

ORIGINALES

Artículo bilingüe: inglés/español

Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama

Observational study of clinical toxicity with different formulations of docetaxel in breast cancer patients

Eva González-Haba-Peña¹, Margarita Garrido-Siles², María Jose Martínez-Bautista³, Amparo Burgos-San José⁴, Azucena Aldaz-Pastor⁵, Irene Mangues-Bafalluy⁶; Grupo Español de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

¹Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España. ³Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario, Alicante, España. ⁵Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España.

Autor para correspondencia

Eva González-Haba Peña
Servicio de Farmacia
Hospital Gregorio Marañón.
Instituto de Investigación Sanitaria
Gregorio Marañón
C/ Dr. Esquerdo, 46
28009 Madrid, España.

Correo electrónico:
eva.gonzalezhaba@salud.madrid.org

DOI: 10.7399/fh.11402

Resumen

Objetivo: Estudiar los excipientes e impurezas de los diferentes medicamentos comercializados de docetaxel y conocer la incidencia de los diversos eventos adversos derivados del uso de docetaxel y su repercusión clínica en pacientes con cáncer de mama en el contexto de adyuvancia o neoadyuvancia.

Método: Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico en 26 hospitales de Madrid, Cataluña, Andalucía y Comunidad Valenciana. Se caracterizaron las distintas formulaciones de docetaxel en cuanto a pH, cantidad de docetaxel e impurezas. Se evaluó la incidencia acumulada de eventos adversos de cualquier grado estratificados por tipo de medicamento, analizando las diferencias mediante el test de χ^2 .

Resultados: Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas formulaciones de docetaxel en cuanto a la incidencia acumulada por ciclo de: modificación de dosis, anemia, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, neuropatía, toxicidad palmo-plantar y dermatológica, toxicidad ungüeal y edema facial. La formulación con un

Abstract

Objective: To analyze the excipients and impurities contained in the various docetaxel products available on the market and find out whether they may be responsible for any of the different adverse events associated with the use of docetaxel in patients with breast cancer receiving adjuvant or neoadjuvant treatment.

Method: This is a prospective, multicenter, longitudinal observational study carried in 26 hospitals in Madrid, Catalonia, Andalusia, and the Valencia Region. The different docetaxel formulations were characterized in terms of their pH, amount of the active ingredient and impurities. The cumulative incidence of adverse events of any grade was evaluated. Adverse events were stratified by drug type and differences were analyzed by means of a chi-square test.

Results: Statistically significant differences were found between the different docetaxel formulations in the cumulative per-cycle incidence of: dosage change, anemia, hypersensitivity reactions and anaphylaxis, neuropathy, palmoplantar and dermal toxicity, ungual toxicity and facial

PALABRAS CLAVE

Docetaxel; Taxoides/efectos adversos;
Medicamentos genéricos/efectos adversos; Excipientes;
Cáncer de mama.

KEYWORDS

Docetaxel; Taxoids/adverse effects;
Generic drugs/adverse effects; Excipients; Breast cancer.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

menor contenido en impurezas presentó mejores resultados en modificación de dosis, visitas a urgencias, e incidencia de anemia y edema facial, pero peores en hospitalización, neutropenia febril, neuropatía motora y toxicidad palmo-plantar.

Conclusiones: Los resultados muestran diferencias en la incidencia de los eventos adversos de los distintos medicamentos con docetaxel comercializados en nuestro país, con diferencias significativas entre ellos en algunas de las variables estudiadas. No se ha podido identificar un medicamento con un mejor perfil de toxicidad. Tampoco se ha podido establecer su relación con respecto a la composición de excipientes e impurezas.

Introducción

Docetaxel es un antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización, produciendo un marcado descenso de tubulina libre. Así, inhibe la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando la mitosis^{1,2}. Actualmente está indicado en el cáncer de mama, pulmón no microcítico, próstata, adenocarcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, administrado en dosis habitualmente de 75-100 mg/m² cada 3 semanas².

Los medicamentos genéricos representan una solución para frenar el imparable incremento de los costes de los sistemas de salud al ser más económicos que los de referencia, debido fundamentalmente a que su precio no incluye costes de investigación y desarrollo, y al impacto de la competencia entre diferentes fabricantes para introducir su producto en el mercado³. Según la legislación en la Unión Europea, genérico es "todo medicamento con igual composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad". Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia^{4,5}. Medicamentos genéricos e innovadores no difieren en la calidad químico-farmacéutica que deben presentar ante las agencias de medicamentos, siendo necesaria una documentación propia completa y cumplir idénticos requisitos.

Las guías sobre bioequivalencia de la European Medicines Agency (EMA) se centran en las formas farmacéuticas orales, mientras que para las soluciones acuosas parenterales genéricas con igual cantidad de sustancia activa que el producto de referencia, generalmente no se requieren estudios de bioequivalencia. Si presentan excipientes que interactúan con el principio activo, o afectan a la disposición del mismo, se requiere un estudio de bioequivalencia, a menos que ambos productos contengan los mismos excipientes en cantidad similar o se justifique que la diferencia no afecta a la farmacocinética del principio activo⁶.

Uno de los inconvenientes que presenta el docetaxel es su pobre solubilización acuosa, por lo que requiere un vehículo surfactante no iónico para su formulación, el polisorbato 80 (Tween 80), y alcohol. Los excipientes de docetaxel solubilizan la formulación para lograr una solución para perfusión que permanezca estable en las condiciones de conservación y para impedir que el principio activo se adhiera a las paredes del recipiente o precipite durante el periodo de validez de la mezcla.

El artículo 34 del Real Decreto 1345/2007 dispone que "en el etiquetado, en la declaración de la composición del medicamento, se incluirán los excipientes de declaración obligatoria (EDO) cuyo conocimiento resulte necesario para la correcta administración y uso del medicamento" y que "los EDO se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea". Su anexo III determina que "deberán indicarse todos los excipientes cuando se trate de un producto inyectable, de una preparación tópica o un colirio".

El medicamento de referencia de docetaxel es Taxotere®, concentrado y disolvente para solución para perfusión de Sanofi-Aventis Francia². Se aprobó por procedimiento centralizado y se comercializa en Europa desde noviembre de 1995. Las presentaciones originales de 20 y 80 mg contenían dos viales, uno con docetaxel anhidro disuelto en polisorbato, que contenía 40 mg/dl de docetaxel y 1.040 mg/ml de polisorbato 80 y requería ser diluido 1/4 con el solvente, etanol al 13%, del segundo vial,

edema. The formulation with the lowest content of impurities showed better results in terms of change of dosage, visits to the emergency room and incidence of anemia and facial edema. However, it was associated with poorer results regarding hospitalization, febrile neutropenia, motor neuropathy and palmoplantar toxicity.

Conclusions: The results of the study showed differences in the incidence of adverse events of the different docetaxel products available in Spain. Such differences were statistically significant for some of the variables analyzed. The study was not able to determine which of the products offered the best toxicity profile. Nor was it possible to establish a correlation with respect to the composition of excipients or the content of impurities.

previo a la transferencia a la bolsa de infusión. En 2009, paralelamente a la aparición de los genéricos de docetaxel se produjo un cambio en la formulación de todos los medicamentos con dicho principio activo a un único vial que contiene el fármaco y los excipientes listos para su adición a la solución que será administrada. El cambio de formulación conlleva variaciones en las cantidades de los excipientes, que en el caso de etanol casi duplican, en el mejor de los casos, la cantidad inicial de las presentaciones con dos viales.

Varios estudios han encontrado que cantidades diferentes de polisorbato 80 y etanol contenidas en diversas formulaciones de docetaxel podrían estar relacionadas con diferencias en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad agudas graves y en la toxicidad cutánea, con un perfil clínico diferente al previamente observado con la formulación original de docetaxel, de probable origen irritativo⁷. Un estudio retrospectivo canadiense mostró que una formulación genérica específica de docetaxel producía un número parecido de eventos adversos graves hematológicos que la formulación original en pacientes con cáncer de mama, aunque presentaron más frecuentemente neutropenia febril grado 4 y los episodios de hospitalización por este motivo fueran más prolongados⁸.

El objetivo principal del presente estudio ha sido analizar las concentraciones de los excipientes e impurezas de los diferentes medicamentos comercializados de docetaxel, y conocer la incidencia de los eventos adversos de cualquier grado derivados de su uso y su repercusión clínica en pacientes con cáncer de mama en el contexto de adyuvancia o neoadyuvancia.

Métodos

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico en el que participaron 26 hospitales de Madrid, Cataluña, Andalucía y Comunidad Valenciana. El estudio fue realizado por el Grupo Español de Farmacia Oncológica (GEDEFO) y el Grupo de Farmacocinética y Farmacogenética clínica (PkGen) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Estudios Posautorización de Seguimiento Prospectivo (EPA-SP). Se solicitó consentimiento informado a los pacientes y fue aprobado en los Comités de Ética de la Investigación de los hospitales participantes. El periodo de reclutamiento fue desde noviembre de 2015 hasta octubre de 2017, con seguimiento hasta la finalización del tratamiento.

El grupo PkGen realizó en la Clínica Universidad de Navarra (CUN) la caracterización de las distintas formulaciones de docetaxel en cuanto a pH, cantidad de docetaxel e impurezas. Por lo que respecta a los excipientes de los medicamentos comercializados con docetaxel, la cantidad de alcohol se recogió de la ficha técnica de cada medicamento y la cantidad de polisorbato 80 mediante consulta a los laboratorios fabricantes. La determinación cromatográfica de las distintas presentaciones de docetaxel se hizo por duplicado, a excepción del vial de Taxotere® 20 mg/1 ml, que se analizó por quintuplicado y fue usado como referencia. Para el análisis cromatográfico se eligió una dilución con acético y acetonitrilo, con el fin de que la composición de las muestras fuese lo más similar posible a la fase móvil empleada en el método cromatográfico y así evitar perturbaciones en los cromatogramas. El análisis de las muestras se realizó en un equipo Agilent 1200. El software para la interpretación de resultados fue ChemStation (Agilent).

Los farmacéuticos oncológicos de los hospitales participaron en la inclusión de todos los pacientes que cumplieran los criterios especificados en el estudio y en la recogida de datos demográficos y clínicos, así como en la

evaluación clínica de la toxicidad según los criterios *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del National Cancer Institute versión 4.0 (NCI CTCAE v4.0).

Se incluyeron pacientes con cáncer de mama precoz y calidad de vida medida según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0, que iban a recibir tratamiento adyuvante o neoadyuvante con docetaxel-ciclofosfamida (TC) (75 mg/m² docetaxel y 600 mg/m² ciclofosfamida por vía intravenosa cada 21 días hasta un máximo de 4-6 ciclos) o con un esquema secuencial de 4 ciclos de docetaxel 100 mg/m² tras 4 ciclos de adriamicina y ciclofosfamida (AC-T) cada 21 días por vía intravenosa. Se excluyeron pacientes incluidos en ensayos clínicos, con valores de enzimas hepáticas (aspartato-aminotransferasa y/o alanina-aminotransferasa) mayor de 1,5 veces el límite superior, fosfatasa alcalina mayor de 2,5 veces el límite superior, y/o bilirrubina por encima del límite superior.

Se recogieron variables independientes demográficas (edad al diagnóstico, peso, talla, superficie corporal e índice de masa corporal), variables de la enfermedad (subtipo molecular y fecha de la cirugía en el caso del tratamiento adyuvante), variables del tratamiento (administración en régimen de ingreso o ambulatorio, esquema de quimioterapia, dosis, número de ciclos y esquema de premedicación) y variables relativas al medicamento utilizado. Como variables dependientes de los distintos medicamentos con docetaxel utilizados se recogieron los eventos adversos, ciclo de inicio y duración de los mismos, intensidad de cualquier grado según criterios NCI CTCAE v4.0, hospitalizaciones por toxicidad y su duración, duración del tratamiento, ajustes de dosis y causa de interrupción, así como uso de factores estimulantes de colonias.

Para la recogida de datos se diseñó un cuaderno de recogida de datos electrónico (eCRD) con acceso vía web. Se partió de la información registrada en la historia clínica del paciente y sistemas informáticos de prescripción y dispensación del Servicio de Farmacia, y se entrevistó a los pacientes en todos los ciclos de tratamiento para evaluar las toxicidades.

Para el análisis de los datos se realizó un plan de gestión de datos para la exportación de la información recogida en el eCRD al soporte adecuado para el procesamiento estadístico mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Se realizó análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para variables cualitativas. Se evaluó la incidencia acumulada con respectivos intervalos de confianza al 95% de eventos adversos estratificados por medicamento utilizado, evaluando diferencias mediante el test de χ^2 . Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$. Se realizó un análisis multivariante en función del medicamento y el esquema terapéutico ajustando por edad.

Resultados

Las tablas 1 y 2 muestran la composición en excipientes de los diferentes medicamentos comercializados con docetaxel y los resultados del análisis cromatográfico de las impurezas, cantidad de fármaco y pH, respectivamente.

Se incluyeron en el estudio un total de 335 pacientes, todas mujeres a excepción de 5 hombres, con una media de edad de $55,3 \pm 11,2$ años, un peso de medio de $74,8 \pm 61$ kg y un índice de masa corporal medio de $27 \pm 5,5$ kg/m². La distribución por comunidades autónomas fue la siguiente: 117 pacientes de Madrid (34,9%), 95 de Cataluña (28,4%), 81 pacientes de Andalucía (24,2%) y 42 de la Comunidad Valenciana (12,5%). La intención del tratamiento fue adyuvante en el 73,4% de los pacientes y neoadyuvante en el resto, siendo la mayor parte de los pacientes *naïve* para tratamiento quimioterápico (89,9%). Respecto al fenotipo tumoral, el 83,9% de los pacientes presentaban receptores hormonales positivos, frente al 16,1% que presentaban tumores triple negativo. Si bien entre los criterios de exclusión se consideraba pacientes HER2 positivos, en el estudio y datos analizados se incluyen tres pacientes con positividad para HER2 debido a la confirmación posterior por anatomía patológica.

Tabla 1. Excipientes de los diferentes medicamentos comercializados con docetaxel*

Excipientes	Docetaxel Actavis	Docetaxel Hospira	Docetaxel Accord	Taxotere®	Docetaxel Teva	Taxotere® (original)**	Docetaxel Sandoz
Etanol (mg/100 mg docetaxel)	2.000	1.820	1.975	1.975	< 500	925	2.562
Polisorbato (mg/100 mg docetaxel)	2.120	2.600	2.600	2.000	No datos	2.600	800
Otros excipientes	Ácido cítrico, povidona	Ácido cítrico, PEG300	Ácido cítrico	—	—	—	Ácido cítrico, macrogol 300

*Algunas de estas presentaciones pueden no estar actualmente comercializadas en España.

**Presentación disponible hasta 2009 en formato de dos viales, año en que se cambia al formato actual de un solo vial, similar al resto de medicamentos con docetaxel.

Tabla 2. Análisis cromatográfico de las impurezas, cantidad de docetaxel y pH de los medicamentos con docetaxel utilizados en el estudio

Presentación	Cantidad total de impurezas*	Cantidad de docetaxel**	pH
Taxotere® Sanofi 20 mg/1 ml	0,71%	100%	3,87
Taxotere® Sanofi 80 mg/4 ml	0,74%	102%	3,95
Taxotere® Sanofi 160 mg/8 ml	0,72%	100%	3,83
Docetaxel Accord 20 mg/1 ml	1,34%	101%	4,01
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml	1,05%	99%	3,95
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml	0,95%	101%	4,12
Docetaxel Actavis 80 mg/4 ml	0,86%	99%	4,26
Docetaxel Actavis 140 mg/7 ml	0,87%	97%	4,01
Docetaxel Hospira 80 mg/8 ml	1,27%	98%	3,85
Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml	1,23%	102%	3,93
Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml	1,27%	103%	4,09

*Suma de las áreas correspondientes a los picos cromatográficos de las impurezas respecto al área correspondiente al pico cromatográfico de docetaxel, expresada en porcentaje.

**Cantidad de docetaxel de las formulaciones comerciales, calculada respecto a la cantidad de docetaxel en Taxotere® 20, expresada en porcentaje.

Tabla 3. Esquemas de quimioterapia y ciclos administrados de los medicamentos con docetaxel utilizados en el estudio

	Docetaxel Actavis	Docetaxel Hospira*	Docetaxel Accord	Taxotere®	Docetaxel Teva	Total
Pacientes, n (%)	121 (36,1)	100 (29,9)	45 (13,4)	41 (12,2)	28 (8,4)	335
Esquema quimioterapia, n (%)						
AC-T	59 (48,8)	30 (30,0)	15 (33,3)	9 (22,0)	16 (57,1)	129 (38,5)
TC	62 (51,2)	70 (70,0)	30 (66,6)	32 (78,0)	12 (42,9)	206 (61,5)
Ciclos administrados, n (%)	460 (34,0)	444 (32,8)	181 (13,4)	156 (11,5)	112 (8,3)	1.353

AC-T: esquema secuencial de docetaxel tras adriamicina y ciclofosfamida; TC: esquema de docetaxel y ciclofosfamida.

*En la actualidad comercializado por Pfizer.

En la tabla 3 se detalla el porcentaje de utilización de los distintos medicamentos con docetaxel empleados en el estudio y la distribución de los mismos según esquema de tratamiento administrado a los pacientes. Respecto a los dos esquemas de quimioterapia estudiados, la dosis media de docetaxel por ciclo y m² fue estadísticamente superior en el esquema AC-T frente a TC (89,6 versus 74,6 mg/m²; $p < 0,001$).

El porcentaje de pacientes en los que fue interrumpido el tratamiento con docetaxel fue de 8,9%, 30 pacientes en total, 28 de los casos debido a toxicidad secundaria al fármaco. La tabla 4 muestra la distribución de incidencia acumulada de eventos adversos por ciclo y medicamento, así como las diferencias entre ellas para cada una de las variables. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los medicamentos utilizados con docetaxel en cuanto a la incidencia acumulada por ciclo de: modificación de dosis, visitas a urgencias, anemia, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, neuropatía sensorial y motora, toxicidad palmo-plantar y derma-

tológica, toxicidad ungual y edema facial. Como se detalla en la tabla 4, cada medicamento presentó incidencias diferentes. Concretamente, Taxotere® presentó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a menor incidencia en modificación de dosis, visitas a urgencias, anemia y edema facial y mayor neuropatía motora. La formulación de Accord presentó menos neuropatía y toxicidad palmo-plantar y ungual, pero mayor porcentaje de modificaciones de dosis y edema facial. Teva presentó menos reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia y neuropatía motora, pero más toxicidad ungual y neuropatía sensorial. Hospira presentó menos toxicidad dermatológica, y Actavis más anemia y reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia y mayor toxicidad dermatológica y palmo-plantar.

En el análisis multivariante estratificando por esquema y edad se detectaron menos reducciones de dosis con Taxotere®, aunque solamente con el esquema TC. En cuanto a la anemia, en el grupo de pacientes tratados con el esquema TC se observó menor riesgo para Taxotere® que para

Tabla 4. Incidencia acumulada de eventos adversos registrados con los diferentes medicamentos de docetaxel utilizados en el estudio

	Docetaxel Actavis % (IC 95%)	Docetaxel Hospira % (IC 95%)	Docetaxel Accord % (IC 95%)	Taxotere® % (IC 95%)	Docetaxel Teva % (IC 95%)	p
Modificación dosis	17,0 (13,4-20,5)	8,3 (5,6-11,0)	26,0 (19,3-32,6)	7,1 (2,7-11,4)	18,8 (11,1-26,4)	< 0,001
Hospitalización	3,5 (1,7-5,3)	2,7 (1,1-4,3)	5,5 (1,9-9,1)	7,1 (2,7-11,4)	2,7 (0,6-7,6)	0,097
Visitas a urgencias	14,6 (11,2-17,9)	14,6 (11,2-18,0)	11,6 (6,7-16,5)	6,4 (2,2-10,6)	17,9 (10,3-25,4)	0,040
Anemia	40,7 (36,1-45,2)	31,5 (27,1-36,0)	38,1 (30,8-45,5)	7,1 (2,7-11,4)	33,9 (24,7-43,1)	< 0,001
Neutropenia	6,7 (4,3-9,1)	9,0 (6,2-11,8)	6,6 (2,7-10,5)	5,1 (1,3-8,9)	4,5 (1,5-10,1)	0,319
Neutropenia febril	3,0 (1,4-4,7)	3,4 (1,6-5,2)	4,4 (1,1-7,7)	4,5 (0,9-8,1)	2,7 (0,6-7,6)	0,400
Reacciones de hipersensibilidad-Anafilaxia	7,6 (5,1-10,1)	2,0 (0,6-3,4)	6,1 (2,3-9,8)	3,2 (1,0-7,3)	0,0 (0,0-3,2)	< 0,001
Neuropatía sensorial	18,0 (14,4-21,7)	18,5 (14,7-22,2)	4,4 (1,1-7,7)	18,6 (12,2-25,0)	18,8 (11,1-26,4)	< 0,001
Neuropatía motora	6,3 (4,0-8,6)	0,9 (0,2-2,3)	0,0 (0,0-2,0)	6,4 (2,2-10,6)	0,0 (0,0-3,2)	< 0,001
Toxicidad palmo-plantar	15,4 (12,0-18,8)	11,7 (8,6-11,8)	2,8 (0,9-6,3)	13,5 (7,8-19,1)	14,3 (7,4-21,2)	< 0,001
Toxicidad dermatológica	34,1 (29,7-38,6)	16,2 (12,7-19,8)	19,9 (13,8-26,0)	18,6 (12,2-25,0)	25,0 (16,5-33,5)	< 0,001
Toxicidad ungual	24,8 (20,7-28,8)	26,1 (21,9-30,3)	9,9 (5,3-14,6)	18,6 (12,2-25,0)	34,8 (25,6-44,1)	< 0,001
Edema facial	3,9 (2,0-5,8)	2,5 (0,9-4,0)	15,5 (9,9-21,0)	1,9 (0,4-5,5)	8,9 (3,2-14,7)	< 0,001
Edema miembros	15,9 (12,4-19,3)	12,2 (9,0-15,3)	15,5 (9,9-21,0)	10,3 (5,2-15,3)	20,5 (12,6-28,5)	0,078

IC: intervalo de confianza.

Hospira y Teva. En los pacientes tratados con el esquema AC-T, el riesgo fue significativamente menor con Taxotere® que con Actavis y Accord. Para la variable visita a urgencias, se observó una incidencia significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con Taxotere®, si bien únicamente en aquellos que recibieron el esquema TC. Con Taxotere® hubo más neuropatía periférica motora que con respecto a Actavis y Accord.

Discusión

Entre los excipientes que se utilizan en las diferentes presentaciones comerciales de docetaxel se encuentran el polisorbato 80 y el etanol. El polisorbato 80 es un vehículo surfactante no iónico cuyo componente principal es monooleato de sorbitán polioxietileno, similar estructuralmente a los polietilenglicoles. Datos experimentales indican que puede modificar la farmacocinética del fármaco de manera dependiente a su concentración e induce eventos adversos^{9,10}.

El polisorbato 80 se degrada rápidamente tras la inyección intravenosa, al incrementarse las dosis presenta farmacocinética lineal. La adición *in vitro* en muestras de plasma humana de polisorbato 80 a concentraciones clínicas relevantes (más de 5,0 µl/ml) produce un incremento de docetaxel libre (7% en ausencia de polisorbato 80 *versus* 44% en presencia de polisorbato 80)¹¹. La concentración de docetaxel libre es inversamente proporcional a la de la proteína alfa-glicoproteína ácida (AAG) en el plasma. Como los pacientes con cáncer presentan gran variabilidad en los niveles de AAG, estas diferencias pueden dar lugar a variabilidad en su farmacocinética y en la actividad y perfil de toxicidad. Bajos niveles de AAG se han relacionado con mayor severidad de neutropenia y eficacia, mientras que niveles elevados se relacionan con menor eficacia¹¹. Además, este excipiente no es fisiológicamente inerte. Diferentes estudios han demostrado que es un compuesto biológico y farmacológicamente activo, estando implicado en reacciones de hipersensibilidad¹², neuropatía periférica¹² y retención hídrica/toxicidad vascular^{3,14}. Las reacciones de hipersensibilidad han sido atribuidas en parte a la toxicidad intrínseca del polisorbato 80¹⁵, concretamente a la oxidación de productos y ácido oleico, que causan la liberación de histamina. El papel de la histamina en la etiología de las reacciones infusionales se ve apoyado por el hecho de que se minimiza tras la premedicación con corticoides y antihistamínicos⁸. Además de la histamina, otras sustancias vasoactivas pueden intervenir en las reacciones de hipersensibilidad a docetaxel¹⁶. En nuestro estudio no pudimos atribuir diferente perfil de toxicidad en relación con el contenido de polisorbato.

Respecto al etanol, se han descrito casos de intoxicación etílica en pacientes con dosis altas o en pacientes pediátricos, más susceptibles a los efectos del mismo. En el año 2014 la Food and Drug Administration emitió una alerta advirtiendo que la administración de docetaxel puede causar síntomas de intoxicación alcohólica después del tratamiento. Algunos estudios relacionan la toxicidad dérmica de probable origen irritativo con una mayor cantidad de alcohol en la composición de los medicamentos con docetaxel⁷. En nuestro estudio, se encontraron diferencias significativas en cuanto a toxicidad dermatológica en pacientes tratados con docetaxel Actavis. Si bien fue el medicamento con mayor cantidad de etanol, las diferencias en la composición entre los distintos medicamentos no fueron tan patentes como las referidas en el anterior estudio, donde se incluyeron formulaciones con un contenido en alcohol notablemente superior a las evaluadas en el nuestro, por lo que posiblemente influyan otra serie de factores en este aspecto. Por lo tanto, en relación con la cantidad de excipientes, no se ha podido establecer en nuestro estudio un medicamento con un mejor perfil de toxicidad.

Con respecto al contenido de impurezas de los distintos medicamentos comercializados, existen datos publicados que muestran un incremento de toxicidad hematológica, cutánea y de tasa de discontinuaciones con formulaciones genéricas de docetaxel¹⁷. Algunos de estos datos se relacionan con los de nuestro estudio, en el que se observó una menor incidencia de anemia, menor número de reducciones de dosis y visitas a urgencias con Taxotere®, medicamento con el menor contenido en impurezas de las evaluadas en la muestra, aunque la presentación de Hospira, con un mayor contenido de impurezas, fue con la que se observó un menor porcentaje de toxicidad cutánea, por lo que los resultados hay que tomarlos con cautela.

Se observaron diferencias en el perfil de toxicidad y repercusión clínica de los distintos medicamentos de docetaxel utilizados, con diferencias signi-

ficativas entre ellos en algunas de las variables estudiadas. Estos resultados fueron similares a los encontrados en otro estudio realizado en pacientes de cáncer de mama tratados con diferentes presentaciones comerciales de docetaxel, en el que también se pone en evidencia perfiles de toxicidad distintos asociados a las distintas marcas¹⁸.

Una de las principales limitaciones del estudio es que, al tratarse de un estudio observacional, se mezclaron dos esquemas de tratamientos con dosis muy dispares de docetaxel (una de ellas 33% superior), en los que las distintas formulaciones no estuvieron bien balanceadas. Considerando que la dosis de docetaxel es el mayor factor condicionante de la toxicidad, aunque se realizó un análisis multivariante para evitar este sesgo, sería conveniente realizar un estudio para comparar la influencia de excipientes e impurezas en dichos esquemas por separado. Otra de las limitaciones fue que a pesar de ser un estudio prospectivo y multicéntrico, fue observacional, con un número limitado de pacientes en diferentes hospitales y un uso de premedicación y factores estimulantes de colonias según la práctica habitual de cada centro, que podrían influir en el perfil de toxicidad y repercusión clínica que se observó.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran diferencias en las concentraciones de los excipientes e impurezas de las presentaciones con docetaxel utilizadas. Existen diferencias en el perfil de toxicidad y repercusión clínica de los distintos medicamentos de docetaxel, con diferencias significativas en algunas de las variables estudiadas, sin poder identificar un medicamento con un mejor perfil de toxicidad.

Financiación

Ayuda de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para los grupos de trabajo en la convocatoria 2014-2015.

Agradecimientos

Ainhoa Arenaza Peña (Hospital Clínico San Carlos de Madrid).
Silvia Artacho Criado (Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla).
Dolores Camacho Romera (Hospital Universitario San Juan de Alicante).
Beatriz Candel García (Hospital Universitario de Fuenlabrada de Madrid).
Eva Castillo Bazán (Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid).
David Conde Estévez (Parc de Salut Mar de Barcelona).
Anna Farriols Danes (Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona).
Patricia Ferrandis Rodríguez (Hospital de Manises).
Sandra Flores Moreno (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla).
Ana Isabel Gago Sánchez (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba).
Ana Isabel Gómez Sánchez (Hospital Xanit Limonar de Málaga).
Silvia Guerra Prio (Institut Català d'Oncologia Girona).
M.º José Huertas Fernández (Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz).
Inmaculada Jiménez Pulido (Hospital General Universitario de Elche).
Eva María Legido Perdices (Hospital General Universitario de Elda).
Javier Letellez Fernández (Hospital Universitario de Fuenlabrada de Madrid).
Amparo Lucena Campillo (Hospital Universitario Severo Ochoa de Madrid).
Marta Manso Manrique (Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid).
José Antonio Marcos Rodríguez (Hospital Universitario Virgen de Macarena de Sevilla).
Juan Francisco Marín Pozo (Hospital Universitario de Jaén).
Carmen Martínez Díaz (Hospital Universitario Puerto Real de Cádiz).
Belén Marzal Alfaro (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid).
Beatriz Mora Rodríguez (Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga).
Estela Moreno Martínez (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona).
Begoña Muros de Fuentes (Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga).
Noemí Pérez Prior (Hospital Universitario de Torrevieja).
Antònia Planas Font (Xarxa Assistencial Universitària Manresa, de Barcelona).

Ángel Raso Raso (Hospital Universitario del Vinalopó).
Montserrat Rey Salido (Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet, de Barcelona).

Piedad Toro Chico (Hospital Universitario Fundación Alcorcón de Madrid).

Inmaculada Vallejo Rodríguez (Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada).

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Reddy LH, Bazile D. Drug delivery design for intravenous route with integrated physicochemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Illustration with the case of taxane therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;71:34-57. DOI: 10.1016/j.addr.2013.10.007
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Taxotere® [Internet]. Centro de Información de Medicamentos (CIMA). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [consultado 04/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/95002005/FT_95002005.html.pdf
- Dylst P, Vulto A, Simoons S. Societal value of generic medicines beyond cost-saving through reduced prices. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(4):701-11. DOI: 10.1586/14737167.2015.1017565
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 April 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use [página web]. Official Journal of the European Communities L 311, 67-128. 28-11-2001 [consultado 04/2020]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 29/2006. BOE n.º 178 (27 de julio de 2006) [consultado 04/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 20-1-2010. London European Medicines Agency (EMA); 2010 [consultado 04/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- Garrido-Siles M, Arenas-Villafranca JJ, Pérez-Ruiz E, de Linares Fernández MF, Tortajada B, Rivas-Ruiz F, et al. New cutaneous toxicities with generic docetaxel: are the excipients guilty? *Support Care Cancer.* 2015;23(7):1917-23. DOI: 10.1007/s00520-014-2499-2
- Poirier E, Desbiens C, Poirier B, Hogue JC, Lemieux J, Doyle C, et al. Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients. *Ann Pharmacother.* 2014;48(4):447-55. DOI: 10.1177/1060028013514941
- Kay ER. Effects of polysorbate 80 on the growth of the Ehrlich-Lettre ascites carcinoma. *Experientia.* 1965;21(11):644-5. DOI: 10.1007/BF02144055
- Kubis A, Wittek R, Olszewski Z, Krupa S. The cytotoxic effect of polysorbate 80 on Ehrlich ascites cancer cells in mice. *Pharmazie.* 1979;34(11):745-6.
- Bruno R, Olivares R, Berille J, Chaikin P, Vivier N, Hammersham B, et al. α -1-Acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2003;9(3):1077-82.
- Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(7):665-85. DOI: 10.2165/00003088-200342070-00005
- Drori S, Eytan GD, Assaraf YG. Potentiation of anticancer-drug cytotoxicity by multi-drug-resistance chemosensitizers involves alterations in membrane fluidity leading to increased membrane permeability. *Eur J Biochem.* 1995;228(3):1020-9.
- Mark M, Walter R, Meredith DO, Reinhart WH. Commercial taxane formulations induce stomatocytosis and increase blood viscosity. *Br J Pharmacol.* 2001;134(6):1207-11. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704387
- Weiszhar Z, Czucz J, Revesz C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: cremophorel, tween-80 and tween-20. *Eur J Pharm Sci.* 2012;45(4):492-8. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.09.016
- Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Yiatis I, Garasimidis G, Baziotis N, Rigatos G. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions. *Anticancer Drugs.* 2004;15(6):581-5.
- Elm'hadi C, Tanz R, Khmamouche MR, Toreis M, Mahfoud T, Slimani KA, et al. Toxicities of docetaxel: original drug versus generics- a comparative study about 81 cases. *Springerplus.* 2016;5(1):732. DOI: 10.1186/s40064-016-2351-x
- Tagawa N, Sugiyama E, Tajima M, Sasaki Y, Nakamura S, Okuyama H, et al. Comparison of adverse events following injection of original or generic docetaxel for the treatment of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(4):841-9. DOI: 10.1007/s00280-017-3425-3

Aportación a la literatura científica

En los últimos años se han desarrollado y comercializado un gran número de formulaciones genéricas de docetaxel, lo que ha permitido reducir el coste económico del tratamiento de diferentes tumores.

Existen diferencias en la cantidad de excipientes e impurezas de los distintos medicamentos comercializados, y hay datos contradictorios sobre si esto puede afectar a la incidencia de eventos adversos.

Se presentan los resultados de un estudio observacional, prospectivo, que compara la toxicidad con distintas formulaciones de docetaxel y su posible relación con los excipientes e impurezas.