Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 20, núm. 10. 2008. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

NOVEDADES TERAPEUTICAS 2008(2)

Cristina Roure Nuez
Centro de Información de Medicamentos de Cataluña (CedimCat)

Abatacept

Los moduladores de respuesta biológica (infliximab, etanercept, adalimumab y anakinra) retardan la progresión del daño estructural en la artritis reumatoide (AR), pero sólo un tercio de los pacientes responde al tratamiento y no todos lo toleran. El abatacept (ABT) es un nuevo modulador que actúa en un punto diferente de la cascada de la inflamación, bloqueando una señal clave en la coestimulación requerida para la activación de los linfocitos T. Los linfocitos T activados tienen un papel fundamental en la cascada de la inflamación y conducen finalmente al daño estructural irreversible de las articulaciones en los pacientes con AR.

El ABT está autorizado en combinación con el metotrexate para la reducción de los signos y los síntomas de la AR moderada o grave en pacientes adultos que tienen una respuesta insuficiente o intolerancia a otro fármaco antirreumático modulador de la inflamación, incluyendo al menos un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF). Se administran 500, 750 o 1.000 mg en función del peso del paciente, por infusión intravenosa de 30 minutos. Tras la dosis inicial, se administra a las dos y a las cuatro semanas y después cada cuatro semanas. Se desaconseja el tratamiento combinado de ABT con otros moduladores de la respuesta biológica por el alto riesgo de infecciones graves.

La autorización del ABT por la EMEA se basa en un ensayo fundamental (ATTAIN) (n = 391) en fase III que comparaba la eficacia clínica y la inocuidad del ABT respeto al placebo en enfermos con AR activa con respuesta insuficiente a los anti-TNF. No se han hecho estudios que comparen directamente el ABT con los anti-TNF o el rituximab. En el estudio ATTAIN, la mejora clínica y funcional se midió con la respuesta ACR20 (proporción de pacientes con una mejora de la sintomatología del 20% según los criterios de la American College of Rheumatology) y el porcentaje de pacientes con reducción del índice de discapacidad (*Health Assessment Questionnaire disability index*, HAQ-DI). A los seis meses, un 50,4% de los pacientes del grupo tratado con ABT y un 19,5% del grupo placebo habían logrado la respuesta ACR20 y el 47,3% de los enfermos tratados con ABT mostró una mejora de la capacidad funcional según el cuestionario HAQ-DI (puntuación de 0,3 o más), comparado con un 23,3% en el grupo placebo. Esta diferencia se mantuvo en los estudios de extensión a los dos años.

La incidencia de efectos adversos y las tasas de abandono del tratamiento fueron similares en el grupo tratado con ABT (79,5% y 3,5%, respectivamente) y en el grupo placebo (71,4% y 3,8%, respectivamente). La incidencia de infecciones y de reacciones infusionales fue más alta en los enfermos tratados con ABT, pero la tasa de infecciones graves fue la misma (2,3% para los dos grupos). Los efectos adversos más frecuentes son cefaleas, náuseas, mareo, hipertensión, dolor abdominal, diarrea, erupciones cutáneas, infecciones respiratorias, fatiga astenia y reacciones infusionales.

El ABT es el antirreumático modulador de respuesta biológica más caro, especialmente si se tienen en consideración los costes derivados de su administración intravenosa. Este hecho ha llevado a algunas agencias, como el NICE británico, a cuestionarse su relación coste beneficio.

Conclusiones

El abatacept representa una nueva opción, con un

mecanismo de acción, para enfermos con AR q presentan mala respuesta a otros fármacos moduladores de la respuesta biológica. Faltan estudios aleatorizados que comparen directamente el abatacept con algunos de los otros fármacos antirreumáticos y con un seguimiento de su eficacia y seguridad de más largo plazo. Este hecho, unido a su coste elevado, hace que actualmente su papel terapéutico quede limitado básicamente al tratamiento de rescate en casos de carencia de respuesta, intolerancia o contraindicación de otros antirreumáticos, es decir, la tercera o cuarta línea de tratamiento.

Bibliografía

- Buch MH, Vital ME, Emery P. Abatacept in the treatment ofoff rheumatoid arthritis. Arthritis Nada Ther. 2008;10 supl. 1:S5 .
- Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker J.C., Aranda R, Teng J, et. al. Efficacy and safety ofoff the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years ofoff treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response tono anti-tumour necrosis factor therapy. Ann Rheum Di. 2008 abr.;67(4):547-54 .
- Lundquist LM. Abatacept: a novel treatment for rheumatoid arthritis. Experto Opin Pharmacother. 2007 oct.;8(14):2371-9 .
- Reynolds J, Shojania K, Marra CAN. Abatacept: a novel treatment for moderate-tosevere rheumatoid arthritis. Pharmacotherapy. 2007 des.;27(12):1693-701 .
- Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et. al. Efficacy and safety ofoff abatacept oro infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centro, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response tono methotrexate. Ann Rheum Di. 2008 ag.;67(8):1096- 103 .
- Abatacept (Orencia) for rheumatoid arthritis. Med Lett Drugs Ther. 2006 feb.27;48(1229):17-8.

Orencia®	**Bristol-Myers Squibb**
Solución para infusión intravenosa **250 mg** (vial con polvo liofilizado)	**Precio** (PVP+IVA) 395,96 €
H *Medicamento de uso hospitalario*	
Grup terapéutico L04AA Inmunosupresores selectivos	Acción farmacológica Bloqueo de la coestimulación necessaria para la activación de los limfocitos T

Indicaciones aprobadas
Tratamiento de la artritis reumatoide, en combinación con metotrexate, de adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a otros fármacos moduladores de la enfermedad.

Aliskiren

La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es el mecanismo de actuación de fármacos como los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) o los antagonistas de la angiotensina II (ARA-II). El primer paso, y factor limitante de esta vía enzimática, es el paso de angiotensinogeno a angiotensina catalizado por la renina secretada por el riñón en respuesta a estímulos como la hipotensión o la hipovolemia. Aliskirén (ALK) es el primer inhibidor directo de la actividad plasmática de la renina y ha sido autorizado en Europa para el tratamiento de la hipertensión esencial. Todos los fármacos que inhiben el SRAA provocan un aumento compensatorio de la renina plasmática secundario a la inhibición de a angiotensina II. ALK no es una excepción, pero a diferencia del resto, ALK actúa inhibiendo la actividad plasmática de la renina, aunque se desconoce la repercusión clínica de este hecho diferencial respecto de los IECA o los ARA-II.

ALK se administra por vía oral en monoterapia o combinado con otros antihipertensivos a dosis de 150-300 mg una vez al día en ayunas o con una comida ligera, puesto que las grasas reducen la absorción. Se excreta mayoritariamente inalterado en las heces y no necesita ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática moderada, aunque se desconoce su comportamiento en insuficiencia renal grave. Pese a que ALK es sustrato del sistema CYP3A4, no lo induce ni lo inhibe y presenta escasas probabilidades de interacción con otros fármacos que utilizan este sistema enzimático.

Se ha evaluado su eficacia clínica antihipertensiva a corto plazo (normalmente ocho semanas) en monoterápia y en combinación, en varios estudios realizados en enfermos con hipertensión leve o moderada. En general, presenta una capacidad de reducción de la presión arterial similar a la de fármacos antihipertensivos de referencia: IECA (enalaprilo, ramiprilo), ARA-II (losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas del calcio (amlodipino) o diuréticos (hidroclorotiazida). La combinación de ALK con otros antihipertensivos en biterapia o triterapia presenta una eficacia superior a la de los componentes de la asociación por separado y la reducción de la presión arterial obtenida cuando el ALK se combina con diuréticos es más grande que cuando se combina con otros fármacos que actúan sobre el SRAA. A diferencia de los fármacos de referencia, no se dispone de información sobre sus efectos a largo plazo o sobre la mortalidad o la morbilidad cardiovascular. Por otro lado, los datos disponibles en enfermos con hipertensión grave son muy limitados.

La tolerabilidad de ALK es buena y la tasa de retirada del tratamiento por efectos adversos de los ensayos clínicos fue similar a la del placebo. Menos del 10% de enfermos presentan efectos adversos y estos suelen ser leves y normalmente transitorios. El más frecuente es la diarrea, especialmente en dosis elevadas, seguido de cefalea, fatiga, mareo y nasofaringitis. El aumento de las concentraciones séricas de potasio es poco frecuente con ALK en monoterápia, pero aumenta cuando se combina con IECA. En este caso se recomienda controlar la función renal con regularidad.

El coste de ALK es considerablemente superior al de los fármacos antihipertensivos de primera elección (IECA, ARA-II, antagonistas del calcio o diuréticos).

Conclusiones

Aliskirén es el primer inhibidor directo de la renina por vía oral. Su eficacia antihipertensiva es equivalente a la de los fármacos de referencia utilizados actualmente y en los ensayos clínicos ha mostrado una tolerabilidad excelente. Por el contrario, carecemos

de datos sobre su eficacia antihipertensiva e inocuidad a largo plazo, o en grupos de enfermos con hipertensión grave. A diferencia de las alternativas existentes, tampoco hay evidencias de sus efectos sobre la mortalidad y la morbilidad cardiovascular y, en cambio, su coste es considerablemente superior. La ventaja potencial derivada de su actuación en el primer paso del sistema renina-angiotensina-aldosterona no se ha traducido por el momento en beneficios clínicos evidentes. En la actualidad, ALK no supone una opción de primera línea en el tratamiento de la hipertensión, pero podría ocupar un lugar, añadido al tratamiento convencional en caso de respuesta insuficiente o falta de tolerabilidad de las combinaciones de fármacos considerados actualmente de primera elección.

Bibliografía

- Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O?Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. Hypertension. 2003 des.;42(6):1137-43.
- Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, Maboudian M, Khan M, Keefe Lun. Antihypertensive efficacy ofoff the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-dónde therapy in patients not responding tono amlodipine monotherapy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007 oct.;9(10):742-50 .
- Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe Lun. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. Hypertension. 2007 mayo;49(5):1047-55 .
- Oparil S, Yarows SANO, Patel S, Barro H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety ofoff combined uso ofoff aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, doubleblind trial. Lancet. 2007 jul. 21;370(9583):221-9 .
- Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, et. al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. J Hypertens. 2007 gen.;25(1):217-26 . ? Aliskiren for hypertension in adultos. Drug Ther Hiervo. 2008 oct.;46(10):73-6 .
- Aliskiren/hydrochlorothiazide (Tekturna HCT) for hypertension. Med Lett Drugs Ther. 2008 ag. 25;50(1293):65-6 .
- Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, et. al. Comparative efficacy and safety ofoff aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6- month, randomized, double-blind trial. J Hypertens. 2008 marzo;26(3):589-99 .
- Brown MJ. Aliskiren. Circulation. 2008 ag. 12;118(7):773-84 .
- Daugherty KK. Aliskiren. Am J Health Syst Pharm. 2008 jul. 15;65(14):1323-32 .
- Shafiq MM, Menon DV, Victor RG. Oral direct renin inhibition: premise, promise, and potential limitations ofoff a new antihypertensive drug. Am J Med. 2008 abr.;121(4):265-71.

Rasilez®	**Novartis**
Comprimidos barnizados **150 mg** caja de 28 **300 mg** caja de 28	**Precio** (PVP+IVA) 26,54 € 42,46 €
Grup terapéutico C09XA Inhibidores de la renina	**Acción farmacológica** Antihipertensivo inhibidor directo de la renina
Indicaciones aprobadas Tratamiento de la hipertensión esencial	

Natalizumab

La esclerosis múltiple (ME) es una enfermedad desmielinizante degenerativa del sistema nervioso central (SNC), incurable y de etiología desconocida, que cursa al principio con largos periodos asimptomáticos de aparente remisión, alternados con episodios recurrentes de enfermedad aguda con lesiones inflamatorias en el cerebro y la médula espinal y disfunción neurológica. Aunque el pronóstico es variable, con el tiempo la mayor parte de los enfermos progresa hacia una situación en que los ataques son más frecuentes y las remisiones menos completas y gradualmente se transforman en un deterioro neurológico mantenido con gran discapacidad. El tratamiento farmacológico de la ME consiste a tratar los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de los episodios recurrentes y retardar la progresión de la enfermedad con inmunomoduladores como el glatiramero o el interferón beta-1a y 1b.

Natalizumab (NZB) es un anticuerpo monoclonal recombinante, humanizado y de origen murino, antagonista de la integrina α presente a la superficie de los leucocitos (excepto los neutrófilos). Se cree que el bloqueo de la unión de la integrina α con sus receptores evita la migración de los leucocitos al SNC y reduce así la inflamación y la desmielinización que se produce en los enfermos de ME.

NZB se administra en dosis de 300 mg cada cuatro semanas, por infusión intravenosa de una hora. Tras la administración es necesario un periodo de observación de otra hora por el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones son debidas a la formación de anticuerpos anti-NZB que se producen en un 6% de los pacientes y son responsables también de una disminución de la eficacia. El tratamiento, que debe ser indicado y supervisado por un especialista, se debe reconsiderar en enfermos que no presenten beneficio terapéutico a los seis meses, y también a los dos años de tratamiento por carencia de datos de inocuidad además largo plazo. NZB está contraindicado en niños o adolescentes, en caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva y en combinación con interferones beta o con glatiramer. También lo está en personas inmunodeprimidas o con neoplasias activas. Concretamente, en Cataluña hay una Instrucción de la Dirección general de Recursos Sanitarios en que se recomienda que se haga un periodo de lavado de seis meses en el caso de tratamiento con mitoxantrona o ciclofosfamida.

La eficacia de NZB se evaluó en dos estudios fundamentales en fase III controlados con placebo: AFFIRM (n = 942) y SENTINEL (n = 1.171). Los dos ensayos tenían un diseño similar, pero en el estudio SENTINEL los enfermos habían sido tratados antes con interferón beta-1a durante un año o más y recibieron NZB o placebo asociados a interferón beta-1a, mientras que en el estudio AFFIRM sólo recibían NZB en monoterápia o placebo. Las variables principales fueron la tasa anual de recidivas y la probabilidad acumulada de progresión de la discapacidad medida con la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). En los dos estudios, la tasa anual de recidivas tras dos años fue significativamente inferior en el grupo tratado con NZB que en el grupo placebo:

- Estudio AFFIRM: 0,23 (IC95%: 0,19-0,28) en el grupo NZB y 0,73 (IC95%: 0,62 0,87) en el grupo placebo.
- Estudio SENTINEL: 0,34 (IC95%: 0,29-0,39) en el grupo NZB y 0,74 (IC95%: 0,67 0,84) en el grupo placebo.

Esto representa una reducción relativa del 68%

respecto al placebo en el AFFIRM y de un 55% en el SENTINEL. Con respecto a la probabilidad acumulada de progresión mantenida de la discapacidad tras dos años, en el estudio AFFIRM esta fue de 0,17 para el grupo NZB y 0,29 para el grupo placebo (HR 0,58; IC95%: 0,43-0,77) y en el SENTINEL fue de 0,23 en el grupo tratado con NZB y interferón y de 0,29 en el grupo placebo más interferón (HR 0,76; IC95%: 0,61-0,96). Aunque no hay estudios comparativos, estos resultados de eficacia clínica superan los obtenidos con interferón solo o con acetato de glatiramer. Aún así, la corta duración de los estudios en una enfermedad de evolución muy larga hace que sea necesario un seguimiento muy largo para confirmar la eficacia y la inocuidad a largo plazo, que hoy por hoy son desconocidas. Hace falta destacar también que los resultados globales de los estudios no son extrapolables a las indicaciones autorizadas finalmente, puesto que la mayor parte de los pacientes incluidos en el AFFIRM y el SENTINEL sufrían comparativamente una enfermedad menos activa y la autorización se basa en el análisis de un subgrupo de pacientes con enfermedad muy activa.

Entre los efectos adversos, que aparecen en un 1-10% de enfermos, hay náuseas, vómitos, artralgia, infecciones urinarias, fiebre, fatiga y reacciones infusionales. El estudio SENTINEL se acabó un mes antes del previsto debido a la detección de dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Este hecho y la comunicación de una tercera muerte en otro ensayo en pacientes con enfermedad de Crohn, también en combinación con otro inmunomodulador, trajeron a la retirada voluntaria del mercado de NZB el año 2005 y a la revisión de todos los enfermos incluidos en los ensayos clínicos. No se encontraron nuevos casos y el año 2006 el fármaco se reintrodujo en condiciones restringidas y se pusieron en marcha dos programas específicos de farmacovigilancia: TOUCH y TYGRIS. Según la AEMPS, durante el periodo de postcomercialización se han detectado dos nuevos casos de LMP en enfermos tratados con NZB y, en todo el mundo, 13.900 pacientes han recibido NZB durante al menos un año, pero todavía no se puede estimar con exactitud el riesgo de LMP.

El coste de NZB es prácticamente el doble que el de otros inmunomoduladores, con un coste anual de adquisición de 22.914 €, al cual se ha de añadir los costes derivados de la administración intravenosa y el periodo de observación.

Conclusiones

A pesar de que los resultados de eficacia del natalizumab obtenidos a los ensayos clínicos son buenos, hay una incertidumbre notable con respecto a la eficacia y la inocuidad a más de dos años, especialmente el grupo de enfermos con la enfermedad más activa y adelantada que es para quien se ha autorizado. También es preocupante el riesgo de aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva, que todavía no está del todo establecido. Hará falta ver también si la producción de anticuerpos persistentes anti-natalizumab, que reducen la eficacia y aumentan el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, es inevitable cuando el tratamiento se mantiene durante más tiempo. En definitiva, en una enfermedad de evolución tan larga como la esclerosis múltiple, es necesario un seguimiento a más largo plazo para determinar si los aparentes beneficios observados en los ensayos clínicos se mantienen y si aparecen nuevos datos o no que cuestionen la inocuidad del natalizumab.

Bibliografía

- Polman CH, O?Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et. al. A randomized, placebo-controlled trial ofoff natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 marzo 2;354(9):899-910 .
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PAN, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et. al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 marzo 2;354(9):911-23 .
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Natalizumab for the treatment ofoff adultos with highly activo relapsing-remitting multiple sclerosis. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007 ag. 21 p . (Technology appraisal guidance; núm. 127). Visitado en enero de 2009 .
- Natalizumab for multiple sclerosis? Drug Ther Hiervo. 2008 siete.;46(9):69-72 .
- Calabresi PAN, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et. al. The incidence and significance ofoff anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. Neurology. 2007 oct. 2;69(14):1391-403 .
- Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et. al. Safety and efficacy ofoff the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment- experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. Lancet. 2007 abr. 14;369(9569):1261-9 .
- Castot y col·l. Utilisation de la spécialité Tysabri 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en placas. A: (afssaps) Agence française de sécurité des produits de santé. 2008. Disponible en: http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/miseave_#pointtysabri.pdf. Visitado en enero de 2009 .
- Berger JR, Koralnik, IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. N Engl J Med 2005; 353: 414-416 .
- Anónimo. Natalizumab-Tysabri, sclérose en plaques: une AMM imprudente. Prescrire 2007; 27(285) 494-497.

Tysabri®	**Biogen Idec Iberia S.L.**
Solución para infusión intravenosa **300 mg** (vial de 15 ml)	**Precio** (PVP+IVA) 1.763,75 €
H *Medicamento de uso hospitalario*	
Grup terapéutico L04AA Immunosupressors selectius	**Acción farmacológica** Inhibición de la migración de los leucòcits al sistema nerviós central

Indicaciones aprobadas
Tratamiento en monoterapia de la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) muy activa, en pacientes adultos con elevada actividad de la enfermedad a pesar de recibir tratamiento con interferón beta, o bien en caso de enfermedad grave de evolución rápida.

Nilotinib

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo caracterizado por la sobreproducción de células mieloides como resultado de una proliferación excesiva y reducción de la apoptosis. La mayor parte de los pacientes que desarrollan LMC tiene un cromosoma anómalo denominado cromosoma Filadelfia que consiste en una translocación entre los cromosomas 9 y

22. La presencia de esta aberración cromosómica determina la producción de una tirosina-cinasa (BCR-ABL) con actividad mieloproliferativa. Si no se trata la LMC, esta progresa en 3-5 años desde una fase crónica, relativamente benigna, hacia una fase acelerada que dura unos 2-15 meses y, posteriormente, hacia una fase blástica mortal. El desarrollo del imatinib (IMB), primer inhibidor de la tirosinacinasa, cambió drásticamente el tratamiento y el pronóstico de la LMC, con una tasa de supervivencia del 89% tras cinco años. El IMB pasó a ser el tratamiento de primera línea, por delante del trasplante de precursores hematopoyeticos. Aun así, hay un 3-4% de pacientes con LMC que son resistentes al IMB o bien no lo toleran.

El nilotinib (NLB) es 30 veces más potente que el IMB y presenta menos variabilidad interindividual. Se administra por vía oral en dosis de 400 mg cada 12 horas, en ayunas, porque los alimentos aumentan hasta un 80% la biodisponibilidad y el riesgo de toxicidad. Se excreta en heces y se metaboliza por el sistema CYP3A4, de forma que presenta interacciones clínicamente relevantes con los inhibidores y los inductores potentes de este sistema enzimático y también puede modificar significativamente las concentraciones de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4, como los anticoagulantes orales, aumentando el riesgo de hemorragia.

NLB es menos eficaz en la fase blástica que en la fase crónica o en la acelerada. La eficacia clínica de NLB ha sido evaluada en dos ensayos clínicos multicéntricos no comparativos en fase II, en enfermos con LMC y cromosoma Filadelfia, en fase crónica y acelerada, y que habían presentado resistencia o intolerancia al IMB. No se dispone de ensayos comparativos entre NLB y IMB o dasatinib (Sprycel®, otro inhibidor de la tirosina -cinasa). En el ensayo en fase crónica (n = 318), un 48% de los enfermos presentó una mayor respuesta citogenética y se logró una respuesta hematológica completa en el 74% de los pacientes evaluables. La supervivencia estimada al cabo de doce meses fue del 95%. En el ensayo en fase acelerada (n = 119), un 29% de los pacientes presentó una mayor respuesta citogenética y un 26% una respuesta hematológica completa. La supervivencia estimada al cabo de doce meses fue del 79%. NLB es activo en muchos casos de resistencia al IMB, pero igual que el DSB, no lo es en los pacientes portadores de la mutación T3151. En otro estudio, 13 de 23 pacientes (56%) que habían fracasado con IMB y posteriormente con NLB, respondieron al DSB.

En cuanto a los efectos adversos, destaca la toxicidad hematológica: trombocitopenia, neutropenia y anemia, las cuales son más frecuentes en la fase acelerada (37%, 37% y 23%, respectivamente) que en la fase crónica (28%, 28% y 8%, respectivamente). Se recomienda hacer un hemograma completo al inicio del tratamiento y cada dos semanas. NLB produce alargamiento del intervalo QT. De hecho, un 6,7% de los enfermos incluidos a los ensayos clínicos presentó trastornos cardíacos como por ejemplo mareo, síncope, arritmias, insuficiencia cardiaca, edema pulmonar o isquemia miocárdica. En 5 de 10 casos de muerte repentina en enfermos tratados con NLB, se consideró que la muerte estaba posiblemente relacionada con el fármaco. Por lo tanto, se recomienda corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de iniciar el tratamiento. Otros efectos adversos frecuentes son la erupción cutánea, prurito, cefalea, náuseas, trastornos del ritmo deposicional, fatiga, artralgia y mialgia.

Conclusiones

Las pruebas de la eficacia clínica de nilotinib en la leucemia mieloide crónica se limitan a dos ensayos clínicos no controlados en fase II, en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib. No hay estudios aleatorizados y prospectivos que lo comparen con imatinib o dasatinib. El tratamiento de primera elección de la leucemia mieloide crónica, hoy por hoy, es imatinib. En caso de resistencia o carencia de tolerancia a imatinib, no se dispone de datos comparativos de eficacia clínica que permitan tomar una decisión fundamentada en el tratamiento de segunda línea y, por lo tanto, la elección entre dasatinib y nilotinib se debe basar, por el momento, en el perfil de efectos adversos que es ligeramente diferente. Por lo tanto, para determinar el papel terapéutico de NLB hará falta esperar a ver los resultados de los ensayos clínicos actualmente en marcha con este mismo fármaco, dasatinib y imatinib, además de los nuevos inhibidores de la tirosina-cinasa en desarrollo.

Bibliografía

- Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et. al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood. 2007 nov. 15;110(10):3540-6 .
- le Coutre P, Ottmann G, Dong-Wook K et. al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is activo in patients with imatinib-resistant oro -intolerante accelerated-phase chronic myelogenous leukemia Blood 2008 feb. 15:111(4):1834-9 .
- Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et. al. Dasatinib induces completo hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant oro -intolerante chronic myeloid leukemia in blast crisis. Blood 2007 abr. 15;109(8):3207-13 .
- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et. al. Dasatinib is activo in Philadelphia chromosome?positive chronic myelogenous leukemia alter imatinib and nilotinib therapy failure. Blood 2007 gen. 15;109(2):497-9 .
- Marshal H, Hammond E. Treatment Options in Imatinib-Resistant Chronic Myelogenous Leukemia Ann Pharmacother 2008;42:259-64 .
- Fausel C. Novel treatment strategies for chronic myeloid leukemia. Am J Health-Syst Pharm 2006; 63 (supl. 8): S15-20 . Nilotinib (Tasigna) for CML. Med Lett Drugs Ther. 2008 abr. 7;50(1283):26-7.
- Plosker GL, Robinson DM. Nilotinib. Drugs. 2008;68(4):449-59; discusión 60-1 .
- Quintas-Cardama A, Cortes J. Nilotinib therapy in chronic myelogenous leukemia. Drugs Today (Barc). 2007 oct.;43(10):691-702 .
- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et. al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome?positive leukemias. N Engl J Med 2006;354:2531- 41.

Tasigna®	**Novartis Farmacéutica**
200 mg cápsulas caja de 112 cápsulas	**Precio** (PVP+IVA) 3.800,31 €
DH *Diagnóstico hospitalario*	
Grup terapéutico L01XE Inhibidors directes de la proteïna-cinasa	**Acció farmacològica** Antineoplàstic inhibidor de la tirosina-cinasa BCR-ABL.

Indicaciones aprobadas
Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) y presencia del cromosoma Filadelfia, en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

Visiteu el web:
www.cedimcat.info

CedimCat
Centre d'informació de medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir **un pla de medicació personalitzat per al pacient**

Fecha de redacción: **Diciembre 2008**
En el próximo número: **Manejo farmacológico de la hiperuricemia**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
Director: Mª Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.
Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, Mª José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, Mª Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós
Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer
CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent
Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87
ISSN 0213-7801
El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris,** Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm

www.gencat.net/salut

PAPER ECOLÒGIC