

# NILOTINIB en Leucemia Mieloide Crónica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
11/05/2009

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Nilotinib

**Indicación clínica solicitada:** Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica y acelerada, en segunda línea, en pacientes con intolerancia, resistencia o fracaso a un tratamiento previo, incluido imatinib.

**Autores / Revisores:** M<sup>a</sup> del Pilar González Macías\*, Mar Galindo Rueda\*\*, M<sup>a</sup> José Martínez Bautista\*\*\*

\* Servicio de Farmacia Hospital Blanca Paloma, Huelva \*\*Servicio de Farmacia Hospital Clínico, Málaga, \*\*\*Servicio de Farmacia Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Revisado por el Comité Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Nilotinib

**Nombre comercial:** Tasigna®

**Laboratorio:** Novartis

**Grupo terapéutico.** Denominación: Inhibidores de la protein-quinasa **Código ATC:** L01XE08

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** Medicamento de diagnóstico hospitalario.

**Vía de registro:** Centralizado a nivel europeo por la EMEA.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Tasigna 200 mg cápsulas duras	112	6602355	33,51 €

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Nilotinib inhibe la actividad de la tirosin-quinasa Abl del oncogen Bcr-Abl tanto en líneas celulares como en células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia positivo. La proteína Abl es una quinasa que juega un papel importante en la hematopoyesis normal; su unión con el gen Bcr produce la desregulación de la actividad tirosina quinasa del Abl y como consecuencia se produce una proliferación celular desordenada. Nilotinib une a la forma activa e inactiva de

la enzima impidiendo su fosforilación. Compite con el ATP en el sitio de unión al Bcr-Abl, impidiendo la activación o la sobreexpresión de diversas vías bioquímicas esenciales para las células malignas. La principal consecuencia de ello es la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis en células leucémicas primarias, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), de pacientes con leucemia mieloide crónica. Es activo frente a las 32 de las 33 mutaciones de Bcr-Abl resistentes a imatinib.

#### **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

AEMyPS y EMEA: Tratamiento de pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica (FC) y en fase acelerada (FA), con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo que incluía imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica (19/11/07).

FDA: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. Esta indicación está basada en tasas de respuesta hematológica y citogenética y no se dispone de estudios controlados que demuestren un beneficio clínico como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o incremento de la supervivencia. (29/10/07)

#### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

La dosis recomendada es 400 mg cada 12 h, mientras continúe beneficio para el paciente. Si está indicado clínicamente, pueden administrarse en combinación con nilotinib, factores de crecimiento hematopoyético como eritropoyetina o factor estimulante de colonias de granulocitos, así como hidroxiurea o anagrelida.

Las cápsulas deben tragarse enteras, con agua, en ayunas (una hora antes de ingerir alimentos o dos horas después).

Se requiere ajuste de dosis y/o interrupción temporal por elevación de la lipasa sérica y en función de toxicidad hematológica y hepática grados 3-4.

#### **4.4 Farmacocinética.**

- **Absorción:** biodisponibilidad del 30% tras administración oral, alcanzándose la Cmax a las tres horas. La administración junto con alimentos aumenta la Cmax un 112% y el area bajo la curva de concentración plasmática-tiempo un 82%.

- **Distribución:** nilotinib se une en un 98% a proteínas plasmáticas. La relación sangre/plasma es de 0,71.

- **Metabolismo:** Se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 hepático, con contribución menor del CYP2C8. Las principales vías metabólicas de nilotinib son oxidación e hidroxilación, dando lugar a metabolitos sin actividad farmacológica significativa.

- **Excreción:** tras una dosis oral única en pacientes sanos, el 90% nilotinib se excretó en 7 días, principalmente por las heces (94%). La vida media aparente fue de 17 h (estimada a partir de la farmacocinética a dosis múltiples con dosis diarias). El estado de equilibrio se alcanza al octavo día.

#### **4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.**

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Nilotinib	Dasatinib	Imatinib
Presentación	Cápsulas de 200 mg	Comprimidos de 20 mg Comprimidos de 50 mg Comprimidos de 70 mg	Comprimidos de 100 mg Comprimidos de 400 mg
Posología	400 mg/12 h oral, en ayunas	LMC Ph+ FC: 100 mg/día oral LMC Ph+ FA y FB: 70mg/12h, oral, con o sin alimentos.	≥400 mg/día (600 – 800 mg/día) oral, con alimentos.
Características diferenciales	No aprobado en fase blástica (FB). Sólo en pacientes adultos. Produce más efectos adversos cardiacos.	Aprobado en fase blástica. Sólo en pacientes adultos. Produce más retención de líquidos, incluido derrame pleural.	Se pueden utilizar dosis altas en pacientes resistentes a dosis estándar de imatinib. Aprobado en fase blástica. Pacientes adultos y pediátricos.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se ha considerado a la hora de evaluar la eficacia y seguridad de nilotinib en la indicación solicitada, el ensayo pivotal 2101, con dos cohortes separadas de pacientes con LMC: 2101 E2 para la fase crónica y el 2101 E1 para la fase acelerada, citados en el informe EPAR de la EMEA<sup>4</sup>.

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

En la descripción de los resultados de ensayos clínicos cuando se menciona la población a tratar se podría aclarar más con el siguiente texto:

En el estudio 2101E2 el reclutamiento primario consistió en los 132 primeros ptes incluidos de forma consecutiva entre abril 2005 y octubre 2005 Diez enmiendas fueron hechas al protocolo original. La más importante fue la enmienda nº 8 ( Febrero 2006) sobre seguridad cardiaca:

- Contraindicación, a menos que sea absolutamente necesario, de administración de fármacos que prolonguen el intervalo QT e inhibidores CYP3A4.
- Disminución de la max QTcF para inclusión de 480 a 450 msec
- Exclusión de ptes diagnosticados o tratados de angina inestable en los últimos 12 meses.

Violación del protocolo ocurrió en 51.5%(68/132) de todos los ptes de Inclusión Primaria por esta enmienda. 28 fueron consideradas violaciones mayores y llevaron a la exclusión de los ptes del análisis de eficacia per-protocolo.

#### Stydy 2101 E2: for patients who are resistant to or intolerant of imatinib with CML-Chronic phase (EMEA 2007)

-Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto, no randomizado, no controlado.

-Nº de pacientes: el tamaño de muestra calculado inicialmente era de 132 pacientes (reclutamiento primario) pero finalmente se incluyeron 320, para facilitar a los pacientes el acceso a nilotinib (reclutamiento total). Los 132 primeros pacientes fueron incluidos de forma consecutiva entre abril 2005 y octubre 2005. Diez enmiendas fueron hechas al protocolo original. La más importante fue la enmienda nº 8 (Febrero 2006) sobre seguridad cardiaca:

- Contraindicación, a menos que sea absolutamente necesario, de administración de fármacos que prolonguen el intervalo QT e inhibidores CYP3A4.
- Disminución de la max QTcF para inclusión de 480 a 450 msec
- Exclusión de ptes diagnosticados o tratados de angina inestable en los últimos 12 meses.

Violación del protocolo ocurrió en 51.5%(68/132). 28 fueron consideradas violaciones mayores y llevaron a la exclusión de los pacientes del análisis de eficacia per-protocolo.

Población ITT primaria: incluye los 132 primeros pacientes que habían completado 6 meses de tratamiento o discontinuaron el estudio. Los pacientes con una violación mayor del protocolo fueron considerados no respondedores independientemente de si habían experimentado respuesta. La violación del protocolo ocurrió en 51.5% (68/132) de los pacientes; 28 de ellos fueron considerados violaciones mayores.

Población ITT convencional: incluye todos los pacientes que fueron evaluados independientemente de cualquier violación del protocolo.

Los análisis de la eficacia se basan en los resultados de la población ITT primaria.

-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar (ITT).

-Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con LMC Ph+, en fase crónica y con resistencia o intolerancia a imatinib (1), con PS  $\leq$  2 y función hepática, renal y cardiaca normales. La fase crónica se definió según los siguientes criterios: <15% blastos en sangre periférica y médula ósea, <20% basófilos en sangre periférica,  $\geq$  100000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, no evidencia de leucemia extramedular envolvente, con la excepción de hígado o bazo.

-Criterios de exclusión: pacientes en fase acelerada y blástica, pacientes en tratamiento con imatinib (7 días antes) o hidroxiurea (12 días antes), pacientes con tratamientos que puedan alargar el intervalo QT, inhibidores del citocromo CYP3A4 o factores de crecimiento (1 semana antes)

-Tratamiento: nilotinib 400 mg/12h, y está permitida una escalada de dosis hasta 600mg/12h.

- Variable principal: tasa de respuesta citogenética mayor (RCM)

- Variables secundarias: pérdida de la RCM, tiempo hasta alcanzarla, duración de la respuesta, respuesta hematológica completa (RHC), tiempo y duración de la RHC y tiempo hasta progresión, pacientes que recibieron trasplante de médula ósea y supervivencia global

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	ITT primario		ITT convencional	
	Reclutamiento Primario (n=132)	Reclutamiento total (n=320)	Reclutamiento Primario (n=132)	Reclutamiento Total (n=320)
<b>Resultado principal</b>				
-Respuesta citogenética mayor (2)	<b>59 (44,7%)</b>	<b>156 (48,8%)</b>	<b>68 (51,5%)</b>	<b>180 (56,3%)</b>
-Respuesta citogenética completa	39 (29,5%)	110 (34,4%)	45 (34,1%)	128 (40,0%)
-Respuesta citogenética parcial	20 (15,2%)	46 (14,4%)	23 (17,4%)	52 (16,3%)

<b>Resultados secundarios de interés</b> -Respuesta hematológica completa (3) (n= pacientes sin respuesta hematológica completa basal)	62 (72,1%, n=86)	144 (69,9%, n=206)	66 (76,7%, n=86)	157 (76,2%, n=206)
	<b>Reclutamiento primario (n=59)</b>	<b>Reclutamiento total (n=156)</b>		
	-Duración de la respuesta citogenética mayor 3 meses 6 meses 12 meses	86,1% 69,7% 56,6%	86,6% 72,4% 60,6%	
-Tiempo hasta progresión 3 meses sin progresión 6 meses sin progresión 12 meses sin progresión	92,6% 89,7% 79,2%	93,6% 87,8% 76,5%		
	<b>Reclutamiento total (n=320)</b>			
Supervivencia estimada -3 meses -6 meses -12 meses		99,4% 99,1% 95,5%		
<b>Análisis de respuesta según fueran los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib (ITT primario)</b>				
	<b>Reclutamiento primario (n=132)</b>		<b>Reclutamiento total (n=320)</b>	
	<b>Resistentes (n=91)</b>	<b>Intolerantes (n=41)</b>	<b>Resistentes (n=226)</b>	<b>Intolerantes (n=94)</b>
Respuesta citogenética mayor	41 (45,1%)	18 (43,9%)	107 (47,3%)	49 (52,1%)
Respuesta hematológica completa (n= pacientes sin respuesta hematológica completa basal)	44 (68,8%, n=64)	18 (81,8%, n=22)	99 (64,3%, n=154)	45 (86,5%, n=52)

Study 2101 E1: for patients who are resistant to or intolerant of imatinib with CML- Accelerated phase (EMA 2007)				
<p>-Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto, no randomizado, no controlado.                      -Nº de pacientes: el tamaño de muestra calculado inicialmente era de 64 pacientes (reclutamiento primario) pero finalmente se incluyeron 119 (reclutamiento total). Se considera una población ITT primario y otra ITT convencional definida de la misma forma que para los pacientes de la fase crónica                      -Tipo de análisis: análisis por intención de tratar (ITT).                      -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con LMC Ph+, en fase acelerada y con resistencia o intolerancia a imatinib, con PS ≤ 2 y función hepática, renal y cardíaca normales. La fase acelerada se definió según los siguientes criterios: ≥15% pero &lt;30% blastos en sangre periférica y médula ósea, ≥30% blastos más promielocitos en sangre periférica o médula ósea, ≥20% basófilos en sangre periférica y &lt;100000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.                      -Criterios de exclusión: los mismos que para la cohorte de pacientes con LMC en fase crónica                      -Tratamiento: nilotinib 400 mg/12h, y está permitida una escalada de dosis hasta 600mg/12h.                      - Variable principal: tasa de respuesta hematológica (RH)                      - Variables secundarias: pérdida de la RH, pérdida de RHC tiempo hasta alcanzarla, duración de la respuesta, respuesta hematológica citogenética mayor, tiempo y duración de la RHC y tiempo hasta progresión, pacientes que recibieron trasplante de médula ósea y supervivencia global.</p>				
Resultados				
Variable evaluada en el estudio	ITT primario		ITT convencional	
	Reclutamiento Primario (n=64)	Reclutamiento total (n=119)	Reclutamiento Primario (n=64)	Reclutamiento Total (n=119)
<b>Variable principal</b>				
<b>- Respuesta hematológica</b>	<b>33 (51,6%)</b>	<b>50 (42,0%)</b>	<b>39 (60,9%)</b>	<b>56 (47,1%)</b>
Respuesta hematológica completa (3)	19 (29,7%)	30 (25,2%)	20 (31,3%)	31 (26,1%)
Respuesta medular/No evidencia de leucemia	5 (7,8%)	8 (6,7%)	8 (12,5%)	11 (9,2%)
Regreso a fase crónica	9 (14,1%)	12 (10,1%)	11 (17,2%)	14 (11,8%)
<b>Variable secundarias de interés</b>				
<b>-Respuesta citogenética mayor (2)</b>	19 (29,7%)	32 (26,9%)	22 (34,4%)	35 (29,4)
	<b>Reclutamiento primario (n=33)</b>	<b>Reclutamiento total (n=50)</b>		
<b>-Duración de la respuesta hematológica</b>				
3 meses	93,9%	94,0%		
6 meses	77,4%	78,0%		
12 meses	69,7%	70,4%		
<b>-Tiempo hasta progresión</b>				
3 meses sin progresión	84,9%	84,9%		
6 meses sin progresión	66,2%	69,5%		
12 meses sin progresión	55,9%	57,8%		
	<b>Reclutamiento total (n=119)</b>			
<b>Supervivencia estimada</b>				
-3 meses		97,5 %		
-6 meses		92,4 %		
-12 meses		78,5 %		
Análisis de respuesta según fueran los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib (ITT primario)				
	Reclutamiento primario (n=64)		Reclutamiento total (n=119)	
	Resistentes (n=53)	Intolerantes (n=11)	Resistentes (n=96)	Intolerantes (n=23)
Respuesta hematológica completa	29 (54,7%)	4 (36,4%)	41 (42,7%)	9 (39,1%)
Respuesta citogenética mayor	16 (30,2%)	3 (27,3%)	25 (26,0%)	7 (30,4%)

(1) Resistencia a imatinib: fallo en alcanzar una respuesta hematológica completa en 3 meses, una respuesta citogenética completa en 6 meses o una respuesta citogenética mayor en 12 meses, o progresión de la enfermedad después de una respuesta citogenética o hematológica previa.

Intolerancia a imatinib: incluye a pacientes que abandonaron el tratamiento con imatinib debido a la toxicidad y que no tenían respuesta citogenética mayor en el momento de entrada en el ensayo.

(2) Respuesta citogenética mayor: Completa (0% células Ph+) + Parcial (1 – 35% células Ph+)

(3) Respuesta hematológica completa: no se detectan células inmaduras (<5% blastos) y recuentos normales en sangre periférica.

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

### **-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

Se trata de un ensayo fase II, multicéntrico, abierto, con análisis por intención de tratar. La principal limitación es que se trata de un ensayo no randomizado y no controlado. En las situaciones clínicas evaluadas, LMC en fase crónica y fase acelerada, las alternativas farmacoterapéuticas disponibles incluyen imatinib a altas dosis y dasatinib. Las variables principales, tanto en fase crónica como acelerada, son las adecuadas ya que aunque el objetivo final del tratamiento en la LMC es eliminar las células leucémicas que tienen la mutación Bcr-Abl (respuesta molecular), el objetivo más inmediato que se pretende en estos pacientes es reducir el recuento elevado de leucocitos, controlando los síntomas de los pacientes. En general las tasas de respuesta se establecen en función de obtener una adecuada respuesta citogenética en la fase crónica y una respuesta hematológica en las fases más avanzadas de la enfermedad (fases acelerada y blástica).

### **-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:**

El tipo de pacientes incluido en los estudios es similar al de la práctica diaria del hospital. En el ensayo pivotal se admitía escalada de dosis hasta 600 mg/12 h, pero en nuestro medio es de 400 mg/12 h (dosis aprobada).

### **-Relevancia clínica de los resultados:**

En general, se obtuvieron altas tasas de respuesta, tanto en FC como en FA. Teniendo en cuenta el análisis primario (pacientes sin violación mayor del protocolo) en el grupo de reclutamiento total, en pacientes en FC, la respuesta citogenética mayor se alcanzó en el 48,8% de los pacientes y la respuesta hematológica completa en el 69,9%. En cuanto a la duración de la respuesta (resultado secundario) el 72,4% de los pacientes la mantenía de forma continuada a los 6 meses y el 60,6% a los 12 meses. En el 87,8% transcurrieron 6 meses hasta la progresión de la enfermedad, y en el 76,5% de los pacientes, la progresión se produjo a los 12 meses. La supervivencia estimada fue 99,1% a los seis meses y 95,5% a los 12 meses.

En el grupo de pacientes en FA, se obtuvo respuesta hematológica en el 42,0% de los pacientes (en el 25,2% de los pacientes fue completa) y la respuesta citogenética mayor en el 26,9%; el 10,2% regresó a la fase crónica. La duración de la respuesta (resultado secundario) fue del 78,0% con respuesta continuada a los 6 meses y el 70,4% a los 12 meses. Se observó además que en el 69,5% de los pacientes transcurrieron 6 meses hasta la progresión de la enfermedad, reduciéndose este porcentaje hasta 57,8% a los 12 meses. La supervivencia estimada fue 92,4% a los seis meses y 78,5% a los 12 meses.

En ambos brazos, se observaron diferencias en los resultados según los pacientes fueran resistentes o intolerantes a imatinib: FC: respuesta citogenética mayor 45% vs 43,9% y respuesta hematológica completa 68,8% vs 81,8% (considerándose solamente los pacientes sin respuesta hematológica completa basal). FA: respuesta hematológica completa 54,7% vs 36,4% y respuesta citogenética mayor 30,2% vs 27,3%

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No disponibles

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

### **• Guías de práctica clínica y recomendaciones de expertos:**

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>8</sup>: Imatinib es el tratamiento de elección en primera línea para pacientes con nuevo diagnóstico de LMC fase crónica. En pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib, los inhibidores de tirosin-quinasa de segunda generación, dasatinib y nilotinib son eficaces y seguros, siendo el tratamiento de elección cualquiera de los dos, tanto en fase crónica como en fase acelerada, mientras que en fase blástica el tratamiento de elección es dasatinib

- European Society for Medical Oncology (ESMO)<sup>9</sup>: El tratamiento farmacológico es superior al trasplante alogénico en primera línea en pacientes con LMC, siendo el imatinib el tratamiento estándar en la fase crónica de LMC. En caso de resistencia, se debe hacer un estudio de

mutaciones de Bcr-Abl. Si la mutación es medianamente resistente, se aumentará la dosis de imatinib a 600-800 mg/día. Si la resistencia es alta, las opciones son: dasatinib, nilotinib, trasplante alogénico o hidroxiurea

- British Committee for Standards in Haematology<sup>10</sup>: Los pacientes con LMC fase crónica deben tratarse inicialmente con imatinib 400 mg/día o en un ensayo clínico con un régimen que contenga este fármaco, con la excepción en niños con un hermano idéntico, candidatos a trasplante. En fases más avanzadas, si no han sido tratados previamente con imatinib, debe usarse a dosis 600-800 mg/día. Para pacientes en tratamiento con imatinib que progresan a fases avanzadas, debe usarse un inhibidor de tirosin-quinasa de segunda generación (dasatinib o nilotinib). Se debe considerar trasplante alogénico si hay un donante adecuado.

● **Evaluaciones previas por organismos independientes:**

- Scottish Medicines Consortium<sup>11</sup>: aceptan la utilización de nilotinib en el tratamiento de la LMC, cromosoma Ph+, en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, restringiendo su uso a los pacientes que estén en fase crónica sólomente. Además indican que no hay datos que correlacionen la respuesta citogenética con la supervivencia en los pacientes tratados con nilotinib. Por otra parte, apuntan que no hay datos sobre calidad de vida en los pacientes que reciben nilotinib.

-London Cancer New Drugs Group<sup>12</sup>: señala que no se han realizado ensayos controlados fase III en los que se compare nilotinib con el tratamiento estándar y que no hay datos que cuantifiquen el impacto en clínica.

-La Revue Prescrire<sup>13</sup>: compara nilotinib con dasatinib, concluyendo que son comparables desde el punto de vista de la eficacia.

## **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

### **6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)**

Los efectos adversos más frecuentes en el ensayo pivotal fueron toxicidad hematológica y mielosupresión, seguidos de toxicidad gastrointestinal y dermatológica. Debido a la corta duración del tratamiento, especialmente en los pacientes en fase crónica, se desconocen los efectos adversos a largo plazo.

Se consideran 438 pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib (318 pacientes con LMC-FC y 120 pacientes con LMC-FA tratados con 400 mg de nilotinib 2 veces al día, incluidos en el ensayo pivotal. La escalada de dosis a 600 mg 2 veces al día solo se produjo en un porcentaje pequeño de pacientes (12,9% y 21,7%). Se extrajeron datos adicionales de seguridad de la fase I del ensayo pivotal y otros pequeños estudios. En general la información de seguridad obtenida de estos otros estudios coincide con los datos obtenidos en el ensayo pivotal.



<b>Referencia: Ensayos 2101E2 y 2101E1, mayo 2006</b>			
Breve descripción del ensayo y diseño: anteriormente comentados			
<b>Resultados de seguridad</b>			
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>LMC FC N=282 n (%)</b>	<b>LMC FA N=89 n (%)</b>	<b>Total N=371 n (%)</b>
-Pacientes con cualquier efecto adverso	270 (95,7)	88 (98,9)	358 (96,5)
-Trombocitopenia	71 (25,2)	34 (38,2)	105 (28,3)
-Rash	74 (26,2)	26 (29,2)	100 (27,0)
-Nauseas	83 (29,4)	14 (15,7)	97 (26,1)
-Dolor de cabeza	78 (27,7)	17 (19,1)	95 (25,6)
-Prurito	75 (26,6)	18 (20,2)	93 (25,1)
-Diarrea	58 (20,6)	16 (18,0)	74 (19,9)
-Anemia	47 (16,7)	26 (29,2)	73 (19,7)
-Fatiga	59 (20,9)	14 (15,7)	73 (19,7)
-Estreñimiento	53 (18,8)	19 (21,3)	72 (19,4)
-Neutropenia	41 (14,5)	23 (25,8)	64 (17,3)
-Vómitos	53 (18,8)	9 (10,1)	62 (16,7)
-Artralgia	43 (15,2)	14 (15,7)	57 (15,4)
-Tos	39 (13,8)	16 (18,0)	55 (14,8)
-Mialgia	37 (13,1)	15 (16,9)	52 (14,0)
-Nasofaringitis	43 (15,2)	8 (9,0)	51 (13,7)
-Fiebre	32 (11,3)	17 (19,1)	49 (13,2)
-Dolor extremidades	34 (12,1)	12 (13,5)	46 (12,4)

Los efectos adversos grados 3-4 observados más frecuentemente fueron:

<b>Referencia: Ensayos 2101E2 y 2101E1, mayo 2006</b>			
Breve descripción del ensayo y diseño: anteriormente comentados			
<b>Resultados de seguridad</b>			
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>LMC FC N=282 n (%)</b>	<b>LMC FA N=89 n (%)</b>	<b>Total N=371 n (%)</b>
-Pacientes con cualquier efecto adverso grado 3 o 4	168 (59,6)	58 (65,2)	226 (60,9)
-Trombocitopenia	56 (19,9)	27 (30,3)	83 (22,4)
-Neutropenia	37 (13,1)	21 (23,6)	58 (15,6)
-Anemia	15 (5,3)	12 (13,5)	27 (7,3)
-Elevación de lipasa	14 (5,0)	6 (6,7)	20 (5,4)
-Leucopenia	5 (1,8)	5 (5,6)	10 (2,7)
-Neumonía	2 (0,7)	5 (5,6)	7 (1,9)
-Diarrea	6 (2,1)	2 (2,2)	8 (2,2)
-Artralgia	7 (2,5)	0	7 (1,9)
-Neutropenia febril	3 (1,1)	3 (3,4)	6 (1,6)
-Angina de pecho	4 (1,4)	1 (1,1)	5 (1,3)
-Disminución de hemoglobina	0	5 (5,6)	5 (1,3)

Estos resultados fueron confirmados con los datos obtenidos en enero de 2007. Se observó que el 69,5% de los pacientes con LMC en fase crónica y el 67,5% de pacientes con fase acelerada experimentó algún efecto adverso grave (grado 3 o 4). En ambos grupos, los más frecuentes fueron trombocitopenia, neutropenia, anemia y elevación de lipasa. Además en los pacientes en fase acelerada se presentaron además leucopenia, neumonía y disminución de hemoglobina graves.

En conjunto, los efectos adversos graves más frecuentes estaban relacionados con desordenes hemáticos y linfáticos (7,3%), seguidos de desordenes a nivel cardiaco (5,7%), gastrointestinal (4,6%), generales (5,3%) e infecciones e infestaciones (5,5%).

En relación con los efectos adversos graves a nivel cardiaco, con datos de julio de 2007 de 2.740 pacientes incluidos en distintos estudios promovidos por Novartis en distintas indicaciones, se identificaron 10 casos de muerte por causa cardiaca de los cuales el 50% estaban posiblemente relacionados con el medicamento, con lo que el riesgo global de muerte por causa cardiaca relacionados con nilotinib se situaría entre un 0,18% y un 0,36%.

## 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No disponible



### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- La Revue Prescrire señala que la toxicidad cardiaca de nilotinib (prolongación del intervalo QT) parece más importante que en pacientes tratados con imatinib ó dasatinib. En cuanto a la toxicidad hematológica y la incidencia de edemas es superior en los pacientes tratados con dasatinib.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

#### -Precauciones:

No está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos clínicos sobre seguridad y eficacia.

Aproximadamente el 30% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos tenían 65 años o más, y no se observaron diferencias importantes respecto a seguridad y eficacia comparado con adultos entre 18 y 65 años.

Nilotinib no se ha estudiado en pacientes cardiacos o con insuficiencia renal y/o hepática. Al ser el metabolismo de nilotinib principalmente hepático, habrá que tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática y controlar los niveles de transaminasas y bilirrubina.

Tampoco se ha estudiado en mujeres embarazadas y en la lactancia, aunque estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y que se excreta en la leche. Por estos motivos, nilotinib no debería utilizarse durante el embarazo, y debería suprimirse la lactancia en mujeres en tratamiento con este medicamento.

Nilotinib aumenta la lipasa sérica, por lo que se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT, tales como:

- Prolongación de QT largo congénita
- Enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, ICC, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa
- Tratamiento con fármacos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc. Se recomienda un control cuidadoso del efecto sobre el intervalo QTc y realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento y según esté clínicamente indicado.

#### -Interacciones:

Debe evitarse la administración de nilotinib con agentes que son inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, moxifloxacino, claritromicina, telitromicina, ritonavir, etc). Si se requiere tratamiento con alguno de ellos, se recomienda interrumpir el tratamiento con nilotinib. Si esto no fuera posible, se tendrá que controlar estrictamente al paciente para la prolongación del segmento QT.

El uso concomitante de nilotinib con inductores potentes del CYP3A4 (fenitoina, rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan, etc) es probable que reduzca la exposición a nilotinib en un grado clínicamente relevante, y por lo tanto deben elegirse medicamentos alternativos, con menor potencial de inducción del CYP3A4.

Nilotinib es un inhibidor relativamente potente de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1 *in vitro*. No se ha estudiado la relevancia clínica de estas posibles interacciones, pero se recomienda precaución especialmente con el uso concomitante de nilotinib y medicamentos con estrecho margen terapéutico.

La absorción de nilotinib aumenta cuando se toma con alimentos, provocando una concentración plasmática más elevada. Debe evitarse tomar zumo de pomelo y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4.

#### - Polimorfismos UGT1A1 e hiperbilirrubinemia:

Se sabe que nilotinib es glucuronizado por UGT1A1. El polimorfismo en el promotor del gen de UGT1A1 ha sido investigado por secuenciación de DNA para identificar la asociación entre variaciones genéticas e hiperbilirrubinemia. El genotipo TA(7)/TA(7) fue asociado con un aumento del riesgo de hiperbilirrubinemia estadísticamente significativo.

**6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco**

No se prevén.

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Nilotinib	Dasatinib	Imatinib (dosis altas)
<b>Precio unitario (PVL+IVA)*</b>	33,51€/cap 200 mg	67,01€ comp 50 mg y comp 70 mg	20,53€ cap 100 mg 82,10€ cap 400 mg
<b>Posología</b>	400 mg/12 h oral, en ayunas	LMC-FC: 100 mg/día oral LMC-FA: 70mg/12h, oral, con o sin alimentos.	≥400 mg/día (600 – 800 mg/día) oral, con alimentos.
<b>Coste día (PVL+IVA)</b>	134,04 €	LMC FC y FA: 134,02€	123,16 – 164,2 €
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año (PVL+IVA)</b>	48.924,6 €	48.917,3€	44.953,4 – 59.933,0€
<b>Costes asociados a **</b>	-	-	-
<b>Coste global *** o coste global tratamiento/año (PVL+IVA)</b>	48.924,6 €	48.917,3€	44.953,4 – 59.933,0€
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia (PVL+IVA)</b>	3.971,2 - (-11.008,4) €	-	-

Para realizar los cálculos se supone que se administran los tratamientos durante todo el año (sin suspenderlos ni reducir las dosis)

Coste incremental respecto a la terapia de referencia:

El coste incremental respecto a la terapia de referencia (PVL + IVA) es de 3.971,2€ si se utilizan dosis de 600 mg/ día de imatinib, y de -11.008,4€ si se utilizan dosis de 800 mg/día de imatinib. Esto solo sería aplicable a pacientes resistentes a imatinib. En cuanto a dasatinib, el coste es prácticamente el mismo que nilotinib.

**7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.**

No procede

**7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados**

No disponible

**7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.**

El impacto económico real de este medicamento va a ser relativamente pequeño para el hospital, ya que los tratamientos con nilotinib son ambulatorios.

**7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No disponible

**7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

No disponible

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

El tratamiento de primera línea para la LMC de nuevo diagnóstico, no candidatos a trasplante de médula, es imatinib, pero se ha demostrado que un 10-40% de los pacientes desarrollan resistencia al fármaco.

Nilotinib es un inhibidor de tirosin-quinasa de 2ª generación para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia positivo, en pacientes en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes a imatinib. Solo se disponen datos de eficacia de un ensayo fase II no controlado, abierto y no randomizado.

La indicación para la que se aprueba el fármaco está basada en tasas de respuesta hematológica y citogenética y no se dispone de estudios controlados que demuestren un beneficio clínico como mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o incremento de la supervivencia. No se dispone de datos de supervivencia a largo plazo con nilotinib.

No se dispone de ensayos clínicos randomizados que comparen directamente la eficacia de nilotinib y dasatinib en LMC en fase crónica en los que haya fallado imatinib. Solamente disponemos de ECs en fase II cuyos resultados sugieren que ambos fármacos tienen eficacia similar. En un EC pivotal fase II de dasatinib en LMC-FC (CA180013-STAR-C)<sup>19</sup> se obtuvo una RCM de 45%(83/186) y una RHC de 90%. La elección de uno u otro deberá hacerse en función de la toxicidad y características individuales de los pacientes. Nilotinib provoca efectos adversos cardiovasculares más numerosos que dasatinib y este último tiene más efectos adversos hematológicos y produce más edemas. A diferencia de nilotinib, dasatinib atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que podría ser de elección en pacientes con afectación del SNC.

Los resultados, en general, aunque no son comparables directamente, son bastante similares para ambos fármacos.

	Fase crónica		Fase acelerada	
	N	RCM %	N	RHC %
Nilotinib	320	48.8	119	25.2%
Dasatinib	186	44.6	107	33%

Imatinib a dosis altas también representa una opción terapéutica en pacientes resistentes, aunque produce una respuesta transitoria y parece ser menos eficaz. Los resultados de un ensayo fase II randomizado<sup>20</sup> muestran respuestas superiores para dasatinib (140 mg/día) comparado con altas dosis de imatinib (800 mg/día). El ensayo se realizó en 150 pacientes resistentes a imatinib con LMC FC, con resultados significativamente favorables para dasatinib: RCM (52% vs 33%), RHC (93% vs 82%).

Los pacientes con la mutación T315I (mutación presente en el 15-20% de los pacientes resistentes a imatinib) generalmente no responden a nilotinib ni a dasatinib. La actividad de nilotinib en pacientes con las mutaciones Y253H y E255V/K también es limitada.

En la actualidad se están investigando el papel en primera línea de nilotinib y dasatinib y de nuevos inhibidores de tirosin-quinasa, como bosutinib. Sería deseable que en un futuro la elección se viera influenciada por la presencia de alguna mutación concreta del Bcr-Abl, a la que pueda ser selectivo uno u otro fármaco.

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes son desórdenes hematológicos y linfáticos, cardíacos, gastrointestinales, infecciones e infestaciones.

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía**

Fecha de evaluación por el Comité: 15.6.2009

Decisión adoptada por el Comité: **C-2**. El fármaco se incluye en la GFT como **alternativa terapéutica equivalente** en segunda línea a dasatinib, tras fracaso o intolerancia a imatinib, previo estudio mutacional.

**8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

La mayoría de los pacientes que reciben tratamiento con imatinib alcanzan una respuesta hematológica completa a los 3 meses y una respuesta citogenética a los 6-12 meses. Si no se producen respuestas en los intervalos de tiempo mencionados debería considerarse un análisis mutacional y comprobar la adherencia del paciente al tratamiento con imatinib. Este análisis nos permitiría identificar a los pacientes candidatos a tratamiento con una segunda línea (nilotinib ó dasatinib), trasplante o inclusión en ensayo clínico.

Actualmente el ensayo clínico ENEST está comparando imatinib vs nilotinib en primera línea de tratamiento en LMC-FC, pero es necesario que aparezcan ensayos que comparen de forma directa dasatinib y nilotinib tras fracaso a imatinib, para poder posicionar su papel en la terapéutica actual.

Al igual que con imatinib, los pacientes en tratamiento con cualquier inhibidor de tirosinquinasa pueden desarrollar resistencias, por lo que es deseable la realización de estudios mutacionales periódicamente.

**8.3 Indicaciones y servicios aprobados.**

Ver punto 8.1. Uso en Hematología.

**8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.**

No procede

**8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).**

No procede

**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Ficha Técnica Tassigna® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tassigna/H-798-PI-es.pdf> [consultado el 22/3/2009].
2. Ficha Técnica Sprycel® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-PI-es.pdf> [consultado el 22/3/2009].
3. Ficha Técnica Glivec® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/glivec/H-406-PI-es.pdf> [consultado el 22/3/2009].
4. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Tassigna. EMA/H/C/798. Disponible en <http://www.wmea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tassigna/tassigna.htm> [consultado el 28/1/2009].
5. Nilotinib (drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 139. Edition expires [03/2008]).

6. Plosker GL and Robinson DM. Nilotinib. Adis Drug Profile. Drugs 2008;68(4):449-459
7. Label and Approval History for Tasigna®. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluating and Research. Disponible en <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022068lbl.pdf> [consultado el 2/4/2009].
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia V.2.2009. Disponible en [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf) [consultado el 5/04/09].
9. Hochhaus A and Dreyling M, on behalf of ESMO Guidelines Working Group. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2008;19 (supplement 2): ii63-ii64
10. Goldman J. Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia. British Committee for Standard in Haematology. Disponible en: [http://www.bcshguidelines.com/pdf/CML\\_guidelines\\_270707.pdf](http://www.bcshguidelines.com/pdf/CML_guidelines_270707.pdf) [consultado el 5/04/09].
11. Scottish Medicines Consortium. Nilotinib, 200 mg capsules (Tasigna®) (440/08). Disponible en URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [consultado el 28/01/09].
12. Nilotinib (Tasigna) for chronic and accelerated phase chromosome positive chronic myelogenous leukaemia. LCNDG APC/DTC Brief 2008; (Oct)
13. Nilotinib (Tasigna®). Leucémie myéloïde chronique: proche du dasatinib. Rev Prescr 2008; 28 (299) 646.
14. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006 Jun 15;354(24):2542-51.
15. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann 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.
16. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCRABL 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.
17. Institut Català d'Oncologia. Nilotinib. LMC Ph+ resistent o intolerant a imatinib i fases avançades. 2008 (junio). Disponible en : [www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/nilotinib\\_17\\_06\\_08.pdf](http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/nilotinib_17_06_08.pdf) [consultado el 28/01/09].
18. Hospital Vall d'Hebron. Nilotinib. LMC PH+ resistent o intolerant a imatinib i fases avançades. 2008 (noviembre). Disponible en URL: [www.genesis.sefh.es](http://www.genesis.sefh.es) [consultado el 28/01/2009].
19. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-en6.pdf> [Consultado el 22/3/2009].
20. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S 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.
21. Nilotinib (Tasigna®) en leucemia mieloide crónica. Panorama Actual Med 2008; 32 (314): 525-656.
22. Negrin RS, Schiffer CA. Treatment of chronic myelogenous leukaemia in chronic phase after failure of initial therapy. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com>. [Consultado el 21/04/09].

**ANEXO**  
**APARTADO 1 del informe modelo base**

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Valoración para el informe final
Begoña Muros Fuentes. Farmacéutica adjunta. Hospital Virgen de la Victoria (Málaga). Colaboradora del grupo GHEMA.	<p>En la descripción de los resultados de ensayos clínicos cuando se menciona la población a tratar se podría aclarar más con el siguiente texto:</p> <p>En el estudio 2101E2 el reclutamiento primario consistió en los 132 primeros ptes incluidos de forma consecutiva entre abril2005 y octubre 2005 Diez enmiendas fueron hechas al protocolo original. La más importante fue la enmienda nº 8 ( Febrero 2006) sobre seguridad cardiaca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraindicación, a menos que sea absolutamente necesario, de administración de fármacos que prolonguen el intervalo QT e inhibidores CYP3A4.</li> <li>• Disminución de la max QTcF para inclusión de 480 a 450 msec</li> <li>• Exclusión de ptes diagnosticados o tratados de angina inestable en los últimos 12 meses.</li> </ul> <p>Violación del protocolo ocurrió en 51.5%(68/132) de todos los ptes de Inclusión Primaria por esta enmienda. 28 fueron consideradas violaciones mayores y llevaron a la exclusión de los ptes del análisis de eficacia per-protocolo.</p> <p>Bibliografía: Informe EPAR</p>	Se añade.