

# NILOTINIB

## LMC Ph+ resistent o intolerant a imatinib i fases avançades

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 17/06/08

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

**Nom genèric:** Nilotinib

**Nom comercial:** Tasigna®

**Laboratori:** Novartis

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

**Via d' administració:** oral

**Condicions de conservació i caducitat:** Temperatures < 30°C i protegit de la humitat, durant 2 anys.

**Tipus de dispensació:** Medicament de Diagnòstic Hospitalari, pendent de designació per part del Servei Català de la Salut.

**Via de registre:** centralitzada (EMEA)

Data comercialització: 12/6/08

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de xx unitats	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Tasigna 200 mg càp dures	112 càp	6602355	33,505€

### 4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 4.1 Mecanisme d' acció.

Nilotinib és un inhibidor de la kinasa BCR-ABL i s'uneix amb 20 vegades més d'afinitat que 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 kinases PDGF, Kit i Ephin.

#### 4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

##### AEMyPS y EMEA (29/11//2007)

- Tractament de malalts adults amb leucèmia mieloide crònica (LMC) cromosoma Filadelfia positiu en fase crònica (FC) i accelerada (FA) amb resistència o intolerància al tractament previ, inclòs imatinib. No es disposen de dades d'eficàcia en malalts amb LMC en crisis blàstica.

##### FDA (10/2007)

- Tractament de malalts adults amb leucèmia mieloide crònica (LMC) cromosoma Filadelfia positiu en fase crònica i accelerada, amb resistència o intolerància al tractament previ d'imatinib. Aquesta indicació està basada en taxes de resposta hematològica i citogenètica i actualment encara no es disposa de dades de benefici clínic (milloria de símptomes, increment de supervivència...).

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 (RCyC) als 6 mesos o una resposta citogenètica major (RCyM) als 12 mesos.
- Resistència a imatinib adquirida ⇒ progressió de la malaltia després d'haver assolit una RHC o RCyM 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.

### 4.3 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 progressió de la malaltia o fins intolerància.

Nilotinib pot administrar-se en combinació amb factors de creixement hematopoietic com eritropoietina o factors estimulants de colònies de granulòcits (G-CSF) i també amb hidroxiurea o anagrelida, sempre que estigui clínicament indicat.

Modificació de dosi:

- Per mielosupressió

**Taula 1. Recomanacions de dosificacions de Tasigna® segons aparició de Toxicitats Hematològiques**

Neutropènia i Trombocitopènia		
LMC Fase Crònica		Mesures Recomanades
Posologia inicial: 400mg 2 vegades al dia	Si: RAN < $1,0 \times 10^9/\text{L}$ i/o Plaquetes < $50 \times 10^9/\text{L}$	1. Interrompre tractament amb Tasigna® i controlar hemogrames. 2. Reiniciar el tractament a les 2 setmanes amb la dosi prèvia de 400mg dues vegades al dia quan RAN > $1,0 \times 10^9/\text{L}$ i/o Plaquetes > $50 \times 10^9/\text{L}$ . 3. Si hemograma es manté baix, pot ser necessari una reducció de la dosi a 400mg 1 vegada al dia.
LMC Fase Accelerada		Mesures Recomanades
Posologia inicial: 400mg 2 vegades al dia	Si: RAN < $0,5 \times 10^9/\text{L}$ i/o Plaquetes < $10 \times 10^9/\text{L}$	1. Interrompre tractament amb Tasigna® i controlar hemogrames. 2. Reiniciar el tractament a les 2 setmanes amb la dosi prèvia de 400mg dues vegades al dia quan RAN > $1,0 \times 10^9/\text{L}$ i/o Plaquetes > $20 \times 10^9/\text{L}$ . 3. Si hemograma es manté baix, pot ser necessari una reducció de la dosi a 400mg 1 vegada al dia.

- Alteracions cardíaques: Als assaigs clínics es van excloure malalts amb alteracions cardíaques bassals. S'ha d'utilitzar en precaució en aquest grup de malalts, especialment en els que tinguin risc de prolongació de l'interval QT
- Elevació lipasa sèrica: elevació grau 3-4 reducció de dosis a 400mg/dia o interrompre el tractament
- Elevació bilirrubina i ALT/AST: : elevació grau 3-4 reducció de dosis a 400mg/dia o interrompre el tractament
- Insuficiència hepàtica: no s'ha realitzat assaigs en aquesta situació clínica. Com es un fàrmac que es metabolitza per via hepàtica, s'ha d'utilitzar amb precaució
- Insuficiència renal: no s'ha realitzat assaigs en aquesta situació clínica. Com es un fàrmac que el seu aclariment renal és <4% del total, no s'espera una disminució de l'aclariment corporal en insuficiència renal.

### 4.4 Farmacocinètica.

**Absorció:** Biodisponibilitat correcte (30%), amb modificació important relacionada pel menjar (increment del 82% de l'AUC quan es dona amb menjars).

**Distribució:** S'uneix a proteïnes plasmàtiques aproximadament un 98%.

**Metabolisme:** Es metabolitza per via hepàtica, primàriament pel CYP3A4 i en menys extensió per altres isoformes del CYP com CYP2C8.

#### 4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital/mercat

Característiques comparades amb altres medicaments similars			
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.

### 5.- EVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

#### 5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Amb data 16/6/2008 es va realitzar una cerca bibliogràfica mitjançant PubMed i es disposa de l'informe EPAR de la EMEA i de l'informe CEDER de la FDA. L'assaig clínic disponible és l'estudi 2101, assaig obert, no randomitzat, multicèntric fase IA/II amb diversos braços:

Estudi	Objectiu estudi	Tipus d'estudi / control	Tractaments assajats	Nº pacients
<b>Assaig clínic no controlat</b>				
<b>Fase I 2101-01</b>	Farmacocinètica Escalada de dosis LMC i LLA	Estudio obert	Nilotinib	119
<b>Fase IA/II 2101-04 i 2101-05</b>	Relació exposició-seguretat 2101E2 LMC-fase crònica (FC) 2101E1 LMC fase accelerada (FA)	Estudi obert	Nilotinib	FC n=320 FA n=119

També de diferents subgrups de l'estudi 2101 es van fer anàlisis: farmacocinètica poblacional (n=253) i biodisponibilitat en LCR (54).

No es disposen de dades de nilotinib en LMC en crisi blàstica.

#### 5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

##### ➤ Estudi 2101-E2 LMC fase crònica (FC) resistent o intolerant a imatinib

Assaig clínic fase II multicèntric per determinar l'activitat de nilotinib en malalts amb LMC Ph+ en **fase crònica** (FC) amb resistència a altes dosis d'imatinib (>600mg/d) o intolerància a imatinib. La resistència es defineix com:

- Pacients que no assoleixen RHC (resposta hematològica completa) 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
- La intolerància es defineix com
- Intolerància a imatinib a qualsevol dosi definida com toxicitat hematològica grau 3 o superior

Objectiu:

- **Principal:** taxa de resposta citogenètica major (RCM, complerta més parcial) en malalts amb LMC en fase crònica i resistència o intolerància a imatinib
- **Secundari:** durada de la RCM i temps fins RCM en els grups de malalts resistents i intolerants a imatinib, patrons de mutacions basals i durant el tractament.

Criteris d'exclusió: pacients amb medicació que prolongui l'interval QT o inhibidors CYP3A4 o tractament amb FEC-G.

Posologia: 400mg/12h. Es permet l'escaldada de dosis fins 600mg/12h.

La mitjana de temps des del diagnòstic inicial de LMC fins administració de la primera dosi de nilotinib va ser de 4,6 anys (interval 0,4 a 22,9 anys).

68,9% dels malalts eren resistents a imatinib i 31,1% intolerants a imatinib.

La grandària de la mostra calculada era 132, però finalment es van incloure 320 pacients.

El període de seguiment promig:

- Reclutament inicial: Abril 2005 – Octubre 2005. Data anàlisi primari: Maig 2006 (132 pacients). Durada promig d'exposició: 235 dies.
- Dates anàlisis posteriors: Setembre 2006 (280 pacients) i Gener 2007 (320 pacients). Durades promig d'exposició: 261 i 341 dies, respectivament.
- Les discontinuacions del tractament es varen produir majoritàriament per: efectes secundaris (15,9%) o progressió (15,9%).

L'anàlisi es va fer per ITT.

Objectiu (anàlisis ITT convencional)	Total (n=320)	Inclusió primària (n=132)
<b>Objectiu principal RCM (complerta + parcial)</b>	<b>56,3% (180)</b>	<b>51,5% (68)</b>
RC Completa	40% (128)	34,1% (45)
RC Parcial	16,3% (52)	17,4% (23)
RH complerta	76,2% (157)	76,7% (66)
Supervivència (estimació)*		
3 mesos	99,4%	
6 mesos	99,1%	
12 mesos	95,5%	

\* Anàlisis supervivència no assolit, s'indiquen estimacions

Anàlisi de subgrups segons criteri d'inclusió (resistència o intolerància a imatinib):

Objectiu (n=320) (anàlisis ITT primari)	Resistents	Intolerants
<b>Objectiu principal RCM (complerta + parcial)</b>	<b>47,3% (107) (n=226)</b>	<b>52,1% (49) (n=94)</b>
RH complerta	64,3% (99) (n=154)	86,5% (45) (n=52)

➤ **Estudi 2101-E1 LMC fase accelerada (FA) resistents o intolerants a imatinib**

Assaig clínic fase II multicèntric per determinar l'activitat de nilotinib en malalts amb LMC Ph+ en **fase accelerada** (FA) amb resistència o intolerància a imatinib.

La resistència es defineix com:

- Durant 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

Criteris d'exclusió: pacients amb medicació que prolongui l'interval QT o inhibidors CYP3A4 o tractament amb FEC-G.

Posologia: 400mg/12h. Es permet l'escaldada de dosis fins 600mg/12h.

Objectiu:

- **Principal:** taxa de resposta hematològica (RH)
- **Secundari:** pèrdua de RH, durada de la RH, temps fins RH, temps fins progressió, presposta citogenètica (RC), pèrdua de resposta citogenètica major (RCM), durada de la RCM, resposta molecular major (RMM), supervivència i patrons de mutacions basals i durant el tractament.

La grandària de la mostra calculada era 64, però finalment es van incloure 119 pacients pel programa d'accés expandit.

L'anàlisi es va fer per ITT.

Objectiu (anàlisi ITT convencional)	Total (n=119)	Inclusió primària (n=64)
<b>Objectiu principal RH</b>	<b>47,1% (56)</b>	<b>60,9% (39)</b>
RH Complerta	26,1% (31)	31,3% (20)
RC Major (complerta+parcial)	29,4% (35)	34,4% (22)
Supervivència (estimació)*		
3 mesos	97,5%	
6 mesos	92,4%	
12 mesos	78,5%	

\* Anàlisi supervivència no assolit, s'indiquen estimacions

Anàlisi de subgrups segons criteri d'inclusió (resistència o intolerància a imatinib):

Objectiu (n=119) (anàlisi ITT primari)	Resistents (n=96)	Intolerants (n=23)
<b>Objectiu principal RH</b>	<b>42,7% (41)</b>	<b>39,1% (9)</b>
RCM (complerta+parcial)	26% (25)	30,4% (7)

## 5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats –Assaig pivotal

Els estudis utilitzats per l'aprovació de nilotinib només disposem d'estudis fase I i II, que són oberts i no comparatius, amb tots els problemes de validesa interna que comporta. En les situacions clíniques avaluades, LMC en fase crònica i accelerada, les alternatives farmacoterapèutiques actuals a part del trasplantament de progenitors hematopoètics, inclouen imatinib dosis altes i dasatinib. Però no hi ha cap assaig clínic que compari nilotinib en vers aquests fàrmacs. En el cas de dasatinib només l'assaig CA180017-START017 avalua en front una altra alternativa terapèutica, en aquest cas imatinib dosis altes. Però certament aquesta avaluació en front alternativa és difícil ja que estem parlant d'una situació clínica on no hi havia alternatives, excepte entrar en remissió per posteriorment anar a transplant. Conseqüentment per la valoració de nilotinib i dasatinib només es poden realitzar comparacions indirectes dels assaigs clínics, fet metodològicament complicat. A continuació es descriuen les dades de l'assaig pivotal de dasatinib i del assaig de dasatinib en front imatinib dosis altes:

- Resultat assaig clínic pivotal dasatinib en FC (CA180013-START-C)

Objectiu Principal: RCM	Total (n=186)	Intolerants (n=59, 32%)	Resistents (n=127, 68%)
Completa (0%)	61 (32,8%)	33 (55,9%)	28 (22%)
Parcial (0-35%)	22(11,8%)	10 (16,9%)	12 (9,4%)
Menor (35-65%)	9 (4,8%)	1 (1,7%)	8 (6,3%)
Mínima (65-95%)	19 (10,2%)	2 (3,4%)	17 (13,4%)
Sense resposta (>95%)	49 (26,3%)	6 (10,2%)	43 (33,9%)
NA	26 (14%)	7 (11,9%)	19 (15%)

- Resultat assaig clínic dasatinib en front imatinib dosis altes (CA180017-START017)

Objectiu	Dasatinib	Imatinib a dosis alta
RHC abans creuament	92%	82%
RCMa	35%	29%
RCC	21%	8%
Fracàs (com progressió creuament)	15%	76%

Per aquesta valoració de les alternatives l'estudi de Qunitas-Cardama i cols pot aportar certa informació. Aquest estudi avalua les dades de 23 pacients amb LMC (fase accelerada o crisi blàstica) després de fracàs a imatinib i nilotinib als que s'administra dasatinib. S'observa 57% de respostes (resposta hematològica completa 43% i citogenètica 30%).

Les variables utilitzades per avaluació d'eficàcia són respostes, ja sigui hematològica o citogenètica. També com a variable secundària es valora la supervivència, però no s'assoleix i per tant és difícil la seva valoració amb dissenys d'estudis fase II.

### 5b.- Avaluació de fonts secundàries

- **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)**
  - En pacients amb LMC resistent o intolerant a imatinib, el fàrmac que apareix com a alternativa és Dasatinib. No hi ha cap comentari relacionat amb Nilotinib.
- **CCO (Cancer Care Ontario)**
  - No s'ha trobat referència en relació al tractament de pacients amb LMC resistents o intolerants a imatinib.
- **NICE (National Institut for Health and Clinical Excellence)**
  - No s'ha trobat cap referència sobre Nilotinib o Dasatinib.

## 6. EVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

El perfil de seguretat preliminar de nilotinib s'ha obtingut a partir de l'exposició d'un total de 438 pacients resistents o intolerants a imatinib amb LMC FC (N=318 pacients) o LMC FA (N=120 pacients) tractats amb Nilotinib 400mg/12 hores, durant l'estudi pivotal Fase II 2101, amb els sub-estudis corresponents 2101-E2 i 2101-E1. L'escalada de dosi a 600mg/12 hores es va aplicar en un nombre petit de pacients (12,9% i 21,7%, respectivament).

Altres dades addicionals de seguretat varen ser presentades en la Fase I del mateix estudi 2101 i d'altres petits estudis. Globalment, la informació derivada d'aquests estudis està en línia amb la informació obtinguda en l'assaig pivotal.

El temps promig d'exposició al tractament en l'assaig pivotal 2101 va ser de 341 dies en pacients amb LMC FC i 202 dies en pacients amb LMC FA.

### 6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

**Toxicitat no hematològica: Reaccions adverses a medicament notificades en >5% dels casos en la globalitat dels assaigs clínics (n=447)**

EA no hematològics				
%	LMC-FC (N = 320)		LMC-FA (N = 127)	
	Global	Gr 3/4	Global	Gr 3/4
Rash	34.1	1.6	28.3	0
Pirèxia	17.5	<1	24.4	1.6
Diarrea	25.0	2.8	21.3	1.6
Cefalea	32.8	2.5	21.3	1.6
Nausees	33.4	1.3	21.3	<1
Prurit	30.0	<1	21.3	0
Constipació	23.4	<1	18.1	0
Fatiga	29.7	1.9	17.3	<1
Dolor en extremitat	15.3	1.6	17.3	1.6
Artràlgia	20.9	2.2	15.7	0
Miàlgia	16.6	1.9	15.7	<1
Tos	21.9	<1	15.0	0

**Altres toxicitats no hematològiques d'interès:**

- **Transtorns cardíacs:**

- o Cal destacar l'aparició d'alteracions cardíques importants en un 6,7% dels pacients d'un total de 447, com ara: mareigs, síncope, arrítmies, insuficiència cardíaca congestiva, edema pulmonar, angina de pit, isquèmia miocàrdica, etc. i fins i tot infart agut de miocardi. Aquesta toxicitat deriva del fet que Nilotinib perllonga la repolarització cardíaca ventricular mesurada per l'interval QT de l'ECG de forma concentració-dependent.
- o Amb data de Juliol 2007, aproximadament 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. D'aquest total de pacients, 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 els altres 5 com a "no relacionats". Així, el risc global de morts cardíques sobtades podria trobar-se entre un 0,18% i 0,36%, en cas d'incloure tots els casos.

- No s'ha d'utilitzar nilotinib en malalts amb hipocalèmia, hipomagnessèmia o amb prolongació del interval QT basal.
  - També per aquesta raó s'ha de evitar l'utilització de nilotinib amb fàrmacs que siguin inhibidors potents del CYP3A4.
  - S'ha de realitzar un ECG basal a l'inici del tractament, 7 dies posteriors a l'inici i periòdicament
- **Alteracions bioquímiques**
- **Elevació de lipasa.** Nilotinib pot produir elevació de la lipasa. S'ha d'utilitzar amb precaució en malalts amb història prèvia de pancreatitis
  - **Hepatotoxicitat:** bilirrbina, AST/ALT i fosfatasa alcalina
  - **Alteracions electrolítiques:** hipofosfatèmia, hipocalèmia, hipocalcèmia i hiponatrèmia

#### Toxicitat hematològica:

Toxicitat grau 3-4	LMC FC (n=318)	LMC FA (n=120)
Trombocitopènia	28%	37%
Neutropènia	28%	37%
Anèmia	8%	23%

### 6.4 Precaucions d'ús

#### Precaucions

- Pacients amb insuficiència hepàtica: no hi ha dades amb malalts amb insuficiència hepàtica greu i es recomana precaució amb insuficiència hepàtica moderada. En aquests malalts s'ha de realitzar un estricte seguiment cardíac per ECG.
- Precaució en pacients anticoagulats, per risc de augment de sagnat.
- Precaució en malalts que tinguin o puguin desenvolupar allargament de QT. La hipopotassèmia i hipomagnessèmia s'ha de corregir abans de administrat nilotinib.

#### Interaccions

- Substàncies que poden augmentar les concentracions plasmàtiques de Nilotinib.  
Nilotinib és un fàrmac amb metabolisme hepàtic. També és substrat de la glicoproteïna-P (Pgp), bomba d'expulsió de molts fàrmacs. Per tant, l'absorció i posterior eliminació de Nilotinib absorbit sistèmicament poden ser modificades per substàncies que afectin el CYP3A4 i/o Pgp. Cal evitar el tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, moxifloxacina, claritromicina, telitromicina, etc. També pot esperar-se un augment en l'exposició a Nilotinib amb fàrmacs inhibidors moderats del CYP3A4. Caldrà considerar tractaments alternatius concomitants que no presentin efectes inhibidors o amb mínima inhibició.
- Substàncies que poden reduir les concentracions plasmàtiques de Nilotinib.  
Els inductors potents del CYP3A4 poden augmentar el metabolisme de Nilotinib i reduir les concentracions plasmàtiques del fàrmac, reduint l'exposició global de Nilotinib amb un grau clínicament rellevant. Cal evitar l'administració concomitant de fàrmacs inductors del CYP3A4: fenitoïna, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital i herba de Sant Joan. S'hauran de considerar tractaments alternatius amb menor potencial inductor.

Per altra banda, Nilotinib presenta una solubilitat depenent del pH, per tant l'absorció de Nilotinib pot ser reduïda per substàncies que redueixen o suprimeixen la secreció gàstrica àcida. Per tant, no es recomana la utilització concomitant de Tassigna® amb antiàcids, bloquejants H2 o inhibidors de la bomba de protons.

- Substàncies amb concentracions plasmàtiques modificades per Nilotinib.

Nilotinib és un inhibidor relativament potent *in vitro* de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, amb capacitat d'augmentar les concentracions plasmàtiques de substàncies eliminades mitjançant aquests enzims. No s'ha estudiat la rellevància clínica d'aquestes interaccions, però es recomana precaució, especialment en la utilització de Nilotinib i medicaments d'estret marge terapèutic: astemizol, terfenadina, pimozida, quinidina, alcaloides ergòtics, warfarina i altres anticoagulants.

- Medicaments antiarrítmics i altres substàncies que poden perllongar l'interval QT.  
Cal utilitzar Nilotinib amb precaució en pacients en tractament amb medicaments antiarrítmics (com amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina i sotalol) i altres medicaments que poden perllongar aquest interval (com cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol i metadona).
- Altres interaccions que poden afectar les concentracions plasmàtiques.  
L'absorció de Tasigna® augmenta quan s'administra amb aliments. Evitar prendre suc d'aranja i altres aliments inhibidors del CYP3A4.

## 7. AREA ECONÒMICA

### 7.1-Cost tractament . Cost incremental.

#### Cost tractament

Tractament complet: nilotinib 400mg/12h

	Dosis/dia	Cost(€/mes	Cost(€/6 mesos*
Nilotinib	400mg/12h	4.020,6€	24.123,6€

\*nº setmanes 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	4.021€	3.753€	4.690€
CI vs imatinib dosis alta /mes	-669€	-937€	
CI vs dasatinib/mes	+268€		

#### Cost-eficàcia incremental

L'anàlisi del cost-eficàcia en aquesta indicació només es podria realitzar si estigués establert un altre tractament específic per aquesta indicació. Com ja s'ha indicat en l'apartat anterior, la única possibilitat seria amb imatinib a dosis altres o dasatinib, però no s'han publicat aquests estudis.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Fitxa Tècnica Tasigna®
2. Fitxa Tècnica Sprycel®
3. Fitxa Tècnica Glivec®
4. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2008.
5. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. [www.genesis-sefh.net](http://www.genesis-sefh.net)
6. EMEA. European Public Assessment Report 2007.

7. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Tasigna (nilotinib). Clinical NDA Review.
8. Informe Dasatinib. Comissió Farmacoterapèutica ICO, 2/7/07.
9. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, Apperley JF, Larson RA, Abruzzese E, O'Brien SG, Kuliczkowski K, Hochhaus A, Mahon FX, Saglio G, Gobbi M, Kwong YL, Baccarani M, Hughes T, Martinelli G, Radich JP, Zheng M, Shou Y, Kantarjian H. 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.
10. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini FE, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, Weitzman A, Hochhaus A, le Coutre P. 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.
11. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, O'Brien S, Giles F, Talpaz M, Cortes J. 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.
12. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, Tanaka C, Manley P, Rae P, Mietlowski W, Bochinski K, Hochhaus A, Griffin JD, Hoelzer D, Albitar M, Dugan M, Cortes J, Alland L, Ottmann OG. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2542-51.
13. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, Robak T, Khoroshko N, Masszi T, Skotnicki A, Hellmann A, Zaritsky A, Golenkov A, Radich J, Hughes T, Countouriotis A, Shah N. 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.
14. Fausel C. Novel treatment strategies for chronic myeloid leukemia. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63 (Suppl 8): S15-20.