Evaluación positiva de medicamentos: 4º Trimestre 2011

Puerro Vicente M.¹, García Luque A.², Sánchez López P.³, Cabanes Mariscal MA.³

Sanid. mil. 2012; 68 (1): 44-46; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hechos públicos en el último trimestre de 2011, y considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Aminolevulínico, Ameluz, Manitol, Bronchitol, Uripistal, Esmya, Vacuna antigripal A/H5N1, Vepacel, Vandetanib, Caprelsa, Vemurafenib, Zelboraf.

Positive assessment of drugs: 4th quarter 2011

SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products made public in the last quarter of 2011, and considered of interest to the healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEY WORDS: Aminolevulínico, Ameluz, Manitol, Bronchitol, Uripistal, Esmya, Flu vaccine A/H5N1, Vepacel, Vandetanib, Caprelsa, Vemurafenib, Zelboraf.

1. AMINOLEVULÍNICO, ÁCIDO (*Ameluz*®)¹

El ácido 5-aminolevulínico es una sustancia fotosensibilizante que se utiliza para aumentar el rendimiento de la terapia fotodinámica de radiación que causa daño en los componentes celulares y termina por destruir las células diana.

Estaba ya autorizado en otras presentaciones y con diferentes nombres comerciales para el tratamiento de la queratosis actínica leve localizada en la cara y el cuero cabelludo en su presentación como apósitos, aunque esta presentación no está comercializada, y para la visualización de tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno (de grados III y IV de la OMS) en una presentación en viales. Un fármaco relacionado, el aminolevulinato de metilo, también está comercializado para el tratamiento de la queratosis actínica fina o no hiperqueratósica y no pigmentada en la cara y en el cuero cabelludo, para el tratamiento del carcinoma basocelular superficial y/o nodular, y para el tratamiento del carcinoma de células escamosas *in situ* (enfermedad de Bowen).

Se ha aprobado ahora para el tratamiento de la queratosis actínica de la cara y cuero cabelludo de intensidad leve a moderada (grados 1 a 2 de Olsen), y deberá ser administrado bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en la terapia fotodinámica.

En los ensayos clínicos demostró una mejora en la tasa de «respuesta completa» de las lesiones de queratosis actínica al ser tratadas con terapia fotodinámica con y sin este principio activo. En un

estudio se investigó la eficacia y seguridad de la nueva presentación en gel frente a 5-methyl-aminolevulinato y frente a placebo, con la participación de 600 pacientes, en ensayo aleatorizado, cegado para el observador, y multicéntrico. Sus resultados mostraron la superioridad del nuevo fármaco frente a 5-methyl-aminolevulinato y frente a placebo (78,2% vs. 64,2% vs 17,1% respectivamente)². En otro ensayo del mismo grupo investigador, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, y controlado frente a placebo participaron 122 pacientes. Los resultados mostraron una tasa de «respuesta completa» de 81% vs 22% en el análisis por protocolo; y también se observaron diferencias en cuanto a eficacia y seguridad según la fuente de luz utilizada³.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron irritación, eritema, dolor, prurito, edema, exfoliación, costra e induración en el lugar de aplicación.

El 20 de Octubre de 2011 el *Committee for Medicinal Products for Human Use* de la Agencia Europea del Medicamento adoptó una opinión positiva respecto al medicamento⁴.

2. MANITOL (*Bronchitol*®)¹

Este medicamento fue designado medicamento huérfano el 7 de noviembre de 2005.

El principio activo, manitol, es un agente hiperosmolar, que ya estaba aprobado y comercializado por sus efectos diuréticos para estimulación de la diuresis en insuficiencia renal aguda o crónica; edemas hepáticos, renales o cardíacos; para forzar la diuresis como tratamiento coadyuvante en intoxicaciones; para la prevención de la insuficiencia renal aguda en cirugía cardíaca y de los grandes vasos; para disminuir la presión intraocular en el glaucoma; y para el tratamiento del edema cerebral y de la hipertensión intracraneal.

Su aprobación actual ha sido para el tratamiento de la fibrosis quística en adultos a partir de los 18 años, como tratamiento aña-

¹ Tcol. Médico. Servicio de Farmacología Clínica.

² Cte. Médico. Servicio de Farmacología Clínica.

³ Cte. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España. mpuevi1@oc.mde.es

Recibido: 23 de enero de 2012

Aceptado: 30 de enero de 2012

dido al mejor tratamiento disponible; ya que actúa modificando las propiedades viscoelásticas del moco, incrementando la hidratación de la capa de fluido periciliar y contribuyendo al aumento del aclaramiento mucociliar de las secreciones retenidas.

Es preciso que la dosis de inicio sea administrada bajo la supervisión y el control de un médico con experiencia, u otro profesional sanitario debidamente capacitado, y equipado para realizar espirometrías, monitorización de la saturación de oxígeno, y el manejo del broncoespasmo agudo, incluyendo el uso adecuado del equipo de reanimación. Con los datos disponibles, no ha podido establecerse su seguridad y eficacia en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad.

Aunque en los ensayos clínicos realizados se observó una discreta mejora de la función pulmonar, se reconoce que incluso un pequeño efecto puede ser relevante dado el deterioro del FEV1 inherente a la progresión de la enfermedad. La magnitud del efecto es de alrededor de un 2-3% de cambio absoluto en el FEV1 previsto y el beneficio clínico es difícil de determinar. En un estudio de Fase III aleatorizado, 324 pacientes fueron tratados durante 26 semanas de forma doble ciego, seguidas de otras 26 semanas de forma abierta, con manitol 400 mg dos veces al día vs deoxirribonucleasa recombinante humana. Los resultados mostraron una mejoría en el FEV1 que ya era evidente a las 6 semanas de tratamiento y que a las 52 semanas se mantuvo. Se observó también una reducción del 35,4% en la aparición de exacerbaciones⁵. En otro estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo, 39 pacientes inhalaban 420 mg de manitol dos veces al día o placebo. Los resultados mostraron una mejoría del FEV1 del 7,0% desde la basal, mientras que el tratamiento con placebo supuso una mejora del 0,3%⁶.

Durante su desarrollo clínico la reacción adversa más frecuente observada fue la aparición de tos, y las reacciones adversas más importantes fueron el broncoespasmo y la hemoptisis.

El 18 de Octubre de 2011 el *Committee for Medicinal Products for Human Use* de la Agencia Europea del Medicamento adoptó una opinión positiva respecto al medicamento⁷.

3. ULIPRISTAL, ACETATO DE (*Esmya*)⁸

El acetato de ulipristal, que ya estaba comercializado como anticonceptivo de emergencia con otro nombre comercial y en una presentación de 30 mg (6 veces más que la presentación actual), es un modulador selectivo del receptor de progesterona, cuya principal característica resulta de ejercer un efecto antagonista parcial específico sobre el receptor de progesterona en diversos tejidos. Más concretamente, ha demostrado que su acción priva a los fibromas uterinos de la estimulación del crecimiento que promueve la progesterona.

Por ello, ahora se ha registrado como indicación para su uso, el tratamiento preoperatorio de síntomas moderados a graves de los fibromas uterinos, en mujeres adultas en edad reproductiva. La duración del tratamiento se limita a 3 meses.

Para esta indicación se presenta mediante comprimidos de 5 mg, que deben administrarse una vez al día durante tres meses. El tratamiento debe iniciarse durante la primera semana del ciclo menstrual. No hay información sobre tratamientos con una duración superior a tres meses o sobre ciclos repetidos de tratamiento, por lo que el tratamiento no debe superar estos tres meses ya referidos.

Los ensayos clínicos realizados frente a placebo, con dosis de 10 y 20 mg/día, han demostrado que reduce el sangrado relacionado con los fibromas, la anemia y el tamaño de los fibromas. En el estudio de Levens et al. (n=22)⁹, la reducción del tamaño de los fibromas alcanzó el 36% con la dosis de 10 mg/día, frente a una reducción del 21% con la dosis de 20 mg/día y un incremento del 6% con placebo. En el estudio de Nieman et al. (n=38), la reducción del tamaño de los fibromas fue de 17% con la dosis de 10 mg/día vs 24% con la dosis de 20 mg/día vs un incremento del 7% con placebo¹⁰.

En general es un fármaco bien tolerado, con pocas reacciones adversas que limiten su utilización, y excepto los sofocos, las demás reacciones adversas lo son por su acción local, como la amenorrea y el engrosamiento del endometrio. También en algunos casos se ha registrado una elevación en los niveles de prolactina, que casi siempre han sido transitorias y no graves.

4. VACUNA ANTIGRIPIAL A/H5N1 PREPANDÉMICA (INFLUENZA, VIRUS COMPLETO INACTIVADO) (*Vepacel*)⁸

Se trata de la vacuna prepandémica A/H5N1, sin adyuvante, contra la gripe que induce una respuesta inmune (anticuerpos circulantes) contra el antígeno H5N1.

Naturalmente su indicación es la Inmunización activa frente al subtipo H5N1 del virus A de la gripe.

Los datos de inmunogenicidad obtenidos, tras la administración de dos dosis de la vacuna preparada con las cepas subtipo H5N1, en individuos sanos de más de 18 años, y también los procedentes de pacientes con enfermedades crónicas e inmunocomprometidos, son los que han permitido sentar esta indicación, ya que se realizaron ensayos clínicos para demostrar su capacidad para producir una respuesta inmune y adecuada, en individuos mayores de 18 años que no habían sido inmunizados previamente contra la cepa de la vacuna, incluyendo pacientes inmunocomprometidos y con enfermedades crónicas.

Durante el desarrollo clínico, las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron reacciones en el sitio de la inyección, dolor de cabeza y fatiga.

5. VANDETANIB (*Caprelsa*)¹¹

Este nuevo antineoplásico es un inhibidor de proteinkinasa con actividad frente al proto-oncogén RET (rearranged during transfection), el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Está indicado en el tratamiento del cáncer medular tiroideo agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no operable localmente avanzada o metastásica. En pacientes en los que la mutación RET no es conocida o es negativa, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que este fármaco tenga un beneficio menor antes de tomar la decisión de tratar a un paciente.

Se trata del primer fármaco disponible con acción sistémica para el tratamiento de este tipo de neoplasia, y su administración oral le aporta un atractivo añadido.

En los estudios realizados ha demostrado que mejora la progresión libre de enfermedad, en comparación con placebo, en pacien-

tes con cáncer medular tiroideo no operable localmente avanzado o metastático. El principal estudio de Fase II/III realizado reclutó 331 pacientes y tras 2 años de seguimiento el 37% de los pacientes habían presentado progresión de la enfermedad, y un 15% habían fallecido¹².

Las reacciones adversas son muy amplias y algunas de mayor trascendencia. Las más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron nasofaringitis, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, disminución del apetito, hipocalcemia, insomnio, depresión, cefalea, parestesia, disestesia, mareo, visión borrosa, cambios estructurales en la córnea (incluyendo depósitos corneales y opacidad corneal), prolongación del intervalo QT, muerte súbita, hipertensión, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, dispepsia, reacciones de fotosensibilidad, rash y otras reacciones cutáneas (incluyendo acné, piel seca, dermatitis y prurito), alteraciones de las uñas, proteinuria, nefrolitiasis, astenia, fatiga, dolor y edema. No obstante, la diarrea parece ser el más frecuente.

En EEUU, debido a sus problemas de toxicidad, solo puede ser prescrito y dispensado por los médicos y farmacéuticos enrolados en un programa específico de riesgos para este medicamento.

El 17 de Octubre de 2011 el *Committee for Medicinal Products for Human Use* de la Agencia Europea del Medicamento adoptó una opinión positiva respecto al medicamento¹³.

6. VEMURAFENIB (Zelboraf)[®]

Vemurafenib es un inhibidor de la quinasa serina-treonina BRAF que tiene una mutación en la posición 600 (BRAF V600E). Esta mutación da lugar a proteínas BRAF activadas que pueden causar la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento que normalmente se requieren para la proliferación.

Se ha aprobado su indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no operable o metastático con mutación BRAF V600.

El fármaco se absorbe bien por vía oral y se metaboliza por el CYP3A4 hepático.

Los ensayos clínicos con Vemurafenib han demostrado que mejora la supervivencia global en pacientes con melanoma portadores de la mutación BRAFV600E. El ensayo de fase III en el que participaron 675 pacientes en el que se comparó frente a dacarbacina como tratamiento de referencia, la mediana de tiempo hasta progresión fue de 5,3 meses para Vemurafenib frente a 1,6 meses en el grupo de dacarbacina. A los 6 meses la supervivencia total era del 84% para Vemurafenib y tan solo del 64% para dacarbacina, con una reducción del riesgo relativo del 63%¹⁴.

La disponibilidad de este fármaco ha presentado una importante expectativa para el tratamiento de esta patología que cada día aparece con mayor frecuencia entre la población por exposición a la acción solar; ya que el melanoma es el 6º tumor más frecuente entre los hombres y el 7º tumor más frecuente entre las mujeres. Cada año en Europa se diagnostican más de 60.000 nuevos casos.

La Food & Drug Administration (FDA) evaluó y aprobó el medicamento mediante procedimiento de urgencia tomando como base

los resultados de dos ensayos clínicos (BRIM3 y BRIM2) realizados en personas con test positivos de mutación para BRAF V600E, de melanoma considerados inoperables o metastáticos.

Durante el desarrollo clínico las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron erupciones cutáneas, artralgias, fatiga, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito.

El 16-12-2012 el *Committee for Medicinal Products for Human Use* de la Agencia Europea del Medicamento adoptó una opinión positiva respecto al medicamento¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Octubre 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/octubre/home.htm>
2. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Brünig H, Jenne L, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinic acid cream and placebo. *Br J Dermatol*. 2012 Jan;166(1):137-146.
3. Szeimies RM, Radny P, Sebastian M, Borrosch F, Dirschka T, Krähn-Sentfleben G, Reich K, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):386-94.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Ameluz. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002204/smops/Positive/human_smop_000298.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human.
5. Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J*. 2011 Nov;38(5):1071-80.
6. Jaques A, Daviskas E, Turton JA, McKay K, Cooper P, Stirling RG, et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. *Chest*. 2008 Jun;133(6):1388-96.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Bronchitol. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001252/smops/Positive/human_smop_000304.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Diciembre 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/diciembre/home.htm>
9. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, et al. CDB-2914 for uterine leiomyoma treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1129-36.
10. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011;95:767-72.e1-2.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Noviembre 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/noviembre/home.htm>
12. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized double blind Phase III trial (ZETA) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 Suppl): Abstr 5503.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Caprelsa. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/smops/Positive/human_smop_000299.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
14. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New Engl J Med*. 2011; 364(26): 2507-16.
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zelboraf. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001412.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1