

ERLOTINIB

Esteban Esteban MC. Servicio de Oncología Médica del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.
Rubio Salvador AR . Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo

El erlotinib es un inhibidor del dominio tirosina-kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1), que ha mostrado actividad antitumoral. Se trata de un tratamiento oral, de administración diaria y es el primer y único medicamento de su clase (inhibidores del EGFR) que ha demostrado un beneficio de supervivencia en cáncer de pulmón. Se encuentra actualmente en fase de investigación en otro tipo de neoplasias.

INDICACIONES (1)

El erlotinib (Tarceva®) está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. Se deben considerar los factores asociados con el aumento de supervivencia cuando se prescriba este medicamento.

POSOLOGÍA (1)

La dosis diaria recomendada es 150 mg administrada, al menos, una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos. Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se reducirá en fracciones de 50 mg.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

El erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR, que se expresa en la superficie de células normales y cancerígenas. En células tumorales existen alteraciones que conducen a una expresión o actividad descontrolada de la tirosina-kinasa, mediante amplificación, sobreexpresión o mutación de los genes implicados. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular.

FARMACOCINÉTICA (1)

La concentración máxima 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 P450 isoenzima CYP3A4 y se elimina por vía biliar. Su vida media de eliminación plasmática es de unas 36,2 horas.

EFICACIA CLÍNICA (2-4)

La eficacia y seguridad del erlotinib han sido demostradas en un estudio fase III en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (estudio BR.21) realizado en 731 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo de, al menos, un tratamiento quimioterápico. Los pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con el erlotinib 150 mg o placebo por vía oral una vez al día. Los objetivos del estudio incluyeron supervivencia global, supervivencia libre de progresión, índice de respuesta, duración de la respuesta,

tiempo hasta el deterioro de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón (tos, disnea y dolor) y seguridad. El objetivo principal fue la supervivencia.

El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 31,2% y 21,5% para los grupos tratados con el erlotinib y con placebo, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 6,7 meses (95% IC, de 5,5 a 7,8 meses) en el grupo tratado con el erlotinib, en comparación con los 4,7 meses observados en el grupo placebo (97% IC, de 4,1 a 6,3 meses). En cuanto al análisis por subgrupos, los pacientes que nunca habían fumado obtuvieron un beneficio mucho mayor con el erlotinib (supervivencia RR = 0,42. IC 0,28-0,64) en comparación con los fumadores o los ex-fumadores (RR = 0,87. CI 0,71-1,05). El índice de respuesta objetiva medido por RECIST fue del 8,9%. La mediana de duración de la respuesta fue de 34,3 semanas, con un rango entre 9,7 y 57,6 semanas (2).

En combinación con quimioterapia en primera línea en poblaciones no seleccionadas, dos estudios aleatorizados frente a quimioterapia sola no mostraron beneficio en cuanto a tasa de respuestas, tiempo hasta la progresión o supervivencia (3,4).

EFEITOS ADVERSOS (1)

Las reacciones adversas al medicamento observadas más frecuentemente fueron rash (75%) y diarrea (54%). En general fueron de grado 1-2 y no necesitaron intervención. Se observaron rash y diarrea de grado 3-4 en un 9% y 6% respectivamente. En el estudio BR.21, la mediana de tiempo que tardó en aparecer el rash fue 8 días y la de la diarrea, 12 días. La diarrea moderada o grave puede ser tratada con antidiarréicos tipo loperamida, aunque, en ocasiones, puede requerir una reducción de la dosis del erlotinib.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo fallecimientos: la incidencia en los ensayos se sitúa, aproximadamente, en el 0,6%, si bien, no siempre pudieron descartarse la participación de otros factores causales. En pacientes que presenten un comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la terapia con el erlotinib hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con el erlotinib e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Otros: anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, trastornos oculares (conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca), estomatitis, dolor abdominal, prurito, sequedad de la piel.

Hemorragias gastrointestinales: en estudios clínicos algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina y AINEs.

Trastornos hepatobiliares: anomalías en el test de función hepática (incluyendo niveles incrementados de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y bilirrubina). Frecuentes. Estas fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepática.

PRECAUCIONES (1)

Se deberá recomendar a los fumadores dejar de fumar ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas pueden verse reducidas.

Uso en insuficiencia hepática: el erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. La seguridad y eficacia del erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administra el erlotinib a pacientes con disfunción hepática y se desaconseja su uso en caso de insuficiencia hepática grave.

Uso en insuficiencia renal: la seguridad y eficacia del erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal, si bien, en base a datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

El erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. No se ha investigado el efecto de antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H² sobre la absorción del erlotinib, pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de sus niveles plasmáticos.

Los pacientes con bajos niveles de expresión de UGT1A1 o alteraciones genéticas de la glucuronidación (por ej., enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentración de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precaución.

CONTRAINDICACIONES (1)

Hipersensibilidad grave al erlotinib o a cualquiera de los excipientes. Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con problemas hereditarios de

intolerancia a la galactosa, deficiencia de *Lapp* lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa. No existen estudios con el erlotinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce si se excreta por la leche, por lo que se desaconseja su uso durante la lactancia.

INTERACCIONES (1)

El uso concomitante de sustratos y moduladores del citocromo CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis. Los inductores potentes del citocromo CYP3A4, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o Hipérico (*hypericum perforatum*, hierba de S. Juan) pueden reducir la eficacia de erlotinib y los inhibidores potentes del CYP3A4 como por ej., antifúngicos azoles (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), eritromicina o claritromicina pueden producir un aumento de la toxicidad.

Los pacientes a los que se les administre warfarina u otros anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cambios en el tiempo de protombina o en el INR.

La presencia de un opioide en sangre parece incrementar la exposición al erlotinib.

CONCLUSIONES

1. El erlotinib es un nuevo fármaco antineoplásico que ha mostrado actividad en un grupo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y se encuentra actualmente en fase de investigación en otro tipo de neoplasias.
2. En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico seleccionados mejora la supervivencia y la calidad de vida tras progresión de la enfermedad a una primera línea de quimioterapia y existen estudios en primera línea con buenos resultados que han impulsado la puesta en marcha de ensayos clínicos aleatorizados frente a quimioterapia.
3. Es un fármaco que debe ser supervisado de cerca debido a sus posibles interacciones y a la posibilidad de efectos adversos graves, aunque infrecuentes.

Principio activo	Presentación comercial	Dosis diaria	PVP (€)	CTD (*)
Erlotinib	Tarceva® 150 mg 30 comp	150 mg	2.174	72,47 €
	Tarceva® 100 mg 30 comp		1.773	
	Tarceva® 25 mg 30 comp		540	

Fuente: Digitalis, datos enero 2007. *Partiendo de la especialidad de 150 mg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica del producto Tarceva®. Laboratorios Roche.
2. Bezzak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Study BR.21. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (24):3831-7.
3. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (25):5892-9.
4. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OS_774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004; 23:617.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Atalagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-142-2000

NIPO: 352-00-029-6