

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. J. MORENO ÁLVAREZ

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres

PEMETREXED (ALIMTA®) LABORATORIO: LILLY

País de registro: EE.UU.

Fecha: Mayo de 2004.

Presentación: Viales de 500 mg.

El mesotelioma pleural maligno es un tumor de la pleura poco frecuente, difícil de diagnosticar y con escasas alternativas terapéuticas efectivas disponibles. Por lo general, el tumor está asociado a un derrame pleural y diferenciarlo de otros problemas de la pleura u otros tipos de cáncer puede ser difícil. Está relacionado casi exclusivamente con la exposición continuada a los asbestos, siendo este el factor de riesgo principal. El periodo de latencia puede oscilar entre los 20-50 años, la edad promedio de diagnóstico ronda los 60 años y las previsiones apuntan a que en los próximos años se multipliquen por 2 las tasas de mortalidad en Europa. La mediana de supervivencia se sitúa en torno al año y la probabilidad de supervivencia a los 2 y 5 años es del 22 y 9% respectivamente. Los resultados de las diferentes alternativas de tratamiento han sido desalentadores y el manejo terapéutico es un tema controvertido en el que no existe un consenso ampliamente aceptado. El diagnóstico precoz permite la práctica quirúrgica que puede conseguir en

determinados casos la curación, sin embargo en estadios más avanzados sólo cabe utilizar la quimioterapia y/o radioterapia como tratamiento paliativo.

El mesotelioma no responde a la mayoría de los esquemas de quimioterapia y radioterapia, en los últimos años la aproximación multimodal (quimioterapia, radioterapia y cirugía) ofrece algún beneficio en la prolongación de la supervivencia en grupos muy seleccionados de pacientes (35-40% de supervivencia a los 2 años). A pesar de los numerosos estudios realizados no existen unas recomendaciones para el abordaje de esta patología, las antraciclinas y los antimetabolitos han sido los citostáticos que han mostrado unas mejores expectativas que no han acabado de cumplirse. La doxorubicina es el agente más estudiado y la respuesta parcial media se sitúa en el 20%. El metotrexato a altas dosis ha ofrecido cifras superiores en algunos ensayos, llegando al 35%. También la mitomicina, como agente único, ha ofrecido cifras de respuesta similares a las obtenidas con doxorubicina. Ni siquiera la asociación de citostáticos ha conseguido mejorar las cifras de supervivencia. Las asociaciones más estudiadas han sido la combinación de antraciclinas con agentes alquilantes o agentes derivados del platino. Otras de las opciones estudiadas es la administración intrapleurale de

la quimioterapia, aunque esta alternativa está limitada a pacientes en estadio inicial con un espacio pleural libre adecuado, entre los agentes ensayados se encuentran doxorubicina, cisplatino, araC y mitomicina, sin embargo no se han alcanzado las expectativas creadas. Por último, otras de las opciones estudiadas últimamente ha sido la inmunoterapia. La interleukina-2 y los interferones han sido las citocinas más estudiadas obteniéndose respuestas de hasta un 54% al ser administrada por vía intrapleurale y un 41% de probabilidad de supervivencia a los 3 años; los mejores resultados han sido obtenidos con interferón gamma intrapleurale.

El pemetrexed es un nuevo agente citostático del grupo de los antimetabolitos análogo del ácido fólico, químicamente similar al metotrexato y estructuralmente relacionado con el raltitrexed. Tiene varias dianas donde ejercer su efecto antifolato, aunque en primer lugar debe ser internalizado en la célula mediante un transportador de folatos reducidos; a continuación es poliglutamado mediante la acción de la enzima folilpoliglutamato sintasa apareciendo la forma pentaglutamada, metabolito más activo que la molécula original y que al estar cargado negativamente permite que sea retenido a nivel intracelular y prolonga su acción en el tiempo. Inhibe al menos cuatro enzimas implicadas en

el metabolismo del ácido fólico y la síntesis de ADN, entre ellas la timidilato sintasa y la dihidrofolato reductasa. Esta cantidad de sitios diana permite especular que el desarrollo de resistencia al fármaco será más difícil que en otros agentes citostáticos. Los estudios preclínicos han augurado un amplio espectro de actividad del pemetrexed en varios tipos de tumores. La FDA ha aprobado recientemente su utilización en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno asociado a cisplatino, en pacientes que no sean candidatos a resección quirúrgica.

El pemetrexed se administra por vía intravenosa (IV) a dosis de 500 mg/m² durante 10 minutos cada 21 días. Se asocia a la administración de cisplatino a dosis de 75 mg/m² en 2 horas, 30 minutos después de la infusión del pemetrexed. El paciente debe ser premedicado con un corticoide (dexametasona 4 mg por vía oral c/12 h durante 3 días empezando el día previo al ciclo), así como con suplementos vitamínicos para disminuir la toxicidad (350-1.000 µg de ácido fólico 5-7 días previos al ciclo y 3 semanas tras el ciclo más 1.000 µg de vitamina B₁₂ por vía IM cada 9 semanas). Aunque se han probado otros esquemas de administración, perfusión de 5 días cada 3 semanas o administración semanal durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso, el esquema de una administración cada 21 días ha sido el que ha mostrado una mayor efectividad con menor toxicidad. Se ha estudiado la administración conjunta con gemcitabina, habiéndose obtenido resultados favorables, por lo que esta asociación está siendo estudiada en la actualidad ampliamente. El volumen de distribución es pequeño indicando que la distribución a tejidos es bastante escasa, se une en un 80% a proteínas plasmáticas y su semivida de eliminación es de 3 horas y media. Apenas sufre metabolismo hepático y la mayoría de la dosis es excretada por vía renal (70-90%).

La mielotoxicidad y la toxicidad renal son los principales efectos adversos (EA) limitantes de dosis. Un

recuento de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³, menos de 100.000 plaquetas/mm³ o un aclaramiento de creatinina < 45 mL/minuto, implican el retraso de la administración de pemetrexed hasta recuperar dichos valores analíticos. Se debe evitar el consumo de AINE 5 días antes del ciclo y 2 días después por el riesgo de toxicidad mieloide, gastrointestinal y renal. Aquellos pacientes que desarrollen cualquier EA no hematológico de grado 3/4 deben reducir la dosis en un 25%. También produce efectos adversos a nivel cardiovascular como dolor torácico (40%) o eventos tromboembólicos (7%). A nivel del SNC la fatiga es el EA más frecuente apareciendo en 4 de cada 5 pacientes, siendo esta reducida con la administración de dexametasona. Náuseas, vómitos, elevación de enzimas hepáticas, disnea, erupciones pruríticas generalizadas o artralgias, son otros de los EA que pueden aparecer con cierta frecuencia.

En el ensayo clínico (EC) pivotal que ha servido como base para la aprobación de comercialización de pemetrexed, la asociación a cisplatino se mostró superior a cisplatino solo. Cuatrocientos cincuenta y seis pacientes fueron randomizados a recibir 500 mg/m² de pemetrexed más 75 mg/m² de cisplatino vs cisplatino solo. En el grupo experimental se incrementó la supervivencia global de 9,3 a 12,1 meses, el tiempo hasta progresión de enfermedad de 3,9 a 5,7 meses y la respuesta tumoral fue de 41,3 vs 16,7% respectivamente. Los EA de grado 3/4 más comunes fueron leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, náuseas y fatiga. También se ha estudiado la utilización del pemetrexed como monoterapia alcanzándose una respuesta tumoral del 17,9%, una supervivencia global de 13 meses y un tiempo hasta progresión de enfermedad de 4,7 meses.

Las respuestas obtenidas en otro tipos de tumores en los que se ha estudiado el pemetrexed oscilan entre el 6% en los tumores pancreáticos, 20% en cáncer de pulmón de células no pequeñas y 31% en cáncer de mama *naïve*.

Bibliografía

1. Villena Garrido V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta, Álvarez Martínez C, Rey Terrón L, Sotelo MT, et al. Mesotelioma pleural: experiencia durante 9 años y descripción de 62 casos. Arch Bronconeumol 2004; 40 (5): 203-8.
2. Sterman DH, Kaiser LR, Albelda S. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. Chest 1999; 116 (2): 504.
3. Pemetrexed DrugDex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series. Vol. 117: Mayo de 2004 [citado 20 de mayo de 2004]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>.
4. FDA. Alimta - Ficha técnica [en línea]: Mayo de 2004-[citado 20 de mayo de 2004]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/021462lbl.pdf>>.

ALEFACEPT (AMEVIVE®) LABORATORIO: BIOGEN

País de registro: EE.UU.

Fecha: Enero de 2003.

Presentación: Viales de 15 mg (IM) o 7,5 mg (IV).

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea caracterizada por episodios frecuentes de enrojecimiento, prurito y escamas que parece tener un componente hereditario. Últimamente ha cobrado fuerza la base fisiopatológica de carácter autoinmune; la presentación de antígenos a los linfocitos *T helper* cutáneos desencadenaría la liberación de citokinas que causarían la proliferación de keratinocitos y moléculas de adhesión en las células endoteliales, las cuales atraerían más linfocitos perpetuándose el proceso inflamatorio. La psoriasis tiene una prevalencia mundial del 2-3% y el 25% de los pacientes presenta un estadio intermedio o avanzado. Aunque los tratamientos tópicos son efectivos en la mayoría de los casos, aproximadamente un 20% de los pacientes necesitan terapia sistémica por la severidad de la enfermedad. Esta terapia sistémica presenta como principal problema el perfil de efectos adversos tales como hepatotoxicidad, nefrotoxicidad o teratogenia debidos a metotrexato, ciclosporina o retinoides; se estima que casi el 40% de los pacientes abandona el tratamiento sistémico debido a estos efectos adversos.

El mejor conocimiento de la patogénesis autoinmune de la psoriasis ha incrementado el interés por los inmunomoduladores como alternativa de tratamiento. La comercialización de alefacept puede considerarse como un avance muy importante en el tratamiento de la psoriasis, ya que es el cabeza de serie de una nueva familia de fármacos inmunomoduladores que han conseguido evitar los EA del tratamiento sistémico utilizados hasta ahora. El alefacept es una proteína quimérica de fusión que contiene porciones del antígeno 3 asociado a la función leucocitaria (LFA-3) unidas a la porción Fc de una inmunoglobulina G1. El LFA-3 es una proteína de la superficie de las células presentadoras de antígeno que se une a la molécula CD2 de las células T activándolos, por lo que la unión del alefacept al receptor CD2 anula la activación de este último; así mismo se ha podido comprobar que presenta una alta selectividad por la subpoblación de linfocitos implicados en la infiltración de placas de psoriasis (CD4+CD45RO+). Por otra parte los linfocitos T activados expresan grandes cantidades de CD2 y la unión de alefacept a las células T induce su apoptosis provocando una depleción selectiva de las células T activadas y mejorando la psoriasis en placas crónica, ofreciendo en algunos casos una respuesta clínica sostenida tras la finalización del tratamiento, lo cual representa una ventaja frente a otras alternativas terapéuticas.

La pauta de administración es semanal y puede administrarse por vía IV o IM a dosis de 7,5 mg o 15 mg respectivamente, en ciclos de 12 semanas, que puede repetirse en una segunda ocasión tras 12 semanas de descanso y siempre que el recuento de linfocitos T CD4+ sea superior a 250 células/ μ L. Su semivida de eliminación es de 270 horas debido al elevado volumen de distribución y el inicio de la respuesta puede demorarse entre 30-60 días. La vía IV parece prolongar durante más tiempo la duración del efecto tras finalizar la terapia (3,5 vs 2 meses).

Su utilización está contraindicada si existe historial de enfermedad can-

cerígena o en infecciones activas, así como en recuentos bajos de linfocitos T CD4+ y debe utilizarse con precaución en psoriasis eritrodérmica o pustular, insuficiencia renal o hepática o terapia concomitante con agentes inmunosupresores. Entre los efectos adversos cabe destacar los hematológicos: linfopenia que conlleva la suspensión temporal en el 4% (IM) y 10% (IV) de los pacientes. Los linfocitos CD8+ son los más afectados pues en el 40-59% de los casos, el recuento será inferior a sus niveles normales. También es muy característico el cuadro pseudogripal que aparece en algunos pacientes. Otras manifestaciones adversas que pueden aparecer son: prurito, faringitis, náuseas o angioedema.

Dos EC pivotaes en fase III han comparado la eficacia y seguridad frente a placebo. En uno de ellos se aleatorizaron 507 pacientes a 3 grupos de tratamientos: 10 mg, 15 mg IM de alefacept o placebo. Como variable principal de eficacia se midió la reducción de un 75% en el índice de extensión y severidad de la psoriasis (PASI). El 21% de los pacientes tratados con 15 mg, el 12% del grupo que recibió 10 mg y el 5% del grupo placebo alcanzaron este nivel de respuesta aunque en el caso del grupo de 10 mg no se alcanzó el nivel de significación estadística comparado con placebo; cuando se medía una reducción del 50% en el PASI la respuesta en el grupo de 15 mg fue del 42 vs 18% en el grupo placebo. El 71% de los pacientes que alcanzaron una reducción del 75% mantenían una reducción del 50% 12 semanas después. En el otro EC pivotal se aleatorizaron 553 pacientes a recibir un ciclo de alefacept 7,5 mg IV o placebo durante 12 semanas. Posteriormente 449 pacientes fueron seleccionados para un segundo ciclo. El 28% de los pacientes tratados en el ciclo 1 alcanzó una reducción del 75% del PASI vs 8% en el grupo placebo. Los pacientes que alcanzaron esta respuesta mantuvieron una reducción del PASI superior al 50% durante 7 meses. Los pacientes que lograron esta respuesta fueron incluidos para

recibir un segundo ciclo en el que el 40% logró reducción del 75% y un 71% una reducción del PASI del 50%.

En otro EC en fase II con dosis incrementales participaron 229 personas con psoriasis crónica que recibieron semanalmente alefacept IV (0,025, 0,075 ó 0,150 mg/kg) o placebo durante 12 semanas, con un seguimiento adicional de otras doce semanas. La reducción media de la puntuación obtenida en el PASI dos semanas después del tratamiento fue superior en los grupos tratados con alefacept (38, 53 y 53% respectivamente) que en el grupo placebo (21%). Doce semanas después del tratamiento, en el 25% de los pacientes tratados con alefacept la psoriasis había desaparecido totalmente o casi por completo vs en el 3% del grupo placebo (estos últimos habían recibido tratamiento sistémico adicional para la enfermedad). Por último un EC realizado en el que se analizaba el impacto del alefacept en la calidad de vida, estudió la variación que se producía en las puntuaciones de 3 encuestas sobre calidad de vida antes de iniciar la terapia, 2 semanas después de finalizar el primer ciclo, al iniciar el segundo ciclo y al final del periodo de seguimiento. Tras finalizar el primer ciclo, los pacientes que recibieron alefacept mejoraban significativamente su calidad de vida en comparación a los que recibieron placebo y la continuación del tratamiento con un segundo ciclo prolongaba una mejora adicional.

Recientemente se ha comercializado un nuevo tratamiento biológico frente a la psoriasis (efalizumab). A falta de comparaciones directas con efalizumab, el alefacept ofrece como ventajas mayor duración de respuesta y mayor tolerabilidad, mientras que en el lado opuesto una vía de administración más incómoda, una eficacia algo menor y un inicio de respuesta más lento podrían ser las desventajas. Sin embargo, esto debe confirmarse con un EC de comparación directa, mientras tanto con los conocimientos actuales el alefacept debe situarse en la segunda línea de terapia en pacientes que no han respondido o son intoleran-

tes a la terapia convencional con corticoides, metotrexate o ciclosporina. Actualmente también se está investigando su utilización en la esclerodermia y la artritis reumatoide.

Bibliografía

1. Ellis CN, Krueger GG. Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 26; 345 (4): 248-55.
2. Lebwohl M, Christophers E, Langley, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CE, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139 (6): 719-27.
3. Krueger GG. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17 (Supl. 2): 17-24.
4. Feldman SR, Menter A, Koo JY. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150 (2): 317-26.
5. Alefacept DrugDex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series. Vol. 117: Mayo de 2004 [citado 25 de mayo de 2004]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>.
6. FDA. Amevive- Ficha técnica [en línea]; Enero de 2003-[citado 25 de mayo de 2004]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/alefbio013003LB.pdf>>.