



NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2008 (1)

Cristina Roure Nuez

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya
(CedimCat)

Introducció

En aquest butlletí i el següent presentem una revisió general d'algunes de les novetats terapèutiques aparegudes al 2008. No és el nostre objectiu fer una relació completa de tots els nous medicaments autoritzats al llarg de l'any, sinó que hem preferit centrar-nos en aquells que ens han semblat més interessants i que ja estan comercialitzats a l'Estat espanyol, independentment de la seva data d'autorització.

Cada monografia incorpora les característiques més importants del medicament, així com una breu avaluació de l'aportació que suposa. Queda fora de l'abast d'aquest butlletí fer una revisió exhaustiva de cadascun dels medicaments presentats, i per aquest motiu al final afegim una llista de bibliografia recomanada on es pot trobar més informació.

Els medicaments que es revisaran en aquest número del BIT i en el proper de 2008 són els següents:

Medicament	Nom comercial	Acció farmacològica /Ús terapèutic
Maraviroc	Celsentri®	Antiretroviral inhibidor de la fusió del VIH-1 amb les cèl·lules de l'hoste
Raltegravir	Isentress®	Antiretroviral inhibidor de la integració del genoma VIH-1 amb el de la cèl·lula hoste
Telbivudina	Sebivo®	Antiviral inhibidor de l'ADN-polimerasa del virus de l'hepatitis B
Panitumumab	Bectivix®	Anticòs monoclonal per al tractament del carcinoma colorectal metastàtic que expressi el factor de creixement epidèrmic
Trabectedina	Yondelis®	Antineoplàstic que interfereix la duplicació i reparació de l'ADN en el tractament del

Abatacept

Orencia®

sarcoma avançat de teixits tous

Immunosupressor per al tractament de l'artritis reumatoide

Natalizumab

Tysabri®

Anticòs monoclonal per al tractament en monoteràpia de l'esclerosi múltiple remitent recidivant

Aliskirèn

Rasilez®

Antihipertensiu inhibidor directe de la renina

Nilotinib

Tasigna®

Antineoplàstic inhibidor de la tirosina-cinasa per al tractament de la leucèmia mieloide crònica

Maraviroc

El maraviroc (MRV) és el primer d'una nova classe d'antiretrovirals que actua sobre la cèl·lula de l'hoste i no sobre el virus. S'uneix de forma selectiva al coreceptor CCR5 present a la superfície de la cèl·lula i impedeix l'entrada del VIH-1 sempre que aquest presenti tropisme per aquest coreceptor. El CCR5 no és l'únic coreceptor utilitzat pel VIH; algunes variants utilitzen el coreceptor CXCR4, i d'altres presenten tropisme dual CXCR4 i CCR5. Entre un 49% i un 78% dels pacients pretractats presenten tropisme CCR5. Els pacients amb tropisme dual o bé CXCR4 no responen a l'MRV, i per aquest motiu abans de començar el tractament, cal fer un test de tropisme CCR5.

La dosi d'MRV és de 150, 300 o 600 mg per via oral amb aliments o sense, cada 12 hores depenent de quins siguin els altres medicaments que el malalt estigui prenent de forma concomitant. L'MRV és un substrat del CYP3A i presenta interaccions clínicament significatives amb els fàrmacs inhibidors i els inductors d'aquest sistema enzimàtic, que obliguen a ajustar-ne la dosi en cas de coadministració. Tanmateix, l'MRV no altera significativament les concentracions dels altres fàrmacs. S'excreta en un 20% en l'orina i en un 75% en la femta. En principi, no requereix ajustament de dosi en la insuficiència renal; ara bé, quan s'administra amb inhibidors del CYP3A en disminueix l'aclariment hepàtic. En aquest cas, si el pacient pateix insuficiència renal moderada o greu

pot augmentar el risc de toxicitat. Un fet destacable és que les concentracions relativament elevades d'MRV en les secrecions i teixits del tracte genital femení suggereixen que podria arribar a ser útil en la prevenció de la infecció pel VIH.

L'eficàcia clínica de l'MRV s'ha estudiat en dos assaigs clínics MOTIVATE 1 i 2, fets en dos grups similars de malalts (n=601 i n=475, respectivament) amb diferent localització geogràfica, però amb el mateix disseny. Es va comparar l'eficàcia de la teràpia antiviral optimitzada combinada amb MRV o placebo. Tots ells eren pretractats i amb infecció avançada pel VIH-1 amb tropisme CCR5 positiu. Els grups tractats amb MRV van presentar significativament millors resultats virològics que el grup tractat amb placebo, a les 24 i 48 setmanes. El percentatge de pacients que van experimentar una supressió viral fins a 50 còpies/ml va ser el doble per als braços de l'estudi tractats amb MRV que per a la resta. L'eficàcia va ser similar quan l'MRV s'administrava una o dues vegades al dia.

També se n'ha estudiat l'eficàcia en pacients naïf. Un estudi de no inferioritat, l'estudi MERIT, va comparar l'associació de zidovudina/lamivudina amb MRV o bé efavirenz sobre el percentatge de malalts que arribaven a assolir una càrrega viral < 50 còpies/ml a les 48 setmanes de tractament. Un 69% de malalts en el grup tractat amb efavirenz i un 65% en el tractat amb MRV van assolir aquesta xifra. Encara que la diferència era discreta, no complia el criteri de no inferioritat establert. En canvi, sí que es va demostrar la no inferioritat per a un objectiu de càrrega viral de < 400 còpies/ml.

La tolerabilitat de l'MRV als assaigs clínics ha estat bona en general. Els efectes adversos més freqüents van ser tos, pirèxia, infeccions del tracte respiratori superior, erupció, miàlgies, mareig i dolor abdominal. Tanmateix, hi ha algunes incerteses pel que fa a la seguretat de l'MRV a llarg termini. El desenvolupament de l'aplaviroc, un altre antagonista del CCR5, va ser suspès per hepatotoxicitat greu. Només un malalt tractat amb MRV va presentar hepatotoxicitat greu als assaigs clínics, i prenia altres fàrmacs hepatotòxics, per la qual cosa no es va poder establir una relació de causalitat i, per tant, es desconeix si la hepatotoxicitat es pot considerar un efecte de classe. En els estudis clínics es van donar complicacions cardiovasculars isquèmiques en l'1,3% dels pacients que rebien MRV, i cap en el grup placebo. D'altra banda, algunes cèl·lules del sistema immune utilitzen el coreceptor CCR5, i la inhibició per part de l'MRV podria teòricament donar lloc a un possible augment de les neoplàsies o les infeccions, encara que fins ara aquest risc no ha estat confirmat.

Conclusions

L'aparició d'una nova classe de fàrmacs amb un nou mecanisme d'acció és sempre benvinguda en

un camp com el de la infecció pel VIH. L'MRV és el primer d'una nova classe d'antiretrovirals que impedeix la fusió del virus amb la cèl·lula. És actiu sobre soques resistents i no presenta resistències encreuades amb altres classes d'antiretrovirals. S'ha mostrat més efectiu que el placebo en la reducció de la càrrega viral quan s'administra en combinació amb teràpia antiretroviral optimitzada en pacients pretractats i amb infecció avançada per VIH-1 amb tropisme CCR5 (única indicació aprovada). No està autoritzat de moment en pacients naïfs de tractament. La complexitat de la posologia, les múltiples interaccions que presenta i la necessitat de fer un test previ de tropisme CCR5 abans d'iniciar el tractament en són els principals inconvenients. D'altra banda, l'experiència clínica amb MRV és encara molt limitada i cal disposar de més dades sobre seguretat cardiovascular i hepàtica, així com dels seus efectes sobre la immunitat natural del pacient i, per tant, sobre la incidència a llarg termini d'infeccions i neoplàsies.

Bibliografia

- 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 I, 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 agents: maraviroc: the first of a new class of antiretroviral agents. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):236-41.
- Vandekerckhove L, Verhofstede C, Vogelaers D. Maraviroc: integration of a new antiretroviral drug class into clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(6):1187-90.

Celsentri®	Pfizer
	Preu (PVP amb IVA)
150 mg comprimits envernissats caixa de 60	879,76 €
300 mg comprimits envernissats caixa de 60	879,76 €
<i>H Medicament d'ús hospitalari</i>	
Grup terapèutic J05AX altres antivirals	Acció farmacològica Inhibidor de la fusió del virus amb les cèl·lules de l'hoste

Indicacions aprovades

Tractament en combinació amb altres antiretrovirals de pacients adults pretractats infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH-1) amb tropisme CCR5 detectable.

Raltegravir

El raltegravir (RTV) és el primer fàrmac comercialitzat d'una nova classe d'antiretrovirals que actua sobre la integrasa, enzim essencial per a la integració del genoma del VIH-1 en el genoma de l'hoste i, per tant, per a la seva replicació.

La dosi d'RTV és de 400 mg per via oral, amb aliments o sense cada 12 hores. A diferència d'altres antiretrovirals, no es metabolitza pel CYP3A sinó per glucuronidació hepàtica i, per tant, té un potencial menor d'interaccions clínicament significatives que altres antivirals. No obstant això, alguns inductors potents

de l'enzim responsable de la glucuronidació, com ara la rifampicina, o inhibidors, com ara l'atazanavir, poden alterar les concentracions plasmàtiques d'RTV. L'omeprazole augmenta significativament l'absorció de l'RTV, i per tant s'aconsella evitar-ne l'associació, si és possible. També el tenofovir pot augmentar les concentracions plasmàtiques d'RTV, però es desconeix el mecanisme d'aquesta interacció.

S'excreta en un 30% en l'orina i en un 50% en la femta. No és necessari ajustar la dosi en insuficiència renal ni en insuficiència hepàtica lleu o moderada, encara que no se n'ha establert la seguretat en insuficiència hepàtica greu.

Dos assaigs clínics multicèntrics amb idèntic disseny, aleatoritzats, controlats i amb cegament doble, BENCHMRK 1 i 2, van avaluar l'eficàcia clínica de l'RTV, en un total de 699 malalts pretractats, amb resistència com a mínim a un fàrmac de cadascuna de les tres classes d'antiretrovirals (inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids i no anàlegs de nucleòsids, i inhibidors de la proteasa). Es va comparar l'eficàcia de la teràpia antiviral optimitzada per a cada malalt, combinada amb RTV o amb placebo. La variable principal va ser el percentatge de pacients que van assolir una càrrega viral < 400 còpies d'ARN viral per ml. Un 75% (IC95% 71-79) de pacients en el grup tractat amb RTV i un 40% (IC95% 34-47) en el grup control van assolir aquest objectiu a les 24 setmanes de tractament. Aquests percentatges van ser del 63% i del 34%, respectivament, per a un objectiu de càrrega viral de < 50 còpies/ml. Aquests resultats es van mantenir a les 48 setmanes.

Tot i que els resultats preliminars sobre l'eficàcia de l'RTV en pacients naïfs de tractament són positius, equiparables a les 24 i 48 setmanes a la de l'efavirenz quan es combinen amb tenofovir i amb lamivudina, encara no està autoritzat en aquesta indicació.

En general, l'RTV va ser ben tolerat als assaigs clínics. Els efectes adversos més freqüents van ser: diarrea, nàusees, cefalea i pirèxia. S'ha comunicat algun cas de miopatia, rabdomiòlisi i osteonecrosi i, encara que la relació amb l'RTV és incerta, es recomana administrar-lo amb precaució en malalts amb antecedents de miopatia o que estiguin prenent altres fàrmacs associats a aquest tipus de toxicitat. Un fet preocupant és la seva baixa barrera genètica per al desenvolupament de mutacions que confereixen resistència a l'RTV quan aquest s'administra combinat amb fàrmacs no actius per resistència.

Conclusions

El raltegravir, com el maraviroc, suposa una nova alternativa per al tractament de rescat de malalts infectats amb soques del VIH que han experimentat fracassos amb tractaments anteriors. Ha demostrat ser eficaç en la reducció de la càrrega viral quan

s'administra en combinació amb teràpia antiretroviral optimitzada en pacients pretractats i amb infecció avançada pel VIH-1, i presenta avantatges respecte a l'MRV pel que fa a interaccions amb altres antiretrovirals. Un dels inconvenients és la seva baixa barrera genètica per desenvolupar resistències. Tot i la seva limitada experiència clínica, els bons resultats obtinguts als assaigs clínics com a tractament de rescat, així com l'absència de resistències encreuades amb altres tipus d'antiretrovirals, fan de l'RTV una opció atractiva en malalts que han esgotat múltiples opcions de tractament antiretroviral i als quals queden poques opcions terapèutiques eficaces.

Bibliografia

- Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. *Lancet*. 2007 Apr 14;369(9569):1235-6.
- 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.
- Sayana 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.

Isentress®	Merck Sharp & Dohme
400 mg comprimits envernissats caixa de 60	Preu (PVP amb IVA) 890,15 €
<i>H Medicament d'ús hospitalari</i>	
Grup terapèutic J05AX altres antivirals	Acció farmacològica Inhibidor de la integració del genoma del VIH-1 amb el de la cèl·lula hoste
Indicacions aprovades Tractament en combinació amb altres antiretrovirals de pacients adults pretractats infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH-1) que presenten signes de replicació viral malgrat estar rebent tractament.	

Telbivudina

El tractament de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis B (VHB) té com a objectiu la reducció del risc de progressió de la malaltia cap a cirrosi hepàtica o hepatocarcinoma. Es basa en la supressió sostinguda de la replicació del virus mitjançant l'administració d'injeccions subcutànies d'interferó tres cops per setmana (interferons convencionals) o setmanals (interferó pegilat), o bé el tractament oral diari amb antivirals anàlegs de nucleòsids o de nucleòtids: lamivudina (LMV), entecavir i adefovir dipivoxil. Els interferons són molt mal tolerats i els tractaments orals, tot i tenir una millor tolerabilitat, sovint veuen reduïda la seva efectivitat per problemes de resistències, especialment l'LMV, fàrmac clàssicament considerat de referència.

Recentment s'ha comercialitzat la telbivudina (TBV), anàleg sintètic del nucleòsid timidina, que un cop trifosforilada s'uneix a la cadena d'ADN viral, competeix amb la timidina trifosfat natural, i impedeix

l'elongació de la cadena per la DNA-polimerasa. No actua sobre la polimerasa humana ni sobre altres virus humans com ara el VIH. La TBV s'elimina majoritàriament inalterada per excreció renal. No és substrat ni inductor del sistema CYP450, i per tant no presenta interacció amb altres fàrmacs que l'utilitzen, però les seves concentracions poden veure's afectades en cas d'insuficiència renal i cal ajustar-ne la posologia en malalts amb aclariment de creatinina per sota de 50 ml/minut.

L'autorització de la TBV es basa en un assaig clínic pivotal en fase III multicèntric, amb cegament doble i aleatoritzat, en 1.367 malalts sense tractament previ, en què es va comparar l'eficàcia de 600 mg dia de TBV amb la de 100 mg dia d'LMV (estudi GLOBE). Després d'un any de seguiment, la resposta terapèutica combinada (DNA víric < 5 log₁₀ còpies/ml, amb negativització de l'antigen HBeAg o normalització de l'ALT) va ser superior per a TBV que per a LMV (75% i 67%, respectivament). Aquesta diferència es mantenia al cap de dos anys (64% i 48% per a TBV i per a LMV, respectivament), però era superior per als pacients amb HBeAg positiu que per als HBeAg negatiu. El percentatge de malalts amb normalització de l'ALT i el de pacients que van assolir el nivell d'indetectabilitat d'ADN-HBV també va ser superior per a TBV que per a LMV. Un fet interessant és la capacitat predictiva de resposta persistent a la TBV (a dos anys), mitjançant la quantificació de l'ADN-HBV a la setmana 24 de tractament. En canvi, una limitació de la validesa externa de l'estudi és que la població caucasiana i el genotip A de l'HBV dominant a Europa estaven infrarepresentats respecte a la població asiàtica (només 98 caucasians van rebre TBV). La TBV s'ha comparat també amb adefovir, i ha mostrat una major supressió de l'ADN-VHB que l'adefovir, en el primer any de tractament, però no es disposa de dades de comparació directa en estudis aleatoritzats i amb cegament doble, ni tampoc de seguiment a més llarg termini.

Tot i que el seu perfil de resistència és millor que el de l'LMV, encara que pitjor que el de l'entecavir i l'adefovir, les soques de HBV resistents a la TBV presenten, en un percentatge alt resistència encreuada amb LMV i sensibilitat reduïda a l'adefovir.

La tolerabilitat de la TBV als assaigs clínics va ser bona en general, amb un percentatge baix d'abandonaments de tractament per toxicitat. L'efecte advers més freqüent va ser l'augment dels nivells sèrics de creatina-cinasa (CK) acompanyat de fatiga, mal de cap, nàusees, vòmits i mareigs. També són freqüents elevacions de l'ALT i trastorns gastrointestinals. Com en el cas de l'LMV, també s'han donat casos de miopatia no correlacionats amb la magnitud de les elevacions de la CK i, encara que molt ocasionalment, casos d'acidosis làctica i hepatomegàlia greus.

Conclusions

La TBV ha demostrat ser superior a l'LMV en els pacients amb infecció crònica per l'HBV i HBeAg positiu, i no inferior en els pacients HBeAg negatiu. El seu patró de resistències és millor que el de l'LMV, però pitjor que el d'adefovir i entecavir, i en cas de resistència a l'LMV, la TBV no és una bona opció per l'elevada taxa de resistència encreuada. La capacitat predictiva de la resposta virològica a la TBV després de 24 setmanes sobre els resultats a llarg termini permet optimitzar la teràpia individualitzadament. Tot i que l'eficàcia i la tolerabilitat n'han estat demostrades de manera consistent en un estudi molt ampli, la infrarepresentació de la població europea limita l'extrapolació d'aquests resultats al nostre entorn. D'altra banda, la manca de comparacions vàlides amb entecavir i les limitacions de les dades comparatives amb adefovir dificulten ara per ara l'establiment del seu lloc en terapèutica.

Bibliografia

- Telbivudine (Tyzeka) for chronic Hepatitis B. *Med Lett Drugs Ther.* 2007 Jan 29;49(1253):11-2.
- 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 or 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

600 mg comprimits envernissats caixa de 28	Preu (PVP+IVA) 426,31 €
--	-----------------------------------

H Medicament orfe d'ús hospitalari

Grup terapèutic

J05AF nucleòsids i nucleòtids inhibidors de la transcriptasa inversa

Acció farmacològica

Interrupció de la replicació del virus de l'hepatitis B mitjançant inhibició de l'DNA-polimerasa viral

Indicacions aprovades

Tractament de l'hepatitis B crònica en adults amb malaltia hepàtica compensada i signes de replicació viral, nivells sèrics d'alaninaaminotransferasa (ALT) persistentment elevats i signes histològics d'inflamació activa i/o fibrosi hepàtica.

Panitumumab

El panitumumab (PNB) és un anticòs monoclonal recombinant totalment humà que s'uneix al factor de creixement epidèrmic (EGF) i bloqueja la potenciació per part de l'EGF del creixement cel·lular de teixits epitelials tant normals com tumors. L'estímul de l'EGF activa el gen KRAS, que afavoreix la proliferació cel·lular, la supervivència de les cèl·lules tumorals i l'angiogènesi. En diversos tumors humans es produeixen muta-

cions activadores del KRAS que es relacionen amb la proliferació tumoral i sobre els quals els blocadors de l'EGFR no tenen cap efecte, ja que en aquestes cèl·lules el creixement és independent del control de l'EFG.

A diferència d'altres fàrmacs del mateix grup, com ara cetuximab i bevacizumab, el PNB està aprovat en monoteràpia, ja que s'ha comprovat que l'associació amb altres cistostàtics n'augmenta molt la toxicitat sense millorar-ne l'eficàcia. La dosi és de 6 mg/kg en perfusió intravenosa de 60 minuts (o 90 minuts, si la dosi és superior a 1.000 mg) cada 14 dies.

L'aprovació del PNB es basa en un assaig multicèntric controlat, aleatoritzat i obert, en 463 malalts amb càncer metastàtic de còlon o recte en què la malaltia havia progressat durant o després de quimioteràpia basada en fluoropirimidines, oxaliplatí i irinotecan. La branca tractada amb PNB i tractament de suport va tenir una supervivència mitjana lliure de progressió tumoral (variable principal) de 8 setmanes (IC95% 7,9-8,4), en comparació amb les 7,3 setmanes (IC95% 7,1-7,7) del braç que rebia únicament tractament de suport. Aquesta petita diferència (5 dies) va ser estadísticament significativa, però no es van observar diferències significatives en la supervivència global (HR 1,0 IC95% 0,82-1,22). Tot i això, en l'anàlisi retrospectiva de subgrups es va veure que dintre dels malalts tractats amb PNB, el subgrup amb KRAS no mutat tenia una supervivència mitjana lliure de progressió superior (12,3 setmanes versus 7,3) i una taxa de resposta objectiva del 17%. Això va portar l'EMEA a donar una autorització condicional de Vectibix® en el tractament de pacients amb carcinoma colorectal que expressi l'EGFR amb KRAS no mutat, pendent de la comunicació dels resultats de dos estudis prospectius que s'estan portant a terme en aquest subgrup de pacients.

La totalitat dels malalts van presentar algun efecte advers. La majoria eren reaccions cutànies degudes a la inhibició de l'EGFR de la pell, i van afectar un 89% dels malalts. Un 12% d'aquestes reaccions van ser greus. També es van produir hipomagnesèmia (40%), reaccions infusionals (1%) i diarrea (1%). Més rares van ser altres reaccions com ara la fibrosi pulmonar, el tromboembolisme pulmonar o l'infart de miocardi.

Conclusions

L'addició del PNB com a alternativa al tractament de suport exclusiu en el càncer colorectal metastàtic en tercera línia suposa un benefici clínic marginal i no exempt de toxicitat per a un grup reduït de malalts amb molt escasses opcions de tractament.

D'altra banda, el PNB no s'ha comparat amb el cetuximab, l'altre inhibidor de l'EGFR disponible per a aquesta indicació, i la seva autorització es basa en una anàlisi retrospectiva d'un subgrup de malalts. Caldrà esperar la publicació dels estudis prospectius en malalts amb KRAS no mutat, actualment en curs per poder establir de forma clara l'eficàcia del PNB i el seu lloc en terapèutica.

Bibliografia

- 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. Open-label 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 novembre 2008]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vectibix/vectibix.htm>.
- Vectibix, R. Fitxa Tècnica. 2007. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-PI-es.pdf>.

Vectibix®	Amgen
Solució per infusió intravenosa 20 mg/ml	Preu (PVP+IVA)
100 mg (vial de 5 ml)	463,88 €
200 mg (vial de 10 ml)	879,75 €
400 mg (vial de 20 ml)	1.711,75 €
<i>H Medicament orfe d'ús hospitalari</i>	
Grup terapèutic	Acció farmacològica
L01XC altres citostàtics: anticossos monoclonals	Bloqueig del creixement i la supervivència de cèl·lules tumorals que expressen el receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR)
Indicacions aprovades	
Tractament en monoteràpia del carcinoma colometastàtic que expressi EGFR amb KRAS no mutat després del fracàs de règims de quimioteràpia que continguin fluoropirimidina, oxaliplatí i irinotecan.	

Trabectedina

Els pacients que pateixen sarcomes de teixits tous (STT) en estadiatges avançats que progressen a pesar del tractament amb antraciclina i ifosfamida tenen poques o nul·les opcions de tractament, i una expectativa de vida molt limitada. La TBD és un alcaloide sintètic que es va aïllar inicialment d'una alga marina, *Ecteinascidia turbinata*, amb acció antitumoral sobre aquest tipus de tumors. La TBD actua unint-se a l'ADN, deformant la cadena i interferint els seus mecanismes de transcripció i reparació.

S'administra en dosis d'1,5 mg/m² en infusió de 24 hores cada 21 dies, precedida de l'administració de dexametasona com a antiemètic i per reduir l'hepatotoxicitat. En cas que es presenti toxicitat greu, es recomana reduir-ne la dosi en els cicles següents.

La TBD és activa en l'STT avançat, encara que amb una resposta discreta. La seva eficàcia i seguretat s'han avaluat en diversos estudis petits a causa de la baixa incidència dels STT, i aquests estudis s'han realitzat majoritàriament en pacients amb liposarcoma o leiomiiosarcoma. No existeixen assaigs comparatius amb altres fàrmacs ni tampoc amb tractament de suport exclusiu. L'anàlisi combinada dels estudis mostra que al voltant del 50% dels malalts amb STT avançat resistent a la quimioteràpia convencional obtenen amb la TBD un benefici clínic consistent bàsicament en l'estabilització de la malaltia i, en uns pocs casos (4%-12%), una resposta objectiva parcial o total.

La taxa de resposta va ser una mica superior en un grup de pacients amb STT no tractat prèviament, en què es va registrar un 17% de resposta objectiva (completa o parcial), mentre que un 24% es mantien lliures de progressió al cap de 6 mesos.

Més del 90% dels pacients tractats amb TBV van experimentar algun tipus de toxicitat, que va ser greu en el 40%. Aquesta va ser majoritàriament gastrointestinal (nàusees i vòmits), hematològica (leucopènia i neutropènia) i hepàtica (alteració de les transaminases), però els seus efectes adversos no són acumulatius i són reversibles. A diferència del tractament convencional (antraciclina/ifosfamida), no és cardiotòxica ni neurotòxica ni produeix alopecia.

Conclusió

Els sarcomes de teixits tous suposen només un 1% de tots els càncers, i la TBD té una eficàcia clínicament discreta. Malgrat això, atesos el mal pronòstic i

l'absència d'alternatives terapèutiques dels malalts amb STT avançat resistent a antraciclina i ifosfamida, la TBD pot considerar-se un avenç, encara que d'utilitat moderada. El seu benefici es basa més en l'estabilització de la malaltia, que es dona en pràcticament la meitat dels malalts, que en les taxes de resposta objectiva total o parcial, que són bastant baixes.

Bibliografia

- Committee of Medicinal Products C. Yondelis. EMEA/H/C/733. European Public Assessment Report (EPAR). ; 2007 Contract No.: Document Number].
- Carter NJ, Kearn SJ. Trabectedin : a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs*. 2007;67(15):2257-76.
- Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, et al. Phase II 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, Alexandre 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®

Vial amb pols per a perfusió intravenosa

0,25 mg vial

1 mg vial

Pharma Mar

Preu (PVP+IVA)

589,95 €

2.121,51 €

H Medicament orfe d'ús hospitalari

Grup terapèutic L01CX

Antineoplàstics: altres

alcaloides de plantes

naturals i productes naturals

Acció farmacològica

Antineoplàstic que actua

deformant la cadena d'ADN

i interferint-ne la duplicació i reparació

Indicacions aprovades

Tractament del sarcoma avançat de teixits tous en pacients en què el tractament amb antraciclina i ifosfamida hagi fracassat o que no siguin candidats a aquest tractament.

Data de redacció: **Desembre 2008**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2008 (2)**

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 Madrdejos, 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 Monrde 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>