



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 20, núm. 9. 2008. ISSN 0213-7801 ISSN 1579-9441 (Internet)

NOVEDADES TERAPEUTICAS 2008(1)

Cristina Roure Nuez

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat)

Introducción

En este boletín y en el siguiente presentamos una revisión general de algunas de las novedades terapéuticas aparecidas durante el 2008. No es nuestro objetivo hacer una relación completa de todos los nuevos medicamentos autorizados a lo largo del año, sino que hemos preferido centrarnos en aquellos que nos han parecido más interesantes y que ya están comercializados en el Estado español, independientemente de su fecha de autorización.

Cada monografía incorpora las características más importantes del medicamento, así como una breve evaluación de la aportación que supone. Queda fuera del alcance de este boletín hacer una revisión exhaustiva de cada uno los medicamentos presentados, y por este motivo al final añadimos una lista de la bibliografía recomendada donde se puede encontrar más información.

Los medicamentos que se revisarán en este número del BIT y en el próximo del 2008 son los siguientes:

Medicamento	Nombre comercial	Acción farmacológica /Uso terapéutico
Maraviroc		Antirretroviral inhibidor de la fusión del VIH-1 con las células del huésped
Raltegravir	Isentress [®]	Antirretroviral inhibidor de la integración del genoma VIH1 con el de la célula huésped
Telbivudina	Sebivo®	Antiviral inhibidor de la ADNpoli- merasa del virus de la hepatitis B
Panitumumab	Vectivix [®]	Anticuerpo monoclonal para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico que exprese el factor de crecimiento epidérmico
Trabectedina	Yondelis [®]	Antineoplásico que interfiere en la duplicación y reparación del ADN para el tratamiento del

		sarcoma avanzado de tejidos blandos
Abatacept	Orencia®	Inmunosupresor para el trata- miento de la artritis reumatoide
Natalizumab	Tysabri®	Anticuerpo monoclonal para el tratamiento en monoterapia de la esclerosis múltiple remitente recidivante
Aliskim	Rasilez®	Antihipertensivo inhibidor directo de la renina
Nilotinib	Tasigna®	Antineoplásico inhibidor de la tirosina-cinasa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica

Maraviroc

Maraviroc (MRV) es el primero de una nueva clase de antirretrovirales que actúa sobre la célula del huésped y no sobre el virus. Se une de forma selectiva al correceptor CCR5 presente en la superficie de la célula e impide la entrada del VIH-1 siempre que este presente tropismo por este correceptor. El CCR5 no es el único correceptor utilizado por el VIH; algunas variantes utilizan el correceptor CXCR4, y otros presentan tropismo dual CXCR4 y CCR5. Entre un 49% y un 78% de los pacientes pretratados presentan tropismo CCR5. Los pacientes con tropismo dual o CXCR4 no responden a MRV, y por este motivo antes de empezar el tratamiento, debe realizarse un test de tropismo CCR5.

La dosis de MRV es de 150, 300 o 600 mg por vía oral con o sin alimentos, cada 12 horas dependiendo de cuáles sean los otros medicamentos que el enfermo esté tomando de forma concomitante. MRV es un sustrato del CYP3A y presenta interacciones clínicamente significativas con los fármacos inhibidores y los inductores de este sistema enzimático, que obligan ajustar la dosis en caso de coadministración. Sin embargo, MRV no altera significativamente las concentraciones de los otros fármacos. Se excreta un 20% en la orina y un 75% en las heces. En principio, no requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal; ahora bien, cuando se administra con inhibidores del CYP3A disminuye el aclaramiento hepático. En este caso, si el paciente padece insuficiencia

renal moderada o grave puede aumentar el riesgo de toxicidad. Un hecho destacable es que las concentraciones relativamente elevadas de MRV en las secreciones y tejidos del tracto genital femenino sugieren que podría llegar a ser útil en la prevención de la infección por el VIH.

La eficacia clínica de MRV se ha estudiado en dos ensayos clínicos MOTIVATE 1 y 2, realizados en dos grupos similares de enfermos (n = 601 y n = 475, respectivamente) con diferente localización geográfica, pero con el mismo diseño. Se comparó la eficacia de la terapia antiviral optimizada combinada con MRV o placebo. Todos ellos estaban pretratados y con infección avanzada por el VIH-1 con tropismo CCR5 positivo. Los grupos tratados con MRV presentaron significativamente mejores resultados virológicos que el grupo tratado con placebo, a las 24 y 48 semanas. El porcentaje de pacientes que experimentaron una supresión viral hasta 50 copias/ml fue el doble para los brazos del estudio tratados con MRV que para el resto. La eficacia fue similar cuando MRV se administraba una o dos veces al día.

También se ha estudiado la eficacia en pacientes naive. Un estudio de no inferioridad, el estudio MERIT, comparó la asociación de zidovudina/lamivudina con MRV o efavirenz sobre el porcentaje de enfermos que alcanzaban una carga viral <50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento. Un 69% de enfermos en el grupo tratado con efavirenz y un 65% en el tratado con MRV alcanzaron esta cifra. Aunque la diferencia era discreta, no cumplía el criterio de no inferioridad establecido. En cambio, sí se demostró la no inferioridad para un objetivo de carga viral <400 copias/ml.

La tolerancia de MRV en los ensayos clínicos ha sido buena en general. Los efectos adversos más frecuentes fueron tos, pirexia, infecciones del tracto respiratorio superior, erupción, mialgias, mareo y dolor abdominal. Sin embargo, hay algunas incertidumbres en cuanto a la seguridad de MRV a largo plazo. El desarrollo de Aplaviroc, otro antagonista del CCR5, fue suspendido por hepatotoxicidad grave. Sólo un enfermo tratado con MRV presentó hepatotoxicidad grave en los ensayos clínicos, pero tomaba otros fármacos hepatotóxicos, por lo que no se pudo establecer una relación de causalidad y, por tanto, se desconoce si la hepatotoxicidad puede considerarse un efecto de clase. En los estudios clínicos se observaron complicaciones cardiovasculares isquémicas en el 1,3% de los pacientes que recibían MRV, y ninguno en el grupo placebo. Por otra parte, algunas células del sistema inmune utilizan el correceptor CCR5, y la inhibición por parte de MRV podría teóricamente dar lugar a un posible aumento de neoplasias o infecciones, aunque hasta ahora este riesgo no ha sido confirmado.

Conclusiones

La aparición de una nueva clase de fármacos con un nuevo mecanismo de acción es siempre bienvenida en un campo como el de la infección por el VIH. MRV es el primero de una nueva clase de antirretrovirales que impide la fusión del virus con la célula. Es activo sobre cepas resistentes y no presenta resistencias cruzadas con otras clases de antirretrovirales. Se ha mostrado más efectivo que el placebo en la reducción de la carga viral cuando se administra en combinación con terapia antirretroviral optimizada en pacientes pretratados y con infección avanzada por VIH-1 con tropismo CCR5 (única indicación aprobada). No está autorizado de momento como tratamiento en pacientes naive. La complejidad de la posología, las múltiples interacciones que presenta y la necesidad de hacer un test de tropismo CCR5 antes de iniciar el tratamiento son los principales inconvenientes. Por otro lado, la experiencia clínica con MRV es todavía muy limitada y es necesario disponer de más datos sobre seguridad cardiovascular y hepática, así como de sus efectos sobre la inmunidad natural del paciente y, por tanto, sobre la incidencia en largo plazo de infecciones y neoplasias.

Bibliografía

- Two new drugs for HIV infection. Med Lett Drugs Ther. 2008; 50 (1277) :2-4.
- Clotet B. CCR5 inhibitors: promising yet challenging. J Infect Dis. 2007; 196 (2):178-80.
- Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina Y, Hoepelman AI, Lampiris H, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. N Engl J Med. 2008; 359 (14):1442-55.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. N Engl J Med. 2008: 359 (14):1429-41.
- MacArthur RD, Novak RM. Reviews of anti-Infective agentes: maraviroc: the first of a new class of antiretroviral agentes. Clin Infect Dis. 2008; 47 (2):236-41.
- Vandekerckhove L, Verhofstede C, Vogelaers D. Maraviroc: integration of a new antirretroviral drug class into clinical practice. J Antimicrob Chemother. 2008; 61 (6):1187-90

Celsentri®	Pfizer	
	Precio (PVP con IVA)	
150mg comprimidos recubiertos caja de 60	879,76€	
300mg comprimidos recubiertos caja de 60	879,76€	
H Medicamento de uso hospitalario		
Grupo terapeutico J05AX otros antivirales	Acción farmacologica Inhibidor de la fusión del virus con las células del huésped	
Indicaciones aprobadas		

Indicaciones aprobadas

Tratamiento en combinación con otros antirretrovirales de pacientes adultos pretratados infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) con tropismo CCR5 detectable.

Raltegravir

Raltegravir (RTV) es el primer fármaco comercializado de una nueva clase de antirretrovirales que actúa sobre la integrasa, enzima esencial para la integración del genoma del VIH-1 en el genoma del huésped y, por tanto, para su replicación.

La dosis de RTV es de 400mg por vía oral, con alimentos o sin, cada 12 horas. A diferencia de otros antirretrovirales, no se metaboliza por el CYP3A sino por glucuronidación hepática y, por tanto, tiene un potencial menor de interacciones clínicamente significativas que otros antivirales. Sin embargo, algunos inductores potentes del enzima responsable de la glucuronidación, como la rifampicina, o inhibidores, como el atazanavir, pueden alterar las concentraciones plasmáticas de RTV. El omeprazol aumenta significativamente la absorción de RTV, y por tanto se aconseja evitar su asociación, si es posible. También el tenofovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de RTV, pero se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Se excreta un 30% en orina y un 50% en heces. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática leve o moderada, aunque no se ha establecido la seguridad en insuficiencia hepática grave.

Dos ensayos clínicos multicéntricos con idéntico diseño, aleatorizados, controlados y doble ciego, BENCHMRK 1 y 2, evaluaron la eficacia clínica de RTV, en un total de 699 pacientes pretratados, con resistencia al menos a un fármaco de cada una de las tres clases de antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y no análogos de nucleósidos, e inhibidores de la proteasa). Se comparó la eficacia de la terapia antiviral optimizada para cada enfermo, combinada con RTV o con placebo. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una carga viral <400 copias de ARN viral por ml. Un 75% (IC95% 71-79) de pacientes en el grupo tratado con RTV y un 40% (IC95% 34-47) en el grupo control lograron este objetivo a las 24 semanas de tratamiento. Estos porcentajes fueron del 63% y del 34%, respectivamente, para un objetivo de carga viral <50 copias/ ml. Estos resultados se mantuvieron durante las 48 semanas.

Aunque los resultados preliminares sobre la eficacia de RTV en pacientes naive de tratamiento son positivos, equiparables durante las 24 y 48 semanas a la eficacia de efavirenz cuando se combinan con tenofovir y lamivudina, todavía no está autorizado en esta indicación.

En general, RTV fue bien tolerado en los ensayos clínicos. Los efectos adversos más frecuentes fueron: diarrea, náuseas, cefalea y pirexia. Se ha comunicado algún caso de miopatía, rabdomiolisis y osteonecrosis y, aunque la relación con RTV es incierta, se recomienda administrarlo con precaución en pacientes con antecedentes de miopatía o que estén tomando otros fármacos asociados a este tipo de toxicidad. Un hecho preocupante es su baja barrera genética para el desarrollo de mutaciones que confieren resistencia a RTV cuando éste se administra combinado con fármacos no activos por resistencia.

Conclusiones

Raltegravir, como maraviroc, supone una nueva alternativa para el tratamiento de rescate de enfermos infectados con cepas del VIH que han experimentado fracasos con tratamientos anteriores. Ha demostrado ser eficaz en la reducción de la carga viral cuando se administra en combinación con terapia antirretroviral optimizada en pacientes pretratados y con infección avanzada por el VIH-1, y presenta ventajas respecto a MRV en cuanto a interacciones con otros antirretrovirales. Uno de los inconvenientes es su baja barrera genética para desarrollar resistencias. A pesar de su limitada experiencia clínica, los buenos resultados obtenidos en los ensayos clínicos como tratamiento de rescate, así como la ausencia de resistencias cruzadas con otros tipos de antirretrovirales, hacen de RTV una opción atractiva en enfermos que han agotado múltiples opciones de tratamiento antirretroviral a los cuales les quedan pocas opciones terapéuticas eficaces.

Bibliografía

- Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. Lancet. 2007 Apr 14: 369 (9569): 235-6.
- Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. Lancet. 2007 Apr 14; 369 (9569):1261-9.
- Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Raltegravir. Drugs. 2008; 68 (1):131-8.
 Sayan S, Khanlou H. Raltegravir: the first in a new class of integrase inhibitors for the treatment of HIV. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008 Aug; 6 (4):419-26.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. N Engl J Med. 2008 Jul 24; 359 (4):339-54.

Indicaciones aprobadas

Tratamiento en combinación con otros antirretrovirales de pacientes adultos pretratados infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) que presentan signos de replicación viral a pesar de estar recibiendo tratamiento.

del VIH-1 con el de la célula huésped

Telbivudina

El tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) tiene como objetivo la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad a cirrosis hepática o hepatocarcinoma. Se basa en la supresión sostenida de la replicación del virus mediante la administración de inyecciones subcutáneas de interferón tres veces por semana (interferones convencionales) o semanales (interferón pegilado), o bien el tratamiento oral diario con antivirales análogos de nucleósidos o nucleótidos: lamivudina (LMV), entecavir y adefovir dipivoxil. Los interferones son muy mal tolerados y los tratamientos orales, pese a tener una mejor tolerancia, a menudo ven reducida su efectividad por problemas de resistencias, especialmente LMV, fármaco clásicamente considerado de referencia.

Recientemente se ha comercializado telbivudina (TBV), análogo sintético del nucleósido timidina,

que una vez trifosforilada se une a la cadena de ADN viral, compite con la timidina trifosfato natural, e impide la elongación de la cadena por la ADN-polimerasa. No actúa sobre la polimerasa humana ni sobre otros virus humanos como el VIH. TBV se elimina mayoritariamente inalterada por excreción renal. No es sustrato ni inductor del sistema CYP450, y por tanto no presenta interacción con otros fármacos que lo utilizan, pero sus concentraciones pueden verse afectadas en caso de insuficiencia renal y por ello es necesario ajustar la posología en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50ml/minuto.

La autorización de TBV se basa en un ensayo clínico pivotal en fase III multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, con 1.367 enfermos sin tratamiento previo, en el que se comparó la eficacia de 600mg día de TBV con 100mg día de LMV (estudio GLO-BE). Tras un año de seguimiento, la respuesta terapéutica combinada (DNA vírico < 5log10copias/ml, con negativización del antígeno HBeAg o normalización de ALT) fue superior para TBV que para LMV (75% y 67%, respectivamente). Esta diferencia se mantenía al cabo de dos años (64% y 48% para TBV y LMV, respectivamente), pero era superior para los pacientes con HBeAg positivo que para los HBeAg negativo. El porcentaje de enfermos con normalización de ALT y el de pacientes que alcanzaron niveles indetectables de ADN-HBV también fue superior para TBV que para LMV. Un hecho interesante es la capacidad predictiva de respuesta persistente a TBV (dos años), mediante la cuantificación del ADN-HBV la semana 24 de tratamiento. Sin embargo, una limitación de la validez externa del estudio es que la población caucásica y el genotipo A del HBV dominante en Europa estaban infrarepresentados respecto a la población asiática (sólo 98 caucasianos recibieron TBV). TBV se ha comparado también con adefovir, y ha mostrado una mayor supresión del ADN-VHB que adefovir, en el primer año de tratamiento, pero no se dispone de datos de comparación directa en estudios aleatorizados y doble ciego, ni tampoco de seguimiento a largo plazo.

Aunque su perfil de resistencia es mejor que el de LMV, pero peor que el de entecavir y adefovir, las cepas de HBV resistentes a TBV presentan, en un porcentaje alto de resistencia cruzada con LMV y sensibilidad reducida a adefovir.

La tolerancia de TBV en los ensayos clínicos fue buena en general, con un bajo porcentaje de abandonos por toxicidad. El efecto adverso más frecuente fue el aumento de los niveles séricos de creatina quinasa (CK) acompañado de fatiga, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y mareos. También son frecuentes las elevaciones de ALT y los trastornos gastrointestinales. Como en el caso de LMV, se han dado casos de miopatía no correlacionados con la magnitud de las elevaciones de CK y, aunque muy ocasionalmente, casos de acidosis láctica y hepatomegalia graves.

Conclusiones

TBV ha demostrado ser superior a LMV en los pacientes con infección crónica por HBV y HBe-Ag positivo, y no inferior en los pacientes HBe-Ag negativo. Su patrón de resistencias es mejor que el de LMV, pero peor que el de adefovir y entecavir, y en caso de resistencias a LMV, TBV no es una buena opción por la elevada tasa de resistencias cruzadas. La capacidad predictiva de la respuesta virológica a TBV después de 24 semanas basada en los resultados a largo plazo permite optimizar la terapia individualizadamente. Aunque la eficacia y la tolerancia han sido demostradas de manera consistente en un estudio muy amplio, la baja representación de la población europea limita la extrapolación de estos resultados en nuestro entorno. Por otro lado, la falta de comparaciones válidas con entecavir y las limitaciones de los datos comparativos con adefovir dificultan por ahora el establecimiento de su lugar en la terapéutica actual.

Bibliografía

- Telbivudine (Tyzeka) for chronic Hepatitis B. Med Lett Drugs Ther. 2007 Jan 29;
- Buti MA. [Telbivudine in the treatment of the chronic B hepatitis]. Gastroenterol Hepatol. 2008 Apr; 31 (4):258-63.
- Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine o adefovir: a randomized trial, Ann Intern Med. 2007 Dec 4: 147 (11):745-54.
- Keam SJ. Telbivudine. Drugs. 2007; 67 (13):1917-29.
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2007 Dec 20; 357 (25) :2576-88.
- Lui YY, Chan HL. A review of telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Oct; 4 (10) :1351-61.
- Sanchez-Tapias JM. [Pharmacological agents for the treatment of chronic hepatitis B]. Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar; 31 (3):120-8.

Sebivo® **Novartis** Precio (PVP con IVA) **600mg** comprimidos 426.31€ recubiertos caja de 28 **H** Medicamento huérfano de uso hospitalario Grupo terapéutico Acción farmacológica

J05AF nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la del virus de la hepatitis B transcriptasa inversa

Interrupción de la replicación mediante la inhibición de la DNA-polimerasa viral

Indicaciones aprobadas

Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral, niveles séricos de alaninaaminotransferasa (ALT) persistentemente elevados y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis hepática

Panitumumab

Panitumumab (PNV) es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano que se une al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y bloquea la potenciación del crecimiento celular de tejidos epiteliales tanto normales como tumorales. El estímulo del EGF activa el gen KRAS, favoreciendo la proliferación celular, la supervivencia de las células tumorales y la angiogénesis. En varios tumores humanos se producen mutaciones activadoras del gen KRAS que se relacionan con la proliferación tumoral y sobre los cuales los bloqueantes del EGF no tienen ningún efecto, ya que en estas células el crecimiento es independiente del control del EFG.

A diferencia de otros fármacos del mismo grupo, como ahora cetuximab y bevacizumab, PNV está aprobado en monoterapia, ya que se ha comprobado que la asociación con otros citostáticos aumenta mucho la toxicidad sin mejorar su eficacia. La dosis es de 6mg/kg en perfusión intravenosa de 60 minutos (o 90 minutos, si la dosis es superior a 1.000mg) cada 14 días.

La aprobación de PNV se basa en un ensayo multicéntrico controlado, aleatorizado y abierto, con 463 enfermos de cáncer de colon o recto metastásico donde la enfermedad había progresado durante o tras la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan. La rama tratada con PNV junto con tratamiento de apoyo tuvo una supervivencia media libre de progresión tumoral (variable principal) de 8 semanas (IC95% 7,9-8,4), en comparación con las 7,3 semanas (IC95% 7,1-7,7) del brazo que recibía únicamente tratamiento de apoyo. Esta pequeña diferencia (5 días) fue estadísticamente significativa, pero no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global (HR 1.0 IC95% 0,82-1,22). Sin embargo, en el análisis retrospectivo de subgrupos se vio que dentro de los enfermos tratados con PNV, el subgrupo con KRAS no mutado tenía una supervivencia media libre de progresión superior (12,3 semanas versus 7,3) y una tasa de respuesta objetiva del 17%. Esto llevó a la EMEA a dar una autorización condicional de Vectibix® en el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal que expresan EGF con KRAS no mutado, pendiente de la comunicación de los resultados de dos estudios prospectivos que se están llevando a cabo en este subgrupo de pacientes.

La totalidad de los enfermos presentaron algún efecto adverso. La mayoría eran reacciones cutáneas debidas a la inhibición del EFG en la piel, y afectaron a un 89% de los enfermos. Un 12% de estas reacciones fueron graves. También se produjeron hipomagnesemia (40%), reacciones infusionales (1%) y diarrea (1%). Más raras fueron otras reacciones como la fibrosis pulmonar, el tromboembolismo pulmonar o el infarto de miocardio.

Conclusiones

La adición de PNV como alternativa al tratamiento de apoyo exclusivo en el cáncer colorrectal metastásico en tercera línea supone un beneficio clínico marginal y no exento de toxicidad para un grupo reducido de enfermos con muy escasas opciones de tratamiento. Por otra parte, PNV no

se ha comparado con cetuximab, otro inhibidor del EGFR disponible para esta indicación, y su autorización se basa en un análisis retrospectivo de un subgrupo de enfermos. Habrá que esperar la publicación de los estudios prospectivos en pacientes con KRAS no mutado, actualmente en curso para poder establecer de forma clara la eficacia del PNV y su lugar en la terapéutica.

Bibliografía

- Panitumumab (Vectibix) for metastatic colorectal cancer. Med Lett Drugs Ther. 2007 Apr 23; 49 (1259):35-6.
- •Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Openlabel phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007 May 1; 25 (13):1658-64.
- •Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Cancer. 2007 Sep 1; 110 (5):980-8.
- Vectibix, R. European Public Assessment Record: scientific discussion. [database on the Internet]. EMEA. 2007 [cited noviembre 2008]. Available from: http://www. emea.europa.eu/humandocs/Humanos EPAR/vectibix/vectibix.htm.
- Vectibix, R. Ficha Técnica. 2007. Available from: htp://www.emea.europa.eu/hu-mandocs/PDFs/EPAR/vectibix /H-741-Pl-es.pdf.

Vectibix®	Amgen
Solución para infusión intravenosa 20mg/ml	Precio (PVP con IVA)
100mg (vial de 5ml)	463,88€
200mg (vial de 10ml)	879.75€
400mg (vial de 20ml)	1711.75€
H Medicamento huérfano de	e uso hospitalario
Grupo terapéutico	Acción farmacológica
L01XC otros citostáticos:	Bloqueo del crecimiento y la
anticuerpos monoclonales	supervivencia de células
	tumorales que expresen el
	receptor del factor de creci-
	miento epidérmico (EGFR)

Indicaciones aprobadas

Tratamiento en monoterapia del carcinoma colometastásico que exprese EGFR con KRAS no mutado después del fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan.

Trabectedina

Los pacientes que sufren sarcomas de tejidos blandos (STT) en estadios avanzados y que progresan a pesar del tratamiento con antraciclinas e ifosfamida tienen pocas o nulas opciones de tratamiento, y una expectativa de vida muy limitada. TBD es un alcaloide sintético que se aisló inicialmente de un alga marina, *Ecteinascidia turbinata*, con acción antitumoral sobre este tipo de tumores. TBD actúa uniéndose al ADN, deformando la cadena e interfiriendo los mecanismos de transcripción y reparación.

Se administra en dosis de 1,5mg/m2 en infusión de 24 horas cada 21 días, precedida de la administración de dexametasona como antiemético y para reducir la hepatotoxicidad. En caso de que se presente toxicidad grave, se recomienda reducir la dosis en los ciclos siguientes. TBD es activa en los STT avanzados, aunque con una respuesta discreta. Su eficacia y seguridad se

han evaluado en varios estudios pequeños debido a la baja incidencia de los STT, y estos estudios se han realizado mayoritariamente en pacientes con liposarcoma o leiomiosarcoma. No existen ensayos comparativos con otros fármacos ni tampoco con tratamiento de apoyo exclusivo. El análisis combinado de los estudios muestra que alrededor del 50% de los enfermos con STT avanzados resistentes a la quimioterapia convencional obtienen con TBD un beneficio clínico consistente básicamente en la estabilización de la enfermedad y, en unos pocos casos (4% -12%), una respuesta objetiva parcial o total. La tasa de respuesta fue algo superior en un grupo de pacientes con STT no tratados previamente, en los que se registró un 17% de respuesta objetiva (completa o parcial), mientras que un 24% se mantenían libres de progresión a los 6 meses. Más del 90% de los pacientes tratados con TBV experimentaron algún tipo de toxicidad, que fue grave en el 40%. Esta fue mayoritariamente gastrointestinal (náuseas y vómitos), hematológica (leucopenia y neutropenia) y hepática (alteración de las transaminasas), pero sus efectos adversos no son acumulativos y son reversibles. A diferencia del tratamiento convencional (antraciclinas/ifosfamida), no es cardiotóxica ni neurotóxica ni tampoco produce alopecia.

Conclusiones

Los sarcomas de tejidos blandos suponen sólo un 1% de todos los cánceres, y TBD tiene una eficacia clínica discreta. Sin embargo, dado el mal pronóstico y la ausencia de alternativas terapéuticas de los enfermos con STT avanzados resistentes a antraciclinas e ifosfamida, TBD puede considerarse un avance, aunque de utilidad moderada. Su beneficio se basa más en la estabilización de la enfermedad, observada en prácticamente la mitad de los enfermos, que en las tasas de respuesta objetiva total o parcial, que son bastante bajas.

Bibliografía

- Committee of Medicinal Products C. Yondelis. EMEA/H/C/733. European Public Assessment Report (EPAR).; 2007 Contract No..: Document Number |.
- Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin: a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs. 2007; 67 (15):2257-76.
- García-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, et al. Phase Il and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. J Clin Oncol. 2004 Apr 15; 22 (8):1480-90.
- Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. J Clin Oncol. 2005 Jan 20; 23 (3):576-84.
- Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alejandro J, Kahatt C, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol. 2004 Mar 1; 22 (5):890-9.

Yondelis®	Pharma mar		
Vial con polvo para infusión	Precio (PVP con IVA)		
intravenosa			
0.25 mg vial	589.95€		
1 mg vial	2121.51€		
H Medicamento huérfano de uso hospitalario			
Grupo terapéutico L01CX	Acción farmacológica		
Antineoplásicos: otros			
•	Antineoplásico que actúa		
alcaloides de plantas	deformando la cadena de ADN		
•	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
alcaloides de plantas	deformando la cadena de ADN		

Indicaciones aprobadas

Tratamiento del sarcoma avanzado de tejidos blandos en pacientes donde el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida ha fracasado o que no sean candidatos a este tratamiento

Fecha de redacción: Diciembre 2008

En el próximo número: Novedades terapéuticas 2008 (2)

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



