

# Nuevos principios activos

## ERLOTINIB

TARCEVA®	25 mg	30 comp	PVP: 540,03 €	Roche Farma,S.A.
	100 mg	30 comp	PVP: 1.773,16 €	
	150 mg	30 comp	PVP: 2.173,89 €	

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Código ATC: L01XX34.

*Erlotinib* es un nuevo principio activo antineoplásico vía oral que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (HER1/EGFR) de la tirosina quinasa que presenta una estructura relacionada al imatinib.

Se encuentra indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, de un tratamiento quimioterápico anterior.

Actúa de forma selectiva y específica sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (HER1/EGFR) de la tirosina quinasa que se encuentra implicado en el crecimiento celular, sobre todo de células neoplásicas. Al unirse a este factor EGFR impide su fosforilación intracelular inhibiéndose el crecimiento celular, lo que da lugar a que las células queden en fase de equilibrio pudiendo incluso conducir a la muerte celular. Con ello se incrementa la supervivencia media de los pacientes y se retrasa su deterioro clínico.

Se administra bajo supervisión médica y la dosis media recomendada es de 150mg/día administrada al menos 1 hora antes ó 2 horas después de la ingestión de alimentos; en caso de reajuste de dosis ésta se reducirá en fracciones de 50mg.

La  $C_{máx}$  se alcanza a las 4 horas de su administración oral con una biodisponibilidad absoluta del 59%, que se incrementa en presencia de alimento. Su distribución principalmente es en tejido tumoral uniéndose a proteínas plasmáticas en un 95%. Se metaboliza a nivel hepático a través del citocromo  $P_{450}$  isoenzima CYP3A4 y eliminación vía biliar. Su vida media de eliminación plasmática es de unas 36,2 horas.

La eficacia clínica y la seguridad del *erlotinib* ha sido analizada en 3 ensayos clínicos (1 pivotal y 2 secundarios en fase II). El principal ensayo pivotal fue multicéntrico, controlado con placebo, doble-ciego y aleatorizado en 731 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, de un tratamiento qui-

mioterápico. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 y tratados con 150 mg/día de *erlotinib* o placebo. La principal variable de eficacia fue la supervivencia global y como variables secundarias: supervivencia libre de progresión, índice y duración de la respuesta, etc. El grupo tratado con *erlotinib* demostró una eficacia superior a placebo tanto en supervivencia global (6,7 meses *erlotinib* vs 4,7 meses placebo) como en la tasa de supervivencia a los 12 meses (31,2% *erlotinib* vs 21,5% placebo) y en las otras variables secundarias. Por el momento no hay estudios clínicos comparativos con otros fármacos de segunda línea en el tratamiento del CPNM.

En cuanto a la incidencia de efectos secundarios se citan como más frecuentes en el estudio pivotal (incidencia >50%): rash, diarrea, fatiga y anorexia.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, debiendo tener precaución en caso de insuficiencia renal o hepática. No debe utilizarse en caso de insuficiencia hepática o renal graves ni en niños menores de 18 años. Aunque se desconoce por el momento su efecto, se desaconseja su utilización en embarazo y lactancia.

Puede interactuar tanto con inductores (rifamicina, fenitoina, carbamazepina, barbitúricos, Hipérico) como inhibidores (antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa, eritromicina y claritromicina) del citocromo  $P_{450}$  isoenzima CYP3A4, que aumentan o disminuyen, respectivamente, su metabolismo, por lo que se recomienda no utilizarlos simultáneamente con *erlotinib* o, en todo caso se requiere un ajuste de la dosis.

El *erlotinib*, aunque ha demostrado su eficacia como tratamiento de segunda línea en el CPNM, no hay disponibles estudios comparativos con otros tratamientos similares de segunda elección. Por el momento se ha visto una menor toxicidad, sobre todo a nivel hematológico, y presenta la ventaja de su administración oral pero tiene un alto coste. En la actualidad se le puede considerar una nueva opción en el tratamiento de segunda línea en el CPNM, pero por su elevado coste, antes de utilizarlo debe valorarse su coste/beneficio.

COSTE TRATAMIENTO/ 3 SEMANAS	Dosis	Euros
Erlotinib	150 mg/día	1.521,72
Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup>	809,01*

(\*)= Para una superficie corporal media de 1,7m<sup>2</sup> y, por ser de Uso hospitalario, el coste está calculado a PVL.

## Bibliografía recomendada

- Tarceva®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Tarceva®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New products: Erlotinib in non-small cell lung cancer. London Cancer New Drugs Group-APC/DTC Briefing (marzo 2006). <http://www.nelm.nhs.uk/Documents/erlotinib>
- *Drugdex Drug Evaluations Monographs* y P&T Quik® Reports: Erlotinib. Micromedex® Healthcare Series. 2006.
- Anon. Nuevos productos: Erlotinib. *PAM* 2006; 30 (292): 273-279.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *New Engl J Med* 2005; 353: 133-144.
- Smith J. Erlotinib: small-molecule targeted therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Ther* 2005; 27: 1513-1534.

### OMALIZUMAB

XOLAIR® 150 mg 1 vial PVP: 430,74 € Novartis Farmacéutica, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación 40%.  
Código ATC: R03DX05.

*Omalizumab* es un nuevo anticuerpo monoclonal que ha sido evaluado por la EMA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es un anticuerpo (Ig G<sub>1κ</sub>) monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante.

Se encuentra indicado exclusivamente en el asma alérgico grave persistente como tratamiento adicional para mejorar su control en pacientes adultos y adolescentes (>12 años) con las siguientes características: test cutáneo positivo, función pulmonar reducida (FEV<sub>1</sub> <80%), síntomas frecuentes durante el día y la noche y graves exacerbaciones asmáticas, que no han podido ser controlados con corticosteroides diarios a dosis altas+ agonista β<sub>2</sub> de larga duración, inhalados.

Actúa de forma selectiva uniéndose a la Ig E humana formando con ella un complejo, reduciéndose la cantidad de Ig E libre disponible para unirse a sus receptores fisiológicos (FCεRI), cuya unión es la responsable de que se desencadene la reacción alérgica.

Se administra vía subcutánea y tanto la dosis (entre 75-375 mg) como la frecuencia de su administración

(cada 2 ó 4 semanas) dependen de la concentración basal de Ig E (UI/ml) así como del peso corporal (en kg) del paciente. No debe utilizarse en pacientes con niveles de Ig E menores de 30 ni superiores a 700 UI/ml ni tampoco con un peso corporal inferior a 20 ni superior a 150 kg. La dosis máxima es de 375 mg/día y debe ser administrada por médicos experimentados en el manejo de este tipo de pacientes.

La Cmáx se alcanza a las 7-8 días de su administración con una biodisponibilidad del 62%. Su aclaramiento es similar al de la Ig G, metabolismo hepático y eliminación inalterada vía biliar. Su vida media de eliminación plasmática es de unos 26 días.

La eficacia clínica y la seguridad del *omalizumab* ha sido analizada en 4 ensayos clínicos multicéntricos, controlados con placebo, doble-ciego y randomizados en más de 1.700 pacientes (de 12 a 79 años) con asma alérgica grave, función pulmonar reducida y exacerbaciones múltiples no controladas con tratamiento convencional. La principal variable de eficacia fue la proporción de exacerbaciones asmáticas durante el tratamiento que requirieron la administración de dosis altas de corticosteroides sistémicos y como variables secundarias: valoración clínica global por parte del médico, calidad de vida del paciente, etc. En todos los estudios (la mayoría de 28 semanas de duración) el grupo tratado con *omalizumab* como tratamiento adicional a corticosteroide sistémico+ agonista β<sub>2</sub> de larga duración demostró una reducción de las exacerbaciones asmáticas y mejoró la calidad de vida del paciente al compararse con placebo+ corticosteroide sistémico+ agonista β<sub>2</sub> de larga duración; dichas diferencias fueron clínicas y estadísticamente significativas.

En cuanto a la incidencia de efectos secundarios, como más frecuente se cita el dolor de cabeza y las reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, prurito y tumefacción).

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, debiendo tenerse en cuenta que la interrupción del tratamiento con corticosteroide sólo se puede realizar escalonadamente y bajo supervisión médica. No debe utilizarse en caso de exacerbaciones asmáticas, broncoespasmo o estados asmáticos de carácter agudo; se aconseja no utilizar en pacientes con hiperrinmoglobulinemia E, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedades autoinmunes ni insuficiencia renal o hepática preexistente. Aunque se desconoce por el momento su efecto, se desaconseja su utilización en embarazo y lactancia.

El *omalizumab* representa una nueva y buena alternativa en un grupo muy específico y reducido de pacientes con asma (asma alérgico persistente grave no controlado con el tratamiento estándar) aunque todavía es prematuro determinar su papel en la tera-