

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT *
Martínez de la Gándana M **

CAPECITABINA

XELODA 150 mg 60 comp PVP: 14.662 Novartis Farmacéutica, S.A.
500 mg 120 comp PVP: 70.653

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida.
Grupo terapéutico: L01B.
Potencial terapéutico: **B**.

La *capecitabina* es un nuevo antineoplásico del grupo de las fluoropirimidinas (carbamato de fluoropirimidina), profármaco del 5-fluoruracilo (5-FU) que fue desarrollado con la finalidad de disminuir la toxicidad de éste último. Autorizado por procedimiento centralizado a través del CPMP de la Agencia Europa del Medicamento (EMEA).

Su indicación autorizada es en monoterapia como primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Se capta de forma selectiva por las células tumorales donde rápidamente por hidrólisis a través de tres pasos enzimáticos se transforma en 5-FU ejerciendo su acción citostática; de esta forma se originan concentraciones más altas de 5-FU en las células tumorales que si administrara directamente el 5-FU y como consecuencia hay mayor actividad antitumoral. El 5-FU es un antimetabolito que inhibe la timidilato sintetasa bloqueando la transformación (metilación) del ácido deoxiuridílico a timidílico, con lo que se interfiere la síntesis del DNA y en menor medida la síntesis proteica y la del RNA, todo lo cual dificulta el crecimiento y división de las células produciéndose la muerte celular.

Se absorbe rápidamente alcanzando la $C_{máx}$ a la hora de su administración oral ($C_{máx}$ de 5-FU a las 2 horas), pudiendo reducirse si se administra con las comidas. Su unión a proteínas es del 60%, se metaboliza a nivel hepático excretándose principalmente por orina (70%). La semivida, tanto de la *capecitabina* como del 5-FU, es de 0.75 horas.

La dosis es de 1250 mg/m² 2 veces al día, durante 14 días con descanso de 7 días (ciclos de 3 semanas), debiendo reducirse en caso de insuficiencia hepática.

La eficacia de la *capecitabina* en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico ha sido demostrada en

dos ensayos clínicos. Estos estudios fueron en fase III, abiertos, controlados, multicéntricos, randomizados y comparativos con el tratamiento estándar (5-fluoruracilo+ ácido folínico= 5-FU/AF) en un total de 1205 pacientes con cáncer colorrectal avanzado o metastásico, con protocolos idénticos: 603 pacientes tratados con *capecitabina* (C) vía oral (2500 mg/m²/día durante 2 semanas con descanso de una= ciclo 3 semanas) y 604 pacientes a los que se le administró 5-FU/AF vía intravenosa siguiendo el régimen de dosificación de la Clínica Mayo (425 mg/m² de 5-FU+ 20 mg/m² de AF, los días 1 y 5 en ciclo de 28 días). La duración del estudio fue de 30 semanas prolongándose hasta 48 semanas en el caso de respuesta parcial o completa.

En ambos estudios se obtuvieron resultados con una eficacia similar, según los valores de las siguientes variables de eficacia:

- Respuesta global objetiva: 25,7 % C vs 16,7% 5-FU/AF.
- Periodo medio de libre enfermedad: 140-144 días C vs 144 días 5-FU/AF.
- Media de supervivencia: 401 días C vs 400 días 5-FU/AF.
- Duración media de respuesta: 246 días C vs 288 días 5-FU/AF.

Todavía no hay estudios comparativos directos con otros regímenes combinados de 1ª línea en cáncer colorrectal, así como tampoco con fármacos similares con los que comparte indicación (raltitrexed, irinotecan, oxaliplatino, etc.).

Entre sus reacciones adversas cabe destacar, en importancia, incidencia y gravedad: diarrea y síndrome mano-pie que son dosis-limitante, así como linfopenia, estomatitis, fatiga e hiperbilirrubinemia.

Se encuentra contraindicada en insuficiencia renal o hepática grave, alteraciones hemáticas (neutro, trombo o leucopenia graves), embarazo, lactancia y niños menores de 18 años (por falta de experiencia de uso).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipo/hipercalcemia, alteraciones en el sistema nervioso (central o periférico), diabetes, alteraciones electrolíticas e insuficiencia hepática o renal moderadas.

Entre las interacciones se citan: anticoagulantes cumarínicos, fenitoína y alopurinol.

(*) Dirección Gral. de Farmacia y PS.

(**) Agencia Española del Medicamento.
Mº de Sanidad y Consumo. Madrid.

COSTE TRATAMIENTO/ CICLO	Dosis	Pesetas
Capecitabina*	2500 mg/m ² /día, durante 14 días	71.549
5-fluoruracilo* Ac.folínico	370 mg/m ² /día } 200 mg/m ² /día } durante 5 días	41.709
Oxaliplatino	85 mg/m ²	105.012
Raltitrexed	3 mg/m ²	70.500
Irinotecan	350 mg/m ²	168.360

(*) = Contenidos en especialidades farmacéuticas de «Diagnóstico Hospitalario» (el resto son de Uso Hospitalario).

CONCLUSIONES

La *capecitabina* es un nuevo antineoplásico con eficacia comparable al tratamiento estándar del cáncer colorrectal metastásico (5-FU/AF) que presenta las mismas ventajas potenciales que otras fluoropirimidinas (administración oral, menor toxicidad gastrointestinal y mayor concentración y efecto en tejidos tumorales), que deben todavía ser confirmadas. Por el momento y, hasta que no se realicen estudios comparativos directos con fármacos de su grupo, es otra nueva y buena alternativa al tratamiento estándar.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Xeloda[®]. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Xeloda[®]. <http://www.eudra.org/emea.html>
- Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B et al. Capecitabine. An oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1337-1345.
- Boland R, Sinicrope FA, Brenner DE, Carethers JM. Colorectal cancer: prevention and treatment. *Gastroenterology* 2000; 118: S115-S128.
- Budman DR, Meropol NJ, Reigner B, et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1795-1802.

PEGINTERFERON $\alpha 2b$

PEGINTRON	vial 50 mcg	PVL ¹ : 14.136	Shering-Plough, S.A.
	vial 80 mcg	PVL: 22.600	
	vial 100 mcg	PVL: 28.272	
	vial 120 mcg	PVL: 33.926	

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Adquisición directa por Servicios Farmacéuticos autorizados (desprovisto de cupón precinto). Grupo terapéutico: L01E. Potencial terapéutico: **B**.

¹ Todos estos precios PVL se reducen un 20% en el SNS.

Peginterferón alfa-2b es un interferón alfa-2b pegilado, por lo que en realidad, aunque sea una nueva DOE, no nos encontramos ante una nueva entidad biológica sino ante una nueva preparación/formulación del interferón alfa-2b. Es un conjugado covalente de interferón alfa-2b recombinante con monometoxipolietilenglicol. Autorizado por procedimiento centralizado a través del CPMP de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Las indicaciones terapéuticas actualmente autorizadas son: tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos, **en combinación con ribavirina** en pacientes no tratados previamente o en aquellos que hayan respondido con anterioridad a interferón alfa en monoterapia pero que hayan recidivado posteriormente. El tratamiento en monoterapia sólo está indicado en caso de contraindicación o intolerancia a ribavirina.

Como el resto de interferones se une a los receptores específicos de la membrana celular originándose una serie de procesos intracelulares que conllevan inhibición de la replicación viral en las células infectadas por el virus, supresión de la proliferación celular y acciones inmunomoduladoras.

La diferencia más evidente con el interferón alfa-2b es el perfil farmacocinético: la absorción subcutánea del *peginterferón alfa-2b* es más lenta (C_{max} a las 15 a 44 h, manteniéndose las concentraciones en estado estacionario durante 48-72 h), el aclaramiento sérico es aproximadamente 10 veces más lento que el de interferón alfa-2b y su semivida de eliminación también es más larga (27-33 h.). Este último es el factor determinante para el mantenimiento en plasma del *peginterferón alfa-2b*. Todas estas características farmacocinéticas permiten al *peginterferón* mantener su actividad en plasma durante más tiempo, pudiéndose administrar una sola vez a la semana.

La dosis depende de cómo se administre: en el caso de monoterapia la dosis es de 0,5-1 mcg/kg/semana y si es asociada a ribavirina (tratamiento de elección) la dosis es de 1.5 mcg/kg/semana. La duración del tratamiento es aproximadamente 6 meses, aunque depende de la respuesta del paciente pudiendo ampliarse otros 6 meses más.

La eficacia clínica del *peginterferón alfa-2b* se ha evaluado tanto en monoterapia como asociada a ribavirina:

En monoterapia se ha evaluado fundamentalmente en un único ensayo clínico controlado frente a *interferón alfa-2b* en pacientes con hepatitis C sin tratamiento previo.

En este ensayo clínico se establecieron cuatro grupos de tratamiento que incluían aproximadamente 300 pacientes

cada uno (total de pacientes: 1.219), asignándose a cada grupo respectivamente: *peginterferon alfa-2b* a dosis de 0,5, 1 ó 1,5 mcg/kg/ semana en administración única semanal o *interferón alfa-2b* 3 MUI tres veces por semana. El periodo de tratamiento fue de 1 año (48 semanas) y seis meses de seguimiento post-tratamiento. El parámetro fundamental para valorar la eficacia del tratamiento fue la respuesta viral al final del periodo de seguimiento, ya que esta indica un nivel de eficacia más real, al representar la respuesta mantenida al tratamiento.

Los resultados a los seis meses de finalizar el tratamiento mostraron que una dosis de 0,5 mcg/kg/semana de *peginterferon alfa-2b* (PEG-IFN) tiene una eficacia similar a *interferon alfa-2b* a dosis de 3 MUI 3 veces/ semana. Sin embargo, las dosis de 1 y 1,5 mcg/Kg/ semana mostraron una eficacia superior a la observada con interferon alfa-2b medida como respuesta viral. La proporción de pacientes con respuesta viral después de seis meses de tratamiento resultó paralela a los resultados comentados anteriormente.

En este estudio de comparación con el tratamiento con interferon alfa-2b en dosis de 3 MUI tres veces por semana, *peginterferon alfa-2b* mostró una eficacia similar a dosis bajas y eficacia superior a dosis elevadas, aunque con mayor perfil de reacciones adversas. No existe diferencia de eficacia entre las dosis de 1 y 1,5 mcg/Kg/semana de *peginterferon alfa-2b*.

- En cuanto a la información disponible sobre la terapia combinada, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico en el que se han estudiado dosis de 1,5 mcg/Kg/ semana de PEG-IFN + 800 mg/día de Ribavirina (RBV) (no autorizada en monoterapia) y 0,5 mcg/Kg/semana de PEG-IFN + 1000-1200 mg de RBV/día frente a 3MUI, 3 veces/ semana de IFN + 1000-1200 mg de RBV/día en un total de 1.530 pacientes con hepatitis C sin tratamiento previo.

Los resultados de eficacia clínica en cuanto a respuesta viral muestran de nuevo una eficacia similar de dosis bajas de *peginterferon* frente a interferón no pegilado, con eficacia algo superior para dosis altas de *peginterferon*. Sin embargo la diferencia de eficacia clínica a favor de *peginterferon* parece menos significativa en este caso, en relación a lo observado en monoterapia. Por otro lado, el hecho de no haberse ensayado la dosis de 1 mcg/kg/ semana limita la interpretación de estos resultados.

En cuanto a la tolerancia, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron las típicas del tratamiento con interferón: cefalea y mialgia;

además se citan neutropenia, trombocitopenia, náuseas, fiebre y sintomatología gripal.

En el tratamiento en monoterapia, el perfil global de reacciones adversas fue similar al observado con interferón alfa-2b, existiendo algunas diferencias en cuanto a su incidencia. Concretamente, la incidencia de reacciones adversas parece similar entre interferón alfa-2b y dosis bajas de *peginterferon* (0,5 mcg/kg/ semana), sin embargo aumenta con dosis más elevadas de *peginterferon* (1 mcg/kg/ semana). La proporción de pacientes que necesitaron reducción de dosis o retirada de tratamiento por efectos adversos, fue superior en los pacientes tratados con *peginterferon*.

En cuanto al tratamiento combinado con ribavirina, la incidencia de reacciones adversas de *peginterferon* resultó similar o ligeramente superior en algunas reacciones adversas concretas frente a interferón alfa-2b.

Sin embargo, hay que resaltar que la información disponible es preliminar, teniendo en cuenta que estas observaciones provienen de un solo ensayo clínico, tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Se encuentra contraindicado en embarazo, lactancia, trastornos psiquiátricos graves, patología cardíaca, alteraciones hepáticas, enfermedad tiroidea y epilepsia o alteraciones del SNC.

COSTE TRATAMIENTO/SEMANA	Dosis	Pesetas
Peginterferon alfa-2b	1,5 mcg/kg/semana	36.645*
Interferon alfa-2b	3 MUI, 3 veces/semana	12.612

(*) = Cálculo a PVP ya que, aunque es sólo de dispensación en hospitales, es una especialidad de Diagnóstico hospitalario como el interferon alfa-2b (Intron®)

CONCLUSIONES

Actualmente, la alternativa terapéutica de elección en el tratamiento de la hepatitis C es la terapia combinada de interferón alfa y ribavirina (la monoterapia con interferón es de segunda elección para pacientes que no pueden utilizar la terapia combinada).

La aportación fundamental de *peginterferon alfa-2b* es la comodidad de una administración única semanal, así como un incremento de eficacia a dosis altas en pacientes seleccionados (según las diversas características del paciente en cuanto a resistencia al tratamiento, dificultades de cumplimiento terapéutico,

imposibilidad de terapia combinada, genotipo y nivel de replicación viral).

La monoterapia con *peginterferón alfa-2b* muestra un incremento de eficacia a dosis elevadas respecto a interferon alfa-2b no pegilado. Este aumento de eficacia parece acompañado de una mayor incidencia de reacciones adversas, por lo que es necesaria mayor experiencia clínica para conocer con claridad este aspecto.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- 1 Pegintron®. Ficha Técnica de la especialidad . The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Pegintron® . <http://www.eudra.org/emea.html>.
- 2 *Drugdex Drug Evaluations*®. Healthcare Series. Micromedex Inc. Vol 107 (2001): Interferon alfa-2B, Interferon alfa-2A, Ribavirin/Interferon alfa. *Drugdex Drug Consults: Hepatitis C Virus Infections – Drug of Choice*. Micromedex 2000.
- 3 Schafer DF, Sorrell MF . Conquering Hepatitis C, Step by Step. (edit.) *N Engl J Med* 2000; 343: 1723-1724.
- 4 Zeuzem S, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672.
- 5 Nezam H.A. Therapy for Hepatitis C. <http://www.medscape.com/medscape/con/2000/AASLD>.
- 6 Schering-Plough Corporation. News Release, 30 Oct 2000. <http://www.hepnet.com/hepc/news103000.html>. y 122000.html.