

Nilotinib

LMC Ph+ resistent o intolerant a imatinib i fases avançades

Informe d'avaluació a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón
Data 12/11/2008 Codi 25/08

1.- SOL-LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dra. XXXX

Servei: Hematologia

Justificació de la sol·licitud: Leucèmia Mieloides Crònica cromosoma Filadelfia positiu (LMC Ph+) resistent o intolerant a tractament previ amb imatinib

Data recepció de la sol·licitud: 29/07/08

Autors: Juan Carlos Juarez, Miriam Maroto, Lourdes Girona

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Nilotinib

Nom comercial: Tasigna®

Laboratori: Novartis

Grup terapèutic: Denominació: Altres citostàtics **Codi ATC:** L01XE06

Via d'administració: oral

Dispensació: Medicament de Diagnòstic Hospitalari, amb dispensació al Servei de Farmàcia

Via de registre: centralitzat (EMEA)

Taula I

Forma farmacèutica i dosi	Envàs de xx unitats	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Tasigna® 200 mg càps dures	112 càp	6602355	33,50€

3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i Mecanisme d'acció.

La LMC Ph+ és una patologia mieloproliferativa que es caracteritza per la presència del cromosoma filadelfia, que genera un gen de fusió (BCR-ABL) que provoca l'activitat mieloproliferativa (desordres clonals hematopoètics, producció anòmla de cèl·lules mieloides i tendència a progressar a leucèmia aguda.

L'activitat d'aquest gen està modulada per la Tirosin Kinasa (TK). Els inhibidors de la TK (ITK) com imatinib un ITK de primera generació, dasatinib i nilotinib (ITKs de segona generació) constitueixen alternatives farmacològiques pel tractament de la LMC Ph+. Amb la utilització d'aquests fàrmacs la LMC Ph+ evoluciona a una fase crònica (FC)¹, indolent, però pot evolucionar a una fase més agressiva o fase accelerada (FA) amb dificultats importants de control, freqüentment causada per resistències al ITK. Una fase més greu i evolucionada és l'aguda, generant una leucèmia aguda o crisis blàstica (CB), refractària als tractaments anteriors.

Actualment al nostre hospital s'utilitza imatinib com a tractament de 1ª línia i s'ha inclòs a la GFT el dasatinib com a 2º línia. La resistència als ITK per mutacions al BCR-ABL, pot produir-se i pot ser necessari el trasplantament de moll d'os.

Nilotinib és un ITK amb una afinitat per la TK 20 vegades superior a imatinib al tipus "wild" i presenta activitat in vitro sobre 32 de 33 tipus mutats de BCR-ABL resistents a imatinib. També presenta activitat a altres kinases com PDGF, Kit i Ephin.

¹ L'assaig IRIS va mostrar que imatinib donava 5 anys de supervivència al 89% de pacients.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

FDA (10/2007), AEMPS i EMEA (11/2007): Tractament de malalts adults amb LMC Ph+ en FC i FA amb resistència o intolerància al tractament previ, inclòs imatinib (29/11/2007).

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

Administració via oral: 400mg/12 h pel matí i la nit, sense aliments (2 hores després o 1 hora abans).

Durada del tractament: als assaigs clínics el tractament es va continuar fins a progressió de la malaltia o fins intolerància.

Hi ha modificació de la dosi en funció de la toxicitat hematalògica que es pot consultar a la fitxa tècnica www.agemed.es

3.4 Farmacocinètica

Absorció: biodisponibilitat adequada, fins un (30%). Els aliments incrementen fins un 82% l'AUC.

Distribució: unió a proteïnes plasmàtiques d'un 98%.

Metabolisme i eliminació: metabolisme hepàtic, per isoenzimes CYP3A4 i CYP2C8.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Nom	Nilotinib (Tasigna®)	Dasatinib (Sprycel®)	Imatinib (Glivec®)
Presentació	Càps 200mg	Comp 20mg Comp 50mg Comp 70mg	Comp 100mg Comp 400mg
Posologia	400mg/12h oral (en dejú)	LMC Ph+ FC: 100mg/dia oral LMC Ph+ FA i CB: 70mg/12h oral (amb o sense aliments)	≥400mg/dia oral (600-800mg/dia) (amb aliments)
Característiques diferencials	Indicat en LMC Ph+ FC i FA resistent o intolerant a imatinib. No aprovat en LMC Ph+ CB.	Indicat en LMC Ph+ FC, FA i CB resistent o intolerant a imatinib. També aprovat en LLA Ph+.	Utilitzat en pacients resistent a dosis estàndards d'imatinib.

Taula II

4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Els estudis avaluen principalment la Resposta Citogenètica Major (RCM) i la Resposta Hematològica Completa (RHC) parcial i completa. Principalment destaca els estudis 2101-E2 LMC Ph+ en FC resistent o intolerant a imatinib i 2101-E1 LMC Ph+ en FA resistent o intolerant a imatinib.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula III

Estudi 2101-E2. Kantarjian et al

-Nº de pacients: 280
 -Disseny: assaig clínic fase II, obert, **no randomitzat**, multicèntric
 -Tractament: 400mg/12h de nilotinib. Es permet l'escalada de dosis fins 600mg/12h
 -Criteris d'inclusió: malalts amb LMC Ph+ en **fase crònica (FC)** amb resistència a altes dosis d'imatinib (>600mg/d) o intolerància a imatinib. mitjana de temps des del diagnòstic inicial de LMC fins administració de la primera dosis de nilotinib va ser de 4,6 anys. 69% dels malalts eren resistents a imatinib i 31,% intolerants a imatinib.²
 -Criteris d'exclusió: pacients amb medicació que prolongui l'interval QT o inhibidors CYP3A4 o tractament amb FEC-G.
 -Tipus d'anàlisi: ITT

Resultats

Variable avaluada	Total (n=320)
Resultat principal: -Tassa de resposta citogenètica major (RCM= complerta (RCC) més parcial (RCP)) en malalts amb LMC en fase crònica i resistència o intolerància a imatinib	48 % (134)
Resultats secundaris d'interès:	
- RCC	31% (88)
- RCP	16 % (46)
- Resposta hematològica complerta (RHC)	74 % (137) (n=185)

La RH es va presentar de forma ràpida al mes, i es va valorar en 185 pacients(sense RH basal). L'estimació de supervivència als 12 mesos va ser del 95,5 %.

L'anàlisi de subgrups resistents vs intolerants va mostrar una RCM al 47% i del 48% respectivament. La RH va ser de 68% als resistents i 90% als intolerants.

Taula IV

Estudi 2101-E1. Le Coutre et al

-Nº de pacients: 119
 -Disseny: assaig clínic fase II, obert, no randomitzat, multicèntric
 -Tractament: 400mg/12h de nilotinib. Es permet l'escaldada de dosis fins 600mg/12h
 -Criteris d'inclusió: malalts amb LMC Ph+ **fase accelerada (FA)** amb resistència a altes dosis d'imatinib (>600mg/d) o intolerància a imatinib.³
 La grandària de la mostra calculada era 64, però finalment es van incloure 119 pacients. Durada aproximada de 202 dies
 -Criteris d'exclusió: pacients amb medicació que prolongui l'interval QT o inhibidors CYP3A4 o tractament amb FEC-G.
 -Tipus d'anàlisi: ITT

Resultats

Variable avaluada	Total (n=119)
Resultat principal: -Resposta hematològica (RH)	47 % (56)
Resultats secundaris d'interès:	
- RHC	26 % (31)
- RCM	29 % (35)

L'estimació de supervivència als 12 mesos va ser del 79 % .

² Resistència: Pacients que no assoleixen RHC (resposta hematològica complerta) en els 3 mesos o que han perdut la RHC. Pèrdua de RHC documentada 2 cops amb al menys separació de 2 setmanes . Pacients que no assoleixen al menys una resposta citogenètica mínima als 6 mesos de tractament amb imatinib. Pacients que no assoleixen una resposta citogenètica major als 12 mesos. Recaiguda citogenètica. Evolució clonal
 Intolerància: Intolerància a imatinib a qualsevol dosis definida com toxicitat hematològica grau 3 o superior

³Durant tractament amb imatinib >600mg/d: Progressió definit com >50% d'increment en leucocits perifèrics, blastes, basòfils o plaquetes durant tractament amb imatinib per FA. Absència de resposta hematològica en moll d'ós durant un mínim de 4 setmanes de tractament amb imatinib per FA. Progressió de FC a FA amb tractament amb imatinib. Pacients amb LMC-FA que esdevenen resistents durant la FC i presenten les següents mutacions L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317, H396.

La intolerància es defineix com: Intolerància a imatinib a qualsevol dosis definida com toxicitat hematològica grau 3 o superior

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- Els estudis utilitzats són oberts i no comparatius.
- No hi ha cap assaig clínic que compari nilotinib enfront imatinib i/o dasatinib. Es pot fer un anàlisi per comparació indirecta, amb resultats favorables per dasatinib:

Talula V

Dasatinib	N	RH (%)	RHC (%)	RCM (%)	RCC (%)
FC	387	--	91	58	47
FA	174	63	43	37	28
CBmieloide	74	53	24	30	27
Nilotinib					
FC	280	--	74	48	31
FA	119	48	23	29	16
CB	--	--	21	--	---

- La dosis aprovada es de 400 mg/12h. El estudi pivotal es podia augmentar fins els 600 mg/12h.
- Hi ha l'estudi de Qunitas-Cardama et al que avalua les dades de 23 pacients amb LMC Fase accelerada i/o crisis blàstica, després de fracàs amb imatinib i nilotinib als que s'administra dasatinib. S'observa **57%** de respostes (RH complerta **43%** i RCC 30%).

4.3 Avaluació de fonts secundàries

- El NCC (National Comprehensive Cancer Network V.2.2009) inclou nilotinib, tanmateix com dasatinib com una alternativa quan no hi ha resposta hematològica. La toxicitat pot indicar la selecció del ITK.
- El SMC (*Scottish medicines Consortium*) indica la utilització del fàrmac pel tractament de la LMC Ph+ en FC en pacients resistents o intolerants a imatinib. Per la FA no s'ha realitzat la sol·licitud per part del laboratori fabricant en Escòcia.
- La revista Prescrire indica que nilotinib presenta un perfil d'eficàcia semblant a dasatinib. El perfil d'efectes adversos te diferències en quant a toxicitat hematològica i incidència d'edemes, superiors en dasatinib, segons els resultats dels estudis clínics.

5.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Las dades de seguretat han sigut obtingudes dels 439 pacients inclosos als assaigs. Destaca principalment **la toxicitat hematològica grau 3-4**: amb trombocitopènia (28% en FC - 37% en FA) neutropènia (28 en FC - 37% en FA) i anèmia (8% en FC - 23% en FA). Aquests són més freqüents quant es tracten malalts en FA. Aquests efectes adversos serien mes freqüents per dasatinib⁴.

Trastorns cardíacs: fins un 6,7% com ara: mareigs, síncope, arítmies, insuficiència cardíaca congestiva, edema pulmonar, angina de pit, isquèmia miocàrdica, etc. i fins i tot infart agut de miocardi. Aquesta toxicitat deriva de la perllongació de la repolarització cardíaca ventricular mesurada per l'interval QT de l'ECG de forma concentració-depenent. Cal destacar que dels 2.740 pacients havien rebut Nilotinib dintre dels estudis clínics promoguts per Novartis en LMC, GIST i altres malalties hematològiques, sota un programa d'Ús Compassiu, s'han identificat 10 casos de morts cardíques sobtades. La revisió externa per part d'un cardiòleg expert va permetre classificar 5 d'aquests casos com a "possiblement" relacionats amb el fàrmac i

⁴ Per dasatinib: trombocitopènia (35% en FC - 82% en FA) neutropènia (45% en FC - 82% en FA). Major incidència d'edemes: 5% en FC, 9% en FA. Quince pacients van mostrar edema pleural.

els altres 5 com a "no relacionats". Així, el risc global de morts cardíaques sobtades podria trobar-se entre un 0,18% i 0,36%, en cas d'incloure tots els casos.

Altres efectes adversos no hematològics destacables: rash, cefalea, nàusees, picor, fatiga, artràlgia, tos i altres.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

- Insuficiència hepàtica: no hi ha dades. S'ha de realitzar un estricte seguiment cardíac per ECG.
- Pacients anticoagulats, possible augment de signat.
- Pacients amb risc d'allargament de QT. La hipopotasèmia i hipomagnesèmia s'ha de corregir abans de administrat nilotinib

Interaccions: Cal destacar que nilotinib es substrat de la glicoproteïna-P (Pgp), i de l'isoenzim CYP3A4. Pot interaccionar amb inhibidors e inductors d'aquest isoenzim.

Poden augmentar les concentracions de nilotinib, inhibidors; ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, moxifloxacina, claritromicina, telitromicina i altres. Poden disminuir les concentracions, inductors: fenitoïna, rifampicina, efavirenz, carbamazepina, fenobarbital i herba de Sant Joan, Nilotinib presenta certa activitat inhibidora dels isoenzims: CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1 per aquest motiu cal administrar amb precaució amb; astemizol, terfenadina, pimizoda, quinidina, alcaloides ergòtics, warfarina i altres anticoagulants. Per més interaccions consulteu fitxa tècnica www.agemed.es.

Nilotinib presenta una solubilitat depenent del pH, i l'absorció pot ser reduïda per substàncies que redueixen o suprimeixen la secreció gàstrica àcida. No es recomana l'administració concomitant amb antiàcids, bloquejants H2 o inhibidors de la bomba de protons.

Contraindicacions: hipersensibilitat al principi actiu i excipients.

6. AREA ECONÓMICA

Cost tractament

Tractament complet: nilotinib 400mg/12h

	Dosis/dia	Cost(€)/mes	Cost(€)/6 mesos*
Nilotinib	400mg/12h	4.020€	24.455€

*Numero mesos estimats segons estudi fase crònica.

Cost tractament comparat amb estàndard de tractament

Fàrmacs	Nilotinib	Dasatinib	Imatinib dosis alta
Posologia	400mg/12h	70mg/12h o 100mg/24h	400mg/12h
Cost/mes	4.020€	4.020€	4.934€
CI vs imatinib dosis alta /mes	- 914€	- 914€	
CI vs dasatinib/mes	0€		

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Nilotinib i dasatinib són actius en les kinases BCR-ABL mutades que provoquen resistències a imatinib. Aquests fàrmacs són alternatives de tractament a imatinib. Sembla que nilotinib presenta un millor perfil de seguretat en quant als edemes i toxicitat hematològica. Malgrat això, dasatinib no es pot treure de la GFT tant per l'evidència disponible com per que presenta la indicació en CB. Nilotinib és un altre opció que podria introduir-se a la GFT dintre d'un protocol que defineixi el servei d'hematologia posicionant tant dasatinib com nilotinib.

8.- BIBLIOGRAFIA

1. Fitxa Tècnica Tassigna®. Disponible a : www.agemed.es
2. Fitxa Tècnica Sprycel®. Disponible a : www.agemed.es
3. Fitxa Tècnica Glivec®. Disponible a : www.agemed.es
4. EMEA. European Public Assessment Report 2007. Disponible a:
5. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Tassigna (nilotinib). Clinical NDA Review.
6. Informe dasatinib. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Disponible a: <http://genesis.sefh.es/>
7. Informe Nilotinib. Comissió Farmacoterapèutica ICO. Disponible a: <http://genesis.sefh.es/>
8. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F 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.
9. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, 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.
10. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):497-9.
11. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. . Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2542-51.
12. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlag N et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5143-50
13. Fausel C. Novel treatment strategies for chronic myeloid leukemia. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63 (Suppl 8): S15-20.
14. Marshall HM et al. Treatment Options in Imatinib-Resistant Chronic Myelogenous Leucemia *Ann Pharmacother* 2008;42:259-64.

ANEXE

Els conceptes de resistència i intolerància a imatinib impliquen:

- Resistència a imatinib primària ⇒ fallida del tractament per assolir una resposta hematològica completa (RHC) als 3 mesos, una resposta citogenètica completa (RCC) als 6 mesos o una resposta citogenètica major (RCM) als 12 mesos.
- Resistència a imatinib adquirida ⇒ progressió de la malaltia després d'haver assolit una RHC o RCM prèvia.
- Intolerància a imatinib ⇒ pacients que no han assolit una resposta citogenètica major i que presenten incapacitat de tolerar dosis d' imatinib $\geq 400\text{mg}$ o $\leq 1000\text{mg}/\text{dia}$, obligant a discontinuar el tractament per toxicitat associada al mateix.