



NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2008 (2)

Cristina Roure Nuez

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya
(CedimCat)

Abatacept

Els moduladors de resposta biològica (infiximab, etanercept, adalimumab i anakinra) alenteixen la progressió del dany estructural en l'artritis reumatoide (AR), però només un terç dels pacients respon al tractament i no tots el toleren. L'abatacept (ABT) és un nou modulador que actua en un punt diferent de la cascada de la inflamació, tot bloquejant un senyal clau en la coestimulació requerida per a l'activació dels limfòcits T. Els limfòcits T activats tenen un paper fonamental en la cascada de la inflamació i condueixen finalment al dany estructural irreversible de les articulacions en els pacients amb AR.

L'ABT està autoritzat en combinació amb el metotrexat per a la reducció dels signes i els símptomes de l'AR moderada o greu en pacients adults que tenen una resposta insuficient o intolerància a un altre fàrmac antireumàtic modulador de la inflamació, incloent-hi almenys un antagonista del factor de necrosi tumoral (TNF). S'administren 500, 750 o 1.000 mg segons el pes del pacient, per infusió intravenosa de 30 minuts. Després de la dosi inicial, s'administra a les dues i a les quatre setmanes i després cada quatre setmanes. Es desaconsella el tractament combinat d'ABT amb altres moduladors de la resposta biològica per l'alt risc d'infeccions greus.

L'autorització de l'ABT per l'EMEA es basa en un assaig fonamental (ATTAIN) (n = 391) en fase III que comparava l'eficàcia clínica i la innocuïtat de l'ABT respecte al placebo en malalts amb AR activa amb resposta insuficient als anti-TNF. No s'han fet estudis que comparin directament l'ABT amb els anti-TNF o el

rituximab. A l'estudi ATTAIN, la millora clínica i funcional es va mesurar amb la resposta ACR20 (proporció de pacients amb una millora de la simptomatologia del 20% segons els criteris de l'American College of Rheumatology) i el percentatge de pacients amb reducció de l'índex de discapacitat (*Health Assessment Questionnaire disability index*, HAQ-DI). Als sis mesos, un 50,4% dels pacients del grup tractat amb ABT i un 19,5% del grup placebo havien assolit la resposta ACR20 i el 47,3% dels malalts tractats amb ABT va mostrar una millora de la capacitat funcional segons el qüestionari HAQ-DI (puntuació de 0,3 o més), comparat amb un 23,3% en el grup placebo. Aquesta diferència es va mantenir en els estudis d'extensió al cap de dos anys.

La incidència d'efectes adversos i les taxes d'abandonament del tractament van ser similars en el grup tractat amb ABT (79,5% i 3,5%, respectivament) i en el grup placebo (71,4% i 3,8%, respectivament). La incidència d'infeccions i de reaccions infusionals va ser més alta en els malalts tractats amb ABT, però la taxa d'infeccions greus va ser la mateixa (2,3% per a tots dos grups). Els efectes adversos més freqüents són cefalees, nàusees, mareig, hipertensió, dolor abdominal, diarrea, erupcions cutànies, infeccions respiratòries, fatiga i astènia i reaccions infusionals.

L'ABT és l'antireumàtic modulador de resposta biològica més car, especialment si es tenen en consideració els costos derivats de la seva administració intravenosa. Aquest fet ha portat algunes agències, com el NICE britànic, a qüestionar-se la seva relació cost benefici.

Conclusions

L'abatacept representa una nova opció, amb un

mecanisme d'acció, per als malalts amb AR que presenten una mala resposta als altres fàrmacs moduladors de la resposta biològica. Manquen estudis aleatoritzats que comparin directament l'abatacept amb alguns dels altres fàrmacs antireumàtics i amb un seguiment de la seva eficàcia i seguretat a més llarg termini. Aquest fet, unit al seu cost elevat, fa que actualment el seu paper terapèutic quedi limitat bàsicament al tractament de rescat en casos de manca de resposta, intolerància o contraindicació a altres antireumàtics, és a dir, la tercera o quarta línia de tractament.

Bibliografia

- Buch MH, Vital EM, Emery P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10 supl. 1:S5.
- Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008 abr.;67(4):547-54.
- Lundquist LM. Abatacept: a novel treatment for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 oct.;8(14):2371-9.
- Reynolds J, Shojania K, Marra CA. Abatacept: a novel treatment for moderate-to-severe 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 of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 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

Solució per a infusió intravenosa 250 mg (vial amb pólvores liofilitzades)	Preu (PVP+IVA) 395,96 €
--	-----------------------------------

H Medicament d'ús hospitalari

Grup terapèutic L04AA Immunosupressors selectius	Acció farmacològica Bloqueig de la coestimulació necessària per a l'activació dels limfòcits T
---	---

Indicacions aprovades

Tractament de l'artritis reumatoide, en combinació amb metotrexat, d'adults amb resposta insuficient o intolerància a altres fàrmacs moduladors de la malaltia.

Aliskirèn

La inhibició del sistema renina-angiotensina-aldostero-na (SRAA) és el mecanisme d'actuació de fàrmacs com els inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA) o els antagonistes de l'angiotensina II (ARA-II). El primer pas, i factor limitant d'aquesta via enzimàtica, és el pas d'angiotensinogen a angiotensina catalitzat per la renina secretada pel ronyó en resposta a estímuls com la hipotensió o la hipovolèmia. L'aliskirèn (ALK) és el primer inhibidor directe de l'activitat plasmàtica de la renina i ha estat autoritzat a Europa per al tractament de la hipertensió essencial. Tots els fàrmacs que inhibeixen l'SRAA provoquen un augment compensatori de la renina plasmàtica secundari a la inhibició de l'angiotensina II. L'ALK no n'és una excepció, però a diferència de la resta, l'ALK actua inhibint l'activitat plasmàtica de la renina, tot i que es

desconeix la repercussió clínica d'aquest fet diferencial respecte dels IECA o els ARA-II.

L'ALK s'administra per via oral en monoteràpia o combinat amb altres antihipertensius en dosis de 150-300 mg un cop al dia en dejú o amb un àpat lleuger, ja que els greixos en redueixen l'absorció. S'excreta majoritàriament inalterat a la femta i no necessita ajustament de dosi en cas d'insuficiència renal o hepàtica moderada, tot i que es desconeix el seu comportament en insuficiència renal greu. Malgrat que l'ALK és substrat del sistema CYP3A4, no l'indueix ni l'inhibeix i presenta escasses probabilitats d'interacció amb altres fàrmacs que utilitzen aquest sistema enzimàtic.

S'ha avaluat la seva eficàcia clínica antihipertensiva a curt termini (normalment vuit setmanes) en monoteràpia i en combinació, en diversos estudis fets en malalts amb hipertensió lleu o moderada. En general presenta una capacitat de reducció de la pressió arterial similar a la dels fàrmacs antihipertensius de referència: IECA (enalapril, ramipril), ARA II (losartan, irbesartan, valsartan), antagonistes del calci (amlodipina) o diürètics (hidroclorotiazida). La combinació de l'ALK amb altres antihipertensius en biteràpia o triteràpia presenta una eficàcia superior a la dels components de l'associació per separat i la reducció de la pressió arterial obtinguda quan l'ALK es combina amb diürètics és més gran que quan es combina amb altres fàrmacs que actuen sobre l'SRAA. A diferència dels fàrmacs de referència, no es disposa d'informació sobre els seus efectes a llarg termini o sobre la mortalitat o la morbiditat cardiovascular. D'altra banda, les dades disponibles en malalts amb hipertensió greu són molt limitades.

La tolerabilitat de l'ALK és bona i la taxa de retirada del tractament per efectes adversos als assaigs clínics fou semblant a la del placebo. Menys del 10% de malalts presenten efectes adversos i aquests solen ser lleus i normalment transitoris. El més freqüent és la diarrea, especialment en dosis elevades, seguit de cefalea, fatiga, mareig i nasofaringitis. L'augment de les concentracions sèriques de potassi és poc freqüent amb l'ALK en monoteràpia, però augmenta quan es combina amb IECA. En aquest cas es recomana controlar l'activitat renal amb regularitat.

El cost de l'ALK és considerablement superior al dels fàrmacs antihipertensius de primera elecció (IECA, ARA II, antagonistes del calci o diürètics).

Conclusions

L'aliskirèn és el primer inhibidor directe de la renina per via oral. La seva eficàcia antihipertensiva és equivalent a la dels fàrmacs de referència utilitzats actualment i en els assaigs clínics ha mostrat una tolerabilitat excel·lent. Per contra, manquen dades sobre

la seva eficàcia antihipertensiva i innocuïtat a llarg termini, o en grups de malalts amb hipertensió greu. A diferència de les alternatives existents, tampoc no hi ha evidències dels seus efectes sobre la mortalitat i la morbiditat cardiovascular i, en canvi, el seu cost és considerablement superior. L'avantatge potencial derivat de la seva actuació en el primer pas del sistema renina-angiotensina-aldosterona no s'ha traduït de moment en beneficis clínics evidents. Ara per ara, l'ALK no suposa una opció de primera línia en el tractament de la hipertensió, però podria ocupar-hi un lloc, afegit al tractament convencional en cas de resposta insuficient o manca de tolerabilitat a les combinacions de fàrmacs considerats actualment de primera elecció.

Bibliografia

- 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 DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 oct.;9(10):742-50.
- Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension*. 2007 maig;49(5):1047-55.
- Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind 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 adults. *Drug Ther Bull*. 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 of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens*. 2008 març;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: promise, promise, and potential limitations of a new antihypertensive drug. *Am J Med*. 2008 abr.;121(4):265-71.

Rasilez®	Novartis
Comprimits envernissats	Preu (PVP+IVA)
150 mg caixa de 28	26,54 €
300 mg caixa de 28	42,46 €
Acció farmacològica	
Grup terapèutic	Antihipertensiu inhibidor directe de la renina
C09XA Inhibidors de la renina	
Indicacions aprovades	
Tractament de la hipertensió essencial	

Natalizumab

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia desmielinitzant degenerativa del sistema nerviós central (SNC), incurable i d'etiologia desconeguda, que cursa al principi amb llargs períodes asimptomàtics d'aparent remissió, alternats amb episodis recurrents de malaltia aguda amb lesions inflamatòries al cervell i la medulla espinal i disfunció neurològica. Encara que el pronòstic és variable, amb el temps la major part dels malalts progressa cap a una situació en què els atacs són més freqüents i les remissions menys completes i gradualment es transformen en un deteriorament neurològic mantingut amb gran

discapacitat. El tractament farmacològic de l'EM consisteix a tractar els símptomes, reduir la freqüència i gravetat dels episodis recurrents i alentir la progressió de la malaltia amb immunomoduladors com el glatiramer o l'interferó beta-1a i 1b.

El natalizumab (NZB) és un anticòs monoclonal recombinant, humanitzat i d'origen murí, antagonista de la integrina α present a la superfície dels leucòcits (excepte els neutròfils). Es creu que el bloqueig de la unió de la integrina α amb els seus receptors evita la migració dels leucòcits a l'SNC i redueix així la inflamació i la desmielinització que es produeix en els malalts d'EM.

L'NZB s'administra en dosis de 300 mg cada quatre setmanes, per infusió intravenosa d'una hora. Després de l'administració és necessari un període d'observació d'una altra hora pel risc de reaccions d'hipersensibilitat. Aquestes reaccions són degudes a la formació d'anticossos anti-NZB que es produeix en un 6% dels pacients i són responsables també d'una disminució de l'eficàcia. El tractament, que ha de ser indicat i supervisat per un especialista, s'ha de reconsiderar en malalts que no presentin benefici terapèutic als sis mesos, i també als dos anys de tractament per manca de dades d'innocuitat a més llarg termini. L'NZB està contraindicat en nens o adolescents, en cas de leucoencefalopatia multifocal progressiva i en combinació amb interferons beta o amb glatiramer. També ho està en persones immunodeprimides o amb neoplàsies actives. Concretament, a Catalunya hi ha una Instrucció de la Direcció General de Recursos Sanitaris en què es recomana que es faci un període de rentat de sis mesos en el cas de tractament amb mitoxantrona o ciclofosfamida,.

L'eficàcia de l'NZB es va avaluar en dos estudis fonamentals en fase III controlats amb placebo: AFFIRM (n = 942) i SENTINEL (n = 1.171). Els dos assaigs tenien un disseny similar, però en l'estudi SENTINEL els malalts havien estat tractats abans amb interferó beta-1a durant un any o més i van rebre NZB o placebo associats a interferó beta-1a, mentre que en l'estudi AFFIRM només rebien NZB en monoteràpia o placebo. Les variables principals van ser la taxa anual de recidives i la probabilitat acumulada de progressió de la discapacitat mesurada amb l'escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). En tots dos estudis, la taxa anual de recidives després de dos anys va ser significativament inferior en el grup tractat amb NZB que en el grup placebo:

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

Això representa una reducció relativa del 68% res

pecte al placebo en l’AFFIRM i d’un 55% en el SENTINEL. Pel que fa a la probabilitat acumulada de progressió mantinguda de la discapacitat després de dos anys, en l’estudi AFFIRM aquesta va ser de 0,17 per al grup NZB i 0,29 per al grup placebo (HR 0,58; IC95%: 0,43-0,77) i en el SENTINEL va ser de 0,23 en el grup tractat amb NZB i interferó i de 0,29 en el grup placebo més interferó (HR 0,76; IC95%: 0,61-0,96). Encara que no hi ha estudis comparatius, aquests resultats d’eficàcia clínica superen els obtinguts amb interferó sol o amb acetat de glatiramer. Tot i això, la curta durada dels estudis en una malaltia d’evolució molt llarga fa que calgui un seguiment molt més llarg per confirmar-ne l’eficàcia i la innocuïtat a llarg termini, que ara per ara són desconegudes. Cal destacar també que els resultats globals dels estudis no són extrapolables a les indicacions autoritzades finalment, ja que la major part dels pacients inclosos en l’AFFIRM i el SENTINEL patien comparativament una malaltia menys activa i l’autorització es basa en l’anàlisi d’un subgrup de pacients amb malaltia molt activa.

Entre els efectes adversos, que apareixen en un 1-10% de malalts, hi ha nàusees, vòmits, artràlgia, infeccions urinàries, febre, fatiga i reaccions infusionals. L’estudi SENTINEL es va acabar un mes abans del previst a causa de la detecció de dos casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Aquest fet i la comunicació d’una tercera mort en un altre assaig en pacients amb malaltia de Crohn, també en combinació amb un altre immunomodulador, van portar a la retirada voluntària del mercat de l’NZB l’any 2005 i a la revisió de tots els malalts inclosos en els assaigs clínics. No s’hi van trobar nous casos i l’any 2006 el fàrmac es va reintroduir en condicions restringides i es van posar en marxa dos programes específics de farmacovigilància: TOUCH i TYGRIS. Segons l’AEMPS, durant el període de postcomercialització s’han detectat dos nous casos d’LMP en malalts tractats amb NZB i, a tot el món, 13.900 pacients han rebut NZB durant almenys un any, però encara no es pot estimar amb exactitud el risc d’LMP.

El cost de l’NZB és pràcticament el doble que el d’altres immunomoduladors, amb un cost anual d’adquisició de 22.914 €, al qual s’ha d’afegir els costos derivats de l’administració intravenosa i el període d’observació.

Conclusions

Tot i que els resultats d’eficàcia del natalizumab obtinguts als assaigs clínics són bons, hi ha una incertesa notable pel que fa a l’eficàcia i la innocuïtat a més de dos anys, especialment en

el grup de malalts amb la malaltia més activa i avançada, que és per a qui s’ha autoritzat. També és preocupant el risc d’aparició de leucoencefalopatia multifocal progressiva, que encara no està del tot establert. Caldrà veure també si la producció d’anticossos persistents anti-natalizumab, que redueixen l’eficàcia i augmenten el risc de reaccions d’hipersensibilitat, és inevitable quan el tractament es manté durant més temps. En definitiva, en una malaltia d’evolució tan llarga com l’esclerosi múltiple, és necessari un seguiment a més llarg termini per determinar si els aparents beneficis observats als assaigs clínics es mantenen i si apareixen noves dades o no que qüestionin la innocuïtat del natalizumab.

Bibliografia

- Polman CH, O’Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 març 2;354(9):899-910.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 març 2;354(9):911-23.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007 ag. 21 p. (Technology appraisal guidance; núm. 127). Visitat al gener de 2009.
- Natalizumab for multiple sclerosis? *Drug Ther Bull.* 2008 set.;46(9):69-72.
- Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of 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 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 abr. 14;369(9569):1261-9.
- Castot i col·l. Utilisation de la spécialité Tysabri 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques. A: (afssaps) Agence française de sécurité des produits de santé. 2008. Disponible a: http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/mise_au_point_tysabri.pdf. Visitat al gener de 2009.
- Berger JR, Korolnik, IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 414-416.
- Anònim. Natalizumab-Tysabri, sclérose en plaques: une AMM imprudente. *Prescrire* 2007; 27(285) 494-497.

Tysabri®		Biogen Idec Iberia S.L.	
Solució per a infusió intravenosa		Preu (PVP+IVA)	
300 mg (vial de 15 ml)		1.763,75 €	
<i>H Medicament d’ús hospitalari</i>			
Grup terapèutic		Acció farmacològica	
L04AA Immunosupressors selectius		Inhibició de la migració dels leucòcits al sistema nerviós central	
Indicacions aprovades			
Tractament en monoteràpia de l’esclerosi múltiple remitent recidivant (EMRR) molt activa, en pacients adults amb elevada activitat de la malaltia malgrat rebre tractament amb interferó beta, o bé en cas de malaltia greu d’evolució ràpida.			

Nilotinib

La leucèmia mieloide crònica (LMC) és un trastorn mieloproliferatiu caracteritzat per la sobreproducció de cèl·lules mieloides com a resultat d’una proliferació excessiva i reducció de l’apoptosi. La major part dels pacients que desenvolupen LMC té un cromosoma anòmal anomenat cromosoma Filadèlfia que consisteix en una translocació entre els cromosomes 9 i 22. La presència d’aquesta

aberració cromosòmica determina la producció d'una tirosina-cinasa (BCR-ABL) amb activitat mieloproliferativa. Si no es tracta l'LMC, aquesta progressa en 3-5 anys des d'una fase crònica, relativament benigna, cap a una fase accelerada que dura uns 2-15 mesos i, posteriorment, cap a una fase blàstica mortal. El desenvolupament de l'imatinib (IMB), primer inhibidor de la tirosina-cinasa, va canviar dràsticament el tractament i el pronòstic de l'LMC, amb una taxa de supervivència del 89% després de cinc anys. L'IMB va passar a ser el tractament de primera línia, per davant del trasplantament de precursors hematopoètics. Tanmateix, hi ha un 3-4% de pacients amb LMC que són resistents a l'IMB o bé no el toleren.

El nilotinib (NLB) és 30 vegades més potent que l'IMB i presenta menys variabilitat interindividual. S'administra per via oral en dosis de 400 mg cada 12 hores, en dejú, perquè els aliments augmenten fins a un 80% la biodisponibilitat i el risc de toxicitat. S'excreta a la femta i és metabolitzat pel sistema CYP3A4, de manera que presenta interaccions clínicament rellevants amb els inhibidors i els inductors potents d'aquest sistema enzimàtic i també pot modificar significativament les concentracions d'altres fàrmacs metabolitzats pel CYP3A4, com els anticoagulants orals, tot augmentant el risc d'hemorràgia.

L'NLB és menys eficaç en la fase blàstica que en la fase crònica o en l'accelerada. L'eficàcia clínica de l'NLB ha estat avaluada en dos assaigs clínics multicèntrics no comparatius en fase II, en malalts amb LMC i cromosoma Filadèlfia, en fase crònica i accelerada, i que havien presentat resistència o intolerància a l'IMB. No es disposa d'assaigs comparatius entre l'NLB i l'IMB o el dasatinib (Sprycel®, un altre inhibidor de la tirosina-cinasa). En l'assaig en fase crònica (n = 318), un 48% dels malalts va presentar una major resposta citogenètica i es va assolir una resposta hematològica completa en el 74% dels pacients avaluables. La supervivència estimada al cap de dotze mesos va ser del 95%. En l'assaig en fase accelerada (n = 119), un 29% dels pacients va presentar una major resposta citogenètica i un 26% una resposta hematològica completa. La supervivència estimada al cap de dotze mesos va ser del 79%. L'NLB és actiu en molts casos de resistència a l'IMB, però igual que el DSB, no ho és en els pacients portadors de la mutació T3151. En un altre estudi, 13 de 23 pacients (56%) que havien fracassat amb l'IMB i posteriorment amb l'NLB, van respondre al DSB.

Quant als efectes adversos, destaca la toxicitat hematològica: trombocitopènia, neutropènia i

anèmia, les quals són més freqüents en la fase accelerada (37%, 37% i 23%, respectivament) que en la fase crònica (28%, 28% i 8%, respectivament). Es recomana fer un hemograma complet a l'inici del tractament i cada dues setmanes. L'NLB produeix allargament de l'interval QT. De fet, un 6,7% dels malalts inclosos als assaigs clínics va presentar trastorns cardíacs com ara mareig, síncope, arítmies, insuficiència cardíaca, edema pulmonar o isquèmia miocardiàca. En 5 de 10 casos de mort sobtada en malalts tractats amb NLB, es va considerar que la mort estava possiblement relacionada amb el fàrmac. Per tant, es recomana corregir la hipopotassèmia i la hipomagnesèmia abans d'iniciar el tractament. Altres efectes adversos freqüents són l'erupció cutània, la pruija, la cefalea, les nàusees, els trastorns del ritme deposicional, la fatiga, l'artràlgia i la miàlgia.

Conclusions

Les proves de l'eficàcia clínica del nilotinib en la leucèmia mieloide crònica es limiten a dos assaigs clínics no controlats en fase II, en pacients resistents o intolerants a l'imatinib. No hi ha estudis aleatoritzats i prospectius que el comparin amb l'imatinib o el dasatinib. El tractament de primera elecció de la leucèmia mieloide crònica, ara per ara, és l'imatinib. En cas de resistència o manca de tolerància a l'imatinib, no es disposa de dades comparatives d'eficàcia clínica que permetin prendre una decisió fonamentada en el tractament de segona línia i, per tant, l'elecció entre el dasatinib i el nilotinib s'ha de basar, de moment, en el perfil d'efectes adversos que és lleugerament diferent. Per tant, per determinar el paper terapèutic de l'NLB caldrà esperar a veure els resultats dels assaigs clínics actualment en marxa amb aquest mateix fàrmac, el dasatinib i l'imatinib, a més dels nous inhibidors de la tirosina-cinasa en desenvolupament.

Bibliografia

- 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 active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia *Blood* 2008 feb. 15;111(4):1834-9.
- Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant 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 active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after 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; discussió 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 Farmacèutica

200 mg càpsules
caixa de 112 càpsules

Preu (PVP+IVA)
3.800,31 €

DH Diagnòstic hospitalari

Grup terapèutic

L01XE Inhibidors directes de la proteïna-cinasa

Acció farmacològica

Antineoplàstic inhibidor de la tirosina-cinasa BCR-ABL.

Indicacions aprovades

Tractament de pacients adults amb leucèmia mieloide crònica (LMC) i presència del cromosoma Filadèlfia, en fase crònica i en fase accelerada, amb resistència o intolerància a un tractament previ, inclòs l'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**

Data de redacció: **Desembre 2008**

En el proper número: **Maneig farmacològic de la hiperuricèmia**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Directora: M^a Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

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.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>