

TEMOZOLAMIDA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Son Dureta

Autores del informe: J. Ginés y M. Cervera

10-3-2000

AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

DCI: Temozolamida GRUPO TERAPEUTICO: L01 AGENTES ALQUILANTES NOMBRE COMERCIAL: TEMODAL

TEMODAL (Schering-Plough) 20 mg/5 cápsulas PVL + IVA: 15.617

TEMODAL (Schering-Plough) 20 mg/20 cápsulas PVL + IVA: 62.470

TEMODAL (Schering-Plough) 100 mg/5 cápsulas PVL + IVA: 78.087

TEMODAL (Schering-Plough) 100 mg/ 20 cápsulas PVL + IVA: 312.348

TEMODAL (Schering-Plough) 250 mg/5 cápsulas PVL + IVA: 195.217

TEMODAL (Schering-Plough) 250 mg/20 cápsulas PVL + IVA: 780.867

AREA DE ACCION FARMACOLOGICA.

Alrededor del 60% de los casos de tumores intracraneales son gliomas malignos primarios que afectan a células gliales (astrocitos, oligodendrocitos o células ependimarias) y presentan una incidencia de 5 a 20 casos por cada 100.000 habitantes. Los gliomas malignos pueden clasificarse en dos grandes grupos en base a la histología: astrocitoma anaplásico (grado III) y glioblastoma multiforme (grado IV). El diagnóstico histológico diferencial es complejo y ambos son tratados de forma similar. El glioblastoma multiforme tiene peor pronóstico y suele acaecer entre los 40-60 años, con un máximo de incidencia entre los 50 y 55 años y es más frecuente en los varones.

El tratamiento de los gliomas es únicamente paliativo y sólo consigue alargar algunos meses la supervivencia. El tratamiento de primera línea consiste en la cirugía aunque raramente puede eliminar la totalidad del tumor, por lo que se suele completar con la radioterapia. El recurso de la quimioterapia es controvertido, dado el modesto efecto demostrado por ella en cuanto a incremento de la supervivencia en comparación con los efectos adversos que provoca. Los agentes citostáticos utilizados deben ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica por lo que los más utilizados han sido los pertenecientes a la familia de las nitrosoureas (carmustina, lomustina, procarbazona...) La supervivencia de los pacientes con glioblastoma, a pesar del tratamiento recibido, no suele superar los 12 meses. En el caso del astrocitoma anaplásico la mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia constituida por lomustina (CCNU) o una combinación de procarbazona, vincristina y CCNU es de 36 meses.

INDICACIONES CLINICAS. La temozolamida ha sido aprobada en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con glioma maligno, tal como, glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenta recurrencia o progresión después de la terapia estandar. Por terapia estandar entendemos (no figura en la ficha técnica) la cirugía + radioterapia. En EEUU se ha aprobado únicamente para el tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico recurrente que recidiva después de un tratamiento con una Nitrosourea y procarbazona.

MECANISMO DE ACCION. La temozolamida es un agente alquilante cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la replicación del DNA. Es un profármaco que se transforma espontáneamente en el organismo en monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC), su metabolito activo, que resulta ser el mismo que el de la dacarbazina. La activación de estos productos implica un proceso oxidativo con formación de un inestable metildiazonio, que es rápidamente escindido en nitrógeno molecular (N₂) y un ion carbonio CH₃⁺ que actúa como elemento "alquilante".

Este ion carbonio provoca la metilación de algunas bases del ADN (fundamentalmente la guanina). Además, en el proceso oxidativo que conduce a la activación del fármaco puede formarse otros radicales libres capaces de provocar degradación del ADN e incluso roturas cromosómicas.

POSOLOGIA. Se ha demostrado que el fármaco es activo frente a los gliomas malignos humanos cuando se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante 5 días, repitiendo el ciclo cada 28 días. Si el paciente ha sido previamente tratado con otros citostáticos se debe iniciar el primer ciclo de temozolamida a la dosis de 150 mg/m² y en función del recuento de neutrófilos y plaquetas podrá incrementarse a 200 mg/m² en sucesivos ciclos. El fármaco no debe ser utilizado en niños menores de 3 años ya que no existe experiencia de uso.

FARMACOCINETICA. La temozolamida tiene una biodisponibilidad oral prácticamente completa y atraviesa la barrera hematoencefálica. Su biodisponibilidad céfalo-raquídea equivale al 30% de la plasmática. Su T_{max} es de 60 min y su semivida de eliminación de 109 min.

EVALUACION DE LA EFICACIA

| ITEMS | RO: Respuesta objetiva, evaluada por combinación de imágenes y estado neurológico (escala MRC). TRO: Tasa de respuesta objetiva, parcial o completa, definida como una mejoría clínica y una reducción de la masa tumoral. EE: Enfermedad estable SLP: Supervivencia libre de progresión a los 12 meses (2) y a los 6 meses (3). CV: Calidad de vida, evaluada mediante el uso de cuestionarios EORTC QLQ-C30 y BCM20. SM: Tiempo medio de supervivencia | | | |
|-------|--|---|-------------------------------------|-----|
| | Nº PACIENTES | % EFICACIA | SIGNIFICACION | NNT |
| (1) | TEMOZOLAMIDA 103 | RO 11% EE 47% | -- | -- |
| (2) | TEMOZOLAMIDA 162 | TRO 35% EE 26% SLP 24% (5,4 meses de mediana) CV (132) 82% TRO 59% EE | -- | -- |
| (3) | TEMOZOLAMIDA 112 PROCARBAZINA 113 | SLP 21% (2,89 mes), Mejoría CV 32% SLP 8% (1,88 mes), Mejoría CV 19% | P(SLP)=0,008(0,006 3) P(CV)=0,05 | 7,7 |
| (4) | TEMOZOLAMIDA 14 IFOSFAMIDA 6 | TRO: 21% (3 Resp. Parciales) EE: 28% SM: 21 semanas (rango 4-64) TRO: 16% (1 Resp parcial) EE: 33% SM: 24 semanas (rango 9-52) | | |

1. Bower M, Newlands ES, Bleehen NM et al. Multicentre CRC phase II trial of temozolamide in recurrent or progressive high-grade glioma. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 40: 484-88.

2. Yung A, Prados M, Yuya-Tur R et al. Multicenter phase II trial of temozolamide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. J Clin Oncol 1999; 17(9): 2762-71.
3. Yung A, Levin VA, Albrigh R et al. Randomized trial of Temodal vs procarbazine in glioblastoma multiforme at first relapse (abstract 532). 35th Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 139.
4. Paulsen F, Hoffmann W, Becker G et al. Chemotherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme: ifosfamide versus temozolamide. J Cancer Res Clin Oncol 1999; 125(7): 411-8.

EVALUACION DE LA SEGURIDAD

Los efectos adversos de la temozolamida han sido recogidos por el propio laboratorio Schering-Plough en base a 993 enfermos tratados a raíz de los distintos ensayos clínicos realizados. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas (42%) y los vómitos (35% de los pacientes). La incidencia de náuseas o vómitos severos se ha cifrado en un 4%. La mielosupresión severa con requerimientos de hospitalización o suspensión del tratamiento ha sido referenciada y se manifiesta fundamentalmente en forma de trombocitopenia (8 % de los pacientes) o neutropenia (4%). La mielosupresión es dosis-limitante y no tiene carácter acumulativo.

Otros efectos adversos descritos son: la fatiga (21%), el estreñimiento (15%) las cefaleas (13%), la anorexia (11%) y la diarrea (8%).

No existe experiencia de uso de dicho fármaco en niños < 3 años y se ha visto que el riesgo de neutro y trombocitopenia es mayor en pacientes con edad avanzada (> 70 años). No debe utilizarse durante el embarazo y se desconoce si la temozolamida se elimina por la leche materna por lo que tampoco debe administrarse durante la lactancia.

AREA ECONOMICA

El número de pacientes estimados al año por el Servicio de Oncología es de 10. La duración estimada del tratamiento es de 6 meses. Si suponemos una superficie corporal media de 1,7 m²: (150-200 mg/m²)

| Coste tratamiento/ciclo: 250-350 mg x 5 días/ciclo | Coste tratamiento completo (6 ciclos) | Coste efectividad: |
|---|--|----------------------------|
| 195.217-273.304 ptas. | 1.171.302-1.639.824 ptas. | 9.019.025-12.626.645 ptas. |

: Coste de tratamientos alternativos: El coste de un ciclo de PCV (Procarbazine, CCNU, Vincristina) es de 13.000 pts, el de carmustina iv sólo de 15.000 pts, y el de ifosfamida 10.000-15.000 pts por ciclo. Estas tres alternativas incluyen medicación por vía intravenosa que implica la necesidad de administración en Unidades de Hospitalización u Hospital de Día. El CCNU (lomustina) debe tramitarse a través de Medicamentos Extranjeros.

AREA DE CONCLUSIONES

La temozolamida es el primer agente nuevo aprobado para el tratamiento de los tumores cerebrales malignos en los últimos 30 años. Desde el punto de vista clínico, su eficacia moderada ha sido contrastada en varios estudios clínicos realizados en pacientes previamente tratados con radioterapia y, en la mayoría de los casos, también con quimioterapia. En términos generales, se estima que el fármaco es capaz de producir una cierta estabilización temporal del desarrollo tumoral, que alcanza

alrededor del 30-40% de los pacientes tratados. Las respuestas, la mayoría de ellas parciales, son raras y no suelen alcanzar el 10-20% de los pacientes con glioblastoma y 30-35% en el caso de los astrocitomas. Las respuestas completas son siempre inferiores al 10% de los casos.

Los parámetros de eficacia empleados en los estudios clínicos indican que la temozolamida es capaz de producir un período sin progresión tumoral que oscila entre 2-3 meses de media para los glioblastomas y 5-6 meses para los astrocitomas, con un 20-30% de los pacientes que no experimentan progresión durante 6 meses en el caso de los glioblastomas y 40-50% para los astrocitomas. En general, estos valores, aunque modestos, son significativamente superiores a los registrados con otros fármacos habitualmente utilizados en glioblastoma multiforme recidivante, como la procarbazona. Sin embargo hay que decir que no se ha comparado la temozolamida con la combinación considerada como referente en estos casos PCV (procarbazona, vincristina y CCNU). El ensayo comparativo de la temozolamida vs ifosfamida incluye a muy pocos pacientes y los resultados son similares. La ventaja de la temozolamida es que el tratamiento puede realizarse por vía oral. La actividad de la temozolamida en pacientes con glioma maligno (glioblastoma o astrocitoma) recurrente y que no hayan respondido a otros tratamientos con una nitrosourea y procarbazona la convierten en posible candidato a ser utilizada. Aunque la temozolamida parece ser menos tóxica que el régimen PCV y probablemente que la lomustina o la procarbazona, no existe por ahora ningún ensayo clínico que los compare directamente en pacientes que recidivan tras la cirugía y la radioterapia. El beneficio limitado de la temozolamida parece afectar principalmente a pacientes que no han sido previamente tratados con otros citotóxicos y a pacientes con buen estado general.

El papel de la temozolamida en el tratamiento de pacientes con glioma maligno recién diagnosticado está aún por resolver. En este sentido Schering-Plough tiene previsto promover un ensayo en el que los pacientes recién diagnosticados de astrocitoma anaplásico reciban aleatoriamente temozolamida o PCV después de la radioterapia.

Es evidente que este fármaco no varía de forma sustancial el pronóstico de los gliomas malignos, aunque mejora algo el panorama quimioterápico de esta patología tumoral, con resultados leves en cuanto al incremento de los períodos de ausencia de crecimiento tumoral y de supervivencia global. El enorme impacto económico que supone debe tenerse en cuenta. La reciente aparición en Francia de implantes cerebrales de carmustina como complemento a la cirugía para prolongar la supervivencia de los pacientes con gliomas malignos constituye otro foro de debate sobre el tratamiento de este tipo de tumores.

BIBLIOGRAFIA ADICIONAL

1. Arrowsmith J, Misailidis S, Stevens MF. Antitumor imidazotetrazines. Part 37. Conjugation of the DNA major-groove alkylating imidazotetrazinemozomolamide to peptide motifs recognizing the minor groove. *Anticancer Drug Des* 1999; 14(3): 205-15.
2. Avgeropoulos NG, Batchelor TT. New treatment strategies for malignant gliomas. *Oncologist* 1999; 4(3): 209-24.
3. Brock CS, Newland ES, Wedge SR et al. Phase I trial of temozolamide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res* 1998; 58(19): 4363-7.
4. Burton E, Prados M. New chemotherapy options for the treatment of malignant

gliomas. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(3):157-61.

5. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). European Public Assessment Report EPAR: Temodal. 20 Enero 1999.

6. Raymond E, Izbitzka E, Soda H et al. Activity of temozolamide against human tumor colony-forming units. *Clin Cancer Res* 1997; 3(19): 1769-74.

7. Sansom C. Temozolamide presents breakthrough in glioblastoma multiforme treatment. *Phar Sci Technol Today* 1999; 4(2): 131-3.