

Nuevos principios activos:

Cuesta Terán MT *
Martínez de la Gándara M **

IMATINIB

GLIVEC 120 mg 120 cáps PVP: 2.556,25 € Novartis Farmacéutica, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida.
Grupo terapéutico: L01E.
Potencial terapéutico: A.

El *imatinib* es un nuevo principio activo con actividad antineoplásica no relacionado ni química ni farmacológicamente con otros fármacos antineoplásicos, por lo que representa una nueva entidad química y farmacológica en el tratamiento del cáncer. Es un derivado de la fenilaminopirimidina que ha sido autorizado por procedimiento centralizado europeo.

Sus indicaciones autorizadas, en pacientes adultos, son:

- Tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (bcr-abl) en fase crónica tras fallo de tratamiento con interferon alfa, en fase acelerada o crisis blástica.
- Tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal maligno no resecable y/o metastásico kit positivo (CD 117).

Es un inhibidor de la proteína tirosina-kinasa que bloquea la función de las proteínas anormales presentes en la LMC, inhibiendo de forma selectiva la proliferación e induciendo la apoptosis de las líneas celulares bcr-abl positivas, así como en células leucémicas nuevas de LMC cromosoma Filadelfia positivo y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. También se ha visto que inhibe el receptor tirosina-kinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) y del factor de células troncales (FCT) y C-kit.

Se absorbe bien alcanzando la C_{máx} a las 2-4 horas de su administración oral con una biodisponibilidad absoluta del 98% (que se modifica si se administra con alimentos ricos en grasa) y alta unión a proteínas plasmáticas (95%). Se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P-450 (isoenzima 3A4) con un metabo-

lito activo, excretándose principalmente en heces (68%) y algo por orina, con una semivida de eliminación de 18 horas y de 40 horas para su metabolito. Su farmacocinética no se afecta en ancianos ni en insuficiencia renal o hepática.

La dosis en LMC varía dependiendo de la fase: 400 mg/día para la fase crónica y 600 mg/día para la fase acelerada y para la crisis blástica. En el tumor del estroma gastrointestinal maligno no resecable la dosis es de 400 mg/día.

El dossier clínico incluye tres ensayos clínicos en LMC (uno en cada fase de la enfermedad) y dos pequeños estudios en tumor del estroma gastrointestinal maligno no resecable, todos ellos en fase II, abiertos, randomizados y no controlados.

Los estudios en LMC fueron internacionales e incluyeron un total de 1.085 pacientes, siendo las principales variables de eficacia la tasa de respuesta citogenética y la hematológica (definida como respuesta completa, no evidencia de leucemia o retorno a la fase crónica):

- Fase crónica tras fallo con interferon alfa: incluyó un total de 532 pacientes tratados con dosis de 400 mg/día de *imatinib*.
 - Respuesta citogenética: 49% (30% completa)
 - Respuesta hematológica: 88% completa.
- Fase acelerada: incluyó un total de 235 pacientes tratados con dosis de 400 y 600 mg/día de *imatinib*.
 - Respuesta citogenética: 21% (14% completa).
 - Respuesta hematológica: 63% (28% completa, 11% no evidencia de leucemia y 24% con retorno a la fase crónica).

Con la dosis de 600 mg, la estimación de incidencia de supervivencia libre de progresión a los 9 meses y la supervivencia global fueron del 68% y 83%, respectivamente.
- Crisis mieloide blástica: incluyó un total de 260 pacientes tratados o no previamente con quimioterapia a los que se les administró dosis de 400 y 600 mg/día de *imatinib*.
 - Respuesta citogenética: 13,5% (5% completa).
 - Respuesta hematológica: 26% (4% completa, 3% no evidencia de leucemia y 19% con retorno a la fase crónica).

(*) Dirección Gral. de Farmacia y Productos Sanitarios.

(**) Agencia Española del Medicamento.
M^º de Sanidad y Consumo. Madrid.

En relación al tratamiento previo, la respuesta hematológica fue superior a los no tratados previamente (30% vs 19%), así como fue superior en la dosis de 600 mg (29% vs 11 %).

Los dos estudios en tumores del estroma gastrointestinal maligno fueron nacionales y en un número muy reducido de pacientes (182), en el segundo fueron 147 pacientes resistentes a otros tratamientos y la duración fue de 1-3 meses y 24 meses, respectivamente:

- Respuesta parcial: 54 y 59%.
- Estabilidad de la enfermedad: 34 y 61%.
- Progresión de la enfermedad: 11 y 18%.

No hay estudios controlados sobre el beneficio clínico (mejora de los síntomas de la enfermedad o aumento de supervivencia- sólo en un estudio se hizo una estimación). Tampoco hay ensayos clínicos comparativos con otros fármacos utilizados en la LMC (interferon alfa, hidroxiurea, busulfan) aunque se ha visto que, indirectamente, las tasas de respuesta tanto hematológica como citogenética son superiores en pacientes tratados con *imatinib*. En la actualidad, se encuentra iniciado un estudio comparativo entre *imatinib* vs interferon alfa+citarabina, en pacientes con LMC, pero no habrá resultados hasta dentro de tres años (en el 2005).

En los estudios realizados en LMC el porcentaje de abandono de tratamiento por reacciones adversas fue muy bajo (1, 2 y 5%, respectivamente); entre sus efectos secundarios se citan como mas frecuentes náuseas, vómitos, retención de líquidos, calambres, diarrea, dolor abdominal, cefaleas, etc, destacándose, por su importancia, neutro y trombocitopenia en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, pudiendo aparecer hepatotoxicidad (aumento de transaminasas).

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad y, por ausencia de datos, también en embarazo, lactancia e insuficiencia hepática grave. Debe utilizarse con precaución en insuficiencia renal o hepática leve/moderada.

Por su metabolismo presenta numerosas interacciones tanto con fármacos inhibidores (ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina) como inductores (dexametasona, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital) del CYP3A4 que modifican su concentración plasmática. También el *imatinib* altera las concentraciones de fármacos como estatinas (sobre todo simvastatina), paracetamol, antagonistas del calcio y anticoagulantes.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (*)	Euros
Imatinib	400-600 mg	85,21-127,81
Interferon alfa-2a	3-6-9mill UI	23,31-37,79-52,04
Interferon alfa-2b	4-5 mill UI/ m ² (**)	39,11-48,88
Hidroxicarbamida (Hidroxiurea)	15-30 mg/kg (**)	0,66-1,31

(*) Dosis en la «Leucemia mieloide crónica» en su fase crónica.

(**) Superficie corporal 1,7 m² y peso 70 kg.

CONCLUSIONES

Aunque todavía los datos obtenidos hasta la fecha son limitados, la eficacia del *imatinib* es evidente en la LMC, sobre todo en aquellos pacientes que no han respondido a otros tratamientos (interferon alfa); por otro lado, comparado indirectamente con otros fármacos, debido a la ausencia de estudios comparativos, los resultados han sido superiores.

Todo ello unido a la ventaja de su administración oral, le hace ser en algunos casos el tratamiento de elección, además de que supone una nueva entidad tanto química como farmacológica en el tratamiento de estas patologías.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Glivec[®]. Ficha Técnica de la especialidad . The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assesment Report (EPAR): Glivec[®]. <http://www.eudra.org/emea.html>.
- *Drugdex[®] Drug Evaluations*: Imatinib. Micromedex[®] Healthcare Series. Vol 113 (2002).
- *P&T Quik[®] Reports*: Imatinib. Micromedex[®]. Healthcare Series. Vol. 113 (2002).
- Lyseng-Williamson K, Jarvis B. Imatinib. *Drugs* 2001; 61:1765-1774.
- Savage DG, Antman KB. Imatinib mesylate- A new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 683-693.

PIOGLITAZONA

ACTOS	15 mg 28 comp	PVP: 42,27 €	Lilly, S.A.
	30 mg 28 cpmp	PVP: 64,64 €	

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida.
Grupo terapéutico: A10B.
Potencial terapéutico: C.

La *pioglitazona* es un nuevo antidiabético oral de tipo tiazolidinadiona, siendo el segundo representante del nuevo grupo de fármacos denominado "glitazonas"

que ha sido autorizado por procedimiento europeo centralizado. Está relacionado tanto química como farmacológicamente con el fármaco cabeza de grupo, la rosiglitazona.

Su indicación es idéntica a la rosiglitazona ya que está autorizado **sólo en combinación** para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuando no se consigue el control glucémico con la monoterapia oral con metformina (en pacientes obesos) o sulfonilureas (en pacientes que no toleran o tienen contraindicación de metformina).

Es un fármaco agonista selectivo del receptor PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroximas) presente fundamentalmente en tejidos periféricos (graso y muscular). La activación de este receptor da lugar a una disminución de la resistencia a la insulina por aumento de su sensibilidad a nivel de células hepáticas, tejido adiposo y músculo-esquelético. También se mejora la glucemia en ayunas y la glucosa y como consecuencia se reducen los niveles de glucosa sérica (glucemia).

Se absorbe bien rápidamente alcanzando la C_{máx} a las 2 horas de su administración oral con una biodisponibilidad absoluta superior al 80% que no se afecta con los alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es muy alta (99%), presenta metabolismo hepático a través del citocromo P450 (isoenzimas 3A4 y 2C9) con algunos metabolitos farmacológicamente activos. Se elimina en orina (45%) y en heces (55%) con una semivida de eliminación de 5-6 horas, algo más prolongada que la rosiglitazona (3-4h).

La dosis recomendada es de 15-30 mg/día, pudiendo incrementarse hasta un máximo de 45 mg/día, no necesitando ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada ni en caso de insuficiencia renal. Por el momento, no se ha demostrado su eficacia/seguridad a largo plazo (más de 18 meses), ni tampoco hay experiencia de uso en menores de 18 años.

El dossier clínico de la *pioglitazona* incluye varios ensayos clínicos tanto en monoterapia como en terapia combinada, pero al igual que la rosiglitazona los estudios en monoterapia no han mostrado una eficacia clara debido a la escasa documentación existente y a la ausencia de estudios comparativos con metformina; todo ello hace que la indicación autorizada sea sólo en tratamiento combinado.

Se destacan tres ensayos clínicos en tratamientos de *PIG* asociada a metformina (MET), sulfonilureas (SU) o insulina, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que no respondieron a la monoterapia de estos fármacos. El principal parámetro de eficacia en

estos ensayos clínicos fue la reducción en los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Los ensayos fueron en fase III, multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlados con placebo y con una duración de 16 semanas:

- Metformina: el estudio incluyó un total de 328 pacientes no controlados con MET con dosis >2g/día; se vio que cuando se asociaba *PIG* en dosis de 30mg/día la eficacia fue superior con una reducción de la HbA_{1c} 0.83%. En cuanto a los niveles de lípidos hubo mayor reducción de triglicéridos (18,2% más bajo), aumento de HDL-colesterol (8,7% más alto) en el grupo tratado con *PIG* vs grupo placebo; en el caso de LDL-colesterol y colesterol total hubo un ligero incremento, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos.
- Sulfonilureas: el estudio incluyó 560 pacientes que no respondían a la terapia sólo con SU (sin especificar principio activo), se vio que cuando se asociaba *PIG* en dosis de 15 ó 30 mg/día la eficacia fue superior: reducción de la HbA_{1c} 0.9% en dosis de 15 mg ó 1.3% en dosis de 30mg. La reducción de TG fue superior en grupo tratado con la *PIG* (15%) así como el incremento de HDL-colesterol (10%) vs al grupo placebo. No hubo diferencias en cuanto a los niveles de LDL-colesterol ni del colesterol total.
- Insulina: un estudio en un total de 566 pacientes no controlados satisfactoriamente con insulina sola; la reducción en los niveles de HbA_{1c} fue del 0,73% en el grupo placebo vs 1% en el grupo tratado con *PIG* (15-30mg/día), con mayor reducción en los niveles de TG e incremento de HDL-colesterol en el grupo de la *PIG*. Sin embargo con esta asociación aparecieron casos de insuficiencia cardíaca, por lo que no está autorizada esta asociación.

Por el momento la experiencia clínica de la *pioglitazona* está limitada a 18 meses por lo que no se encuentra todavía demostrada su eficacia y efectos (sobre todo los cardiovasculares) a largo plazo. Por otro lado, tampoco hay una comparación directa de la *PIG*+MET o SU con la asociación MET+SU que se utiliza en el tratamiento de la DM2, ni comparativos directos con su similar rosiglitazona.

Sus reacciones adversas son similares a la rosiglitazona destacándose el aumento de peso, retención de fluidos, edema en piernas y anemia leve. Por el momento, no ha mostrado evidencia de hepatotoxicidad como la troglitazona que tuvo que ser retirada del mercado por casos de toxicidad hepática muy graves.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, fallo cardíaco o antecedentes, insuficiencia hepática y asociada a insulina, así como se aconseja no utilizarse en menores de 18 años, embarazo y lactancia, por falta de experiencia de uso en estos grupos. Debe utilizarse con precaución en caso de antecedentes de alteraciones cardíacas y realizarse monitorización hepática de forma periódica.

Los estudios realizados han mostrado que, aunque presenta metabolismo por citocromo P450, presenta un bajo/nulo potencial de interacciones con otros fármacos.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Euros
Pioglitazona + Metformina	15-30 1.700	1,61-2,41
Rosiglitazona + Metformina	4-8 1.700	1,61-2,41
Glibenclamida + Metformina	5 1.700	0,12- 0,14*

(*)= Intervalo por amplia variabilidad de precios.

CONCLUSIONES

La *pioglitazona*, al igual que la *rosiglitazona*, representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la DM2; sin embargo sus estudios son limitados en periodo y pacientes a la vez que no hay comparativos con el fármaco cabeza de grupo ni con otros tratamientos conocidos. Por ello, es un fármaco más en el tratamiento de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Actos[®]. Ficha Técnica de la especialidad . The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Actos[®]. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex[®] Drug Evaluations*: Rosiglitazone. Micromedex[®]. Healthcare Series. Vol 113 (2002).
- Guillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000; 60: 333-343.
- Anon. Pioglitazone and rosiglitazone for diabetes. *Drug Ther Bull* 2001; 39: 65-68.
- Lawrence JM, Reckless JPD. Pioglitazone. *IJCP* 2000; 54: 614-618.