



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 003-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 15 de febrero del 2022

| | | |
|---|-----------------------------------|---------------|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

MC. Fradis Gil Olivares

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (e)

Elaborado por:

Virgilio Efraín Failoc Rojas

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

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:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida N° 003-2022. Eficacia y seguridad de Doxorubicina liposomal en el tratamiento de cáncer de mama metastásico con progresión de dos o más líneas de tratamiento; Lima, febrero de 2022.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe

| | | | |
|---|--|--|----------------------|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| I. RESUMEN EJECUTIVO | 3 |
| II. ANTECEDENTES | 3 |
| III. DATOS DE LA SOLICITUD | 4 |
| IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN | 4 |
| V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA | 6 |
| VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA | 7 |
| VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD | 11 |
| VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS | 11 |
| IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO | 12 |
| X. DISCUSIÓN | 12 |
| XI. CONCLUSIONES | 13 |

| | | |
|---|--------------------------|--|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Doxorubicina aparece como un tratamiento convencional muy usado en pacientes con cáncer de mama metastásico, pero con alta cardiotoxicidad que puede limitar el tratamiento. Doxorubicina liposomal se muestra como una alternativa para reducir la cardiotoxicidad.
- Se hizo una búsqueda de evidencia para evaluar el uso de doxorubicina liposomal posterior a dos líneas de tratamiento en cáncer de mama metastásico, encontrando una RS. En este estudio, doxorubicina liposomal fue evaluada en ensayos clínicos en pacientes que habían recibido antraciclinas previamente y habían progresado, encontrando que la SLP y SG fue similar al uso de doxorubicina convencional, sin embargo, menos eventos cardiotóxicos. En un estudio, de 274 pacientes, el beneficio clínico de doxorubicina liposomal fue del 37,2 % (IC del 95 %, 32,4-42,0). El beneficio clínico se vio mayor en ILA > 12 meses (40,7% frente a 29,2 % P = 0,078). La evidencia encontrada es de baja calidad, debido a la sospecha de sesgo de publicación.
- Se encontró un resumen de un estudio económico, comparando doxorubicina liposomal con la convencional encontrando que, doxorubicina liposomal puede llevar a un ahorro de costos, en un marco temporal de 6 años.
- Doxorubicina liposomal se encuentra disponible a nivel nacional, aprobado por la DIGEMID. En relación a las evaluaciones económicas, se encontró un estudio de costo-efectividad en Rusia, donde se evaluó la rentabilidad de la doxorubicina liposomal en comparación con la doxorubicina convencional en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Construyeron un modelo de Markov para estimar la efectividad. Usaron evidencia de ensayos clínicos y opinión de expertos, con un marco temporal de 6 años. El análisis de rentabilidad determinó que la doxorubicina liposomal es una opción de tratamiento rentable para pacientes con CMM con alto riesgo de eventos cardíacos.
- En base a la evidencia encontrada y la discusión del panel, se decide aprobar el uso de doxorubicina liposomal y se puede usar en dos escenarios: en pacientes que progresaron a dos o más líneas sin exposición previa, y en pacientes con progresión a dos o más líneas mayores a 12 meses de exposición a antraciclinas.

II. ANTECEDENTES

Como parte de las funciones de UFETS inciso e: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, se ha elaborado el presente informe sobre doxorubicina liposomal en el tratamiento de cáncer de mama metastásico con progresión de dos o más líneas de tratamiento.

| | | |
|---|-------------------|-----------------------------------|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

III. DATOS DE LA SOLICITUD

| | |
|--------------------------------------|---|
| Tecnología solicitada | Doxorrubicina liposomal |
| Indicación clínica solicitada | Cáncer de mama metastásico con progresión a 2 líneas o más de tratamiento |
| Número de casos anuales | Aproximadamente 15 casos al año*. |

*Datos de Oficina epidemiológica del INEN.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con cáncer de mama metastásico que progresaron a 2 o más líneas de tratamiento ¿Cuál es la eficacia y seguridad de doxorrubicina liposomal como monoterapia?

| | |
|----------|--|
| P | Pacientes con cáncer de mama metastásico que progresaron a 2 o más líneas de tratamiento |
| I | Doxorrubicina liposomal |
| C | Doxorrubicina convencional |
| O | Sobrevida global Respuesta completa Respuesta parcial Eventos adversos |

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

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 Haynes 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)

| | | |
|---|--|---|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2022 Versión: V.01 |

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

Fuentes de información

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed y Cochrane.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

Términos de búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados durante el año 2011 al 2022. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta enero del 2022.

| Base de datos | Estrategia/Término de búsqueda | Resultado |
|---------------|---|--|
| PUBMED | <p>Árbol de búsqueda</p> <p>#1</p> <p>P: (("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Tiab] OR ((Breast[Tiab] OR Mammary[Tiab]) AND (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Tumor*[Tiab] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab])))</p> <p>I: (myocet OR doxil OR caelyx OR doxorubicin OR Adriamycin)</p> <p>C: -</p> <p>O: ("Mortality"[Mesh] OR "Survival Rate"[Mesh] OR "Survival Analysis"[Mesh] OR Mortality[tiab] OR Death[tiab] OR Deaths[tiab] OR Survival[tiab] OR "Drug-Related side effects and Adverse reactions"[Tiab] OR "Response rate"[Tiab])</p> <p>Tipo de estudio: RS: (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])) OR ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]))</p> | <p>MET/ RS: 1</p> <p>OBS: 1</p> <p>Estudio recomendado: 1</p> |

| | | |
|---|--|---|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2022 Versión: V.01 |

| | | |
|-----------------|---|--------|
| | Fecha de búsqueda 28/01/21 Total: 309 | |
| Cochrane | (([mh "Breast Neoplasms"] OR "Breast Neoplasms":ti,ab OR ((Breast:ti,ab OR Mammary:ti,ab) AND (Neoplas*:ti,ab OR Carcinoma:ti,ab OR Tumor*:ti,ab OR Cancer*:ti,ab OR Malignan*:ti,ab))) AND (myocet OR doxil OR caelyx OR doxorubicin OR Adriamycin) AND ([mh Mortality] OR [mh "Survival Rate"] OR [mh "Survival Analysis"] OR Mortality:ti,ab OR Death:ti,ab OR Deaths:ti,ab OR Survival:ti,ab OR "Drug-Related side effects and Adverse reactions":ti,ab OR "Response rate":ti,ab)) | OBS: 0 |

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 ANTECEDENTES

El cáncer de mama se constituye por el crecimiento y proliferación celular anormal que se origina en el tejido mamario, a nivel de los conductos o lobulillos, denominándose carcinoma ductal y lobulillar respectivamente¹.

El cáncer de mama afecta a una de cada 10 mujeres, con una edad promedio al diagnóstico de 62 años¹. En 2014, en Perú el cáncer de mama constituyó la segunda causa de muerte asociada a cáncer en mujeres. Se registra una tasa de mortalidad de 10.7 por 100 000 mujeres, representando el 18.3% de todas las neoplasias malignas en mujeres según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana².

Aunque sólo un 10% de las pacientes se presentan inicialmente con enfermedad metastásica (etapa IV), entre 30 y 80% de los pacientes con enfermedad loco-regional inicial (etapas I-III) recaerán a los 10 años del diagnóstico. La sobrevida global de pacientes con cáncer de mama es de 90% a 5 años; sin embargo, en el subgrupo con cáncer de mama metastásico, la sobrevida a 5 años es de sólo 20%, con una mediana

¹ DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Oct;24(10):1495-506.

² Registro de Cancer de Lima Metropolitana. Volumen 6. 2021. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/01/REGISTRO-DE-CANCER-DE-LIMA-METROPOLITANA-2013-2015.pdf>

| | | |
|---|--|----------------------|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

de 2 a 4 años³. En el Perú, el INEN⁴ registra más de 1400 casos nuevos de cáncer mama anualmente, siendo los registros en el Perú casos nuevos de 7000 al año, por lo que representa una gran carga de pacientes al año que ingresan a la institución.

En las últimas décadas, en el manejo de cáncer de mama metastásico se introdujeron nuevos agentes quimioterapéuticos; la innovación ha provocado una modesta mejoría en las tasas de supervivencia, y aunque el cáncer de mama metastásico es incurable, los objetivos del tratamiento son el alivio de los síntomas, extender la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

El conocimiento de los subtipos de cáncer (tipo luminal, tipo HER2+, o triple negativo) ha permitido un tratamiento más dirigido⁵. En estados avanzados del cáncer de mama se ofrece como tratamiento la terapia hormonal, quimioterapia, medicamentos de terapia dirigida, (trastuzumab, pertuzumab), inmunoterapia, entre otros.

La doxorubicina convencional es un agente antineoplásico de antraciclina utilizada para el cáncer de mama y el cáncer de ovario. La doxorubicina y otras antraciclinas inducen citotoxicidad a través de varios mecanismos, principalmente con intercalación entre los pares de bases de ADN⁶. Esto interfiere con la cadena de elongación mediante la inhibición de la ADN polimerasa y puede inhibir la síntesis de proteínas debido a los efectos en la ARN polimerasa. Adicionalmente a ello, producen cardiotoxicidad irreversible, de manera dependiente de la dosis y a través de la generación de radicales libres, el daño de ADN y la muerte celular de los miocardiocitos y las células progenitoras cardíacas. Doxorubicina liposomal se presenta como una opción menos cardiotóxica e igual de efectiva que la doxorubicina convencional.

El presente informe analizará la eficacia y seguridad de doxorubicina liposomal como tratamiento de cáncer de mama metastásico con progresión de dos o más líneas de tratamiento.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En la selección de los estudios se priorizaron los Sumarios, ETS, GPC y RS/MA los cuales se detallan a continuación:

a. SUMARIOS

- Uptodate⁷: Cáncer de mama:

³ Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, van de Wouw AJ, Peters FP, van Riel JM, Peters NA, de Boer M, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Oct;141(3):507-14. doi: 10.1007/s10549-013-2711-y

⁴ Casos nuevos de cáncer 2000-2017. INEN. https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/04/INEN-CASOS-NUEVOS-2000-2017_VF.pdf

⁵ Irigoyen MA, García FV, Iturriagagoitia AC, Beroiz BI, Martínez MS, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar.* 2011;34(2):219-33.

⁶ Gabizon AA, Patil Y, La-Beck NM. New insights and evolving role of pegylated liposomal doxorubicin in cancer therapy. *Drug Resist Updat.* 2016 Nov;29:90-106. doi: 10.1016/j.drug.2016.10.003. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27912846.

⁷ Mayer I et al. UpToDate® Systemic treatment for metastatic breast cancer: General principles. Fecha de

| | | |
|---|-----------------------------------|---------------|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

La doxorubicina puede causar daño al miocardio, incluida la insuficiencia ventricular izquierda aguda.

Recomiendan usar doxorubicina liposomal en pacientes con cáncer de mama metastásico (uso fuera de etiqueta) a dosis recomendadas IV de 50 mg/m² cada 4 semanas.

A diferencia de la doxorubicina convencional, la doxorubicina liposomal es administrada en menos dosis y menos tiempo.

b. Guía de Práctica Clínica

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cancer de mama⁸**

La guía NCCN indica para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativos las pautas son uso de antraciclinas, doxorubicina 60-75 mg/m² IV día ciclo, cada 21 días o doxorubicina liposomal 50 mg/m² IV día ciclo, cada 28 días.

La doxorubicina liposomal (50 mg/m² cada 4 semanas) tiene una eficacia similar a la doxorubicina (60 mg/m² cada 3 semanas), así como su eficacia en segunda línea para pacientes con cáncer de mama metastásico.

- **ESMO: Clinical Practice Guideline for diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer⁹**

La guía ESMO indica para pacientes con cáncer de mama metastásico ER positivo considerar antraciclinas, especialmente en quienes no han recibido anteriormente o con intervalo libre de antraciclinas (ILA) mayor igual a 12 meses.

Para pacientes triple negativo indica el uso de antraciclinas como una opción en casos de ausencia de exposición previa.

En pacientes con HER2 positivo, se prefiere anti-Her2, o lapatinib en combinaciones. No se hace mención ni recomendación del uso de antraciclinas.

actualización: Jan 2022. [Internet]. [En línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer.2. 2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

⁹ Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495.

| | | |
|---|--------------------------|--|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

- **Guía de Práctica clínica de Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer de Mama Metastásico- INEN¹⁰**

En esta guía institucional, se estandariza el manejo médico del tratamiento del cáncer de mama metastásico.

En general se indica el uso de antraciclinas pueden ser reusadas en CMM si fueron usadas en escenario adyuvante, siempre y cuando no se haya alcanzado la dosis acumulativa máxima y que no se tenga contraindicaciones cardiacas, especialmente si ha habido al menos un año de ILA. Se puede utilizar formulación liposomal (Doxorrubicina liposomal).

Para pacientes triples negativo se tiene como otras opciones incluyen antraciclinas formulación liposomal.

c. METAANÁLISIS/ REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se realizó una búsqueda sistemática encontrando 1 referencia que cumplieran con los criterios de inclusión.

| Nombre de la RS o MA | Resumen de la Revisión | Calidad de evidencia |
|--|--|--|
| Anthracycline rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis using individual data from four prospective trials (2010) | En esta RS evaluaron el uso de doxorubicina liposomal pegilada(DLP) en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratados con antraciclinas convencionales. Se incluyeron ensayos clínicos fase II y fase III. De 274 pacientes, el beneficio clínico de DLP fue del 37,2 % (IC del 95 %, 32,4-42,0), y se vio mayor en ILA>12 meses (40,7% frente a 29,2 % P = 0,078). | Certeza de evidencia: Baja (GRADE) No hubo heterogeneidad en los estudios incluidos, no inconsistencia y sospecha de sesgo de publicación. |

Con el fin de ampliar la evidencia, se buscó estudios clínicos, seleccionando un estudio que no responde directamente a la pregunta PICO de interés, sino que compara eficacia y seguridad de doxorubicina liposomal si se hubiera usado en primera línea, y se detalla a continuación:

| NOMBRE DEL ESTUDIO ORIGINAL | RESUMEN DEL ESTUDIO ORIGINAL | CALIDAD DE EVIDENCIA |
|---|--|--|
| Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a | Estudio fase III evaluó Doxorubicina liposomal | Calidad de evidencia: Moderada (GRADE) |

¹⁰ Instituto Nacional Enfermedades Nacionales. Guía de Práctica clínica de Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer de Mama Metastásico. Disponible: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2021/05/RJ-166-2021.pdf>

| | | |
|---|--|---|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2022 Versión: V.01 |

| | | |
|---|---|--|
| <p>phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line¹¹ (2004)</p> | <p>vs Doxorubicina en 509 pacientes con cáncer de mama metastásico como primera línea de tratamiento, 56% de las recibieron antraciclinas previamente. Se demostró una tasa de respuesta global ligeramente superior a favor de Doxorubicina pegilada (38 vs. 33 %), una similar SLP (mediana, 7,8 vs. 6,9 meses, HR 1.00) y SG (22 vs 21 meses, HR 0.94).</p> <p>La doxorubicina liposómica tiene una pauta posológica menos frecuente y menor riesgo de cardiotoxicidad (7% vs 26%) que la doxorubicina; menor tasa de náuseas (37% frente a 53%) y vómitos (19% frente a 31%), menos alopecia (20% vs 66%)</p> | |
|---|---|--|

No se cuenta con un informe que detalle la experiencia en INEN y el uso de este medicamento en la población de CMM.

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS:

Revisión sistemática.

La revisión sistemática¹² encontrada realizó una metodología de búsqueda adecuada. Realizaron búsquedas en Web of Science, PubMed, ClinicalTrial y Cochrane de estudios en inglés que compararan ambas pruebas, o al menos el uso de doxorubicina liposomal. Identificaron cuatro ensayos a partir de estas búsquedas para su inclusión (tabla 1; Keller et al., 2004; O'Brien et al, 2004; Al-Batran et al, 2006a , 2006b). La dosis de doxorubicina liposomal fue de 50 mg/m² cada 4 semanas. La RS incluye

¹¹ O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004 Mar;15(3):440-9.

¹² Al-Batran SE, Güntner M, Pauligk C, Scholz M, Chen R, Beiss B, Stopatschinskaja S, Lerbs W, Harbeck N, Jäger E. Anthracycline rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis using individual data from four prospective trials. *Br J Cancer.* 2010 Nov 9;103(10):1518-23

| | | |
|---|-----------------------------------|---------------|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

estudios de ensayos clínicos fase II y fase III.

De 274 pacientes, el beneficio clínico de DLP fue del 37,2 % (IC del 95 %, 32,4-42,0), y se vio mayor en ILA>12 meses (40,7% frente a 29,2 % P = 0,078). No hubo heterogeneidad en los estudios incluidos, no inconsistencia, pero hubo fuerte sesgo de publicación. Es por ello que la certeza de evidencia es baja.

Del estudio pivotal de Doxorubicina liposomal, estudio fase III con una calidad de evidencia moderada, concluimos que en pacientes con cáncer de mama metastásico como primera línea de tratamiento de doxorubicina liposomal tuvo una tasa de respuesta global ligeramente superior frente a la fórmula convencional (38 vs. 33 %), una similar SLP (mediana, 7,8 vs. 6,9 meses, HR 1.00) y SG (22 vs 21 meses, HR 0.94). Sin embargo, los efectos adversos se ven disminuidos, pues la doxorubicina liposómica tiene una pauta posológica menos frecuente y menor riesgo de cardiotoxicidad (7% vs 26%) que la doxorubicina; menor tasa de náuseas (37% frente a 53%) y vómitos (19% frente a 31%).

No se encontraron estudios observaciones de mayor calidad de evidencia, es por ello que la evidencia actual es la mejor disponible.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Doxorubicina tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para Caelyx 20mg/ml, disponible en diversas farmacias con diferentes registros sanitarios.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En la página web del INEN se encuentra la siguiente información:

Doxorubicina liposomal 2mg/mL inyectable 10ml la unidad cuesta S/ 357.20 por lo que un ciclo del uso de doxorubicina liposomal en CMM estaría costando S/ 1 786.00

| Medicamento | Presentación | Costo unitario | Cálculo por paciente | Costos por seis meses |
|----------------------------------|------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Doxorubicina convencional (INEN) | 50 mg Inyectable | S/ 121.52 | S/234.04 por ciclo | S/2 114.50 |
| Doxorubicina liposomal (INEN) | 2mg/ml frasco de 10 ml | S/ 357.20 | S/ 1 786.00 por ciclo | S/ 10 716.00 |

Un estudio de costo-efectividad en Rusia¹³, evaluó la rentabilidad de la doxorubicina

¹³ Krysanov, Tiapkina M. Pharmacoeconomic Analysis of Pegylated Liposomal Doxorubicin

| | | |
|---|--------------------------|--|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | | Código: UFETS-ENEN.RR N° 003-2022 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

liposomal en comparación con la doxorubicina convencional en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Construyeron un modelo de Markov para estimar la efectividad: supervivencia general, eventos cardíacos fatales y no fatales, para dos brazos de tratamiento. Usaron evidencia de ensayos clínicos y opinión de expertos, con un marco temporal de 6 años. El análisis de rentabilidad determinó que la doxorubicina liposomal es una opción de tratamiento rentable para pacientes con CMM con alto riesgo de eventos cardíacos.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

| INTERVENCIÓN | INDICACIONES APROBADAS | | |
|---|--|---|--|
| | FDA | EMA | DIGEMID-MINSA |
| Doxorrubicina liposomal (Caelyx y Doxopeg) | Aprobado para tratamiento de cáncer metastásico y otras neoplasias | Aprobado (2013) para cáncer de mama y otros tumores sólidos, en mujeres que se consideraría uso de antraciclinas. | Tiene registro sanitario por diversas farmacéuticas con vigencia hasta el 31/01/2023 |

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)¹⁴ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de la evidencia encontrada es baja. La evidencia analizada ha consistido en revisión sistemática con meta análisis, los cuales encabezan la pirámide de calidad de evidencia, así como estudios observacionales, GPC y ETS de agencias reconocidas. La revisión sistemática encontró que el uso de cladribina en LCV tiene buena respuesta completa y parcial en los pacientes, sin embargo, se debe valorar también los eventos adversos. Esta revisión tuvo sesgo de selección, alta heterogeneidad, sesgo de publicación por lo que obtuvo muy bajo nivel de evidencia.

Los estudios observacionales encontrados tuvieron muy bajo nivel de evidencia, pues se realizaron evaluación del mundo real en un solo sitio por lo que el tamaño de muestra de los estudios es pequeño, además de alta heterogeneidad en dosis y características de los pacientes.

Versus Doxorubicin In Patients with Metastatic Breast Cancer at High Risk of Cardiac Events. Value in Health. 2016. Abstract only. 19(7)

¹⁴ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. International Journal of Technology Assessment in HealthCare, 35(1), 69-74.

| | | |
|---|--------------------------|--|
| Revisión Rápida N° 003-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE DOS O MÁS LINEAS DE TRATAMIENTO | | Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2022 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

Una evaluación económica en la región no se tiene, sin embargo, en Reino Unido se realizó una, en la cual, las estimaciones de costo de los análogos de purina son muy parecidos, y ambos logran tener similar AVAC en la población tratada. En el marco temporal y de probabilidades incluyen recaídas y progresión, sin embargo, se basan en evidencia local de Reino Unido.

La magnitud del beneficio al momento es incierta, debido a una falta de comparador. Se tiene una ligera experiencia en el INEN, donde los tres pacientes con LCV que recibieron cladribina han logrado una respuesta parcial al momento.

Se tiene aceptación por parte de los médicos tratantes para continuar el uso de cladribina en LCV. Se cuenta con el personal profesional en salud capacitado, y con los insumos para administrarla.

Luego de la discusión, el panel concluye que doxorubicina liposomal es una opción como tratamiento de CMM y se puede usar en dos escenarios: en pacientes que progresaron a dos o más líneas sin exposición previa, y en pacientes con progresión a dos o más líneas mayores a 12 meses de exposición a antraciclinas.

XI. CONCLUSIONES

1. El cáncer de mama metastásico tiene bajo nivel de sobrevida, y es una enfermedad heterogénea en el tratamiento.
2. Doxorubicina aparece como un tratamiento convencional muy usado, pero con alta cardiotoxicidad que puede limitar el tratamiento. Doxorubicina liposomal se muestra como una alternativa para reducir la cardiotoxicidad.
3. Se hizo una búsqueda de evidencia para evaluar el uso de doxorubicina liposomal posterior a dos líneas de tratamiento en cáncer de mama metastásico.
4. Doxorubicina liposomal fue evaluada en estudios de pacientes que habían recibido antraciclinas previamente y habían progresado, encontrando que la SLP y SG fue similar al uso de doxorubicina convencional, sin embargo, menos eventos cardiotóxicos. En un estudio, de 274 pacientes, el beneficio clínico de doxorubicina liposomal fue del 37,2 % (IC del 95 %, 32,4-42,0). El beneficio clínico se vio mayor en ILA>12 meses (40,7% frente a 29,2 % P = 0,078).
5. Se encontró un resumen de un estudio económico, comparando doxorubicina liposomal con la convencional encontrando que, doxorubicina liposomal puede llevar a un ahorro de costos, en un marco temporal de 6 años.
6. Finalmente, luego del análisis y discusión por parte del panel, se decidió por mayoría la aprobación de la tecnología sanitaria doxorubicina liposomal en los siguientes escenarios: en pacientes que progresaron a dos o más líneas sin exposición previa, y en pacientes con progresión a dos o más líneas mayores a 12 meses de exposición a antraciclinas.