

## **IMATINIB**

**GLIVEC<sup>®</sup> (Novartis)**

### **GRUPO TERAPEÚTICO**

- Grupo anatómico: (L) TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES.
- Grupo específico: L01XX. CISTOSTÁTICOS. Otros.

### **INDICACIÓN AUTORIZADA**

*Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (bcr-abl), en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón alfa, enfase acelerada o crisis blástica.*

### **ANTECEDENTES**

La leucemia mieloide (también denominada mielocítica o granulocítica) crónica, generalmente abreviada como LMC, es un trastorno mieloproliferativo clonal causado por la transformación maligna de una célula madre pluripotencial. Su principal característica es una producción anormalmente elevada de granulocitos, generalmente en la médula ósea, aunque no son raras las localizaciones extramedulares, como el bazo o el hígado. A pesar del predominio de la sobreproducción de granulocitos, el clon neoplásico también incorpora eritrocitos, megacariocitos, monocitos y linfocitos B y T.

En la mayoría de los pacientes, el clon de la LMC progresa hacia una fase acelerada y una crisis blástica final, en la que pueden aparecer tumores mieloblásticos en otras localizaciones extramedulares, como huesos, sistema nervioso central, ganglios linfáticos y piel.

La LMC representa el 15 % de todas las leucemias, con una incidencia en la población general de 1/100.000 habitantes/año. Puede aparecer en ambos sexos, aunque es ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres (1,4:1). Se observa en todas las edades, pero su incidencia es mayor entre los 55 y los 60 años, y es infrecuente antes de los 10 años de edad (apenas un 2-3% de las leucemias infantiles son LMC). Se trata de una enfermedad adquirida, aunque por el momento no se han identificado factores predisponentes hacia ella.

Se desconocen las causas de la enfermedad, pero sí se sabe que se produce una alteración citogenética denominada **cromosoma Filadelfia** (Ph<sup>1</sup>), consistente en un cromosoma 22, al que le falta aproximadamente el 50% del material genético de su brazo largo, como consecuencia de una translocación recíproca con el cromosoma 9.

Aproximadamente el 90 % de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico el Ph<sup>1</sup> en gran parte de las metafases medulares. En otro 5 % de los pacientes existen diferentes tipos de traslocaciones, simples o complejas, con el 22 y otros cromosomas. Y en el 5 % restante no se detecta el cromosoma Ph<sup>1</sup> (son los casos conocidos como Ph<sup>1</sup>-negativos), mostrando un cariotipo normal o con otros tipos de alteraciones citogenéticas que no afectan a los cromosomas 9 o 22.

La principal consecuencia de la alteración citogenética de la LMC es la formación del gen denominado **bcr/abl**, resultado de la fusión de los genes **bcr** del cromosoma 22 y el **abl** del cromosoma 9. El **abl** (*Abelson*) es un protooncogén que está localizado en el brazo largo del cromosoma 9 de todas las células normales, y es responsable de codificación de una proteína de 140 kD (p140) que se expresa en todas las células y tiene una actividad *tirosinfosfoquinasa* débil, cuya función fisiológica se desconoce todavía. Por su parte, el producto del gen **bcr** (*breakpoint cluster region*) normal es una fosfoproteína citoplasmática de 160 kD (p160<sub>BCR</sub>), de la que se desconoce el papel fisiológico.

La formación del gen **bcr/abl** permite codificar una proteína de 210 kD que tiene la capacidad de autofosforilación y de fosforilar proteínas con residuos tirosina. La producción

de la proteína p210 parece crucial para el desarrollo de la alteración funcional de las células hemopoyéticas normales, al inhibir la apoptosis y, por lo tanto, facilitar la expansión del clon leucémico en la LMC.

Los pacientes suelen estar asintomáticos al principio de la enfermedad, de hecho en aproximadamente el 15 % de los pacientes el diagnóstico es casual, generalmente al realizar un hemograma esporádico. Los síntomas y signos más frecuentes son muy inespecíficos, aunque mayoritariamente de tipo hipermetabólico (astenia, debilidad, anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudación nocturna o sensación de plenitud abdominal), con aumento de los granulocitos o hemorragia. Su instauración suele ser paulatina. Es frecuente una esplenomegalia, de carácter gigante en el 60-70% de los casos.

Generalmente, la LMC es diagnosticada durante la fase crónica de la enfermedad. Posteriormente existe una fase acelerada, cuya definición es vaga, consistiendo en cualquier situación clínica no habitual en la fase crónica. El 20 % de los pacientes fallece durante esta fase acelerada. La supervivencia desde el inicio de la fase acelerada es inferior a dos años.

Tras la fase acelerada el inicio de la fase o crisis blástica (definida por la presencia de más de un 30% de formas blásticas o inmaduras en sangre periférica o médula ósea) puede ser totalmente silente, iniciando con la aparición de síntomas inespecíficos como fiebre, pérdida de peso, sudación profusa, manifestaciones hemorrágicas, dolor óseo o esplénico. En ocasiones aparecen infiltrados leucémicos de partes blandas (sarcomas granulocíticos). En otros casos se encuentra infiltración ósea y en el 10 a 15 % de los casos progresa a un cuadro generalizado de mielofibrosis. La supervivencia a la fase blástica es inferior a 6 meses; de hecho, el 80% de las muertes en pacientes con LMC se produce por complicaciones en la fase blástica.

El pronóstico de la LMC ha mejorado en las dos últimas décadas, pasando de una mediana de supervivencia de tres años y una tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 20 %, a ser de 5 años y del 50-60 %, respectivamente. Sin duda a este cambio han contribuido a la mejora del diagnóstico precoz, así como a la introducción de nuevos tratamientos. En estos momentos, la probabilidad de muerte durante el primer año del diagnóstico se sitúa en torno al 10 %, en el segundo año, del 12 %, y en cada año siguiente, del 22 %. La LMC Ph-negativa presenta un pronóstico peor que la LMC Ph-positiva.

Dada la patogenia de la enfermedad, el objetivo habitual del tratamiento es la paliación, no la curación. La **hidroxiurea** y otros fármacos mielodepresores, como el **busulfán**, permiten conseguir que el paciente permanezca asintomático durante períodos prolongados de tiempo al mantener el recuento leucocitario total por debajo de 10.000/ $\mu$ l, pero no se alcanzan auténticas remisiones. La normalización de los leucocitos es paralela a la desaparición de todos los síntomas y signos de la enfermedad. Tanto el busulfán como la hidroxiurea pueden administrarse de forma oral y consiguen un buen control de la enfermedad. El busulfán logra controlar la enfermedad durante períodos de tiempo más prolongados; sin embargo, presenta mayor toxicidad que la hidroxiurea. Por este motivo, ya no se recomienda la utilización de busulfán. Se han empleado otros fármacos mielodepresores para tratar la LMC en fase crónica, incluyendo mercaptopurina, tioguanina, melfalán y ciclofosfamida. Sin embargo, no está demostrada su superioridad sobre la hidroxiurea.

Ambos agentes inducen remisiones hematológicas en el 70-80 % de los pacientes en fase crónica. Sin embargo, no previenen la progresión de la enfermedad ni prolongan de forma significativa la supervivencia. Sólo excepcionalmente se produce la desaparición transitoria de metafases con Ph<sup>1</sup> positivo.

El **interferón alfa**, administrado de forma aislada o en combinación con otros agentes, como la **citarabina**, induce una respuesta completa hematológica en el 70-80 % de los pacientes en fase crónica inicial. Produce una remisión hematológica, con desaparición de las células Ph-positivas en la médula en el 20-25% de los pacientes y reducción a menos del 30% en el 30-40% de los pacientes. Prolonga la supervivencia, habiéndose convertido en el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes.

En aproximadamente el 20 % de los casos la respuesta es completa y, en la mayoría de éstos se mantiene durante años. En ocasiones, la hemopoyesis con Ph 1 negativo se ha mantenido durante meses o años tras la suspensión del tratamiento. A pesar de este grado de respuestas, en el 90 % de los pacientes en respuesta citogenética completa se detecta el reordenamiento de *bcr/abl*.

Cuando el interferón alfa está contraindicado, la hidroxiurea es el fármaco citotóxico de elección. Tiene escasa toxicidad por acumulación, pero es necesario administrarlo de forma continua debido a su corta duración de acción.

El **trasplante de médula ósea** a partir de un donante HLA-compatible durante la fase crónica de la enfermedad es el único tratamiento curativo, pudiendo tener como resultado períodos libres de enfermedad prolongados y desaparición permanente del clon Ph-positivo (60% de los pacientes); cuando se realiza durante la fase acelerada o de crisis blástica es menos eficaz. Desgraciadamente, sólo un 10-15% de los pacientes son elegibles para esta técnica terapéutica, que además tiene asociada una alta mortalidad (20-30%).

La fase acelerada de la LMC se suele considerar como la primera manifestación de resistencia al tratamiento. El interferón alfa produce una peor respuesta en esta fase que en la crónica, con una supervivencia media de 12 a 18 meses. Aunque se obtienen respuestas hematológicas hasta en el 50% de los pacientes, las respuestas citogenéticas son muy raras.

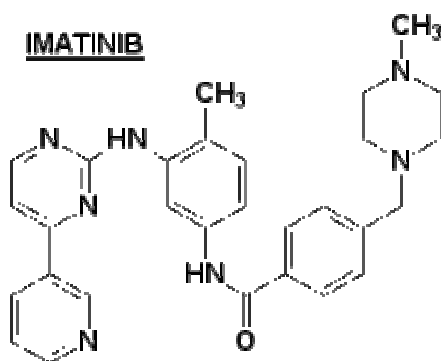
En las crisis blásticas la respuesta terapéutica a la quimioterapia es muy pobre, obteniéndose respuestas hematológicas en apenas un 20-40% de los pacientes (que sólo son completas en el 5-30% de los casos) y las respuestas citogenéticas son prácticamente nulas.

Otros métodos terapéuticos consisten en **radioterapia**, focalizada sobre el bazo, que puede ser útil en los casos refractarios de LMC o en pacientes terminales con esplenomegalia gigante. No obstante, la respuesta generalmente es muy baja. La **esplenectomía** puede aliviar las molestias abdominales, mejorar la trombocitopenia y disminuir las necesidades transfusionales cuando la esplenomegalia no puede controlarse con quimioterapia o radioterapia.

## ACCIÓN Y MECANISMO

El imatinib es un inhibidor potente y selectivo de las *tisorina cinasas* codificadas por el gen *abl*, incluyendo también las derivadas del *bcr/abl* (presente en el cromosoma Filadelfia). La principal consecuencia de ello es la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células Ph<sup>1</sup>-positivas. Imatinib es también un potente inhibidor del receptor *tirosina cinasa* para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP) y del factor de células troncales (FCT).

## ASPECTOS MOLECULARES DEL NUEVO FÁRMACO



El imatinib no está química o farmacológicamente relacionado con otros fármacos, antineoplásicos o de otro tipo. No obstante, la presencia de un agrupamiento de 2-aminopirimidínico sugiere una cierta familiaridad química con otras sustancias con capacidad inhibidora enzimática, como la pirimetamina o el trimetoprim, aunque en este caso el enzima bloqueado es la *dihidrofolato reductasa* (especialmente, las formas bacterianas).

## EFICACIA CLÍNICA

Los datos de eficacia clínica actualmente disponibles muestran que imatinib es capaz de producir una alta tasa de respuesta hematológica en los pacientes con LMC en fase crónica y resistentes o intolerantes al interferón alfa, junto con una relativamente alta tasa de respuesta citogenética. Los niveles de respuesta en las fases acelerada y blástica son peores.

En términos cuantitativos, los datos clínicos en de estudios clínicos amplios (más de 500 pacientes), muestran los siguientes índices de respuesta:

- Fase crónica:
  - Respuesta hematológica: 88% (completa en el 100%).
  - Respuesta citogenética: 48% (completa en el 30%).
- Fase acelerada:
  - Respuesta hematológica: 63 % (completa en el 28%).
  - Respuesta citogenética: 21% (completa en el 14%).
- Fase blástica:
  - Respuesta hematológica: 26% (completa en el 4%).
  - Respuesta citogenética: 13,5% (completa en el 5%).

Datos recientemente publicados (2002) inciden en la elevada tasa de respuesta obtenida con imatinib en pacientes en fase crónica de LMC refractarios a interferón alfa, con índices de respuesta hematológica del 95% y de respuesta citogenética del 60%. No menos importante es el hecho de que después de 18 meses de seguimiento, sólo un 11% de los pacientes evolucionaron hacia las formas acelerada o blástica de la enfermedad, con un 95% de supervivencia. Igualmente, merece la pena destacar que apenas un 2% de los pacientes hubieron de suspender el tratamiento como consecuencia de la incidencia de efectos adversos del imatinib, sin ninguna muerte asociada al tratamiento.

Aunque no se dispone de estudios clínicos directamente comparativos, los análisis de series históricas procedentes de estudios con otros fármacos de segunda línea, como hidroxiurea o busulfán, indican para estos últimos índices de respuesta hematológica completa de un 20-50% (frente al 88% con imatinib), mientras que las respuestas citogenéticas son inferiores al 5% (49% con imatinib).

Hasta ahora no existe una terapia estándar de la fase blástica, aunque frecuentemente se somete a los pacientes a un régimen quimioterápico combinado, que producen unas tasas de respuesta hematológica del 20-40% (aunque sólo completas en el 5-30%) y con una supervivencia muy limitada (3-6 meses para las crisis mieloides). En el caso del imatinib los índices de respuesta hematológica son similares a los descritos, pero en cambio la tasa de respuesta citogenética es mayor y la supervivencia media es también mayor.

El perfil de efectos adversos no parece ser especialmente preocupante, especialmente en referencia a la utilidad clínica potencial del fármaco. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, mialgia, calambres musculares, edemas superficiales, neutopenia y trombocitopenia.

## **ASPECTOS INNOVADORES**

Los datos actualmente disponibles impiden una evaluación completa del valor innovador de este nuevo fármaco. Sin embargo, estos mismos datos, aunque incompletos, muestran unos resultados claramente superiores a los obtenidos con los tratamientos actualmente en uso. Precisamente por ello, la autorización del imatinib por parte de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, se hizo "en condiciones excepcionales, atendiendo a la extraordinaria actividad observada y a la vista del compromiso de completar el programa de estudios..."

Algunos datos experimentales parecen sugerir que existen efectos aditivos entre imatinib e interferón alfa, lo que puede implicar una utilidad adicional en el tratamiento de las fases más avanzadas de la enfermedad, donde puede surgir resistencia al imatinib.

En definitiva, es un fármaco que mejora, en la medida de lo visto hasta ahora, los resultados clínicos, tanto hematológicos como citogenéticos, obtenidos con otros fármacos; es activo en cuadros resistentes o de intolerancia al interferón alfa (el fármaco más activo dentro de los actualmente utilizados), también es activo en formas avanzadas de la enfermedad, aunque menos que en la fase crónica. Presenta un perfil toxicológico aceptable (y aun más, en términos comparativos) y, por último, es fácil y cómodamente administrado por vía oral en una única toma diaria.

Por todo ello, el imatinib debe ser considerado como un medicamento innovador, aunque con las reservas antes mencionadas.

El día 7 de noviembre de 2001 la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida para toda la Comunidad Europea para Glivec®, basada en el dictamen favorable y en el informe de evaluación realizado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) emitidos el día 26 de julio de 2001.

## VALORACIÓN

### IMATINIB

#### GLIVEC (Novartis)

**Grupo Terapéutico (ATC): L01XX. CISTOSTATICOS. Otros.**

**Indicaciones autorizadas:** *Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (bcr-abl), en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón alfa, enfase acelerada o crisis blástica.*

**VALORACIÓN GLOBAL:** **INNOVACIÓN IMPORTANTE.** *Aportación sustancial a la terapéutica estándar.*

§ § §

Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar.

Y

Reduce la incidencia o la frecuencia de efectos adversos de la terapia farmacológica estándar.

Y

Supone una nueva vía farmacológica en la indicación autorizada.

Y

Mejora las características farmacocinéticas (posología más cómoda y eficaz, ausencia de interacciones, etc)

Y

Cabeza de serie de una nueva línea molecular.

Y

## BIBLIOGRAFÍA

- **Appelbaum FR.** Perspectives on the future of chronic myeloid leukemia treatment. *Semin Hematol* 2001; **38**(3 Suppl 8):35-42
- **Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Glivec. CPMP/2418/01. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.eudra.org/emea.html>
- **Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al; The International STI571 CML Study Group.** Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; **346**(9):645-52
- **Kantarjian HM, Talpaz M.** Imatinib mesylate: clinical results in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Semin Oncol* 2001; **28**(5 Suppl 17): 9-18
- **Krystal GW.** Mechanisms of resistance to imatinib (STI571) and prospects for combination with conventional chemotherapeutic agents. *Drug Resist Updat* 2001; **4**(1): 16-21
- **Savage DG, Antman KH.** Imatinib mesylate -- a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; **346**(9):683-93
- **Talpaz M.** Interferon-alfa-based treatment of chronic myeloid leukemia and implications of signal transduction inhibition. *Semin Hematol* 2001; **38**(3 Suppl 8): 22-7