientes con RRP, y los ECA restantes informaron resultados de un subgrupo de pacientes dentro del ensayo.
- Ninguno de los ensayos identificó una diferencia significativa en la SG o la SLP entre los dos grupos de tratamiento evaluados. Además, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta global (TRG) en las ocho comparaciones directas diferentes que involucraron a pacientes con RRP.
- Del mismo modo, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la SG o la SLP en el metaanálisis en red (MAR) del tratamiento con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada (DLP) y topotecán. Sin embargo, el MAR estimó que la DLP aumentó significativamente la TRG en comparación con paclitaxel (175 mg/m²) cada 21 días y con un régimen alternativo en el que paclitaxel se administraba, semanalmente en una dosis de 67 mg/m².
- La monoterapia con DLP también fue, significativamente, más eficaz que un régimen no convencional de topotecán, en el que topotecán se administró, semanalmente, a una dosis de 4 mg/m².
- Como resultado del uso de datos de subgrupos para informar estos análisis, el Technology Assessment Group (TAG) señala que los datos de los ensayos individuales pueden haber tenido poco poder estadístico para detectar una diferencia en la SG, la SLP o la TRG. Además, como no se informaron las características iniciales de los subgrupos, no fue posible evaluar la presencia de heterogeneidad clínica.

En esta ETS los resultados mostraron que, en las personas con enfermedad sensible al platino y tratadas con terapias no basadas en platino, no está claro si la DLP se consideraría costo-efectiva en comparación con el paclitaxel en un umbral de £30,000 por QALY adicional; es poco probable que trabectedina más DLP se considere costo-efectivo en comparación con DLP. Para los pacientes con RRP, es poco probable que topotecán se considere más costo-efectivo en comparación con DLP.

¹⁸ Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2015;19(7).



VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

LI (2021)¹⁹

Se realizó un metaanálisis con el objetivo de evaluar el rol de la DLP en el tratamiento del cáncer de ovario recurrente. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos electrónicas hasta el 27 de julio de 2020. Solo se restringió la búsqueda a ensayos clínicos aleatorios.

Se incluyeron diez estudios (12 ensayos) después de seleccionar 940 artículos. Los estudios elegibles se clasificaron en dos grupos: los regímenes dobles (cuatro ensayos, 1767 pacientes) mostraron que DLP más carboplatino proporcionaron una sobrevida libre de progresión (SLP) superior (HR: 0.85; IC 95%, 0.74-0.97) y una sobrevida global (SG) (HR: 1.00; IC 95%, 0.88-1.14) en comparación con paclitaxel (PAC) más carboplatino. DLP más carboplatino se asoció, significativamente, con más anemia y trombocitopenia, y otros efectos secundarios que fueron bien tolerados.

Los regímenes de monoterapia (ocho ensayos, 1980 pacientes) mostraron que la DLP poseía una SLP (HR: 1.02; IC 95%, 0.90-1.16) y SG (HR, 0.88; IC 95%, 0.77-1.01) similares en relación con otras monoterapias. La DLP sola también se asoció más con mucositis/estomatitis y síndrome mano-pie, mientras que otros efectos secundarios fueron bien tolerados (Figura 1).

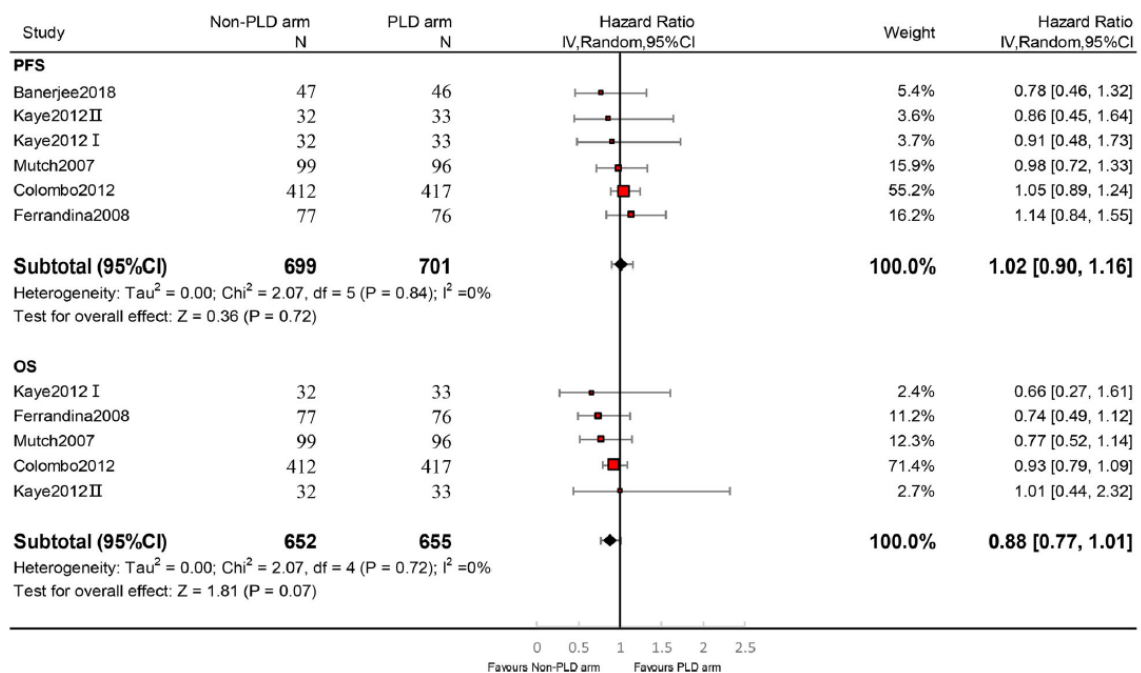


Figura 1. Forest plot de puntos finales de eficacia. Regímenes de monoterapia

Los resultados muestran que la DLP más carboplatino para la enfermedad sensible al platino produjo una mejor SLP que el régimen estándar de PAC más carboplatino y fue bien tolerado. Sin embargo, no hubo diferencia en la sobrevida global. Como terapia de agente único, DLP presentó una sobrevida similar a otros agentes y fue bien tolerada.

¹⁹ Li XR, Zhu Y, Zhang GN, Huang JM, Pei LX. The impact of Pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. J Ovarian Res. 2021 Mar 9;14(1):42..



LAWRIE (2013)²⁰

Se realizó un metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la DLP en mujeres con cáncer epitelial de ovario (COE) recidivante. Para ello, se realizó búsquedas en el registro de ensayos del Cochrane Gynaecological Cancer Group (CGCG), CENTRAL, MEDLINE y EMBASE desde 1990 hasta febrero de 2013, también se realizaron búsquedas en registros en línea de ensayos clínicos, resúmenes de reuniones científicas y listas de referencias de los estudios incluidos.

Las intervenciones evaluadas incluyeron: DLP en combinación con tratamiento basado en platino versus tratamiento basado en platino con otro agente; otro(s) agente(s) de quimioterapia versus DLP; y DLP más otro(s) agente(s) versus DLP solo o con placebo.

Los criterios de valoración primaria fueron: sobrevida libre de progresión (SLP) definida como la sobrevida hasta la progresión de la enfermedad; y sobrevida global (SG): sobrevida hasta la muerte por todas las causas. Los criterios de valoración secundarios fueron: eventos adversos graves, clasificados según CTCAE 2006, incluidos eventos adversos graves hematológicos, gastrointestinales, genitourinarios, dermatológicos, neurológicos, pulmonares y otros; calidad de vida (CV); y control de síntomas, incluidas reducciones de dosis y retrasos.

Al evaluar otro(s) fármaco(s) versus DLP, cinco de siete estudios contribuyeron con datos para este análisis. Estos estudios fueron clínicamente heterogéneos en cuanto a la intervención comparativa (p.ej. gemcitabina [GEM], topotecan [TOP], olaparib [OLA], patupilone [PAT]) y el intervalo sin platino; por lo tanto, en todos los análisis, los estudios se subagruparon por la intervención comparativa y se evaluaron solamente los subtotales. Sólo dos estudios publicaron los HR para la SLP. Los cuales se calcularon a partir de los datos sin procesar de un estudio y de la curva de Kaplan-Meier publicada de otro estudio. Sólo hubo un estudio por subgrupo y estos datos no se combinaron. No hubo diferencias significativas en la SLP entre los brazos de tratamiento en los subgrupos GEM versus DLP, TOP versus DLP, OLA versus DLP o PAT versus DLP.

Cinco de siete de estos estudios informaron la SG como la mediana del tiempo de SG o la mediana del tiempo hasta la muerte (TTD). Cuatro estudios que compararon cuatro fármacos diferentes (GEM, TOP, OLA y PAT) con DLP reportaron HR para la SG. No se combinaron los datos de los subgrupos. Todos los subgrupos constaban de un solo estudio, excepto el subgrupo GEM versus DLP. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los brazos GEM y DLP (dos estudios, 348 participantes; HR: 1.23, IC 95%: 0.81 a 1.88; $I^2=73\%$; $P=0.33$), aunque la estimación puntual favoreció al brazo de DLP. Ninguno de los estudios individuales en cualquiera de los otros subgrupos mostró una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los brazos experimental y DLP, excepto el estudio de TOP versus DLP, donde la SG fue mayor en el brazo DLP (481 mujeres; HR: 1.23, IC 95%: 1.01 a 1.50) (Figura 2).

²⁰ Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 9;2013(7):CD006910.

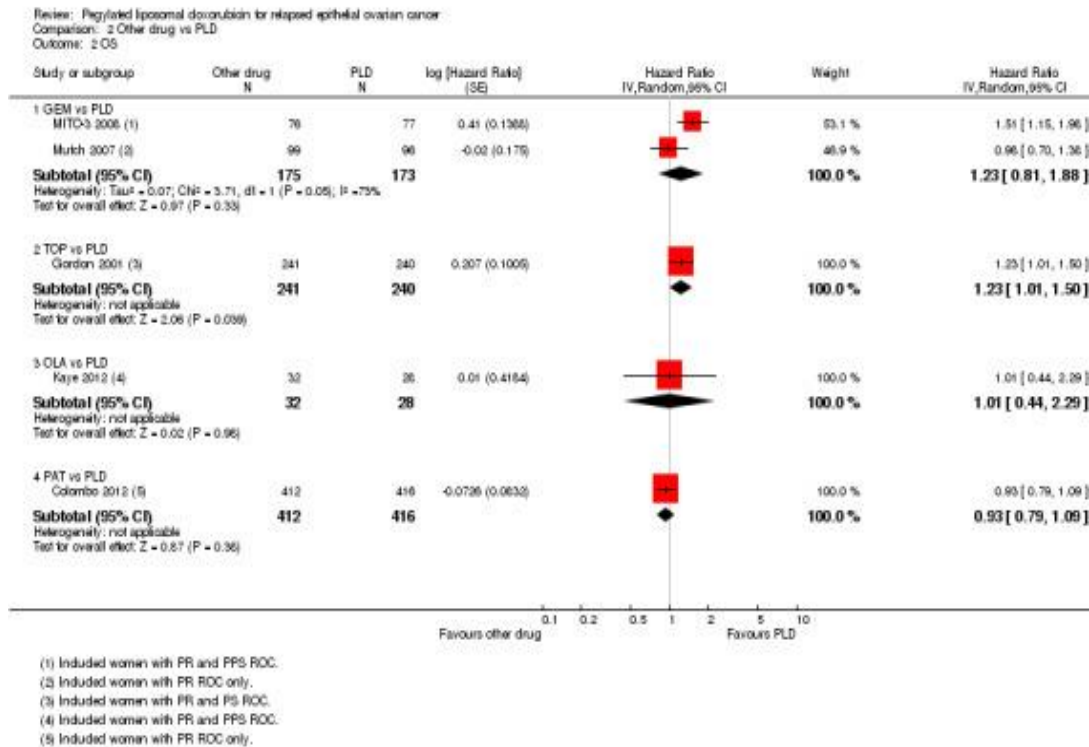


Figura 2. Comparación de otro fármaco frente a DLP.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

MUTCH (2007)²¹

Este ensayo de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, fue diseñado para comparar la eficacia y la seguridad de la gemcitabina frente a la doxorubicina liposomal pegilada (DLP) en mujeres con cáncer de ovario resistente a platino (CO R-Pt) recurrente.

La DLP se administró de acuerdo con la dosis aprobada por la FDA de 50 mg/m² mediante infusión intravenosa durante 60 minutos el día 1, y luego cada 28 días. La gemcitabina se administró a 1000 mg/m² mediante infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos los días 1 y 8, y luego cada 21 días. El tratamiento continuó hasta que los pacientes experimentaron progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la sobrevida libre de progresión (SLP), que se definió como la duración desde la asignación aleatoria hasta la EP o la muerte. También se evaluó la sobrevida global (SG), que se definió como la duración desde la asignación aleatoria hasta la muerte.

Entre el 9 de julio de 2002 y el 21 de mayo de 2004, se enrolaron un total de 195 pacientes, 96 pacientes al grupo de DLP y 99 al grupo de gemcitabina. Durante el tratamiento inicial, la mediana del número de ciclos de tratamiento recibidos fue de cuatro ciclos (1 - 21 ciclos) en el brazo de gemcitabina y tres ciclos (1 - 13 ciclos) en el brazo de DLP. La mediana del número de dosis recibidas para los brazos de gemcitabina y DLP fue de ocho y tres dosis, respectivamente.

²¹ Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marciniack M, Naumann RW, Secord AA. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2811-8.

La mediana de los tiempos de SLP para el brazo de gemcitabina fue de 3.6 meses y para el brazo de DLP fue 3.1 meses, no habiendo diferencia estadística entre ambos grupos ($p=0.870$). La mediana de tiempos de SG para el grupo de gemcitabina/DLP (12.7 meses) y el grupo de DLP/gemcitabina (13.5 meses) tampoco fue estadísticamente diferente ($p=0.997$). La mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue de 2.7 meses (IC 95%, de 2.1 – 3.9 meses) para la gemcitabina y de 2.5 meses (IC 95%, de 1,9 a 3,1 meses) para el grupo de DLP, sin diferencia estadística ($p = 0,779$) entre los grupos (Figura 3).

Los resultados sugieren que la actividad de la gemcitabina fue similar a la de la DLP en el entorno R-Pt con toxicidades manejables, sugiriendo el uso gemcitabina como opción en pacientes con CO R-Pt.

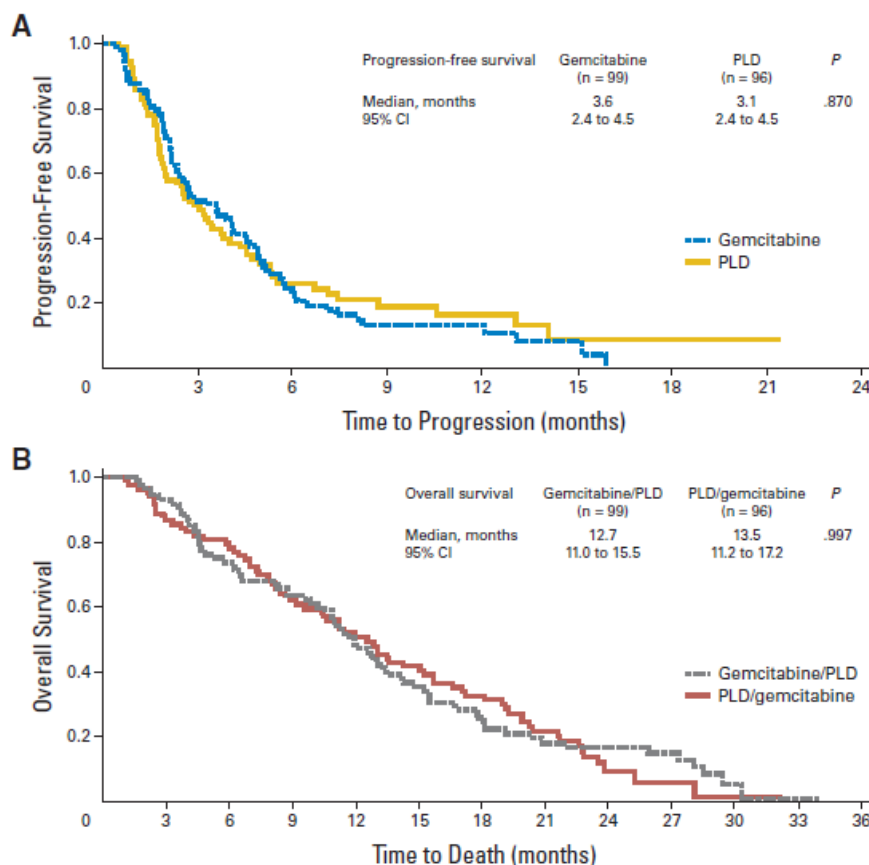


Figura 3. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

c. OTROS ESTUDIOS

YUAN (2021)²²

El objetivo de este ensayo clínico abierto, de un solo brazo y multicéntrico, fue evaluar la eficacia y la seguridad de la DLP en pacientes que experimentaron progresión o recaída del cáncer epitelial de ovario, trompas y peritoneo dentro de los 12 meses después de terminar la quimioterapia de primera línea basada en platino.

Se administró DLP (40 mg/m²) por vía intravenosa y se repitió cada 4 semanas. El tratamiento se administró durante 6 ciclos, y se administraron menos ciclos si los pacientes

²² Yuan Z, Zhang Y, Cao D, Shen K, Li Q, Zhang G, Wu X, Cui M, Yue Y, Cheng W, Wang L, Qu P, Tao G, Hou J, Sun L, Meng Y, Li G, Li C, Shi H, Chen Y. Pegylated liposomal doxorubicin in patients with epithelial ovarian cancer. J Ovarian Res. 2021;14(1):12.



presentaban progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, si el investigador local decidía reducir el número de ciclos o si el paciente retiraba el consentimiento. Después de 6 ciclos de quimioterapia, se permitió la prescripción de ciclos adicionales con base en la decisión del investigador local.

El principal objetivo de investigación a mediano plazo fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), que se definió como la tasa de remisión completa (RC) y remisión parcial (RP). Los objetivos secundarios a mediano plazo fueron la tasa de control de la enfermedad (TCE), que se definió como la tasa de RC o RP y enfermedad estable (EE), seguridad y calidad de vida.

Entre junio de 2017 y junio de 2019, 115 pacientes fueron enrolados a este estudio, de los cuales, 36 eran refractarios a platino (31.3%), 31 tuvieron recidiva y eran resistente a platino (27%), y 48 tuvieron recidiva y eran sensibles a platino (41.7%). La mediana del tiempo de seguimiento (el corte de datos fue el 2 de junio de 2019) fue de 4 meses (rango inter-cuartil [RIC] 2 - 6 meses, rango 1 - 22 meses). En el punto de corte de los datos, 22 pacientes seguían en tratamiento. Quince pacientes (13%), incluidos 2 pacientes (1.7%) que fallecieron antes de la evaluación de la eficacia durante el tratamiento, se perdieron durante el seguimiento y 6 pacientes (5.2%) retiraron su consentimiento. Veintiún pacientes (18.3%) interrumpieron DLP debido a enfermedad progresiva (EP), y 19 pacientes (16.5%) recibieron otras terapias contra el cáncer según la decisión del investigador, de los cuales, 16 pacientes (84.2 %) recibieron quimioterapia basada en platino.

En el análisis en intención a tratar (IT), la TRO confirmada fue del 37.4% (IC 95%, 28.4 - 46.4%): como mejores respuestas, 2 pacientes (1.73%) tenían RC confirmada y 41 pacientes (35.65%) tenían RP, con una TCE de 65.2% (IC 95%, 56.4 - 74.1%). De los 43 pacientes con respuesta objetiva confirmada, 31 (72.1%) lograron una respuesta objetiva confirmada después de 2 ciclos de DLP, 9 (20.9%) después de 4 ciclos y 3 pacientes (7%) después de 6 ciclos. En el análisis por protocolo (PP), la TRO fue 46.7% (IC 95%, 36.3 - 57.1%) y la TCE fue de 81.5% (IC 95%, 73.4 - 89.6%) (Tabla 2).

Las TRO en pacientes con recidiva refractaria y resistente al platino fueron del 16.7 y el 45.2%, respectivamente. Además, de 67 pacientes con recaída refractaria o resistente al platino, 20 pacientes lograron una respuesta objetiva y la TRO total fue de 29.9% (IC 95%, 18.6 - 41.1%) (Tabla 3).

Tabla 2. Análisis de eficacia

Best Overall Response	Intention-to-treat population (n = 115)	Per-protocol population (N = 92 ^a)
Complete remission, No. (%)	2 (1.73%)	2 (21.7%)
Partial remission, No. (%)	41 (35.65%)	41 (44.5%)
Stable disease, No. (%)	32 (27.82%)	32 (34.7%)
Disease progression No. (%)	17 (14.7%)	17 (18.4%)
ORR ^b , (95%CI)	37.4% (28.4–46.4%)	46.7% (36.3–57.1%)
DCR ^c , (95%CI)	65.2% (56.4–74.1%)	81.5% (73.4–89.6%)

ORR Objective response rate, DCR Disease control rate; ^a Fourteen patients receiving less than 2 cycles of PLD and 7 patients without efficacy assessments after 2 cycles of PLD were excluded. Moreover, 2 patients had a postbaseline efficacy assessment that could not be confirmed and thus were excluded; ^b Including patients with complete and partial responses; ^c Including patients with complete and partial responses and stable disease



Tabla 3. Análisis de eficacia basada en el estado de respuesta a la quimioterapia basada en platino.

	Intention-to-treat population (N = 115)			Per-protocol population (N = 92 ^a)		
	Platinum-refractory (N = 36)	Platinum-resistant (N = 31)	Partial platinum-sensitive (N = 48)	Platinum-refractory (N = 25)	platinum-resistant (N = 26)	Partially platinum-sensitive (N = 41)
Complete remission, No. (%)	0, (0.0%)	0, (0.0%)	2, (4.2%)	0, (0.0%)	0, (0.0%)	2, (4.9%)
Partial remission, No. (%)	6, (16.7%)	14, (45.2%)	21, (43.8%)	6, (24.0%)	14, (53.8%)	21, (51.2%)
Stable disease, No. (%)	14, (38.9%)	6, (19.4%)	12, (25.0%)	14, (56.0%)	6, (23.1%)	12, (29.3%)
Disease progression, No. (%)	5, (13.9%)	6, (19.4%)	6, (12.5%)	5, (20.0%)	6, (23.1%)	6, (14.6%)
ORR ^b , (95%CI)	16.7% (3.9–29.5%)	45.2% (26.6–63.7%)	47.9% (33.3–62.6%)	24.0% (6.0–42.0%)	53.8% (33.3–74.4%)	56.1% (40.2–72.0%)
DCR ^c , (95%CI)	55.6% (38.5–72.6%)	64.5% (46.7–82.4%)	72.9% (59.9–86.0%)	80.0% (63.1–96.9%)	76.9% (59.6–94.3%)	85.4% (74.1–96.7%)

ORR Objective response rate, DCR Disease control rate; ^a Fourteen patients receiving less than 2 cycles of PLD and 7 patients without efficacy assessments after 2 cycles of PLD were excluded. Moreover, 2 patients had a postbaseline efficacy assessment that could not be confirmed and thus were excluded; ^b Including patients with complete and partial responses; ^c Including patients with complete and partial responses and stable disease

En la población PP se observó una reducción de CA125 tras el primer ciclo de DLP en 39 pacientes (42,4%). La TRO fue significativamente mayor en los pacientes con una disminución de CA125 después del primer ciclo que en los pacientes con un aumento de CA125 (66.7% frente a 32.1%, p=0.001).

Con respecto a la evaluación de la calidad de vida, 82 de 115 pacientes (71.9%) completaron el cuestionario de calidad de vida al inicio del estudio, 52 de 81 pacientes (64.2%) antes del tercer ciclo de DLP y 29 de 45 pacientes (64.4%) antes del quinto ciclo. No existieron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones entre la línea de base y los cuestionarios posteriores a la línea de base (P>0.05).

En pacientes que experimentan una recaída refractaria y resistencia a platino, el uso de DLP puede ser una opción de tratamiento, además de mostrar baja frecuencia de efectos adversos. Además, un nivel bajo de CA125 al inicio y una reducción de CA125 después del primer ciclo podrían ser factores predictivos de una eficacia satisfactoria.

TAKAHASHI (2021)²³

Este estudio retrospectivo tuvo el objetivo de investigar la eficacia y la toxicidad de la DLP como quimioterapia para el cáncer de ovario recurrente resistente al platino en relación con el número de regímenes de quimioterapia anteriores y comparar los resultados con los de la terapia con gemcitabina (GEM).

Se enrolaron pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente al platino, cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal que se sometieron a dos o más ciclos de terapia con DLP en el Jichi Medical University Hospital entre julio de 2009 y marzo de 2017. Se consideró que los pacientes eran resistentes al platino si se observaba una recurrencia dentro de los 6 meses posteriores al final de la quimioterapia de primera línea.

Se evaluó el tiempo de SG, que fue el tiempo transcurrido desde el inicio de la administración de DLP hasta la fecha de la muerte o la fecha de la última confirmación de sobrevida; y el

²³ Takahashi Y, Takei Y, Machida S, Taneichi A, Takahashi S, Yoshida T, Koyanagi T, Tamura K, Saga Y, Fujiwara H. Efficacy and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin as therapy for recurrent ovarian cancer in relation to the number of previous chemotherapy regimens: Comparison with gemcitabine. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Feb;47(2):551-559.



período de SLP, que fue el período de tiempo desde el inicio de la administración de DLP hasta la fecha de muerte/progresión confirmada o la fecha de la última confirmación de SLP.

La DLP se administró en ciclos de 28 días a una dosis de 50 o 40 mg/m² durante 60 minutos o más el Día 1. Varios pacientes que participaron en un estudio clínico y fueron asignados al grupo de 40 mg/m² fueron tratados con 40 mg /m², al igual que los pacientes que también recibieron bevacizumab y los que tenían un pobre performance status (PS). El tratamiento se continuó hasta que la enfermedad progresó o hasta que la toxicidad hizo difícil continuar con el tratamiento.

Se comparó la terapia DLP con la terapia GEM en los siguientes elementos: el número de regímenes de quimioterapia anteriores, la tasa de respuesta, la tasa de control de enfermedad (TCE) y la intensidad relativa de la dosis. Para la terapia con GEM, se administró GEM a 1000 mg/m² durante 30 min los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

Hubo 78 pacientes tratadas con DLP por cáncer de ovario recurrente resistente al platino que se registraron en el estudio; en el grupo GEM, se registraron 65 pacientes (estudio previo).

Se observó respuesta completa (RC) en 3 pacientes (3.8%), respuesta parcial (RP) en 12 pacientes (15.4%), enfermedad estable (EE) en 27 pacientes (34.6%) y enfermedad progresiva (EP) en 36 pacientes (46.2%). La tasa de respuesta (CR + PR) fue del 19.2% (15/78) y la TCE (CR + PR + EE) fue del 53.8% (42/78) (Tabla 4).

Tabla 4. TCE en relación con el número de regímenes de quimioterapia previos

No. of previous chemotherapy regimens	Tumor response (n)					DCR (%)
	CR	PR	SD	PD	Total	
1	1	5	8	12	26	53.8
2	2	4	11	18	35	48.6
3	0	1	6	4	11	63.6
4-7	0	2	2	2	6	66.7
Total	3	12	27	36	78	53.8

CR, complete response; DCR, disease control rate (CR + PR + SD/Total); PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

La mediana de los regímenes de quimioterapia anteriores fue de 2 para el grupo de DLP (n=78) y de 3 para el grupo de GEM (n=65); el número de regímenes previos fue, significativamente menor en el grupo DLP (P < 0.001). Cuando el número de regímenes previos fue 1 o 2, no hubo diferencia en la TCE entre el grupo DLP y el grupo GEM (50.8% vs 53.8%, P=0.819); sin embargo, cuando el número de regímenes previos fue de 3 o más, se observó una TCE significativamente mayor en el grupo DLP (64.7% frente a 30.8%, P=0.037).

El grupo DLP tuvo una mediana de SLP de 5 meses (rango: 2 a 21 meses) y una mediana de supervivencia global de 17 meses (rango: 4 a 84 meses). El grupo GEM tuvo una mediana de SLP de 3 meses (rango: 1 a 15 meses) y una mediana de SG de 12 meses (rango: 2 a 75 meses) (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de doxorubicina liposomal pegilada y gemcitabina

	No. of previous chemotherapy regimens	PLD (n = 78)	GEM (n = 65)†	P value
No. previous chemotherapy regimens				
Median		2	3	<0.001
Range		1-7	1-7	
Disease control rate: CR + PR + SD (%)				
	1	53.8	83.3	0.819
	2	48.6	45.0	
	3	63.6	36.4	0.037
	4-7	66.7	23.5	
	Total	53.8	40.0	0.130
Progression-free survival (months)				
Median		5	3	<0.001
Range		2-21	1-15	
Overall survival (months)				
Median		17	12	0.072
Range		4-84	2-75	
Relative dose intensity (%)				
	1	87.1	76.9	<0.001
	2	88.2	76.0	
	3	81.5	77.8	0.191
	4-7	87.0	76.9	
	Total	86.8	76.9	<0.001

†Outcome of GEM therapy that we previously reported.¹³ CR, complete response; GEM, gemcitabine; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PR, partial response; SD, stable disease.

En este artículo se presentan los resultados previamente informados por otros estudios de la terapia con DLP para el cáncer de ovario recurrente resistente al platino (Tabla 6).

Tabla 6. Respuesta clínica a la DLP por cáncer de ovario resistente al platino

Study	n	PLD dose	No. of previous chemotherapy regimens	RR (%)	DCR (%)
Gordon <i>et al.</i> ⁶	130	50 mg/m ² , q4w	1	12.3	40.0
Mutch <i>et al.</i> ⁸	96	50 mg/m ² , q4w	1-2	8.3	46.9
Katsumata <i>et al.</i> ¹⁸	63	50 mg/m ² , q4w	1-3	21.0	61.3
Rose <i>et al.</i> ¹⁹	78	40 or 50 mg/m ² , q4w	1-7	8.9	56.4
Campos <i>et al.</i> ²⁰	29	40 mg/m ² , q4w	1-8	27.6	37.9
Markman <i>et al.</i> ²¹	44	40 mg/m ² , q4w	1-6	9.1	18.2
Present study	78	40 or 50 mg/m ² , q4w	1-7	19.2	53.8

DCR, disease control rate; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; q, every; RR, response rate; w, week.

Según lo observado, la terapia con DLP no dio como resultado una TCE más baja incluso cuando aumentó el número de regímenes anteriores. Cuando el número de regímenes de quimioterapia previos fue de 3 o más, la terapia con DLP tuvo una TCE superior a la terapia con GEM.

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

LAWRIE (2013)²⁴

Al evaluar la parte de seguridad de la DLP en mujeres con cáncer epitelial de ovario (COE) recidivante, en esta revisión sistemática. Los análisis se subagruparon por tipo de intervención y la mayoría de los subgrupos comprendían un solo estudio. Las diferencias, estadísticamente, significativas entre las intervenciones con respecto a los eventos adversos graves grado 3 a 4 fueron las siguientes (por subgrupo):

²⁴ Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 9;2013(7):CD006910.



Gemcitabina (GEM) versus DLP (dos estudios; 338 mujeres):

- Síndrome mano-pie, RR 0,07 (IC 95%: 0.01 a 0.54) a favor de GEM;
- Neutropenia, RR 2.25 (IC 95%: 1.46 a 3.47) a favor de la DLP.

Topotecán (TOP) versus DLP (un estudio; 474 mujeres):

- Síndrome mano-pie, RR 0,01 (IC 95%: 0.00 a 0.15) a favor de TOP;
- Estomatitis, RR 0,05 (IC 95%: 0.01 a 0.38) a favor de TOP;
- Anemia, RR 5,16 (IC 95%: 2.93 a 9.10) a favor de DLP;
- Neutropenia, RR 6,31 (IC 95%: 4.46 a 8.94) a favor de la DLP;
- Trombocitopenia, RR 27,12 (IC 95%: 8.69 a 84.67) a favor de la DLP;
- Alopecia, RR 4,75 (IC 95%: 1.38 a 16.30) a favor de la DLP.

• Olaparib (OLA) versus DLP (un estudio; 64 mujeres):

- Síndrome mano-pie, RR 0.04 (IC 95%: 0.00 a 0.65) a favor de OLA.

• Patupilona (PAT) versus DLP (un estudio; 811 mujeres):

- Síndrome mano-pie, RR 0.01 (IC 95%: 0.00 a 0.15) a favor de PAT;
- Estomatitis, RR 0.05 (IC 95%: 0.01 a 0.20) a favor de PAT;
- Neutropenia, RR 0.30 (IC 95%: 0.16 a 0.56) a favor de PAT;
- Neuropatía periférica, RR 12.72 (IC 95%: 3.03 a 53.34) a favor de la DLP;
- Diarrea, RR 11.64 (IC 95%: 5.97 a 22.69) a favor de la DLP.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados en las que se evalúe específicamente la seguridad de la doxorubicina liposomal en pacientes con cáncer de ovario avanzado con falla a quimioterapia basada en platinos.

c. OTROS ESTUDIOS

STEPPAN (2009)²⁵

Este estudio observacional desarrollado a nivel nacional tuvo como finalidad confirmar la eficacia de DLP en una dosis modificada de 45 mg/m² cada 4 semanas en el tratamiento de rutina de pacientes con cáncer de ovario en recaída con resistencia documentada a platinos, y evaluar con precisión los efectos sobre la calidad de vida (CdV) y las toxicidades de este régimen; con énfasis en la monitorización de la toxicidad cardíaca.

La cohorte de pacientes estaba compuesta por aquellos con diagnóstico probado histológicamente de carcinoma epitelial de ovario, recaída dentro de los 6 meses posteriores a la quimioterapia basada en platino administrada como tratamiento primario o de reinducción, edad entre 18 y 75 años, estado funcional de Karnofsky $\geq 60\%$, esperanza de vida ≥ 6 meses y funciones hematológicas, renales y hepáticas adecuadas.

La DLP se administró como infusión intravenosa durante 1 h. La administración se repitió cada 4 semanas por seis ciclos de tratamiento. La terapia se interrumpió en caso de progresión, toxicidad intolerable a pesar del ajuste de dosis, o a discreción del médico o del paciente.

²⁵ Steppan I, Reimer D, Sevela U, Ulmer H, Marth C, Zeimet AG. Treatment of recurrent platinum-resistant ovarian cancer with pegylated liposomal doxorubicin--an evaluation of the therapeutic index with special emphasis on cardiac toxicity. *Chemotherapy*. 2009;55(6):391-8.



Cada ciclo de quimioterapia estuvo precedido por un hemograma completo, perfiles de química sérica, así como una evaluación de CA 125 y toxicidad de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y la evaluación del estado funcional de Karnofsky. Además, se pidió a los pacientes que respondieran un cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 al inicio y después de tres y seis ciclos de quimioterapia.

Ochenta y cinco mujeres con cáncer de ovario recidivante y resistencia documentada al platino ingresaron a este ensayo entre 2004 y 2007. La mediana de edad de las pacientes del estudio fue de 63.7 (35–88) años. En 53 pacientes (62%) se aplicó DLP como tratamiento de segunda línea, en 21 pacientes (25%) como tratamiento de tercera línea y en 11 pacientes (13%) como tratamiento de cuarta línea.

En 40 pacientes (47.1%), el tratamiento tuvo que interrumpirse prematuramente. Los motivos de la terminación prematura del tratamiento con DLP fueron: progresión de la enfermedad en 23 (27.1%), toxicidad en 8 (9.4%), deseo del paciente en 5 (5.9 %) y otros motivos en 4 pacientes (4.7 %).

Los 85 pacientes fueron evaluables por toxicidad, pero solo 74 recibieron al menos tres ciclos de DLP y fueron evaluables por su respuesta objetiva al tratamiento. Según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, 4 pacientes (5.4%) lograron una remisión completa y 22 pacientes (29.7%) una remisión parcial, lo que da una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 35.1%. Se documentó enfermedad estable en 19 (25.7%) y enfermedad progresiva en 29 pacientes (39.2%).

Después del segundo ciclo de tratamiento, más del 80% de los pacientes experimentaron toxicidad de grado 1-2. Sin embargo, a lo largo de todo el estudio, en cada ciclo se registró toxicidad grado 3-4 en alrededor del 10% de los pacientes con medicación, con un máximo del 12,9% a partir del tercer ciclo (tabla 2). No se documentaron efectos secundarios en 2 de los 85 pacientes del estudio (2.3%).

Es de destacar el hecho que el grado 1-2 de eritrodisestesia palmoplantar (EPP) se presentó en el 24.8%, mientras que el grado 3-4 se observó en solo el 4.2% de todos los ciclos administrados. Se observó estomatitis grado 1-2 en el 22.6% y grado 3-4 en el 2.2% del total de ciclos administrados (Tabla 7).

Tabla 7. Incidencia de EPP, estomatitis y alopecia durante el tratamiento con DLP para los ciclos individuales y recuento total de eventos para el total de ciclos administrados

NCI-CTC grade	Baseline (n=85)	Cycle 1 (n=85)	Cycle 2 (n=76)	Cycle 3 (n=74)	Cycle 4 (n=56)	Cycle 5 (n=48)	Cycle 6 (n=45)	TEC (n=384)
PPE								
0	96%	85%	69%	60%	60%	52%	50%	71%
1-2	4%	14%	28%	34%	35%	42%	43%	25%
3-4	0%	1%	3%	6%	5%	6%	7%	4%
Stomatitis								
0	94%	77%	70%	76%	64%	65%	71%	75%
1-2	5%	22%	29%	22%	31%	31%	27%	23%
3-4	1%	1%	1%	2%	5%	4%	2%	2%
Alopecia								
0	84%	72%	71%	66%	71%	73%	71%	73%
1	11%	23%	29%	33%	26%	25%	25%	24%
2	5%	5%	0%	1%	3%	2%	4%	3%



No se registró cardiotoxicidad de grado 3 o 4 en ninguno de los ciclos, pero se observaron eventos cardíacos de grado 1 o 2 en el 9.4 % de todos los ciclos (arritmia cardíaca en el 5.5% e isquemia cardíaca en el 3.9%). A lo largo del tratamiento, se reveló una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (evento cardíaco de grado 1-2) en el 6.8 % de los ciclos administrados. Las toxicidades hematológicas fueron generalmente de corta duración y fácilmente manejables. La neutropenia de grado 1-2 se documentó en el 12.2 %, mientras que los grados 3-4 se produjeron solo en el 0.5 % de los ciclos. Trombocitopenia grado 1-2 en el 1.1 % de todos los ciclos administrados y grado 3-4 en el 0.5 %.

Los resultados mostraron que la terapia de agente único con DLP a dosis de 45 mg/m² administrada cada 4 semanas fue activa en una cohorte de estudio de 85 mujeres con cáncer de ovario resistente al platino recidivante. Aunque el EPP y la estomatitis fueron los principales efectos secundarios que limitaron el tratamiento, la toxicidad grave fue rara.

d. SUMARIOS

LEXICOMP (UPTODATE) ²⁶

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada (Tabla 8).

Tabla 8. Reacciones adversas asociadas a doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada según frecuencia

Frecuencia	Descripción
>10%	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: miocardiopatía (≤11%) • Sistema nervioso central: fatiga (>20%), dolor de cabeza (1% a 11%) • Dermatológico: eritrodisestesia palmoplantar (cáncer de ovario: 51%), erupción cutánea (cáncer de ovario: 29%, sarcoma de Kaposi: 1% a 5%), alopecia (cáncer de ovario: 19%; sarcoma de Kaposi: 9%). • Gastrointestinal: náuseas (cáncer de ovario: 46%; sarcoma de Kaposi: 17%), estomatitis (cáncer de ovario: 41%; cáncer de ovario, grados 3/4: 8%; sarcoma de Kaposi: 7%), vómitos (cáncer de ovario: 33%; Sarcoma de Kaposi: 8%), diarrea (cáncer de ovario: 21%; sarcoma de Kaposi: 8%), estreñimiento (>20%), anorexia (20%; sarcoma de Kaposi: 1% a 5%), enfermedad de las membranas mucosas (cáncer de ovario: 14%), dispepsia (cáncer de ovario: 12%). • Hematológicos y oncológicos: trombocitopenia (sarcoma de Kaposi: grado 3: 61%, grado 4: 4%; cáncer de ovario: grado 3: 1%), anemia (sarcoma de Kaposi: grado 3: 55%, grado 4: 18%; grado 3: 5%, grado 4: <1%), neutropenia (sarcoma de Kaposi: grado 3: 49%, grado 4: 13%; cáncer de ovario: grado 3: 8%, grado 4: 4%) • Infección: infección (1% a 12%) • Neuromuscular y esquelético: astenia (cáncer de ovario: 40%; sarcoma de Kaposi: 10%), dolor de espalda (1% a 12%) • Respiratorio: Faringitis (cáncer de ovario: 16%; sarcoma de Kaposi: <1%), disnea (cáncer de ovario: 15%; sarcoma de Kaposi: 1% a 5%) • Varios: Fiebre (cáncer de ovario: 21%; sarcoma de Kaposi: 9%), reacción relacionada a la infusión (7% a 11%)
1% a 10%:	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: trombosis venosa profunda (cáncer de ovario: 1% a 10%), hipotensión (1% a 10%), taquicardia (1% a 10%), vasodilatación (cáncer de

²⁶ Lexicomp. Pegylated liposomal doxorubicin: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 18 jun 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search>



	<p>ovario: 1% a 10%), dolor de pecho (1 % a 5%), edema periférico (cáncer de ovario: 1% a 5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistema nervioso central: depresión (cáncer de ovario: 1% a 10%), mareos (1% a 10%), somnolencia (1% a 10%), ansiedad (cáncer de ovario: 1% a 5%), escalofríos (1% al 5%), labilidad emocional (sarcoma de Kaposi: 1% a 5%), insomnio (cáncer de ovario: 1% a 5%), malestar (cáncer de ovario: 1% a 5%). • Dermatológico: acné vulgar (cáncer de ovario: 1% a 10%), equimosis (cáncer de ovario: 1% a 10%), dermatitis exfoliativa (cáncer de ovario: 1% a 10%), dermatitis fúngica (cáncer de ovario: 1% a 10%) %, furunculosis (cáncer de ovario: 1% a 10%), dermatitis por herpes simple (1% a 10%), erupción maculopapular (cáncer de ovario: 1% a 10%; sarcoma de Kaposi: <1%), prurito (1% al 10%), decoloración de la piel (cáncer de ovario: 1% a 10%), dermatitis vesiculobulbosa (cáncer de ovario: 1% a 10%), xeroderma (cáncer de ovario: 1% a 10%), diaforesis (cáncer de ovario: 1% al 5%). • Endocrino y metabólico: deshidratación (cáncer de ovario: 1% a 10%; sarcoma de Kaposi: <1%), hipercalcemia (cáncer de ovario: 1% a 10%), hipopotasemia (cáncer de ovario: 1% a 10%), hiponatremia (cáncer de ovario: 1% a 10%), pérdida de peso (1% a 10%), albuminuria (sarcoma de Kaposi: 1% a 5%), hiperglucemia (sarcoma de Kaposi: 1% a 5%), hipocalcemia (sarcoma de Kaposi: 1% al 5%). • Gastrointestinal: disgeusia (cáncer de ovario: 1% a 10%; sarcoma de Kaposi: <1%), disfagia (1% a 10%), esofagitis (cáncer de ovario: 1% a 10%), obstrucción intestinal (cáncer de ovario: 1% al 10%), candidiasis oral (1% a 10%), úlcera de la mucosa oral (1% a 10%), dolor abdominal (sarcoma de Kaposi: 1% a 5%), estomatitis aftosa (sarcoma de Kaposi: 1% a 5%), distensión abdominal (cáncer de ovario del 1% al 5%), glositis (sarcoma de Kaposi: del 1% al 5%). • Genitourinario: hematuria (cáncer de ovario: 1% a 10%), infección del tracto urinario (cáncer de ovario: 1% a 10%), candidiasis vulvovaginal (cáncer de ovario: 1% a 10%). • Hematológicos y oncológicos: hemorragia rectal (cáncer de ovario: 1% a 10%), anemia hipocrómica (sarcoma de Kaposi: ≥5%), hemólisis (sarcoma de Kaposi: 1% a 5%), tiempo de protrombina prolongado (sarcoma de Kaposi: 1% a 5%). • Hepático: hiperbilirrubinemia (1% a 10%), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (sarcoma de Kaposi: 8%), aumento de la alanina aminotransferasa sérica (sarcoma de Kaposi: 1% a 5%). • Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad (1% - 5%). • Infección: infección por herpes zóster (cáncer de ovario: 1% a 10%; sarcoma de Kaposi: <1%), parestesia (5%), mialgia (cáncer de ovario: 1% a 5%). • Oftálmico: conjuntivitis (cáncer de ovario: 1% a 10%; sarcoma de Kaposi: <1%), síndrome del ojo seco (cáncer de ovario: 1% a 10%), retinitis (sarcoma de Kaposi 1% a 5%). • Respiratorio: aumento de la tos (cáncer de ovario: 10%; sarcoma de Kaposi: <1%), epistaxis (cáncer de ovario: 1% a 10%), neumonía (1% a 10%), rinitis (cáncer de ovario: 1% a 10%), sinusitis (cáncer de ovario: 1% a 10%).
<1%	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo de rama, candidiasis, insuficiencia cardíaca, criptococosis, hepatitis, palpitaciones, sepsis, tromboflebitis, trombosis, arritmia ventricular.
Frecuencia no definida	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos y oncológicos: Depresión de la médula ósea, progresión del cáncer. • Infección: toxoplasmosis • Oftálmico: neuritis óptica

* Basado en reportes de casos y/o poscomercialización



e. EMA ²⁷

En la ficha técnica se señala que las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) son: neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia y fatiga.

Las reacciones adversas graves (reacciones adversas de grado 3/4 que aparecen en $\geq 2\%$ de los pacientes) son: neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, fatiga, diarrea, vómitos, náuseas, pirexia, disnea y neumonía. Las reacciones adversas graves notificadas con menos frecuencia incluyen: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dolor abdominal, infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus, astenia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

En la tabla 9, se listan las reacciones adversas clasificadas por sistema corporal y frecuencia notificadas en ensayos clínicos y/o reportes postcomercialización, en pacientes quienes recibieron doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada.

Tabla 9. Reacciones adversas en pacientes tratados con doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada

Sistema u órgano afectado	Frecuencia	Descripción
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis, neumonía, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus, infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex, candidiasis, herpes zóster, infección urinaria, infección, infección de vías respiratorias altas, candidiasis oral, foliculitis, faringitis, nasofaringitis.
	Poco frecuentes	Herpes simple, infección fúngica
	Raras	Infección oportunista (incluyendo <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuencia desconocida	Leucemia mieloide aguda*, síndrome mielodisplásico*, neoplasia oral*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, neutropenia, linfopenia, anemia (incluido hipocrómica)
	Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia febril
	Poco frecuentes	Pancitopenia, trombocitosis
	Raras	Insuficiencia medular
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad Reacción anafiláctica
	Raras	Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Caquexia, deshidratación, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia
	Poco frecuentes	Hiperpotasemia, hipomagnesemia

²⁷ European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride [Internet]; 2021 [citado 17 jun 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_es.pdf



Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Confusión, ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, neuralgia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, cefalea, letargo, mareos
	Poco frecuentes	Polineuropatía, convulsiones, síncope, disestesia, somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis
	Poco frecuentes	Visión borrosa, aumento del lagrimeo
	Raras	Retinitis
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Palpitaciones, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiotoxicidad
	Raras	Arritmia ventricular, bloqueo de rama derecha, trastorno de la conducción cardíaca, bloqueo auriculoventricular, cianosis
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, hipotensión, enrojecimiento facial
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar, necrosis en el sitio de perfusión (incluido necrosis de partes blandas y necrosis cutánea), flebitis, hipotensión ortostática
	Raras	Tromboflebitis, trombosis venosa, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, tos
	Poco frecuentes	Asma, molestias torácicas
	Raras	Opresión en la garganta
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento
	Frecuentes	Gastritis, estomatitis aftosa, ulceración en la boca, dispepsia, disfagia, esofagitis, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor bucal, sequedad de boca.
	Poco frecuentes	Flatulencia, gingivitis
	Raras	Glositis, ulceración en los labios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exantema (incluido eritematoso, maculopapuloso y papuloso), alopecia
	Frecuentes	Exfoliación de la piel, ampollas, sequedad cutánea, eritema, prurito, hiperhidrosis, hiperpigmentación de la piel
	Poco frecuentes	Dermatitis, dermatitis exfoliativa, acné, úlceras cutáneas, dermatitis alérgica, urticaria, decoloración de la piel, Petequias, pigmentación anormal, alteración en las uñas
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis ampollosa, queratosis liquenoide,
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético (incluido dolor musculoesquelético de pecho, dolor de espalda, dolor en las extremidades)
	Frecuentes	Espasmos musculares, mialgia, artralgia, dolor de huesos
	Poco frecuentes	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disuria
Trastornos del aparato reproductor	Poco frecuentes	Dolor de mamas
	Raras	Infección vaginal, eritema escrotal
	Muy frecuentes	Pirexia, fatiga



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión, dolor, dolor torácico, enfermedad similar a la gripe, escalofríos, mucositis, astenia, malestar general, edema, edema periférico
	Poco frecuentes	Extravasación en el lugar de administración, reacción en el punto de inyección, edema facial, hipertermia
	Raras	Alteración de las mucosas
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso
	Poco frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Raras	Anomalías en la prueba de función hepática (incluidos niveles elevados de bilirrubina en sangre, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa), niveles elevados de creatinina en sangre
Lesiones, intoxicación y complicaciones operatorias	Poco frecuentes	Fenómeno de reactivación por radioterapia*

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, en caso relevante, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

* Reacción adversa durante la postcomercialización.

f. CENAFyT²⁸

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) en el periodo 2003 al 20 de junio 2021, tiene registrado 164 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo doxorrubicina, con 278 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 10), cabe mencionar que de los 164 reportes 9 (5.5%) pertenecen a la formulación liposomal pegilada.

Tabla 10. Reacciones adversas registradas en CENAFyT

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Trastornos gastrointestinales	55	19.8%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	44	15.8%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	43	15.5%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	32	11.5%
Trastornos vasculares	31	11.2%
Trastornos del sistema nervioso	29	10.4%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	16	5.8%
Trastornos cardíacos	9	3.2%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	5	1.8%
Exploraciones complementarias	4	1.4%
Infecciones e infestaciones	2	0.7%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2	0.7%
Trastornos del sistema inmunológico	2	0.7%
Trastornos oculares	2	0.7%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	1	0.4%
Trastornos del oído y del laberinto	1	0.4%

* Incluidos quistes y pólipos

²⁸ Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 20 jun 2021



REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

Se realizó la búsqueda en la base de datos VigiAccess™,²⁹ bajo el nombre comercial de Doxil® y Caelyx®, que corresponde a la formulación de doxorubicina liposomal (pegilada). Desde 1974 hasta el 22 de mayo de 2022 se recuperó un total de 90306 registros de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), reportándose 161724 sospechas de RAM (Tabla 11); del total de notificaciones, la mayoría de los reportes corresponden al intervalo de 45 a 64 años (Tabla 12).

Tabla 11. Reacciones adversas registradas en VigiAccess™

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	26211	16.21%
Trastornos gastrointestinales	20512	12.68%
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	19852	12.28%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	12513	7.74%
Infecciones e infestaciones	10945	6.77%
Trastornos del sistema nervioso	8921	5.52%
En investigaciones	8897	5.50%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	8590	5.31%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	6409	3.96%
Trastornos cardíacos	5957	3.68%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	6013	3.72%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	5464	3.38%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	4754	2.94%
Trastornos vasculares	4696	2.90%
Trastornos renales y urinarios	2415	1.49%
Trastornos psiquiátricos	1829	1.13%
Trastornos hepatobiliares	1757	1.09%
Trastornos del sistema inmunológico	1722	1.06%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	943	0.58%
Trastornos oculares	964	0.60%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	544	0.34%
Trastornos del oído y del laberinto	460	0.28%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	449	0.28%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	425	0.26%
Trastornos endocrinos	263	0.16%
Circunstancias sociales	122	0.08%

* Incluidos quistes y pólipos

Tabla 12. Reacciones adversas por grupo etario registradas en VigiAccess™

Edad	Reportes	Frecuencia
0 - 27 días	70	0.08%
28 días - 23 meses	288	0.32%
2 - 11 años	2370	2.62%
12 - 17 años	2164	2.40%
18 - 44 años	16520	18.29%
45 - 64 años	34098	37.76%
65 - 74 años	11608	12.85%
≥ 75 años	4238	4.69%
Desconocido	18950	20.98%

²⁹ Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 22 may 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



X. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

ESTADOS UNIDOS³⁰

De acuerdo con la base de datos de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), doxorubicina clorhidrato liposomal inyectable está autorizado e indicado en:

- Cáncer de ovarios: para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario cuya enfermedad ha progresado o recurrido después de quimioterapia basado en platino.
- Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA: para el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado a SIDA en pacientes posterior a fracaso de quimioterapia sistémica previa o intolerancia a dicha terapia.
- Mieloma múltiple: en combinación con Bortezomib, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no han recibido previamente Bortezomib y han recibido al menos una terapia previa.

CANADÁ³¹

En Health Canada, doxorubicina clorhidrato liposomal inyectable se encuentra autorizado y aprobado como formulación liposomal pegilada para su comercialización en las siguientes indicaciones:

- Monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico, donde existe un mayor riesgo cardíaco asociado con la doxorubicina convencional.
- Carcinoma de ovario avanzado en mujeres que no han respondido al tratamiento estándar de primera línea. La quimioterapia basada en platino y paclitaxel es el régimen de tratamiento de primera línea estándar actual.
- Sarcoma de Kaposi (SK) asociado a SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD4 (<200 linfocitos CD4/mm³) y enfermedad mucocutánea o visceral extensa cuya enfermedad ha progresado a pesar del tratamiento o son intolerantes a la quimioterapia de combinación sistémica previa que comprende al menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina (u otra antraciclina).

EUROPA³²

En la base de datos de medicamentos de la EMA, doxorubicina clorhidrato liposomal inyectable cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, European public assessment report) como formulación liposomal pegilada, cuyas indicaciones aprobadas son las siguientes:

- En monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
- Para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino.

³⁰ Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Doxorubicin hydrochloride liposome injection [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 06 mar 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/050718s055lbl.pdf

³¹ Health Canada. Drug Product Database: Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride for Injection [Internet]. Government of Canada. [citado 06 mar 2021]. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00056738.PDF

³² European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride [Internet]; 2021 [citado 07 mar 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_en.pdf



- En combinación con Bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos para recibirlo.
- Para el tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK) asociado con SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD4 (<200 linfocitos CD4/mm³) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral.
- La doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada se puede utilizar como quimioterapia sistémica de primera línea o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con SK-SIDA, cuya enfermedad haya progresado con, o no toleren, la quimioterapia sistémica de combinación previa que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar (u otra antraciclina).

ESPAÑA ³³

En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), doxorubicina clorhidrato liposomal (pegilada) inyectable se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

ITALIA ³⁴

En la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), doxorubicina clorhidrato liposomal (pegilada) inyectable se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

FRANCIA ³⁵

En la Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, a través de su Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, doxorubicina clorhidrato liposomal (pegilada) inyectable se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

REINO UNIDO ³⁶

En Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), doxorubicina clorhidrato liposomal (pegilada) inyectable se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

PERÚ ³⁷

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Doxorubicina clorhidrato 2 mg/mL liposomal (liposomal pegilada/dispersión liposomal) concentrado para solución para

³³ Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada inyectable [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 06 jun 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/96011001/FT_96011001.pdf

³⁴ Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Farmaco | doxorubicina cloridrato liposomi pegilati [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco. [citado 06 feb 2022]. Disponible en: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001306_033308_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1i3

³⁵ Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. chlorhydrate de doxorubicine, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [citado 06 feb 2022]. Disponible en: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=62362369>

³⁶ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Doxorubicin hydrochloride liposome injection [Internet]. gov.uk. [citado 06 feb 2022]. Disponible en: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/0ae76ff9ee10ce4391aa5fb15bfa003d8dca36ea>

³⁷ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 08 mar 2022]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>



perfusión, cuenta con 05 registros sanitarios vigentes en esa formulación. En la ficha técnica de la especialidad farmacéutica, éste se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

- En monoterapia para cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
- Tratamiento de cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino.
- En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos para recibirlo.
- Tratamiento de sarcoma de Kaposi (SK) asociado a SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD4 (<200 linfocitos CD4/mm³) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral.

Doxorrubicina liposomal se puede utilizar como quimioterapia sistémica de primera línea, o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con SK-SIDA cuya enfermedad haya progresado con, o no toleren, la quimioterapia sistémica de combinación previa que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar (u otra antraciclina).

OMS ^{38, 39}

En las listas de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y en pediatría, la formulación estándar de doxorubicina clorhidrato 10 mg y 50 mg, polvo para inyección está incluido, más no, las formulaciones liposomales.

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificaron 05 registro sanitario (RS) vigentes de doxorubicina liposomal (Tabla 13).

Tabla 13. Registros sanitarios de doxorubicina clorhidrato liposomal 2 mg/ml

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular del registro
EE02457	Doxopeg 2mg/ml *	Concentrado para solución para perfusión	Tecnofarma S.A.
EE07551	Doxorrumal 2mg/ml **	Concentrado para dispersión para perfusión	Mega Labs Latam S.A.
EE07751	Doxorubicina 20mg/10ml *	Concentrado para solución inyectable	Perulab S.A.
EE09786	Adoxocord 20mg/10ml *	Concentrado para solución para perfusión	Accord Healthcare S.A.C.
EE10237	Dalmonar 2mg/ml *	Concentrado para solución para perfusión	Gp Pharm S.A.

* En la ficha técnica figura como formulación liposomal pegilada.

** En la ficha técnica figura como dispersión liposomal.

³⁸ World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

³⁹ World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



XII. CONSUMOS

La información proporcionada por la Oficina de Acceso y Uso de Medicamentos - DIGEMID, corresponden a Doxorubicina 2 mg/ml x 10 mL inyectable, dado que es la única forma farmacéutica que registra consumos, desde mayo 2021 hasta abril 2022 (Tabla 14)

Tabla 14. Consumo de doxorubicina 2 mg/ml x 10 mL inyectable

Institución	Consumo
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas	134
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte	39
Total	173

XIII. COSTOS

En la Tabla 15 se muestran los costos de doxorubicina liposomal pegilada, por día en base a los precios reportados por INEN.

Tabla 15. Costos de doxorubicina liposomal pegilada

Nombre	Doxorubicina liposomal pegilada 20 mg/10 ml
- Dosis	50 mg/m ² c/4 semanas
- Costo por unidad (soles)*	187.50
- Costo diario aproximado (soles)*	750
- Costo de tratamiento (4 semanas) (soles)	3000

* Calculado en base a una persona de 60 Kg o SC 1.6 = 80 mg (DLP) y 96 mg (DC)

XIV. RESUMEN

La doxorubicina liposomal pegilada tiene un recubrimiento de polietilenglicol (PEG) que protege los liposomas y, por lo tanto, aumenta el tiempo de circulación sanguínea. La doxorubicina interactúa con el ADN por intercalación, inhibiendo la biosíntesis macromolecular; lo que inhibe la progresión de la enzima topoisomerasa II y relaja los superenrollamientos en el ADN para la transcripción, deteniendo el proceso de replicación. La formulación liposomal pegilada evita la absorción del fármaco por el sistema retículo endotelial, lo que prolonga su vida media: 3-4 días frente a 30 h para la doxorubicina convencional, su volumen de distribución en estado estacionario (Vdss) es ~2.7 a 2.8 L/m²; en gran medida confinado al fluido vascular.

En sumarios como Dynamed, para el tratamiento de cáncer de ovario resistente a platino, se recomienda la terapia con agente único (ESMO Grado A, Nivel I), estando dentro de las opciones recomendadas, la doxorubicina liposomal pegilada (DLP). En UpToDate, se menciona que existen múltiples agentes con actividad en el cáncer de ovario epitelial (COE) resistente al platino, y la elección depende de la experiencia del médico, el perfil de efectos secundarios y la terapia previa. Sin embargo, se prefiere el tratamiento de agente único con DLP debido a su pauta de administración y los menores efectos secundarios típicos asociados con la quimioterapia.

En la guía "SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020)", cuando el platino podría no ser la mejor opción, se recomienda la terapia con un solo fármaco, o en combinación con



bevacizumab si éste no se ha administrado previamente [I, A]. Los agentes citotóxicos como el paclitaxel semanal, la DLP, la gemcitabina y el topotecán, han mostrado una actividad modesta en ensayos aleatorizados de fase III, con una mediana de SG en el rango de 9 a 12 meses. En la guía “ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, indica que el tratamiento de pacientes con enfermedad “resistente al platino o refractaria” debe centrarse en la calidad de vida y el control de los síntomas. Cuatro agentes diferentes, paclitaxel semanal o cada tres semanas, topotecán, DLP y gemcitabina han mostrado cierta actividad en ensayos de fase III con tasas de respuesta general no >15% y una mediana de SLP de 3 a 4 meses. Sin embargo, como ninguno ha demostrado ser superior a otro, la selección de la terapia debe basarse en la toxicidad, la situación clínica del paciente y la conveniencia de la administración. En consecuencia, el tratamiento secuencial con un solo fármaco es el tratamiento recomendado para este grupo de pacientes [I, A].

En la base de datos de la agencia canadiense CADTH, no se recuperaron evaluaciones de tecnologías sanitarias en las que se evaluara el tratamiento con doxorubicina liposomal en pacientes con cáncer de ovario con falla a terapia basada en platinos. Sin embargo en la base de datos de INAHTA se recuperó una evaluación realizada por la agencia británica NHS, en la que realizan un metaanálisis en red (MAR), y se desarrolló un modelo económico, cuyos resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la SG o la SLP en el MAR del tratamiento con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada (DLP) y topotecán. Sin embargo, se estimó que la DLP aumentó la tasa de respuesta global (TRG) en comparación con paclitaxel (175 mg/m²) cada 21 días. Para los pacientes resistentes/refractarios al platino (RRP) se evidenció que es poco probable que topotecán se considere más costo-efectivo en comparación con DLP.

En la búsqueda realizada, se identificó un metaanálisis con el objetivo de evaluar el rol de la DLP en el tratamiento del cáncer de ovario recurrente. Los regímenes de monoterapia (ocho ensayos, 1980 pacientes) mostraron que la DLP poseía una SLP (HR: 1.02; IC 95%, 0.90-1.16) y SG (HR, 0.88; IC 95%, 0.77-1.01) similar a otras monoterapias, y también se asoció con más casos de mucositis/estomatitis y síndrome mano-pie, mientras que otros efectos secundarios fueron bien tolerados. Otro metaanálisis evaluó la eficacia y la seguridad de la DLP en mujeres con cáncer epitelial de ovario (COE) recidivante. Los criterios de valoración primaria fueron la SLP y la SG. Sólo dos estudios publicaron datos para la SLP, los cuales no mostraron diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en los subgrupos gemcitabina (GEM) versus DLP, topotecán (TOP) versus DLP, olaparib (OLA) versus DLP o patipilone (PAT) versus DLP. Cuatro estudios que compararon cuatro fármacos diferentes (GEM, TOP, OLA y PAT) con DLP reportaron datos para la SG. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los brazos GEM y DLP. Ninguno de los estudios individuales en cualquiera de los otros subgrupos mostró una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los brazos experimental y DLP, excepto el estudio de TOP versus DLP, donde la SG fue mayor en el brazo DLP (HR: 1.23, IC 95%: 1.01 a 1.50).

Tras la búsqueda realizada, se identificó un ECA de fase III, multicéntrico, abierto, en la que se comparó la eficacia y la seguridad de la gemcitabina frente a la doxorubicina liposomal pegilada (DLP) en mujeres con cáncer de ovario resistente a platino (CO R-Pt) recurrente. La mediana de SLP para el brazo de gemcitabina fue de 3.6 meses y para el brazo de DLP fue 3.1 meses, no habiendo diferencia estadística entre ambos grupos (p=0.870). La mediana de SG para el grupo de gemcitabina/DLP (12.7 meses) y el grupo de DLP/gemcitabina (13.5 meses) tampoco estadísticamente diferente (p=0,997).

En un ensayo clínico abierto, de un solo brazo y multicéntrico, se evaluó la eficacia y la seguridad de la DLP en pacientes que experimentaron progresión o recaída del cáncer epitelial de ovario, trompas y peritoneo dentro de los 12 meses después de terminar la



quimioterapia de primera línea basada en platino. El principal objetivo de investigación a mediano plazo fue la tasa de respuesta objetiva (TRO). En el análisis en intención a tratar, la TRO confirmada fue del 37.4% (IC 95%, 28.4 - 46.4%). En el análisis por protocolo (PP), la TRO fue 46.7% (IC 95%, 36.3 - 57.1%). Otro estudio cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la toxicidad de la DLP como quimioterapia para el cáncer de ovario recurrente resistente al platino en relación con el número de regímenes de quimioterapia previos y compararlos con la terapia con gemcitabina (GEM). El grupo DLP tuvo una mediana de SLP de 5 meses (rango: 2 a 21 meses) y una mediana de supervivencia global de 17 meses (rango: 4 a 84 meses). El grupo GEM tuvo una mediana de SLP de 3 meses (rango: 1 a 15 meses) y una mediana de SG de 12 meses (rango: 2 a 75 meses).

En el estudio de Lawrie y col, al evaluar la seguridad de la DLP en mujeres con cáncer epitelial de ovario (COE) recidivante, las diferencias entre las intervenciones con respecto a los eventos adversos graves grado 3 a 4 fueron: GEM versus DLP (dos estudios; 338 mujeres): síndrome mano-pie, RR 0.07 (IC 95%: 0.01 a 0.54) a favor de GEM; neutropenia, RR 2.25 (IC 95%: 1.46 a 3.47) a favor de la DLP. TOP versus DLP (un estudio; 474 mujeres): síndrome mano-pie, RR 0,01 (IC 95%: 0.00 a 0.15) a favor de TOP; estomatitis, RR 0,05 (IC 95%: 0.01 a 0.38) a favor de TOP; anemia, RR 5.16 (IC 95%: 2.93 a 9.10) a favor de DLP; neutropenia, RR 6,31 (IC 95%: 4.46 a 8.94) a favor de la DLP; trombocitopenia, RR 27,12 (IC 95%: 8.69 a 84.67) a favor de la DLP; alopecia, RR 4,75 (IC 95%: 1.38 a 16.30) a favor de la DLP. OLA versus DLP (un estudio; 64 mujeres): síndrome mano-pie, RR 0.04 (IC 95%: 0.00 a 0.65) a favor de OLA. PAT versus DLP (un estudio; 811 mujeres): síndrome mano-pie, RR 0.01 (IC 95%: 0.00 a 0.15) a favor de PAT; estomatitis, RR 0.05 (IC 95% 0.01 a 0.20) a favor de PAT; neutropenia, RR 0.30 (IC 95%: 0.16 a 0.56) a favor de PAT; neuropatía periférica, RR 12.72 (IC 95%: 3.03 a 53.34) a favor de la DLP; diarrea, RR 11.64 (IC 95%: 5.97 a 22.69) a favor de la DLP.

En un estudio observacional en el cual se evaluó la toxicidad de un régimen de DLP en dosis de 45 mg/m² cada 4 semanas, después del segundo ciclo de tratamiento, más del 80% de los pacientes experimentaron toxicidad de grado 1-2. Sin embargo, a lo largo de todo el estudio, en cada ciclo se registró toxicidad grado 3-4 en alrededor del 10% de los pacientes con medicación, con un máximo del 12.9% a partir del tercer ciclo. No se registró cardiotoxicidad de grado 3 o 4 en ninguno de los ciclos, pero se observaron eventos cardíacos de grado 1 o 2 en el 9.4% de todos los ciclos (arritmia cardíaca en el 5.5% e isquemia cardíaca en el 3.9%). A lo largo del tratamiento, se presentó una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (evento cardíaco de grado 1-2) en el 6.8% de los ciclos administrados.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) son neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia y fatiga; y las reacciones adversas graves (grado 3/4 que aparecen en $\geq 2\%$ de los pacientes) son neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, fatiga, diarrea, vómitos, náuseas, pirexia, disnea y neumonía. Las reacciones adversas graves notificadas con menos frecuencia incluyen: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dolor abdominal, infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus, astenia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

La doxorubicina liposomal cuenta con la autorización de las agencias reguladoras de Canadá, Estados Unidos, la EMA y varios países de Europa. En Perú, se cuenta con 05 registros sanitarios y está aprobado como: monoterapia para cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado; para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino; en combinación con Bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan



recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo; y para el tratamiento de sarcoma de Kaposi (SK) asociado a SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD4 (<200 linfocitos CD4/mm³) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral. Cabe mencionar que, esta formulación no está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS en pediatría, ni en la de adultos.

XV. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento doxorubicina liposomal inyectable para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que han fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino, el Equipo Técnico acuerda **no incluirlo** en la Lista complementaria de medicamentos oncológicos.