



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Temozolomida 100mg tableta
Indicación/Condición Clínica	: Cáncer cerebral

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Los tumores cerebrales representan el 1,5% de todos los cánceres primarios y el 2% de las muertes por cáncer. Alrededor del 55% de los cánceres cerebrales primarios se producen en los hombres. Aproximadamente el 29% de los pacientes adultos sobreviven un año después del diagnóstico y 13% sobreviven a los 5 años¹.

La mayoría de los tumores cerebrales son gliomas, que se desarrollan en las células gliales del cerebro². Los tumores del sistema nervioso central (SNC), de acuerdo a la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifican en 4 grados, correspondiendo los grados III y IV a tumores de alta malignidad, ubicándose dentro de estas categorías al astrocitoma anaplásico (AA) y al glioblastoma multiforme (GBM) respectivamente³.

El GBM es el más común, se infiltra extensamente en el cerebro⁴. La localización del tumor influye en la pobre penetración de las drogas para cruzar la barrera hematoencefálica y también dentro del tumor. Durante mucho tiempo se ha considerado que el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM) es de índole paliativo sin esperanza de cura, convirtiéndose en una patología de significativa mortalidad⁵.

El tratamiento primario de GBM incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. La escisión quirúrgica completa del GBM no suele ser factible debido al crecimiento infiltrante del tumor. La irradiación postoperatoria ha demostrado que prolonga significativamente la supervivencia y es parte de la terapia estándar actual de GBM. La quimioterapia adyuvante con quimioterapia basada en nitrosourea ha llevado a un modesto aumento en la supervivencia global y libre de progresión, pero es todavía controvertida debido al hecho de que las desventajas tales como los efectos adversos y la hospitalización no sobrepasan el pequeño beneficio en supervivencia. Después de la terapia primaria prácticamente todos los pacientes pueden presentar enfermedad recurrente. En esta situación no existe enfoque terapéutico estándar definido y el pronóstico es malo. Temozolomida es un agente

¹ National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma (brain cancer). Published by the National Institute for Clinical Excellence April 2001. London.

² Scottish Medicines Consortium. Temozolomide 5, 20, 100 and 250mg capsules. 10 November 2006. NHS Scotland.

³ Bruce J; Harris J. Staging of Brain Cancers. Medscape Updated: May 20, 2011. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/2006770-overview>

⁴ Scottish Medicines Consortium. Temozolomide 5, 20, 100 and 250mg capsules. 10 November 2006. NHS Scotland.

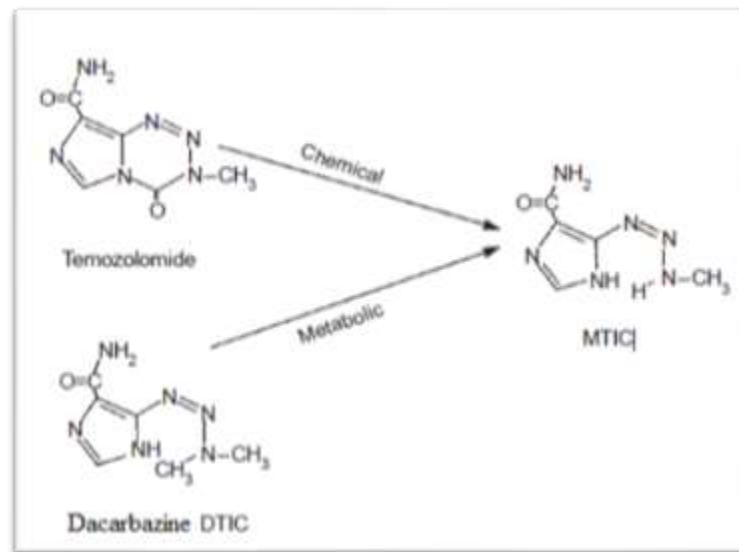
⁵ Moscote L; Meneses C; Sáenz M; Penagos P; Zubieta C; Romero A. manejo actual del Glioblastoma Multiforme. Revista Ciencias Biomédicas. Septiembre 29-2010.



alquilante, para el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de 3 años y adultos con glioma maligno, como el GBM o AA, que muestra la recurrencia o progresión después de la terapia estándar⁶.

2.1 EFICACIA

Temozolamida (TMZ) un derivado imidazotetrazina de segunda generación, es un agente alquilante citostático, profármaco que se hidroliza espontáneamente y se convierte en el metabolito activo 5-(3-metil)-1-triazen-1-il-imidazol-4-carboximida (MTIC) tan igual como la Dacarbazida (DTIC) con la diferencia que TMZ, no requiere metabolismo hepático para formar el agente de metilación citotóxico MTIC.^{7,8}



Farmacocinética

Después de la administración oral TMZ es absorbido casi completamente, tiene una actividad antitumoral horario dependiente y atraviesa la barrera hematoencefalica con una concentración en el líquido cerebro espinal de aproximadamente 20% a 40%^{9,10}

Farmacodinamia

El metabolito activo de TMZ (MTIC) es un agente de metilación de ADN con afinidad por el residuo medio de guanina de las secuencias GGG del ADN del tumor. Su acción da lugar a la formación de O6-metilguanina que se cree es el responsable de una secuencia de eventos errados en la reparación ADN, que conducen a la apoptosis de las células tumorales. Esta secuencia de eventos da como resultado la inactivación irreversible de la enzima metil guanidina ADN metil transferasa (MGMT).

⁶ European Medicines Agency. Temozolamide. Scientific discussion. EMEA 2004

⁷ European Medicines Agency. Temozolamide. Scientific discussion. EMEA 2004

⁸ Brada M, Judson I, Beale P, Moore S, Reidenberg P, Statkevich P and Col. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing Malignancies. British Journal of Cancer (1999) 81(6), 1022–1030

⁹ Mrugala M; Chamberlain M. Mechanisms of Disease: temozolomide and glioblastoma—look to the future. Nature Clinical Practice Oncology XXX 2008 Vol 5 N° X

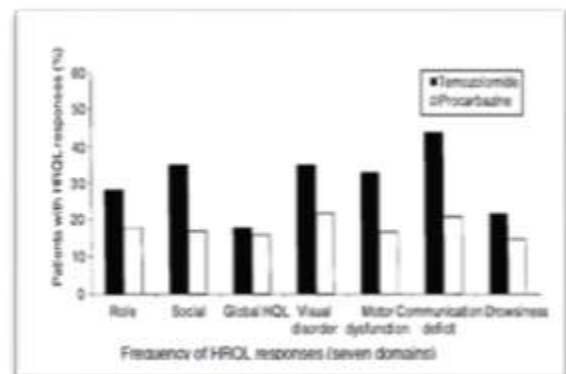
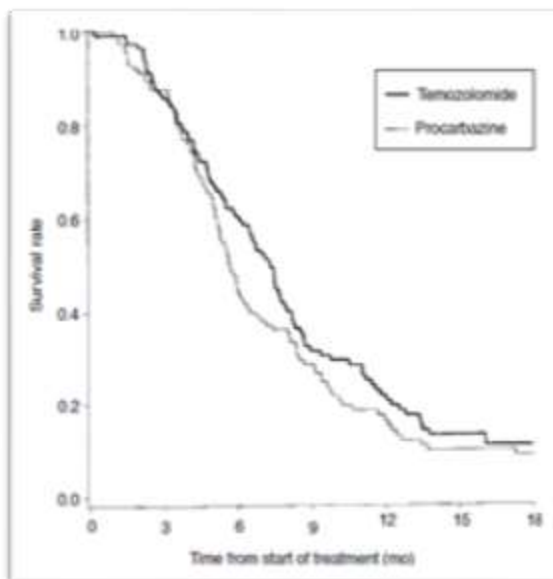
¹⁰ European Medicines Agency. Temozolamide. Scientific discussion. EMEA 2004

Se sostiene que la resistencia a TMZ se desarrolla por diferentes mecanismos entre ellos: cambios cuantitativos en la sobreexpresión de la enzima MGMT, selección de clones tumorales que sobreexpresan MGMT, reparación de la alteración del ADN y vías alternativas de reparación. La restauración de la actividad MGMT es bastante rápida y normalmente se produce dentro de horas, tanto en células de sangre periférica y en los tumores maligno en el cerebro humano.

Estudios clínicos

Los estudios clínicos con los que fueron aprobadas las indicaciones de TMZ, no mostraron una clara evidencia de su eficacia.

En un estudio se comparó TMZ con un régimen de dosificación de 5 días frente a Procarbazine (PCB) en régimen diario, en pacientes con GBM con primera recaída. Los resultados mostraron una mediana de supervivencia global para TMZ de 1,5 meses más que con PCB, pero esta diferencia no fue estadística significativa ($p = 0,330$). A los 6 meses, la supervivencia de los pacientes tratados con TMZ fue de 60% (95% CI, 51-70%) en comparación con el 44% de los pacientes tratados PCB (95% CI, 35-53%, HR = 1,44; P = 0,019). La ventaja de supervivencia global de TMZ se presentó entre los 4-6 meses y persistió por lo menos 8 meses. El análisis desde el momento de la asignación al azar mostró resultados similares en la mediana la supervivencia global¹¹.



Con respecto a la toxicidad TMZ Y PCB fueron generalmente bien tolerados con similar incidencia en los eventos adversos, como se muestra en el siguiente Cuadro.

¹¹ Yung W, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K. and Col. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. British Journal of Cancer (2000) 83(5), 588–593.



AEs	Number (%) of patients*			
	TMZ (n = 110)		PCB (n = 110)	
	All	Grades 3/4	All	Grades 3/4
Any	85 (77)	20 (18)	87 (76)	28 (25)
Nausea	42 (38)	3 (3)	37 (34)	3 (3)
Vomiting	35 (32)	3 (3)	30 (27)	5 (5)
Fatigue	30 (27)	3 (3)	16 (15)	2 (2)
Constipation	17 (15)	1 (1)	11 (10)	1 (1)
Anorexia	12 (11)	0	9 (8)	2 (2)
Headache	13 (12)	2 (2)	9 (8)	2 (2)
Rash	7 (6)	0	9 (8)	1 (1)
Thrombocytopenia	9 (8)	8 (7)	4 (4)	4 (4)
Neutropenia	4 (4)	4 (4)	4 (4)	3 (3)
Anemia	2 (2)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
Leukopenia	2 (2)	1 (1)	0	0
Diarrhea	6 (5)	0	8 (7)	1 (1)

*Haematologic AEs are included regardless of percentage

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), al evaluar los resultados del estudio EORTC para la aprobación del uso de TMZ administrado concomitantemente con radioterapia RT y en monoterapia subsecuente para el tratamiento de pacientes con GBM de reciente diagnóstico, sostuvo lo siguiente:

Las respuestas clínicas con respecto a supervivencia global y supervivencia libre de progresión mostraron un beneficio clínico para el grupo de tratamiento con RT+TMZ en comparación al grupo que recibió solo RT. A los 2 años la supervivencia para el grupo RT+TMZ fue de 26% en comparación al 10% del grupo control. La mediana de supervivencia libre progresión fue 6.9 meses para el grupo RT+TMZ y 4.98 meses para los pacientes que recibieron solo RT. Para la indicación de GBM de mal pronóstico este es un pequeño pero relevante beneficio clínico. Los efectos adversos y la toxicidad del tratamiento son bien conocidos y son aceptables.

Indicaciones Aprobadas

La Temozolomida ha sido aprobada por las agencias de alta vigilancia sanitaria de la EMA y FDA para las siguientes indicaciones:

- Diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme (GBM) en tratamiento concomitante con radioterapia y posteriormente como tratamiento de mantenimiento.
- Pacientes refractarios astrocitoma anaplásico que han experimentado progresión de la enfermedad bajo un régimen de tratamiento con medicamentos que contengan nitrosourea y procarbazona.

Dosis

La dosificación para las indicaciones aprobadas son las siguientes:

- Glioma de alto grado de malignidad de diagnóstico reciente:

El régimen del tratamiento comprende de una fase inicial que es concomitante con radioterapia seguida de una fase de mantenimiento con Temozolomida durante 6 ciclos.



Fase Inicial:

Se administra Temozolomida 75 mg/m² al día durante 42 días (hasta 49 días) en tratamiento concomitante con radioterapia focal (60G y administrados en 30 fracciones). No se recomienda reducir la dosis en esta fase, sin embargo, las interrupciones o suspensión puede producirse sobre la base de los criterios de toxicidad hematológicos y no hematológicos, como se indica en la siguiente Tabla.

Toxicity	TMZ Interruption	TMZ Discontinuation
Absolute Neutrophil Count	≥0.5 and <1.5 x 10 ⁹ /L	<0.5 x 10 ⁹ /L
Platelet Count	≥10 and <100 x 10 ⁹ /L	<10 x 10 ⁹ /L
CTC Nonhematological Toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting)	CTC Grade 2	CTC Grade 3 or 4

Treatment with concomitant TMZ could be continued when all of the following conditions were met: absolute neutrophil count ≥1.5 x 10⁹/L; platelet count ≥100 x 10⁹/L; CTC nonhematological toxicity ≤Grade 1 (except for alopecia, nausea, vomiting).
TMZ=temozolomide; CTC=Common Toxicity Criteria.

Fase de mantenimiento:

Comprende de 6 ciclos:

1°Ciclo:

Se inicia 4 semanas después de completar la fase concomitante. La dosificación es de 150 mg/m² una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento.

2° al 6°Ciclo:

Al principio del 2°ciclo, la dosis puede aumentarse a 200 mg/m² si:

- Los criterios de toxicidad citológica (CTC) no hematológicos en el 1°Ciclo fueron de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos),
- El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es ≥ 1,5 x 10⁹/L; y
- El recuento de plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L

La dosis se mantiene en 200 mg/m² por día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Si la dosis no se aumentó en el 2° Ciclo, no debe realizarse en los ciclos posteriores.

La reducción de dosis durante el siguiente ciclo debe estar basada en los recuentos de sangre más bajos y la toxicidad no hematológica más grave durante el ciclo anterior. La reducción de dosis o interrupciones durante la fase de mantenimiento deben ser aplicados de acuerdo a la siguiente Tabla

Dose Level	Dose (mg/m ² /day)	Remarks
-1	100	Reduction for prior toxicity
0	150	Dose during Cycle 1
1	200	Dose during Cycles 2-6 in absence of toxicity



- **Astrocitoma anaplásico refractario:**

La dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día durante 5 días consecutivos por ciclo de tratamiento de 28 días. Para los pacientes adultos, si el día 29 (el 1° día del siguiente ciclo) tanto el nadir, el ANC es $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L), el recuento de plaquetas son $\geq 100 \times 10^9/L$, la dosis TMZ puede aumentarse a 200 mg/m²/día durante los 5 días consecutivos.

Total BSA (m ²)	75 mg/m ² (mg daily)	150 mg/m ² (mg daily)	200 mg/m ² (mg daily)
1.0	75	150	200
1.1	82.5	165	220
1.2	90	180	240
1.3	97.5	195	260
1.4	105	210	280
1.5	112.5	225	300
1.6	120	240	320
1.7	127.5	255	340
1.8	135	270	360
1.9	142.5	285	380
2.0	150	300	400
2.1	157.5	315	420
2.2	165	330	440
2.3	172.5	345	460
2.4	180	360	480
2.5	187.5	375	500

Tolerancia y toxicidad

Para establecer la tolerancia y toxicidad de Temozolomida se han realizado 4 estudios de Fase I, tres en adultos y uno en niños con un régimen estándar de tratamiento: 5 días por ciclo y con un rango de dosis total por ciclo de 500mg – 1250mg/m². Se observaron los siguientes resultados:

- En 2 de los estudios realizados en adultos la dosis tóxica letal (DLT) fue de 1000mg/m² que se manifestó con neutropenia y trombocitopenia de grado 4. Por lo tanto se estableció como dosis máxima tolerada 750mg/m²/ciclo.
- En el tercer estudio se observó trombocitopenia de grado 4 a la dosis de 1250mg/m²/ciclo estableciéndose la dosis máxima tolerada en 1000mg/m²/ciclo.
- La diferencia que se presentó con respecto a la dosis se atribuyó al uso de quimioterapia previa al tratamiento con Temozolomida (sólo al 40% de los pacientes del tercer estudio se le había administrado quimioterapia previa, en comparación al 80% y 96% de los pacientes de los otros 2 estudios).
- En consideración con estos estudios se recomendó que la dosis para los pacientes en los estudios de fase II debe ser de 750mg/m²/ciclo en pacientes con quimioterapia previa y 1000mg/m²/ciclo para pacientes sin quimioterapia previa.

Fraccionamiento de Dosis

Temozolomida es poco soluble en agua, es estable a pH ácido e inestable a pH alcalino. Las cápsulas de Temozolomida 100mg, son cápsulas duras de gelatina.



En la búsqueda bibliográfica sobre el fraccionamiento de dosis se ha encontrado lo siguiente:

Algunos de los medicamentos utilizados para tratar el cáncer, requieren una manipulación especial porque la exposición a estas sustancias puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer en el futuro o bien en caso de embarazo puede que aparezcan malformaciones en el feto. Por ello es necesario que la persona que los manipula, lo haga teniendo ciertas precauciones por ejemplo en la preparación de algunos de estos fármacos: Genoxal, Leukeran, Melfalán, Mercaptopurina, Metotrexato, UFT, Temodal se debe seguir las siguientes recomendaciones:

- Lavarse bien las manos antes y después de la preparación.
- Triturar los comprimidos dentro de una bolsa de plástico con precaución para evitar la inhalación.
- Utilizar guantes y mascarilla.
- Se debe preparar en una zona ventilada y sobre la superficie de trabajo colocar un papel que luego se eliminará.
- Después de triturar, el fármaco se debe disolver o dispersar en agua y administrar rápidamente¹².

El fraccionamiento de formas sólidas y la preparación de formas líquidas deben llevarse a cabo de tal forma que proteja al operador de los polvos que puedan liberarse de las tabletas, comprimidos u otras presentaciones. Para ello se debe contar con equipos adecuado menos sofisticado debido a la obtención de un producto final no estéril, sin embargo deben seguirse los mismos procedimientos estandarizados utilizados para citostáticos parenterales. Romper tabletas y triturar polvos al estado seco en mortero es sumamente peligroso y debe evitarse. Por otra parte, las Cabinas de Seguridad Biológica (CSB) no están diseñadas para contener partículas del tamaño de las generadas en la molienda de formas sólidas. Las tabletas y las cápsulas deben ser manipuladas en áreas especializadas de contaminación controlada, pero no en la CSB debido a que el flujo laminar puede remover el polvo resultando en contaminación por polvos. Además existe riesgo de contaminar los filtros de la CSB. Sin embargo, si esta tarea es inevitable, debe utilizarse mortero y pilón de vidrio y las tabletas deben ser humedecidas o dispersadas antes de la trituration. Luego de finalizar la tarea, el mortero y pilón deben ser lavados con agua caliente y detergente alcalino. Si las tabletas son fácilmente dispersables en agua, se pueden preparar suspensiones de citostáticos dispersándolas en agua en envases pre-calibrados y llevando a volumen con un diluyente. No se debe utilizar fraccionadores automáticos o envasadoras para dosis unitarias (generan roturas y polvo). En el fraccionamiento de cápsulas y tabletas, debe siempre que sea posible, redondear las dosis. Sin embargo, a veces es necesario preparar mezclas o jeringas para administración nasogástrica o para utilizarse en pediatría. Puede utilizarse campanas de humo y campanas extractoras de gases, con ingreso de aire (por presión negativa) y sistema de extracción con filtración de aire (CSB Clase I)¹³.

Cuando se preparen formas farmacéuticas que contengan citostáticos existe un riesgo de contaminación tanto para el manipulador como para el ambiente. Por ello, se recomienda seguir las siguientes normas:

¹² Raquel Aguilar Salmeron. Servei de Farmàcia Hospital Universitari Josep Trueta de Girona. Fecha de publicación: 17/09/2008. Fecha de revisión: 21/12/2009. Disponible en: CedimCat Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya. <http://www.cedimcat.info/html/es/dir2455/doc26581.html>

¹³ Recomendaciones de preparación y fraccionamiento de medicamentos parenterales. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital. 2007



- Etiquetar las materias primas con la palabra "citostáticos" o con una etiqueta ya establecida.
- Evitar la aerosolización de polvo o líquido durante la preparación.
- Utilizar las medidas de protección adecuadas (guantes, bata, mascarilla de protección respiratoria).
- El área donde se efectúa la manipulación debe estar aislada en la medida de lo posible.
- No debe emplearse máquina alguna para su preparación.
- Hay que limpiar adecuadamente tanto el área como los útiles usados.
- Tanto el material usado para la limpieza como los sobrantes de las preparaciones deberán considerarse como residuos citotóxicos.
- Cuando sea necesaria la extracción de las formas orales de los blisters comerciales o la trituración de polvo que contengan citostáticos se realizará introduciéndolos previamente en una bolsa de plástico¹⁴.

En general, sólo se pueden triturar los comprimidos sin cubierta y abrir las cápsulas de gelatina dura sin cubierta. Una vez triturado o abierta la forma farmacéutica debe mezclarse con una pequeña cantidad de alimento blando o de agua gelificada y ser administrado inmediatamente. En el caso del omeprazol, por ejemplo, el líquido en que se puede suspender debe tener un pH ácido (zumo, yogurt). Conviene recordar que en el caso de las cápsulas de gelatina dura, la cápsula facilita la deglución y enmascara el posible sabor desagradable del fármaco, por lo que, si no es imprescindible, debe evitarse abrirlas¹⁵.

En un estudio piloto se evaluó la estabilidad de una suspensión preparada a partir de cápsulas de TMZ 100mg y se llegó a la conclusión que la suspensión refrigerada y protegida de la luz puede ser estable hasta 22 días, si se prepara de acuerdo a los parámetros establecidos en el estudio¹⁶.

2.2 COSTO

Precios de medicamento ¹⁷

UE	Descripción	Concentración	Forma Farmac	PRECIO OPE 2012 - 11	PRECIO OPE 2012 - 10	PRECIO OPE 2012 - 09	PRECIO OPE 2012 - 08
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	TEMOZOLOMIDA	100mg	CAP	104.31		104.31	104.31
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	TEMOZOLOMIDA	250mg	CAP	139.47		161.38	159.54

¹⁴ Jordi Ginés. Manual de recomendaciones para la manipulación de medicamentos citostáticos. Hospital Universitario Son Dureta. Última actualización: Marzo 2002

¹⁵ Rúa F. Administración de medicamentos: ¿se puede alterar la integridad de la forma farmacéutica? Asociación de Farmacéuticos Adjuntos de Huelva. Revista Nº 2. Julio 2010

¹⁶ Joe Crea, May Chin, Su-Gil Lee. Preparation Method and Stability of a Temozolomide Suspension: A Pilot Study. J Pharm Pract Res 2012; 42: 111-14.

¹⁷ Base de datos de SIS 2013.

**Costo de tratamiento de Glioma de alto grado de malignidad de diagnóstico reciente**Tratamiento concomitante con Radioterapia (1.7 m² superficie corporal)

Fase inicial: Tratamiento concomitante con radioterapia+ Temozolomida

Medicamento	Dosis/día	Dosis/día (mg)	Dosis total por ciclo de 42 días (mg)	N° cápsulas	Costo por ciclo	Costo incremental
Temozolomida 100mg capsula	75mg/m ²	127.5	5355	54	5585.80	2597.92
Temozolamida 250mg capsula	75mg/m ²	127.5	5355	21	2987.88	

Fase de mantenimiento: Temozolomida

Medicamento	Dosis/día	Dosis/día (mg)	Dosis total por ciclo de 5 días (mg)	N° cápsulas	Costo por ciclo	Costo incremental
Temozolamida 100mg capsula	150mg/m ²	255	1275	13	1329.95	618.55
	200mg/m ²	340	1700	17	1773.27	824.74
Temozolamida 250mg capsula	150mg/m ²	255	1275	5	711.40	
	200mg/m ²	340	1700	7	948.53	

Costo de tratamiento de Astrocitoma anaplásico refractario

Medicamento	Dosis/día	Dosis/día (mg)	Dosis total por ciclo de 5 días (mg)	N° cápsulas	Costo por ciclo	Costo incremental
Temozolomida 100mg capsula	150mg/m ²	255	1275	13	1329.95	618.55
	200mg/m ²	340	1700	17	1773.27	824.74
Temozolomida 250mg capsula	150mg/m ²	255	1275	5	711.40	
	200mg/m ²	340	1700	7	948.53	

2.3 REGISTROS¹⁸

En la base de datos de SI-DIGEMID se ha encontrado:

05 Registros Sanitarios para Temozolamida 100mg cápsula

03 Registros Sanitarios para Temozolamida 250mg cápsula

Alternativa en el PNUME: Temozolamida 250mg cápsula**III. CONCLUSIÓN**

En base a la información revisada respecto a Temozolomida 100mg tableta se considera su inclusión en la Lista Complementaria para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME para el tratamiento de glioma de alto grado de malignidad de diagnóstico reciente

¹⁸ Base de datos de SIDIGEMID 08-01-13

considerando que en la fase inicial de este tratamiento la dosis diaria es de 127.5mg por 42 días consecutivos y no se podría realizar fraccionamiento de dosis de este medicamento.