Evaluación positiva de medicamentos: 1^{er} trimestre 2012

González Alfonso M.¹, Prats Oliván P.², García Luque A.³, Puerro Vicente M.⁴

Sanid. mil. 2012; 68 (2): 106-108; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hechos públicos en el 1^{er} trimestre de 2012, y considerados de mayor interés para el profesional sanitario en el ámbito hospitalario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Granisetron, Sancuso, Pasireotida, Signifor, Pironaridina Tetrafosfato/Artesunato, Pyramax, Pixantrona, Pixuvri, Vacuna conjugada frente a meningococo grupos A, C, W135, e Y, Nimenrix.

Positive assessment of drugs: 1st trimester 2012

SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products made public in the first trimester of 2012, and considered of interest in hospital healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEY WORDS: Granisetron, Sancuso, Pasireotida, Signifor, Pironaridina Tetrafosfato/Artesunato, Pyramax, Pixantrona, Pixuvri, Vacuna conjugada frente a meningococo grupos A, C, W135, e Y, Nimenrix.

1. GRANISETRÓN (Sancuso®)^{1,2}, *parche transdérmico*

Este ya conocido principio activo, granisetron, es un antagonista de la serotonina ó 5-hidroxitriptamina. Su actividad antagonista es altamente selectiva de los receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5 HT3) y no tiene casi afinidad por otros tipos de receptores, incluyendo 5HT1, 5HT2, 5HT4, y sitios de unión de dopamina D2. En ensayos clínicos se comparó el parche transdérmico con la formulación oral de granisetron y se obtuvieron dosis efectivas de granisetron con una única administración del parche, evitando la necesidad de administrar dosis orales repetidas a pacientes con dificultades para tragar.

La indicación aprobada es la prevención en pacientes adultos de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia moderada o altamente emetógena, con una duración prevista de 3 a 5 días consecutivos, cuando la administración de antieméticos orales no sea posible debido a que los pacientes tienen dificultades para tragar.

Son dos los ensayos que avalan esta aprobación^{3,4}. El primero fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, en fase II, que comparó el parche con la presentación oral de 2 mg de granisetron

en un periodo comprendido entre 24 y 120 horas, tras una dosis única de quimioterapia moderadamente emetógena, con la participación de 210 pacientes procedentes de 21 centros en Alemania. Los datos de eficacia respecto a la gravedad de las náuseas y vómitos, el número de episodios eméticos, y el grado de satisfacción de los pacientes, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

El segundo estudio, y el más importante, fue un ensayo randomizado, controlado, fase III, doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntrico y multinacional, de no inferioridad, en el que se comparaba el parche de 52 cm² (contiene 34,3 mg de granisetron) con la forma oral de granisetron 2 mg/día, en pacientes tratados durante varios días (3-5 días) con regímenes con una quimioterapia moderada-altamente emetógena. La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes sin vómitos (nada más que náuseas leves), y que no precisaran medicación de rescate durante todo el tiempo que duró la administración del régimen quimioterápico, y hasta 24 horas después de la administración de la última dosis del ciclo. Participaron 641 pacientes procedentes de 60 centros y 9 países. Se realizó un análisis estratificado en razón del sexo, régimen de quimioterapia (con o sin platino, con o sin corticoides), duración de la quimioterapia, y si habían recibido o no quimioterapia previa. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre estos grupos estratificados en la proporción de control completo de la emesis en el periodo agudo. La utilización de medicación de rescate varió según la duración de la quimioterapia. Cuando la quimioterapia fue de 4-5 días, la utilización de medicación de rescate fue superior en el grupo tratado con el parche de granisetron que en el grupo tratado con granisetron por vía oral. Cuando el régimen de quimioterapia fue de 3 días, no hubo diferencias en la utilización de medicación de rescate. No hubo diferencias significativas en el

¹ Col. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

² Cap. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

³ Cte. Médico. Servicio de Farmacología Clínica.

⁴ Tcol. Médico. Servicio de Farmacología Clínica.

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España. mgonalf@oc.mde.es

Recibido: 20 de abril de 2012

Aceptado: 8 de mayo de 2012

grado total de satisfacción de los pacientes entre los 2 grupos de tratamiento estudiados.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: estreñimiento, cefalea y náuseas. Pueden ocurrir reacciones leves de irritación y reacciones de hipersensibilidad en el lugar de aplicación.

2. PASIREOTIDA (Signifor®)^{5,6}

El principio activo pasireotida, es un análogo de la somatostatina que ejerce su actividad farmacológica a través de su unión a los receptores de somatostatina. Tiene un patrón de unión a dichos receptores diferente al de los análogos actualmente disponibles, habiendo demostrado en los ensayos clínicos que reduce el cortisol libre urinario y que incluso lo normaliza, en una proporción relevante en pacientes con esta enfermedad. También se han observado efectos sobre otros parámetros biológicos, marcadores de la enfermedad y de su evolución, y parece que mejora los signos y síntomas y la calidad de vida en algunos pacientes.

La indicación aprobada es el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Cushing que no sean candidatos a cirugía, o en los que ésta haya fallado.

En ese sentido se obtuvieron descensos significativos en las cifras de cortisol en un ensayo⁷ a doble ciego, aleatorizado, en fase III, realizado sobre 162 adultos con enfermedad de Cushing y con niveles de cortisol libre urinario de, al menos, 1,5 veces por encima del límite del rango normal, cuyo objetivo primario era evaluar la capacidad de reducir los niveles de cortisol libre urinario por debajo del límite superior del rango normal a los 6 meses sin ningún aumento de la dosis,

Igualmente en otro ensayo⁸ en fase II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, cuyo objetivo principal era evaluar la normalización de las cifras de cortisol urinario al cabo de 15 días de tratamiento, se obtuvo una reducción de las cifras de cortisol en el 76% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron: hiperglucemia (incluyendo el desarrollo de diabetes mellitus), diarrea, náuseas, dolor abdominal, coleditiasis, reacciones en el sitio de inyección, fatiga, prolongación del intervalo QT y alteraciones hepatobiliares.

3. PIRONARIDINA TETRAFOSFATO/ ARTESUNATO (Pyramax®)^{1,9}

Los principios activos de este medicamento son pironaridina tetrafosfato y artesunato, una combinación a dosis fijas de un esquizotónico hemático (derivado de artemisina) y pironaridina. Es uno de los más prometedores nuevos tratamientos combinados con artemisinina para el tratamiento de la malaria.

En los ensayos clínicos ha mostrado ser activo frente a las especies mayoritarias causantes de malaria, *P. falciparum* y *P. vivax*. Los estudios pivotaes demuestran que tiene eficacia comparable a la de los medicamentos comparadores (cloroquina y mefloquina), considerados estándar de tratamiento. El análisis farmacocinético demostró linealidad de la dosis, reducida variación interindividual, y ausencia de efecto clínicamente relevante

de la presencia de alimentos sobre la biodisponibilidad de esta combinación de fármacos.

La indicación aprobada ha sido el tratamiento de la malaria aguda no complicada, causada por *Plasmodium falciparum* o *Plasmodium vivax*, en pacientes adultos y niños a partir de 20 kg, en áreas con baja transmisión y donde exista evidencia de resistencia a artemisina.

En una revisión¹⁰ realizada en el año 2011, sobre series de ensayos clínicos en fase II y III, realizados en infección por *Plasmodium falciparum* no complicada e infección por *Plasmodium vivax* en África y Asia, concluyeron que la pyronaridina/artesunato se podría convertir en el tratamiento de elección en primera línea, en regiones endémicas de malaria, debido a su bajo coste, sencillo régimen de dosificación y su eficacia probada frente a los estándares de tratamiento hasta la fecha.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo de fase III, abierto, multicéntrico, de no inferioridad de pyronaridina-artesunato respecto a mefloquina más artesunato, que incluyó a 1.271 pacientes entre 3 y 60 años de edad, procedentes de Asia (81'3%) y África (18'7%), con malaria por *P. falciparum* no complicada confirmada microscópicamente¹¹. Sus resultados han demostrado la no inferioridad del régimen de pyronaridina-artesunato respecto a la respuesta clínica y parasitológica en los análisis efectuados en los días 28 y 42 desde el inicio del tratamiento en la población incluida por protocolo con intención de tratar. En el día 42 los resultados con pyronaridina-artesunato mostraron una eficacia del 83'1% (705 de 848 pacientes; CI 95%: 80'4 – 85'6) mientras que en el grupo de mefloquina más artesunato fue de 83'9% (355 de 423 pacientes; CI 95%: 80'1 – 87'3). Cabe destacar en este estudio, que en los pacientes reclutados en Camboya (211 pacientes), el tiempo medio de aclaramiento de parásitos fue más prolongado para ambos tratamientos, con respecto al tiempo observado en los pacientes reclutados en otros países.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: dolor de cabeza, vómitos, eosinofilia e incremento de transaminasas hepáticas.

4. PIXANTRONA (Pixuvri®)^{1,12}

El principio activo pixantrona, pertenece al grupo de las antraciclinas y sustancias relacionadas, cuya actividad antineoplásica está ligada a la inhibición de la topoisomerasa II y la intercalación en el ADN.

En los ensayos clínicos se ha observado que mejora la tasa de respuestas completas y respuestas completas no confirmadas (RC/RCnc) en relación al comparador, en pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin de células B agresivo refractario o con recaídas múltiples.

En un ensayo¹³ en fase I/II, no comparativo, realizado sobre 35 (fase I) y 30 pacientes (fase II), se evaluó la pixantrona en vez de la doxorubicina, en el régimen de quimioterapia estándar CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo y refractario, que habían recibido previamente CHOP con o sin rituximab. La tasa de respuesta objetiva fue de un 73%, y la mediana de supervivencia global de 17'9 meses. Todos los pacientes presen-

taron mielosupresión, un 20% desarrolló neutropenia febril, 14 pacientes presentaron reducciones iguales o superiores al 10% en la fracción de eyección ventricular, que fueron aparentemente transitorias y no relacionadas con la dosis. En cuatro pacientes se produjo fallo cardíaco sintomático, aunque diversos factores de confusión dificultan su evaluación, y solo en 2 de ellos el fallo cardíaco ha sido atribuido al tratamiento. Debe considerarse que este ensayo clínico se completó antes de la utilización de rituximab como primera línea de tratamiento en esta patología.

Debería prescribirse por médicos con experiencia en el uso de antineoplásicos y con instalaciones que permitan la monitorización de parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicos durante y después del tratamiento.

La indicación aprobada es el tratamiento en monoterapia en adultos con linfoma no-Hodgkin de células B agresivo en recaída múltiple o refractario. El beneficio de pixantrona no se ha establecido cuando se ha utilizado en quinta línea o líneas posteriores en pacientes que son refractarios al último tratamiento.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia, durante el desarrollo clínico, fueron: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, astenia, pirexia, tos, disminución de la fracción de eyección y náuseas. Las reacciones hematológicas son, también, las que se asocian con toxicidad de grado 3 o 4 con más frecuencia.

5. VACUNA CONJUGADA FRENTE A MENINGOCOCO GRUPOS A, C, W135, E Y (*Nimenrix*)^{1,14}

El principio activo es la vacuna meningocócica de los grupos A, C, W135, e Y conjugada. Es la primera vacuna cuadrivalente conjugada. Las vacunas meningocócicas (J07AH08) protegen contra las enfermedades meningocócicas a través de la actividad bactericida mediada por complemento.

La indicación aprobada es la inmunización activa de individuos a partir de los 12 meses de edad contra enfermedades meningocócicas invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y. El uso de esta vacuna debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Debería ser prescrita por médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedades invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia, durante el desarrollo clínico, fueron enrojecimiento, dolor e hinchazón.

Como antecedente cabe destacar que en febrero de 2010, la FDA aprobó una vacuna cuadrivalente conjugada con estos mismos serogrupos para prevenir la enfermedad invasiva meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* de estos grupos, pero autorizándola para adolescentes de 11 o más años y adultos hasta los 55 años de edad, y que esto mismo fue aprobado por la Agencia europea (EMA) en mayo de 2010.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos sanitarios. Febrero 2012. (consultado 11/04/2012) Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/febrero/informe-medicamentos.htm#p1>.
2. Committee for medical products for human use (CHMP). Sancuso EMA/CHMP/56995/2012 (Consultado 11/04/2012) Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002296/WC500122912.pdf.
3. Center for drug evaluation and research. Application number: 22-198. Medical review (Consultado 11/04/12) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022198s000_MedR.pdf.
4. Tuca A. Use of granisetron transdermal system in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review. *Cancer Management and Research* 2010;2: 1-12.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos sanitarios. Enero 2012. (Consultado 11/04/2012) Disponible en URL <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/enero/informe-medicamentos.htm#p1>.
6. Committee for medical products for human use (CHMP). Signifor. EMA/CHMP/34679/2012 (Consultado 11/04/2012) Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002052/WC500120716.pdf.
7. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012; 366(10):914-24.
8. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, Snyder P, Tabarin A, Biller BM, Findling J, Melmed S, Darby CH, Hu K, Wang Y, Freda PU, Grossman AB, Frohman LA, Bertherat J. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(1): 115-22.
9. Committee for medical products for human use (CHMP). Pyramax. EMA/CHMP/95965/2012 (Consultado 11/04/12). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/02/WC500122945.pdf.
10. Kurth F, Bélard S, Basra A, Ramharter M. Pyronaridine-artesunate combination therapy for the treatment of malaria. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24(6): 564-9.
11. Rueangweerayut R, Phyo AP, Uthaisin C, Poravuth Y, Binh TQ, Tinto H, Pénali LK, Valecha N, Tien NT, Abdulla S, Borghini-Fuhrer I, Duparc S, Shin CS, Fleckenstein L; Pyronaridine-Artesunate Study Team. Pyronaridine-artesunate versus mefloquine plus artesunate for malaria. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5; 366(14):1298-309.
12. Committee for medical products for human use (CHMP). Pixuvri. EMA/CHMP/102366/2012 (consultado 11/04/2012) Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002055/WC500122928.pdf.
13. Borchmann P, Herbrecht R, Wilhelm M, Morschhauser F, Hess G, Cernohous P, Veals SA, Singer JW, Engert A. Phase I/II study of pixantrone in combination with cyclophosphamide, vinorelbine, and prednisone in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52(4): 620-8.
14. Committee for medical products for human use (CHMP). Nimenrix. EMA/CHMP/70728/2012 (Consultado 11/04/2012) Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002226/WC500122859.pdf.