



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)

**Dexrazoxano (polvo liofilizado) como
cardioprotector en pacientes pediátricos
tratados con doxorubicina**

Reporte No. 5

Diciembre 2020

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Cantor-Cruz Francy. Psicóloga. Candidata a Magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Revisores

Velandia María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud

y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el Min Salud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

Citación

Cantor-Cruz Francy. Estudio técnico de Dexrazoxano de 500mg/1U como cardioprotector en pacientes pediátricos tratados con doxorubicina. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Dexrazoxano como cardioprotector en pacientes pediátricos tratados con doxorubicina

1. Descripción del medicamento

Principio activo del medicamento: dexrazoxano

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Concentración: 500mg

Vía de administración: intravenosa(IV)

Indicación INVIMA: cardioprotección en pacientes tratados con doxorubicina y epirubicina

Uso UNIRS: cardioprotección en pacientes pediátricos tratados con doxorubicina

2. Pregunta de investigación

¿Es dexrazoxano efectivo y seguro como cardioprotector para pacientes pediátricos tratados con doxorubicina?

| | |
|-----------------------|---|
| Población | Pacientes pediátricos tratados con doxorubicina |
| Intervenciones | Dexrazoxano |
| Comparador | Cuidado estándar |
| Desenlaces | Efectividad/Eficacia Seguridad :Eventos adversos |

3. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada y exhaustiva en bases de datos electrónicas (MEDLINE (vía ovid), EMBASE (vía ovid), LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), en literatura gris (opengrey) y la estrategia de bola de nieve. Utilizando como términos clave “Cardioprotective”, “dexrazoxane”, pediatric” y “doxorubicin; la búsqueda se limitó a los últimos 5 años y a revisiones sistemáticas con metaanálisis y los resultados se restringieron a los idiomas: inglés y español.

En los registros identificados, se eliminaron los duplicados y las publicaciones restantes

fueron tamizadas por título y resumen por un investigador; la selección de los estudios se realizó de acuerdo a los criterios de elegibilidad predefinidos, aquellos seleccionados se revisaron en texto completo. La calidad metodológica no fue evaluada. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

Como resultado de la búsqueda exhaustiva, en este resumen de evidencia se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis realizada en 2015 (1), que incluyó 5 ensayos clínicos controlados (ECA) involucrando un total de 1.254 pacientes y 12 ensayos no aleatorizados involucrando a 3.385 pacientes con cáncer pediátrico tratado con quimioterapia y antraciclinas. La intervención fue dexrazoxano comparada con grupo control sin cardioprotección, y en todos los ECA la doxorubicina fue utilizada como antraciclina. Los desenlaces clínicos evaluados fueron: cardiotoxicidad clínica definida como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, uso de medicación para tratar la ICC, trasplante de corazón o causa de muerte cardíaca; y cardiotoxicidad subclínica definida como cambios asintomáticos en las medidas ecocardiográficas más allá de los umbrales especificados.

Los resultados del metaanálisis mostraron que para la *cardiotoxicidad clínica* no hubo un efecto estadísticamente significativo del dexrazoxano entre los ECA pediátricos, ($p = 0,88$), aunque los ECA tuvieron una tasa de eventos de control muy baja, con solo tres eventos cardiotóxicos clínicos informados entre los 1254 pacientes. Entre los estudios no aleatorizados, el dexrazoxano se asoció con una reducción estadística de la cardiotoxicidad clínica ($RR = 0,29$, $p = 0,001$, $NNT = 13$).

Para *cardiotoxicidad subclínica* entre los ECA, el uso de dexrazoxano se asoció con una reducción estadística de la cardiotoxicidad clínica o subclínica ($RR = 0,29$, $p = 0,003$, $NNT = 41$) y en los estudios no aleatorizados ($RR = 0,43$, $p < 0,001$, $NNT = 7$).

Para las *medidas ecocardiográficas* los dos ECA que los informaron, el uso de dexrazoxano se asoció con una puntuación Z de la fracción de acortamiento estadísticamente significativamente más alta ($DM = 0,61$, $p = 0,002$) y puntuación Z LVTDR ($DM = 0,66$, $p < 0,001$). Entre los estudios no aleatorizados, el uso de dexrazoxano se asoció con una fracción de eyección estadísticamente más alta ($DM = 2,92$, $p < 0,001$) y una fracción de acortamiento ($DM = 3,51$, $p < 0,001$).

Otros desenlaces reportados fueron: *segundas neoplasias malignas* (SNM) las cuales, entre los cinco ECA reportaron 17 SMN en 635 pacientes (2,7%) en el brazo de dexrazoxano y siete SMN en 619 pacientes (1,1%) en el brazo de control ($RR = 2,37$, $p = 0,06$); y *Supervivencia sin eventos* en la que no hubo diferencias estadísticas entre los cinco ECA pediátricos, en la SSC asociada con el uso de dexrazoxano ($HR = 0,99$, $p = 0,91$). Los estudios no aleatorizados, pediátricos no informaron sobre la supervivencia.

6. Agencias sanitarias

FDA

En consulta realizada el 03 de diciembre de 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration, el dexrazoxano tiene uso designado (no aprobado) de medicamento huérfano para su uso en prevención de la miocardiopatía para niños y adolescentes de 0 a 16 años tratados con antraciclinas, desde el 19 de agosto de 2014(2). En revisión en la plataforma UpToDate(Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information no se reconoce el medicamento dexrazoxano como uso “off label” cardioprotección en pacientes pediátricos(solo se reconoce su uso en adultos para uso diferente a cáncer de mama) (3).

EMA

El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 03 de diciembre de 2020. A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de dexrazoxano como cardioprotector en pacientes pediátricos.

5. Conclusiones

En conclusión, en cuanto a la efectividad los hallazgos muestran que el tratamiento con dexrazoxano se asoció con una reducción de la cardiotoxicidad clínica en los ensayos no aleatorizados, aunque esta asociación no se encontró entre los ECA, sin embargo, se debe tener en cuenta que ellos tuvieron una tasa de eventos de control muy baja, con solo tres eventos cardiotóxicos clínicos informados entre los 1254 pacientes. En cuanto a la cardiotoxicidad subclínica, si se asoció con una reducción estadística tanto en los ECA como en los estudios no aleatorizados.

En cuanto a la seguridad, los hallazgos muestran que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con dexrazoxano y la aparición de segundas neoplasias malignas; en cuanto a supervivencia sin eventos (SSC) no se encontraron diferencias estadísticas significativas en los ECA. Los estudios no aleatorizados, no informaron sobre la supervivencia.

Puntos clave de la evidencia: El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un clic o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

Acerca de este resumen de evidencia

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

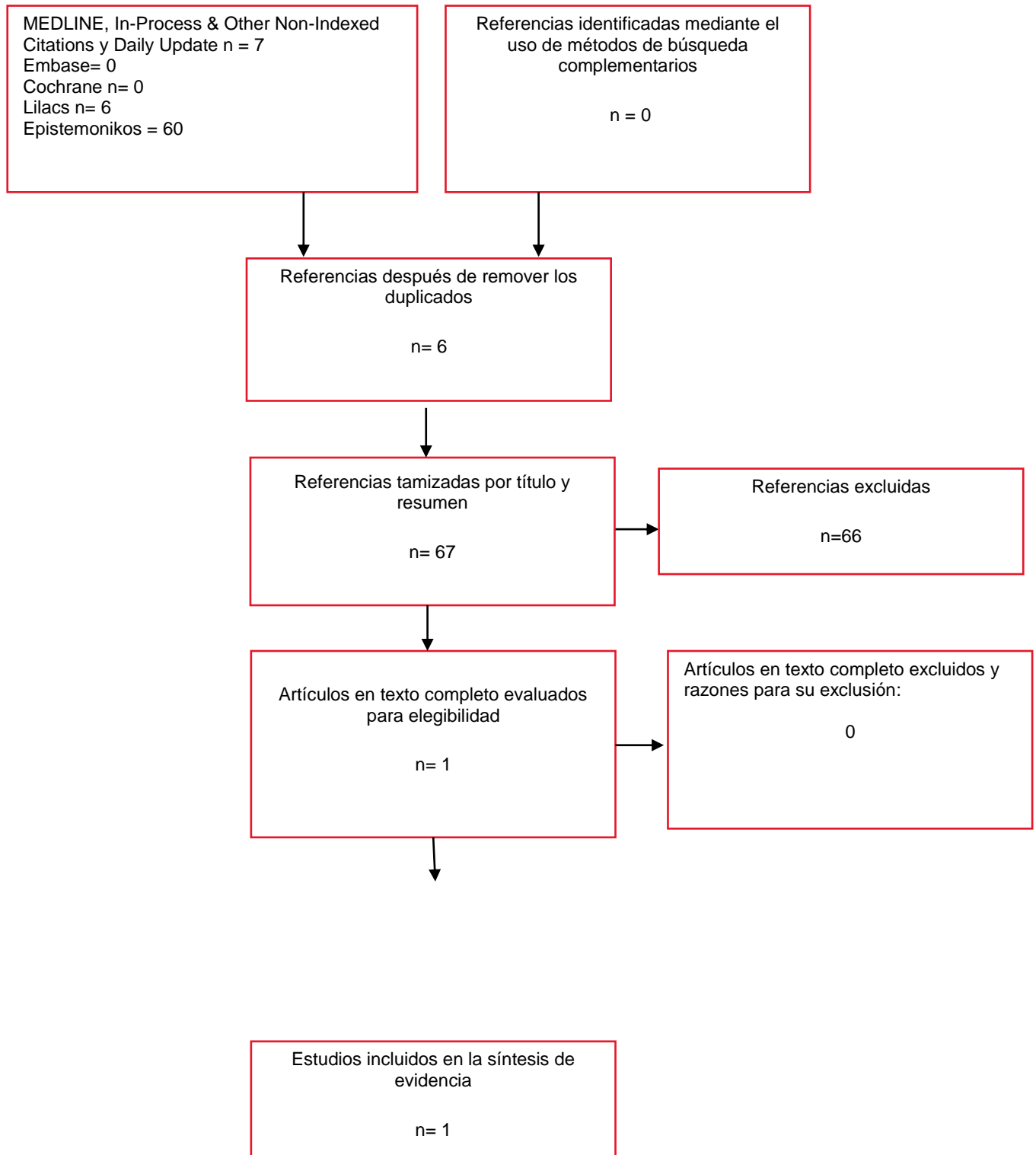
Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo, este resumen no es una guía de práctica clínica.

6. Referencias

1. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, Gupta A, Mertens L, Nathan PC. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated With dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: A systematic review and meta-Analysis [Internet]. Vol. 108, Journal of the National Cancer Institute. Oxford University Press; 2016 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598513/>
2. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
3. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>

7. Anexos

Anexo 1. Diagrama PRISMA





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)