

# DEXRAZOXÀ

## Prevenió cardiotoxicitat per doxorubicina o epirrubicina en malalts amb càncer metastàtic i/o avançat

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 31/01/2008

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

**Nom genèric:** Dexrazoxà

**Nom comercial:** Cardioxane®

**Laboratori:** Novartis

**Grup terapèutic:** Agents detoxificants per tractaments antineoplàstics; Codi ATC: V03AF02

**Via d'administració:** IV

**Tipus de dispensació:** H (Hospitalari)

**Via de registre:** No centralitzada

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Cardioxane® 500 mg pols per perfusió	1 vial	654125	97,76€

Tant a Europa com a EUA es troba disponible un altre presentació de dexrazoxà: Totect® a EUA (6/9/2007) i Savene® a Europa (28/7/2006)

**Nom comercial:** Savene®

**Laboratori:** TopoTarget

**Grup terapèutic:** Agents detoxificants per tractaments antineoplàstics; Codi ATC: V03AF02

**Via d'administració:** IV

**Tipus de dispensació:** H (Hospitalari)

**Via de registre:** Centralitzada

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi	Cost per unitat (PVP+ IVA)
Savene® 500 mg pols per perfusió	1 vial	EU/1/06/350/001	9.750€

### 3.- AREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 3.1 Mecanisme d'acció.

El dexrazoxà és un anàleg de l'EDTA i estan descrites dos propietats farmacodinàmiques: el seu efecte antineoplàstic i el seu ús en la prevenió de la cardiotoxicitat per antraciclins:

- Efecte antineoplàstic: inhibició de la topoisomerasa II. El dexrazoxà té efectes mutagènics, si bé no s'ha estudiat el seu potencial cancerígen.
- Prevenió cardiotoxicitat per antraciclins: per quelació del ferro, redueix l'estrés oxidatiu dels radicals lliures dependents del ferro que s'associa a la cardiotoxicitat produïda per les antraciclins. El dexrazoxà no protegeix de la toxicitat no cardíaca de les antraciclins.

### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades.

- **AEMyPS i EMEA:**

Prevenió de cardiotoxicitat crònica acumulativa originada per l'ús de doxorubicina o epirubicina en malalts amb càncer metastàtic i/o avançat després d'un tractament previ amb antraciclina.

- **FDA: (2001)**

Reducció de la incidència i gravetat de cardiomiopatia associada a doxorubicina en dones amb **càncer de mama metastàtic** que han rebut dosis acumulada de doxorubicina >300mg/m<sup>2</sup> i que continuarà rebent tractament amb doxorubicina per manteniment del control tumoral. No es recomana la seva utilització en teràpies inicials.

Tant a Europa com a EUA es troba disponible un altre presentació de dexrazoxà: Totect® a EUA (6/9/2007) i Savene® a Europa (28/67/2006) (.).

- Tractament de l'extravasació per antraciclina

### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Les dades indicades són en la indicació de protecció de cardiotoxicitat:

Posologia:

Dosis igual a 10 vegades l'equivalent de doxorubicina, en perfusió curta de 15 min aproximadament 30 minuts abans de l'administració de l'antraciclina. Es dir, es recomana una dosis de 500mg/m<sup>2</sup> quan s'utilitza dosis de doxorubicina de 50mg/m<sup>2</sup> (4)

Es important indicar que el risc de mielosupressió s'incrementa s dosis >1000mg/m<sup>2</sup>. En la fitxa tècnica espanyola consta relació dosis DZR: doxorubicina 20:1 (1), però a la FDA consta relació 10:1, ja que en els assaigs clínics pivotals a la dosis de 20:1 es va observar in increment de la mortalitat (6).

Modificació de dosi:

Insuficiència renal (ClCr<40ml/min): reducció de la dosis al 50%

Insuficiència hepàtica: s'ha de mantenir la proporcionalitat de la dosis amb la d'antraciclina (es dir si es redueix la dosis de antraciclina, la dosis de dexrazoxà s'ha de reduir conseqüentment [1].

Recomanacions d'administració:

Reconstitució: disoldre en 25ml d'api.

Dilució: es preferible utilitzar solucions de pH més alt (Ringer o Lactat sòdic 0,16M) i el volum ha de ser proporcional al n° de vials utilitzats, amb un mínim de 25 ml de diluent per cada 25 ml de dexrazoxà reconstituït i un màxim de 100ml de diluent per cada 25 ml de dexrazoxà reconstituït. Es recomana administrar el fàrmac immediatament després de la seva reconstitució i dilució. L'estabilitat diluït és de 4 hores a 4-8°C [1].

### 3.4 Farmacocinètica.

La farmacocinètica de dexrazoxà (DZR) ha estat estudiada en malalts amb càncer amb funció renal i hepàtica normal. Aquesta farmacocinètica es pot ser adequadament descrita per un model bi-compartimental, és dosis-independent i mostra una relació lineal dosis-exposició.

**Distribució:**  $V_d$  25L/m<sup>2</sup>, el que indica una ampla distribució en el líquid corporal.

**Eliminació:** Majoritàriament per via renal. 42% de la dosis es excretada per orina sense metabolitzar.

**Interaccions:** No s'ha descrit interacció amb doxorubicina, i amb altres fàrmacs les dades són limitades. S'han descrit riscos de neoplàsies secundàries en la combinació amb altres fàrmacs que actuen en la topoisomerasa II (Veure secció 5).

### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital/mercat

Es compara amb les alternatives en la prevenció de cardiotoxicitat per antraciclina:

Característiques comparades amb altres alternatives terapèutiques			
Medicament	Doxo-lip (Myocet®)	Doxo lip_PEG (Caelyx®)	DZR
Presentació	Vial 50mg	Vial 20mg	Vial 500mg
Posologia	60-75mg/m <sup>2</sup>	50mg/m <sup>2</sup>	Ratio 10:1 amb doxorubicina, es dir habitualment 500-600mg/m <sup>2</sup>
Característiques	Liposomal Aprovació CFT en la indicació de c. mama metastàtic (CMM) en malalts amb risc cardíac (veure acta 2_03) 3 Assaigs clínics fase III en aquesta indicació	Liposomal Pegilada Aprovació CFT en c. ovari resistent a CDDP 1 Assaig clínic en prevenció cardiotoxicitat en CMM	
	Les formes liposomals presenten un perfil de seguretat, principalment toxicitat cardiològica, millor que la doxorubicina convencional		

## 4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

### 4.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

#### Tractament estàndard

Les antraciclina es troben entre els agents quimioteràpics més eficaç i són pedra fonamental en el tractament de moltes patologies. Però una de les limitacions de la seva utilització és la , cardiotoxicitat dosis-dependent.

Un diferent enfoc per reduir el dany cardíac induït per antraciclina és l'ús d'agents cardioprotectors, dels quals el dexrazoxano (cardioxina, ICRF-187, zinecard, ADR-529) és un dels fàrmacs estudiats. La opció que actualment també està sent estudiada, principalment en malalts que ja han arribat a dosis acumulades d'antraciclina, són les formes liposomals, Myocet i Caelyx.

Un anàlisi important a realitzar en qualsevol intervenció cardioprotectora durant el tractament amb antraciclina, és si el fàrmac cardioprotector podria reduir selectivament el dany cardíac sense reduir l'eficàcia antitumoral i sense efectes negatius sobre les toxicitats diferents del dany cardíac, como alopecía, nàusees, vòmits, estomatitis, diarrea, fatiga, anèmia, leucopènia i trombocitopènia.

### Assaigs avaluats

- L'aprovació de la indicació per la FDA es basa en 2 assaigs clínics pivotals: Fase III randomitzats, controlats amb placebo, en que els malats reben doxorubicina per càncer de mama metastàtic (088001 i 088006). (6). Posteriorment es va fer una modificació per que les malaltes que havien rebut una dosis acumulada de doxorubicina de 300mg/m<sup>2</sup> i seguien amb quimioteràpia es randomitzessin a rebre o no DZR (7).
- Amb data 21/1/2008 es va realitzar una cerca bibliogràfica mitjançant les bases de dades de la ASCO i PubMed d'altres estudis fase III publicats. Els assaigs amb una n>30 són:

	Antraciclina	Patologia	Adults/pediatria	Tractament previ amb antraciclina
Speyer 1992 (8)	D	CMM	Si/No	No
Swain 1997 (6)	D	CMM	Si/No	No
Swain 1997 (7)	D	CMM	Si/No	Si
Venturini 1996 (9)	E	CMM	Si/No	Un grup si
Wexler 1996 (10)	D	Sarcomes pediàtrics	No/Si	No
Lopez 1998 (11)	E	CMM/Sarcomes	Si/Si	No
Marty 2006 (12)	D i E	CMM	Si/No	Si
Lipshultz 2004 (13)	D	LLA	No/Si	No
Moghrabi 2007 (14)				
Tebbi 2007 (15)	D	Malaltia Hodgkin	Si/Si	No

D: doxorubicina, E: epirubicina; CMM: càncer mama metastàtic

- Addicionalment es disposa de la revisió Cochrane "Intervenciones cardioprotectoras para pacientes con càncer que reciben antraciclina".(16) que inclou 6 assaigs clínics amb un total de 1013 pacients inclosos però dels 6 estudis, dos inclouen nens i adults (Lopez 1998, Wexler 1996).

#### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics pivotals FDA.

Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(4):1318-32. (6)

**Disseny:** estudi fase III, multicèntric, randomitzat, doble cec, controlat amb placebo.

**Núm de pacients:** 534

**Tractament grup actiu i tractament grup control:** el grup actiu rebé DZR (ratio amb dosis de doxorubicina 10:1) <sup>1</sup> respecte el tractament amb placebo del grup control, cada 3 setmanes des del primer cicle de la quimioteràpia.

**Criteris d'inclusió:** pacients adults amb càncer de mama avançat (IIIB i IV) que reben quimioteràpia FAC (doxorubicina 50mg/m<sup>2</sup>, fluorouracil i ciclofosfamida) i és la primera vegada que reben antraciclina. Al finalitzar el reclutament, s'introdueix una modificació al protocol segons la qual, als pacients randomitzats a placebo se'ls ofereix la possibilitat de rebre DZR quan arriben a dosis acumulada de doxorubicina de 300mg/m<sup>2</sup>.

**Tipus d'anàlisi:** anàlisi per intenció de tractar (ITT)

**Variable principal:** Event cardíac definit com modificació LVEF per MUGA i/o ICC clínica

**Variables secundàries:** taxa resposta tumoral, temps a la progressió, supervivència global, seguretat

<b>Resultats</b>					
<i>Variable avaluada</i>	<b>DZR (n=236)</b>	<b>Placebo (n=285)</b>	<i>Diferències</i>		
			<i>HR</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
<b>Resultat principal</b> <i>Event cardíac</i> <i>Estudi 088001</i> <i>Estudi 088006</i>	15% 14%	31% NNT=6,25 31% NNT = 5,9	2,63 2,00	1,61-4,27 1,01-3,96	<0,001 0,038
<b>Resultats secundaris</b> <i>Supervivència</i> <i>Temps progressió</i>	nd nd				
<i>Taxa de resposta<sup>2</sup></i> <i>Estudi 088001</i> <i>Estudi 088006</i> <i>Global</i>	46,8% 53,7%	60,5% 49,3%			0,019 0,63

nd no diferències

<sup>1</sup>En l'estudi 088001 es va començar la dosi de DZR a 1000mg/m<sup>2</sup> (ratio 20:1), però després de 9 mesos d'estudi es va observar un increment de mortalitat en la branca DZR i es va disminuir la dosi a 500mg/m<sup>2</sup> (ratio 10:1).

En l'anàlisi de les dades de les dones segons la modificació al protocol segons la qual, als pacients randomitzats a placebo se'ls ofereix la possibilitat de rebre DZR quan arriben a dosis acumulada de doxorubicina de 300mg/m<sup>2</sup> (DZR n=99) o placebo (n=102) de forma oberta (7):

- Events cardíacs: 25% branca DZR vs 60% branca placebo
- Supervivència: 882 dies branca DZR vs 460 branca placebo

#### **4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats – Assaig pivotal**

##### ➤ Validesa externa de l'assaig pivotal

S'ha d'indicar que els assaigs pivotals s'ha realitzat incloent pacients adults amb càncer de mama avançat (IIIB i IV) que reben quimioteràpia FAC (doxorubicina 50mg/m<sup>2</sup>, fluorouracil i ciclofosfamida) i és la primera vegada que reben antraciclina. La extrapolació dels resultats a altres situacions clíniques, ja sigui patologies de base o ja sigui situació de ser naïf o no a antraciclina, no es pot realitzar.

Si en centrem en la indicació en dones quan arriben a dosis acumulada de doxorubicina de 300mg/m<sup>2</sup> té, a part de que és obert, de que el comparador ja no seria doxorubicina sense cardioprotecció, sinó una forma liposomal o un altre alternativa terapèutica.

##### ➤ Validesa interna de l'assaig pivotal

La situació clínica que interessa més en la pràctica diària és la del malalt que ja ha arribat a la dosi acumulada màxima. L'anàlisi de les dades en el subestudi en dones quan arriben a dosis acumulada de doxorubicina de 300mg/m<sup>2</sup> té la limitació de que és obert.

El càlcul de mostre és sobre l'objectiu principal i no sobre la taxa de resposta, ítem d'alt interès amb un context de dubte en aquest resultat. S'observen dades contraposades en els dos estudis.

També s'ha de considerar que són estudis antics, amb els dèficits metodològics propis d'aquest fet, i també de les dades dels propis informes d'avaluació.

##### ➤ Rellevància clínica dels resultats

Com ja s'ha indicat, el que més ens interessaria en la pràctica diària és la disposar d'un mètode de prevenció de la cardiotoxicitat per antraciclina, ja que són fàrmacs fonamentals en el tractament de molts tumors. Però les dades d'aquests assaigs clínics ens indiquen que DZR podria disminuir aquesta cardiotoxicitat, però a canvi de una possible disminució de la taxa de resposta.

### 4.3. Resultats dels assaigs clínic relacionats amb la sol.licitud

**Tebbi CK, London WB, Friedman D et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007; 25: 493-500.**

**Disseny:** estudi fase III, multicèntric, randomitzat, controlat amb placebo.

**Núm de pacients:** 478

**Tractament grup actiu i tractament grup control:** el grup actiu rebé DZR 300mg/m<sup>2</sup> i placebo del grup control, el dia que s'administrava doxorubicina

**Criteris d'inclusió:** pacients adults amb Malaltia Hodgkin estadiatge I, II o III 1A sense bulky que reben quimioteràpia ABVD o ABVD-PC (dosis doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup> dies 1 i 14 cada 4 setmanes o 30mg/m<sup>2</sup> dies 1 i 2 cada 3 setmanes)

**Tipus d'anàlisi:** anàlisi per intenció de tractar (ITT)

**Variable principal:** incidència neoplàsies secundàries (anàlisi interí per troballa inesperada) utilitzant SIR (Ratio d'incidència estandarditzada) que analitza les observades vs les esperades segons índex segons sexe, edat i raça del Programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del INC (Bethesda, USA).

#### Resultats

Variable avaluada	DZR (n=239) IC 95%	Placebo (n=239) IC 95%	p
Ratio d'incidència estandarditzada	613,6 (225,2-1.335,6)	202,37 (24,5-731,0)	0,0990
Incidència acumulada LMA/SMD	2,55%±1%	0,85%±0,6%	0,160

### 5.3 Evaluació de fonts secundàries.

#### 5.3.1. Revisió Cochrane

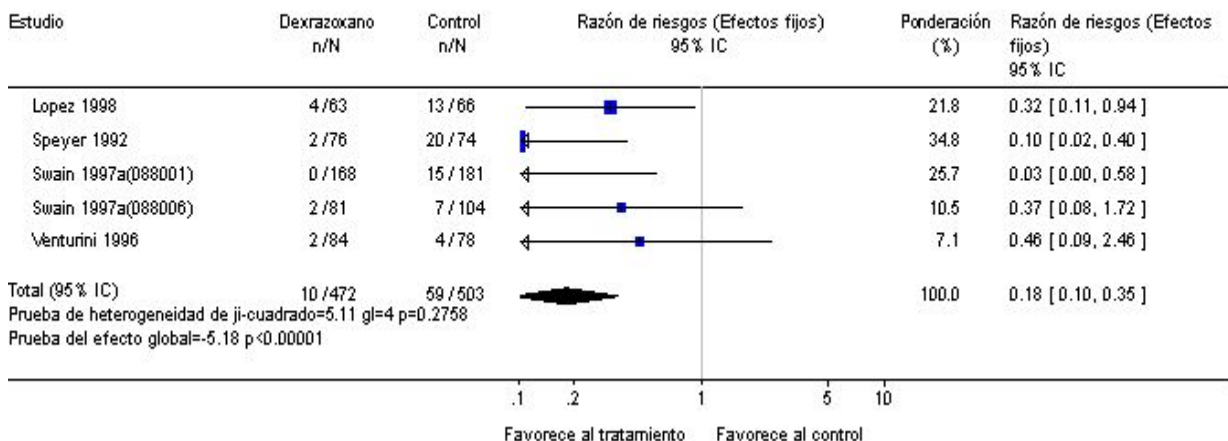
Es disposa de la revisió Cochrane "Intervenciones cardioprotectoras para pacientes con càncer que reciben antraciclina" (16) que inclou 6 assaigs clínics amb un total de 1013 pacients inclosos però dels 6 estudis, dos inclouïen nens i adults (Lopez 1998, Wexler 1996).

- 492 pacients es van assignar randomitzadament a DZR i 521 pacients al grup de control. No tots els articles van permetre l'extracció de dades per totes les variables principals d'avaluació. .
- Resultats:
  - **Insuficiència cardíaca clínica:** El metanàlisi mostra un benefici a favor de l'ús de DZR (RR = 0,18; IC del 95%: 0,10 a 0,35; P < 0,00001). No es va detectar heterogeneïtat (I<sup>2</sup> = 21,8%, j<sup>2</sup> = 5,11, gl = 4, P = 0,28). Es va excloure l'estudi de Wexler 1996 ja que no va ser possible separar els casos de insuficiència cardíaca clínica i subclínica.

Revisión: Intervenciones cardioprotectoras para pacientes con càncer que reciben antraciclina

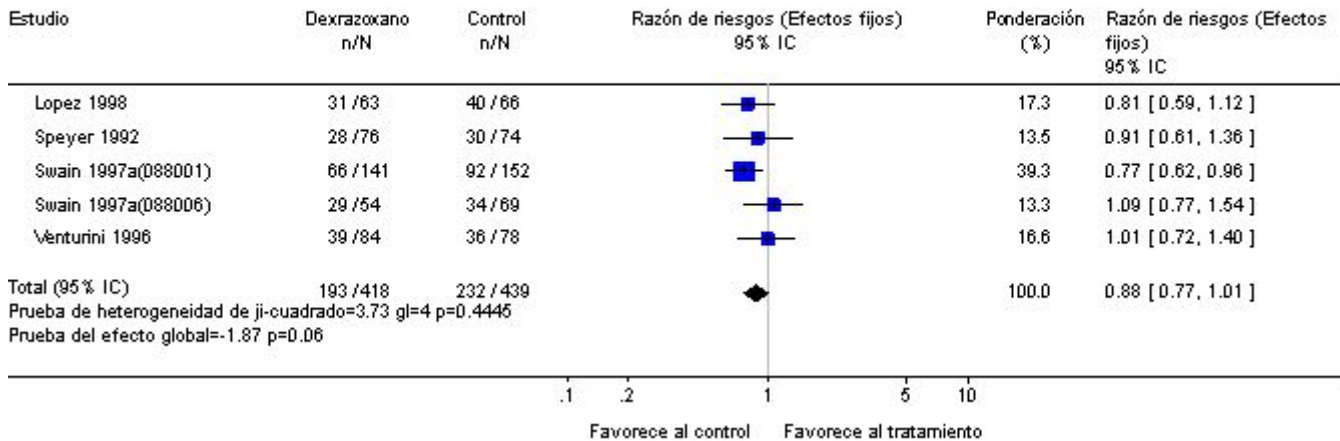
Comparación: 01 Dexrazoxano versus ningún dexrazoxano/placebo

Resultado: 01 Insuficiencia cardíaca clínica



- Taxa de resposta: Es van poder extraure dades de 5 assaigs clínics (Lopez 1998, Speyer 1992, Swain 1997a(088001), Swain 1997a(088006), Venturini 1996). Aquesos assaigs utilitzen criteris comparables d'avaluació de resposta tumoral. El metanàlisis mostra una taxa de resposta inferior en el grup de DZR comparat amb el grup de control, amb la significació en el límit (RR = 0,88; IC del 95%: 0,77 a 1,01; P = 0,06).

Revisió: Intervencions cardioprotectoras para pacientes con cáncer que reciben antraciclinas  
 Comparación: D1 Dexrazoxano versus ningún dexrazoxano/placebo  
 Resultado: D3 Tasa de respuesta



### 5.3.2. Guies Clíniques ASCO

En la revisió del 2002 de les Guies Clíniques de la ASCO sobre l'ús de protectors de toxicitats de quimioteràpia i radioteràpia, hi ha un espai específic dedicat a DZR (17):

- Càncer de mama:

#### "1. Initial Use in Patients With Metastatic Breast Cancer

*1999 and 2002 Recommendation:* It is recommended that dexrazoxane not routinely be used for patients with metastatic breast cancer receiving initial doxorubicin-based chemotherapy.

#### 2. Delayed Use in Patients With Metastatic Breast Cancer Who Have Received More Than 300 mg/m<sup>2</sup> of Doxorubicin

*2002 and 1999 Recommendation:* It is suggested that the use of dexrazoxane be considered for patients with metastatic breast cancer who have received more than 300 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin in the metastatic setting and who may benefit from continued doxorubicin-containing therapy.

#### 3. Use in Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

*2002 and 1999 Recommendation:* The use of dexrazoxane in the adjuvant setting is not suggested outside of a clinical trial".

- Altres tumors

#### "1. Use in Adult Patients With Other Malignancies

*2002 and 1999 Recommendation:* The use of dexrazoxane can be considered in adult patients who have received more than 300 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin-based therapy. Caution should be exercised in the use of dexrazoxane in settings in which doxorubicin-based therapy has been shown to improve survival."

## 5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

### 5.1. Seguretat. Assajos clínics comparatius.

Les dades dels dos assajos clínics fase III pivotals en l'anàlisi de seguretat es mostren en la següent taula (incidència >10%):

Resultats de seguretat				
Variable de seguretat avaluada en l'estudi <sup>1</sup> (%)	FAC + DZR (n=413)	FAC + Placebo (n=458)	RAR: Diferència Risc Absolut	NNH o NND
Alopècia	94	97	-3	33
Nàusees	77	84	-7	14
Vòmits	59	72	-13	7
Fatiga	61	58	3	33
Anorèxia	42	47	-5	20
Estomatitis	34	41	-7	14
Febre	34	29	5	20
Infecció	23	18	5	20
Diarrees	21	24	-3	33
Neurotoxicitat	17	13	4	25

EAs: efectes adversos; NNH o NND: nombre necessari de pacients a tractar perquè un d'ells desenvolupi un EA.  
S'indica en vermell i gris els EA en que DZR es desfavorable i en blau el que és favorable.

### 5.1. Precaucions.

(veure secció 4.3.)

- Dexrazoxà pot afegir mielotoxicitat al agent quimioteràpic amb els que s'utilitza.
- Existeix evidència que l'utilització de dexrazoxà concomitantment amb quimioteràpia d'inici tipus FAC (5-fluorouracil, doxorubicina i ciclofosfamida) interfereix amb l'eficàcia antitumoral, i no es recomana. En assaigs clínics amb dones amb càncer de mama amb una n gran, en el braç que van rebre dexrazoxà es va observar una resposta menor que en el braç sense dexrazoxà (47% vs 61%, P=0,019) (6).
- S'han comunicat tumors secundaris, principalment LMA, en malalts tractats amb razoxà oral. Razoxà és una barreja racèmica, en que el dexrazoxà és el enantiomer S(+). En aquestos malalts, la dosis acumulada de razoxà estava entre un rang de 26 a 480g i la durada del tractament entre 42 i 319 setmanes.
- No s'ha avaluat l'eficàcia ni la seguretat en malalts amb insuficiència hepàtica o renal ni en gent gran.

## 6. ÀREA ECONÒMICA

### 6.1. Cost tractament. Cost incremental.

Característiques comparades amb altres medicaments similars			
Fàrmacs	Doxo-lip (Myocet®)	Doxo lip_PEG (Caelyx®)	DZR
Posologia	60-75mg/m <sup>2</sup> cada 3 setmanes	50mg/m <sup>2</sup> cada 4 setmanes	Ratio 10:1 amb doxorubicina, es dir habitualment 500-600mg/m <sup>2</sup>
Preu dosis (PVL+IVA)	1.015€	1.634€	195,32€
Cost tractament 6 cicles	6.090€	9.804€	1.170€
Cost incremental per 6 setmanes vs c/alternativa	4.920€	8.634€	-----

Costos de tractament calculats per un malalt amb SC 1,7m<sup>2</sup> i 6 cicles segons dosificació establerta per fitxa tècnica. A Dox-lip es tindrà que afegir el cost de ciclofosfamida, encara que és despreciable, i a DZR el cost del FAC.

Tenint en compte el preu PVL del medicament i aplicant un NNT de 6,7 (Caelyx®), 6,6 (Myocet®) i 5,9 DZR, tal com s'obté en el resultat global dels assaigs clínics, el cost-eficàcia en el cas prevenció de cardiotoxicitat és:

Cost-eficàcia	Doxorubicina	Fàrmac	NNT	Cost per un pacient més sense cardiotoxicitat
Myocet	336 €	6.090 €	6,6	40.194 €
Caelyx		8.634€	6,7	57.848
DZR		1.170€	5,9	6.903

### 6.2. Estimació del número de pacients/any candidats al tractament a l'ICO, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals.

### 6.3. Estudis farmacoeconòmics publicats

Amb les dades dels assaigs clínics pivotals de la FDA (6, Swain 1997) es va realitzar un anàlisi farmacoeconòmic. Utilitzen un model de Markov i experts oncòlegs i cardíologs determinen per consens el patró de costos de tractament del càncer de mama i dels events cardíacs.

Els resultats indiquen que el cost per event cardíac previngut és 5.661,77\$ (18, Bates 1997).

## 8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa Tècnica Cardioxane®
2. Fitxa Tècnica Savene®
3. EMEA. European Public Assesment Report. 2006 Savene®
4. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Zinecard® (dexrazoxane). Clinical NDA Review
5. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Totect® (dexrazoxane). Clinical NDA Review
6. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(4):1318-32.
7. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al: Delayed administration of **dexrazoxane** provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:1333-1340.
8. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10(1):117-27.
9. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(12):3112-20.
10. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(2):362-72.
11. Lopez M, Vici P, Di Lauro L, Conti F, Paoletti G, Ferraironi A et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(1):86-92.
12. Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rappaport BL, Stahalova V, Dexrazoxane Study Group. *Ann Oncol* 2006; 17: 614-22.
13. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al: The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(2):145-153
14. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109: 896-904.
15. Tebbi CK, London WB, Friedman D et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25: 493-500.
16. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM et al. Intervenciones cardioprotectoras para pacientes con cáncer que reciben antraciclinas. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (4).
17. Schuchter LM, Hensley M, Meropol NJ, et al. 2002 Update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2895-2903.
18. Bates M, Lieu D, Zagari M, et al: A pharmacoeconomic evaluation of the use of dexrazoxane in preventing anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with stage IIIB or IV metastatic breast cancer. *Clin Ther* 1997; 19:167-184.