

Evaluación positiva de medicamentos: marzo, abril y mayo 2017

Aparicio Hernández R.¹, Puerro Vicente M.², Cabanes Mariscal M^aA.³, Prats Olivan P.⁴

Sanidad mil. 2017; 73 (3): 162-172, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por comisión de expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de la Agencia Europea del Medicamento hechos públicos en marzo, abril y mayo 2017, 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: Beclometasona Dipropionato / Formoterol / Glicopirronio Bromuro, Trimbow[®], Brodalumab, Kyntheum[®], Cariprazina, Reagila[®], Cenegermin, Oxervate[®], Cerliponasa Alfa, Brineura[®], Condrocitos Humanos Autólogos Asociados a Matriz, Spherox[®], Dinutuximab Beta, Dinutuximab Beta Apeiron[®], Etanercept, Erelzi[®], Fluciclovina, ¹⁸f Axumin[®], Fumarato Dimetilo, Skilarence[®], Inotuzumab Ozogamicina, Besponsa[®], Nonacog Beta Pegol, Refixia[®], Nusinersen, Spinraza[®], Patirómero, Veltassa[®], Pentosano Polisulfato de Sodio, Elmiron[®], Rituximab, Rixathon[®], Riximyo[®], Sarilumab, Kevzara[®], Trientina Tetraclorhidrato, Cu-prior[®], Vacuna Meningocócica del Grupo B, Adnr, Adsorbida, Trumenba[®].

Positive assessment of drugs: March, April and May 2017

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in March, April and May of 2017, 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.

KEYWORDS: Beclometasona Dipropionato / Formoterol / Glicopirronio Bromuro, Trimbow[®], Brodalumab, Kyntheum[®], Cariprazina, Reagila[®], Cenegermin, Oxervate[®], Cerliponasa Alfa, Brineura[®], Condrocitos Humanos Autólogos Asociados a Matriz, Spherox[®], Dinutuximab Beta, Dinutuximab Beta Apeiron[®], Etanercept, Erelzi[®], Fluciclovina, ¹⁸f Axumin[®], Fumarato Dimetilo, Skilarence[®], Inotuzumab Ozogamicina, Besponsa[®], Nonacog Beta Pegol, Refixia[®], Nusinersen, Spinraza[®], Patirómero, Veltassa[®], Pentosano Polisulfato de Sodio, Elmiron[®], Rituximab, Rixathon[®], Riximyo[®], Sarilumab, Kevzara[®], Trientina Tetraclorhidrato, Cu-prior[®], Vacuna Meningocócica del Grupo B, Adnr, Adsorbida, Trumenba[®].

1. BECLOMETASONA DIPROPIONATO / FORMOTEROL / GLICOPIRRONIO BROMURO (TRIMBOW[®])^{1,2,3}

El nuevo medicamento es una triple combinación de un glucocorticoide inhalado (beclometasona dipropionato [ICS]), un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada (formoterol, [LABA]) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (glicopirronio bromuro [LAMA]). El hecho de que se administren de forma simultánea mediante un único inhalador facilita la toma adecuada del medicamento y aumenta potencialmente la adherencia al tratamiento.

Beclometasona reduce la inflamación pulmonar mientras que formoterol y glicopirronio producen relajación de la musculatura lisa bronquial que ayuda a la broncodilatación.

Está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave en pacientes adultos no tratados adecuadamente con una combinación de corticosteroides inhalados y agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada.

En los ensayos clínicos ha mostrado que alivia y previene síntomas tales como la disnea, las sibilancias, la tos y las exacerbaciones de la EPOC. Su aprobación se basa en los datos de eficacia y seguridad de 12 estudios clínicos en los que participaron más de 7.000 pacientes. Dos de los estudios principales fueron:

- TRILOGY². El estudio proporcionó por primera vez, una prueba a un año de que la combinación triple ICS / LABA / LAMA extrafina es superior a la terapia combinada ICS / LABA de dosis fija (uno de los tratamientos estándar para esta condición) con respecto a una serie de parámetros clínicos incluyendo exacerbaciones, y demostró un alto perfil de seguridad.
- TRINITY³. Es el estudio que ha demostrado por primera vez la superioridad de la combinación de dosis triple fija ICS / LABA / LAMA extrafina, en comparación con

¹ MIR. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Farmacología Clínica. Madrid. España.

² Tcol. Médico. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Farmacología Clínica. Madrid. España.

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

⁴ Cte. Farmacéutico. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: mpuevil@oc.mde.es

Recibido: 5 de julio de 2017

Aceptado: 14 de julio de 2017

doi: 10.4321/S1887-85712017000300005

LAMA tiotropium, uno de los tratamientos estándar para la EPOC, sobre una serie de parámetros clínicos de eficacia que incluyen exacerbaciones.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron candidiasis oral, espasmos musculares y sequedad bucal.

2. BRODALUMAB (*KYNTHEUM*)^{1,4,5}

A pesar de una variedad de opciones de tratamiento que ahora están disponibles para la psoriasis, muchos pacientes siguen sin lograr la eliminación completa de las zonas afectadas.

Brodalumab se ha aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos candidatos a recibir tratamientos sistémicos, y estará disponible como solución para inyección (210 mg).

Brodalumab es un inhibidor de interleucinas. Es una inmunoglobulina IgG2 monoclonal recombinante humana que se une con alta afinidad a la interleucina humana IL-17RA y bloquea la actividad biológica pro-inflamatoria de las citoquinas IL-17A, IL-17F, IL-17A/F heterodímero e IL-25, y en los ensayos clínicos ha mostrado que inhibe la inflamación y los síntomas asociados a la psoriasis.

En un ensayo de fase III, se compararon dos dosis de Brodalumab (140 mg y 210 mg) frente a ustekinumab (Stelara[®]) y placebo en más de 1.800 pacientes con psoriasis en placas moderada a grave. Los resultados del ensayo mostraron que 36,7% de los pacientes en el grupo de 210 mg de Brodalumab, 27% del grupo de 140 mg, 18,5% en el grupo de ustekinumab, y 0,3% del grupo placebo consiguieron estar completamente desprovistos de placas (PASI 100). Además, el 85,1% del grupo de 210 mg, el 69,2% del grupo de 140 mg, el 69,3% de grupo de ustekinumab y el 6% en el grupo placebo alcanzó puntuación PASI 75.⁴

Brodalumab también se está estudiando para el tratamiento de la artritis psoriásica y el asma.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron artralgias, cefalea, fatiga, diarrea y dolor orofaríngeo, pero la FDA de EEUU aprobó brodalumab para una indicación similar en febrero de 2017, pero requirió una advertencia de etiqueta en el envase con respecto a un riesgo observado de pensamientos suicidas y acciones mientras tomaba el medicamento. En los Estados Unidos, el brodalumab sólo está disponible a través de un programa de Evaluación de Riesgos y Estrategia de Mitigación, que restringe quién puede recibir el medicamento.⁵

3. CARIPRAZINA (*REAGILA*)^{1,6}

Cariprazina es un antipsicótico. Su mecanismo de acción lo ejerce porque se une a los receptores dopaminérgicos D3, D2 y de serotonina 5-HT1A.

Se ha aprobado para el tratamiento de esquizofrenia en pacientes adultos. A diferencia de otros antipsicóticos, la medicación puede ser de utilidad para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia que incluyen la apatía, el aislamiento social, los problemas de atención y de memoria.

En los ensayos clínicos ha mostrado que mejora los síntomas psicóticos. La solicitud de aprobación del fármaco se basó en los resultados de tres ensayos a corto plazo, controlados con placebo y controlados parcialmente activos en más de 1.800 pacientes y un ensayo a largo plazo evaluar la gravedad de los síntomas de la esquizofrenia y el tiempo hasta la recaída como criterios de valoración primaria de la eficacia.

En el ensayo a largo plazo en pacientes con síntomas predominantemente negativos de esquizofrenia, participaron 461 hombres y mujeres para comparar cariprazina frente a risperidona. Los pacientes fueron tratados durante 26 semanas, y el 77,4% de los pacientes incluidos completaron el ensayo. Los resultados se calcularon haciendo uso de una subescala especial de la escala PNASS (Síndrome Positivo y Negativo Escala). Después de 26 semanas de tratamiento, se encontró que el grupo de tratamiento con cariprazina mostró una mejoría estadísticamente significativa en la escala PANSS-NFS respecto a risperidona. Además del efecto sobre los síntomas negativos predominantes de la esquizofrenia, los pacientes que tomaron cariprazina también se mostraron significativamente mejor en el funcionamiento personal y social que los que tomaron risperidona.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron insomnio, dolor de cabeza, empeoramiento de los síntomas de la esquizofrenia, ansiedad, somnolencia acatisia y parkinsonismo.⁶

4. CENERGERMIN (*OXERVATE*)^{1,7}

Su indicación aprobada es el tratamiento de la queratitis neurotrófica moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneales) en adultos.

Cenergermin es una proteína recombinante humana del factor de crecimiento nervioso que ejerce tropismo e induce el crecimiento de células epiteliales de la córnea y su supervivencia.

En los ensayos clínicos ha mostrado que produce cicatrización/cura de la córnea y restablece la integridad de la superficie ocular en pacientes con queratitis neurotrófica que sufren defectos epiteliales persistentes o úlceras corneales. Se ha estudiado en adultos con queratitis neurotrófica en estadio 2 o 3 que no han respondido a al menos 1 tratamiento no quirúrgico, en los que se comparó con el manejo clínico habitual (que puede incluir el tratamiento de cualquier causa subyacente, lágrimas artificiales, lentes de contacto terapéuticas, cierre del párpado, inhibidores de colagenasa y cirugía). Las variables consideraron: curación de la córnea, agudeza visual (ojo afectado y ambos ojos), sensibilidad corneal, necesidad de tratamiento ulterior o hospitalización por queratitis neurotrófica, efectos adversos del tratamiento, y calidad de vida relacionada con la salud.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron dolor ocular, inflamación del ojo, aumento del lagrimeo y sensación de cuerpo extraño en el ojo.

Oxervate® fue designado como medicamento huérfano el 14 de diciembre de 2015. Ha sido evaluado mediante el procedimiento acelerado de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

5. CERLIPONASA ALFA (*BRINEURA*®)^{8,9,10,11}

Cerliponasa alfa es una terapia de reemplazo enzimático de la tripeptidil peptidasa-1, en pacientes cuya ausencia provoca acumulación de lipopigmentos autofluorescentes en los lisosomas de neuronas y otras células.

Cerliponasa alfa se ha aprobado en la indicación de tratamiento de la lipofuscinosis neuronal ceroidea tipo 2 (LNC2), un trastorno de almacenamiento metabólico hereditario causado por la deficiencia de la enzima lisosómica tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) que afecta al cerebro y a la retina. Se caracteriza por una disfunción progresiva del sistema nervioso central, que conduce a la demencia, la epilepsia, la pérdida de la función motora y la ceguera. El tipo clásico infantil tardío comienza alrededor de los tres años de edad con epilepsia y / o un estancamiento del desarrollo psicomotor, seguido por una rápida pérdida de todas las habilidades y la muerte en la infancia. En adulto se produce una pérdida de las habilidades psicomotoras adquiridas, incoordinación motora, ataxia, pérdida de la visión, cambios de conducta, convulsiones de difícil tratamiento asociadas a mioclonías y se asocia a una corta expectativa de vida.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad se han estudiado principalmente en dos ensayos: un estudio de fase I/II, abierto, de aumento progresivo de dosis en pacientes con LNC2 y una extensión del mismo, para evaluar eficacia a largo plazo (aún en curso). En el principal se ha administrado a través de un dispositivo por vía intra-cerebro-ventricular una dosis de 300 mg a la semana durante al menos 48 semanas. Recibieron tratamiento 24 pacientes de entre 3 y 8 años de edad y se compararon con pacientes con LNC2 sin tratamiento de una base de datos. En dichos estudios la progresión se evaluó mediante una escala de valoración clínica específica para la enfermedad con puntuación agregada alteraciones motoras y del lenguaje. No se estudió a ningún paciente con progresión de la enfermedad avanzada. Completaron el estudio 23 pacientes que continuaron en el estudio de fase de extensión para recibir Cerliponasa alfa 300 mg en semanas alternas hasta completar un máximo de 124 semanas. El 87 % de los pacientes que recibieron Cerliponasa alfa durante 48 semanas no presentaron el descenso de 2 puntos de la escala de valoración, previsto en la población de pacientes no tratados ($p = 0,0002$, prueba binomial asumiendo una $p = 0,50$). No presentaron deterioro global en la escala de valoración de la LNC2 15 de los 23 pacientes (el 65 %), independientemente de su puntuación inicial, y en 2 de esos 15 pacientes la puntuación aumentó en un

punto durante el periodo de tratamiento. En cinco pacientes hubo una disminución de un solo punto, y en 3 pacientes una disminución de 2 puntos. La tasa media de descenso en los pacientes tratados con 300 mg de Cerliponasa alfa en semanas alternas fue de 0,40 puntos cada 48 semanas. En la comparación con la tasa de descenso esperada basándose en la evolución natural, los resultados son estadísticamente significativos ($p < 0,0001$).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron pirexia, vómitos, hipersensibilidad, convulsiones e infecciones del tracto respiratorio superior.

Puesto que actualmente continúan en curso los ensayos clínicos de extensión, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), revisará anualmente la nueva información generada en el mencionado estudio, facilitándola a través de la Ficha Técnica.

Brineura® ha sido evaluado mediante el procedimiento acelerado de la EMA y designado como medicamento huérfano el 12 de marzo de 2013. El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado su autorización bajo circunstancias excepcionales.

6. CONDROCITOS HUMANOS AUTÓLOGOS ASOCIADOS A MATRIZ, ESFEROIDES DE (*SPHEROX*®)^{1,12}

Spherox® es un producto de terapia avanzada y ha sido evaluado por el Comité de Terapias Avanzadas (CAT). Su indicación es la reparación en adultos de las lesiones condrales sintomáticas del cóndilo femoral y la patela de la rodilla (Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago (ICRS) grado III o IV) con defectos menores de 10 cm².

Spherox® estará disponible como suspensión para implantación de 10-70 esferoides tridimensionales/cm² compuestos por una matriz de cartílago con condrocitos del propio paciente, aislados a partir de cartílago sano y cultivados in vitro.

En los ensayos clínicos ha mostrado que repara lesiones condrales sintomáticas del cóndilo femoral y la patela de la rodilla con lesiones menores de 10 cm². Los efectos de Spherox fueron estudiados en dos ensayos clínicos, con pacientes entre 18 y 50 años de edad. El primer estudio, un ensayo de fase II, incluyó a 75 pacientes con defectos de cartílago de 4 a 10 cm² y el segundo, un ensayo de fase III, involucró a 102 pacientes con tamaños de defectos de 1 a 4 cm². El efecto del tratamiento se evaluó mediante el cuestionario KOES (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) que evalúa la opinión de los pacientes sobre los problemas asociados a la rodilla, como el dolor, el impacto en la vida diaria, las actividades deportivas y recreativas y la calidad de vida. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la puntuación en ambos estudios.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron la delaminación del injerto, hipertrofia, derrame articular, artralgia e hinchazón articular.

7. DINUTUXIMAB BETA (*DINUTUXIMAB BETA* APEIRON®)^{13,14}

Dinutuximab beta es un anticuerpo monoclonal quimérico que reacciona específicamente con el gangliósido GD2 que se expresa en la superficie de células de neuroblastoma mientras que en tejido normal su expresión queda en gran parte reducida a la superficie de neuronas, fibras de nervios periféricos y melanocitos de la piel.

Está indicado para el tratamiento de neuroblastoma de alto riesgo en pacientes de 12 meses y mayores que han recibido previamente quimioterapia de inducción y han alcanzado al menos una respuesta parcial, seguido por tratamiento mieloablativo y trasplante de células madre, así como en pacientes con historia de neuroblastoma refractario o recidivante, con o sin enfermedad residual. Antes de tratar el neuroblastoma recidivante, cualquier enfermedad que esté progresando activamente debe estabilizarse usando otras medidas apropiadas.

En pacientes con antecedentes de enfermedad refractaria o recidivante y en los que no han alcanzado una respuesta completa después del tratamiento de primera línea, Dinutuximab beta debería combinarse con Interleukina-2. El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado su autorización bajo circunstancias excepcionales. En circunstancias excepcionales se puede recomendar la autorización de un medicamento sujeto a obligaciones específicas y renovación anual. Esto ocurre cuando se considera que el solicitante no va a poder proporcionar datos completos sobre eficacia y seguridad del producto en las condiciones normales de uso, ya sea porque la enfermedad a la que va dirigido es muy poco común o porque en el actual estado de conocimiento científico no se espera que se pueda obtener la información completa, o bien porque existen razones éticas que impiden obtener dicha información.

Los estudios han demostrado que Dinutuximab beta es eficaz para aumentar la supervivencia en pacientes con Neuroblastoma. Dos estudios analizaron datos de 88 niños y adultos con neuroblastoma que no habían mejorado con otros tratamientos contra el cáncer o que habían recidivado. Los pacientes fueron tratados con Dinutuximab beta más Interleucina-2 y otro medicamento llamado isotretinoína. En estos estudios, el 70% y el 78% de los pacientes cuyo neuroblastoma no había mejorado con otros tratamientos todavía estaban vivos 2 años después del tratamiento. De los pacientes con neuroblastoma que habían regresado, el 42% y el 69% seguían vivos dos años después del tratamiento. En un tercer estudio, 370 niños con neuroblastoma de alto riesgo que habían mejorado después de otros tratamientos, fueron tratados con Dinutuximab beta e isotretinoína con o sin interleucina-2. Al inicio del tratamiento, algunos de estos pacientes no tenían signos de neuroblastoma y otros todavía tenían algún signo de enfermedad. De los pacientes que no tenían signos de neuroblastoma, el 71% seguía vivo 3 años después del tratamiento y los resultados fueron similares si el tratamiento incluyó interleucina-2 o no. De los pacientes que tenían algún signo de neuroblastoma, el 63% de los que recibieron interleucina-2 todavía estaban vivos 3 años después del tratamiento mientras que ese porcentaje fue del

54% de los pacientes que no recibieron interleucina-2. Los resultados de estos estudios, con Dinutuximab beta muestran un perfil favorable cuando se compararon con los anteriores estudios en pacientes tratados por neuroblastoma sin Dinutuximab beta.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron pirexia, dolor y reacciones alérgicas. Dinutuximab beta Apeiron® fue designado como medicamento huérfano el 8 de noviembre de 2012.

8. ETANERCEPT (*ERELZI*®)^{8,15,16,17,18}

El principio activo es etanercept, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). No se conoce exactamente el mecanismo de acción de etanercept, aunque se sabe que produce una inhibición competitiva del TNF al unirse a la superficie celular de su receptor (TNFR), produciendo la inactividad del TNF. Etanercept puede además modular la respuesta biológica en la que intervienen citoquinas, moléculas de adhesión, proteinasas, que son inducidas o reguladas por el TNF.

Etanercept (como componente de otros medicamentos ya comercializados) estaba indicado en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas, y psoriasis pediátrica en placas. El 21 de abril de 2017, el Comité de Medicamentos de Uso Humano adoptó un dictamen favorable en el que recomendaba la concesión de una autorización de comercialización de Erelzi® destinado al tratamiento además de la Artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

La eficacia y seguridad se ha llevado a cabo a través de un estudio denominado "EGALITY", aleatorizado, doble ciego y multicéntrico. Su objetivo principal fue demostrar la equivalencia en eficacia y comparar la seguridad y la inmunogenicidad de un etanercept biosimilar (Erelzi®) y Enbrel® (comparador estándar) en pacientes con psoriasis de placa crónica moderada a severa. La variable principal establecida fue la tasa de respuesta PASI 75 (referido a la proporción de pacientes que mostraban al menos una mejora del 75% en el índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI)). Como variables secundarias el porcentaje relativo de cambio desde la puntuación PASI basal comparada con la puntuación PASI en la semana 12. Los resultados arrojados por este estudio concluyeron que la diferencia en las tasas de respuesta PASI 75 en la semana 12 fue de -2,3% (con IC del 95% (-9,85 a 5,30) y por tanto dentro de los límites de margen pre-especificados de -18 a 18.

La incidencia de eventos adversos del tratamiento con Erelzi® hasta la semana 52 fueron comparables con Enbrel®.

Finalmente tras la evaluación de Erelzi®, se ha concluido que es altamente similar y comparable desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia a su producto de referencia Enbrel® que fue autorizado en la UE el 3 de febrero del 2000.

La Comisión Europea concedió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para Erelzi[®] el 23 de junio de 2017.

9. FLUCICLOVINA (¹⁸F) (AXUMIN[®])^{13,19,20}

Fluciclovina es un radiofármaco únicamente para uso diagnóstico que está indicado para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) para la detección de cáncer de próstata en pacientes adultos con sospecha de recurrencia, basada en niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) en sangre tras haber recibido tratamiento curativo primario. Se presenta como solución para inyección.

Se trata de un aminoácido sintético que es transportado a través de las membranas celulares de los mamíferos por transportadores de aminoácidos cuya expresión se encuentra incrementada en el cáncer de próstata, dando lugar a un aumento en la acumulación de fluciclovina en el mismo.

Los ensayos clínicos realizados^{19,20} han demostrado alta sensibilidad por los lugares donde el cáncer de próstata ha reaparecido, y está indicada su utilización en aquellos pacientes que presentan niveles elevados del antígeno prostático específico (PSA) en la sangre.

En el estudio de Nanni *et al.* 2015¹⁹, realizado con 50 pacientes, demostró mayor selectividad que ¹¹C-choline para la detección de las lesiones. Otro estudio posterior del mismo grupo (Nanni *et al.* 2016)²⁰ incluyó a 100 pacientes de los que 89 fueron considerados para el análisis y los resultados fueron similares. Estos resultados permiten creer que incluir la información de la TEP F-18-fluciclovina en el proceso de planificación del tratamiento, conduce a diferencias significativas en los volúmenes objetivo (las áreas a recibir radioterapia), con una mayor dosis de radiación administrada al bulbo peneano, pero sin diferencias significativas en la dosis de radiación rectal o de la vejiga o en la toxicidad aguda genitourinaria o gastrointestinal, y plantean la hipótesis de que habrá un aumento en la supervivencia libre de enfermedad para los pacientes del grupo de tratamiento con F-18-fluciclovina, en comparación con los del grupo de tratamiento estándar.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron disgeusia, parosmia y reacciones en el sitio de inyección.

10 FUMARATO DIMETILO (SKILARENCE[®])^{13,21,22,23}

El fumarato dimetilo se ha aprobado en el tratamiento de la psoriasis cuando aparece en forma de placas, de moderada a grave, en adultos candidatos a tratamientos sistémicos. El mecanismo de acción, se considera que es mediado principalmente por el efecto antiinflamatorio e inmunomodulador del fumarato de dimetilo y de su metabolito fumarato de monometilo (que también es activo). Se considera que los efectos son mediados

por la interacción con glutatión intracelular reducido que ayuda a regular la alteración de la actividad transcripcional del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB).

Actualmente el principio activo se encuentra comercializado con el nombre Fumaderm[®] para la misma indicación descrita y ha sido el comparador control en los estudios de desarrollo clínico de Skilarence[®].

También comercializado como Tecfidera[®], pero en la indicación de tratamiento de esclerosis múltiple. Su mecanismo exacto en esta patología se desconoce, aunque se considera al igual que para la psoriasis, que se debe a su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador.

Entre los ensayos clínicos, que han demostrado su eficacia, seguridad y tolerabilidad y que han dado lugar su comercialización, destaca un estudio principal en el que participaron 704 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Se trata de un ensayo clínico fase III multicéntrico, doble ciego, de tres brazos de tratamiento [Skilarence[®] (n=280) vs Fumaderm[®] (n=286) y vs placebo (n=138)] y aleatorización 2:2:1 en grupos paralelos, de 16 semanas de duración. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la proporción de sujetos que alcanzaron una mejoría en el índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI) de un 75% (PASI 75). También la proporción de sujetos que lograron una puntuación de “clara” o “casi clara” en la Evaluación Global del Médico (PGA), en la semana 16 para mostrar la superioridad de Skilarence[®] vs placebo. Además, se estudió el PASI 75 para demostrar no inferioridad de Skilarence[®] frente a Fumaderm[®].

Los resultados mostraron que Skilarence[®] era más eficaz que el placebo para el tratamiento de la enfermedad y tan eficaz como Fumaderm[®].

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron en orden de frecuencia: trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia y vómitos), trastornos cutáneos y subcutáneos (prurito, eritema y sensación de quemazón de la piel), rubor y anomalías hematológicas (linfopenia y eosinofilia), dolor de cabeza, parestesia, fatiga, disminución del apetito y aumento de las enzimas hepáticas, proteinuria. Algunos eventos / posibles preocupaciones de seguridad basadas en la información de seguridad de Fumaderm[®] que no se han identificado en los datos limitados del estudio descrito, incluyen aumento de creatinina sérica, insuficiencia renal, infecciones oportunistas graves, malignidades y síndrome de Fanconi.

El 21 de abril de 2017, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó un dictamen favorable en el que recomendaba la concesión de una autorización de comercialización de este medicamento.

11. INOTUZUMAB OZOGAMICINA (BESPONSA[®])^{8,24,25,26}

El pronóstico en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en recaída es pobre, de manera que Besponsa[®] intenta cubrir esa necesidad terapéutica.

Inotuzumab ozogamicina es una inmunoglobulina humanizada clase G subtipo 4 (IgG4) que reconoce específicamente a CD22 humano.

La indicación aprobada por parte de la EMA es el tratamiento en monoterapia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B CD22 positivo en adultos en situación refractaria o en recaída; y cuando hay cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en los que ha fallado el tratamiento con al menos un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI).

La recomendación para su aprobación se ha basado en los resultados de eficacia y seguridad obtenidos de un ensayo clínico de FASE III "INO-VATE 1022 trial", en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda en recaída o refractaria, que se asignaron al azar a 2 brazos de tratamiento para recibir tratamiento con inotuzumab ozogamicina o quimioterapia intensiva (terapia estándar). Los criterios de evaluación primaria fueron la remisión completa (incluyendo remisión completa con recuperación hematológica incompleta) y la supervivencia global. Se aleatorizaron 326 pacientes, en los primeros 218 (109 en cada grupo) se realizó análisis por intención de tratar. Las variables intermedias fueron todas favorables a inotuzumab ozogamicina; sin embargo, la mediana de supervivencia global fue de 7,7 meses (IC95%: 6,0 a 9,2) frente a 6,7 meses (IC 95%: 4,9 a 8,3) y la razón de riesgo fue de 0,77 (IC del 97,5%: 0,58 a 1,03) ($p = 0,04$). Concluyendo que se produce un incremento del porcentaje de pacientes en remisión completa, remisión molecular y retraso de la progresión de la enfermedad, pero sin diferencias significativas en la supervivencia global.

En relación a la seguridad, se observó en 15 pacientes (11%) que recibieron inotuzumab ozogamicina y en 1 paciente (1%) que recibió terapia estándar enfermedad hepática veno-oclusiva / síndrome de obstrucción intestinal. Además de otras reacciones adversas como trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, infección y hemorragia.

El 21 de abril de 2017 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó un dictamen positivo recomendando la concesión de una autorización de comercialización.

Besponsa[®] fue designado como medicamento huérfano el 7 de junio de 2013.

12. NONACOG BETA PEGOL (REFIXIA[®])^{13,27}

Se trata de un factor IX de coagulación recombinante que reemplaza el factor IX natural ausente ayudando a la hemostasia y proporcionando control temporal del sangrado, indicado en el tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes de 12 años y mayores con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). En los ensayos clínicos ha mostrado que previene y trata el sangrado en pacientes con hemofilia B.

Ha sido probado en cuatro ensayos de Fase 3 en pacientes previamente tratados con hemofilia B grave o moderada con una actividad de factor IX inferior al 2 por ciento. Los participantes fueron cegados a la dosis y asignados al azar a recibir 10 UI / kg o 40 UI / kg del fármaco una vez por semana.

De los cuatro ensayos, dos evaluaron la seguridad y la eficacia en adultos y en niños de 12 años y menores. El 2º estudio está todavía en curso. Los otros dos evaluaron la seguridad y eficacia después de una exposición a largo plazo y durante procedimientos quirúrgicos.

En todos los ensayos y tratamientos, tuvo éxito en el tratamiento del 93 por ciento de las hemorragias. Para los adolescentes y adultos que recibieron 40 UI / kg del fármaco una vez por semana, el 99 por ciento de las hemorragias se trataron usando una sola dosis del fármaco.

Los pacientes tratados con 40 UI / kg una vez a la semana tuvieron una tasa de hemorragia anualizada baja en adultos (media 2,51) y en niños (media 1,44), mientras que los pacientes tratados con 10 UI / kg una vez por semana tuvieron una tasa de hemorragia media anualizada de 4,56. Estos pacientes tenían 1,9 veces más probabilidades de tener sangrado y 2,7 veces más probabilidades de tener una hemorragia espontánea que los pacientes tratados con la dosis más alta.

Además, las hemorragias en la articulación se resolvieron en pacientes con la dosis más alta de (90 por ciento de las 20 articulaciones objetivo) en 12 meses, y el tratamiento impactó positivamente en la calidad de vida relacionada con la salud.

El efecto hemostático durante la cirugía se confirmó con una tasa de éxito del 100 por ciento en 13 cirugías mayores, incluyendo nueve procedimientos ortopédicos mayores en pacientes de 15 a 56 años.

La eficacia y la seguridad se están ensayando actualmente en un ensayo de Fase 3, abierto, de un solo brazo y sin control, para la prevención y tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes previamente no tratados con hemofilia B, presentando una actividad de factor IX inferior al 2 %.

También se está reclutando pacientes para un ensayo clínico de Fase 1 para comparar la farmacocinética de Refixa[®] y Alprolix[®] (un fármaco de reemplazo estándar) en pacientes con hemofilia B.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron náuseas, prurito, fatiga y reacciones en el sitio de inyección. Algunos pacientes tratados con factor IX pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos) frente al factor IX que causan falta de eficacia y como consecuencia pérdida del control de la coagulación. Los factores IX de la coagulación pueden potencialmente producir formación de coágulos en los vasos sanguíneos. Además, es conocido que los medicamentos con factor IX pueden producir reacciones de hipersensibilidad.

Refixa[®] fue designado como medicamento huérfano el 15 de mayo de 2009.

13 NUSINERSEN (SPINRAZA[®])^{8,28,29,30,31}

Se ha aprobado su indicación en el tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q, que es una enfermedad genética rara que causa debilidad muscular y pérdida progresiva de la función motora. Se trata de un trastorno autosómico recesivo raro resultante de la degeneración de la neurona motora en la médula

la espinal y el tronco encefálico. Es más comúnmente causada por niveles insuficientes de proteína SMN, secundaria a deleciones o mutaciones en el gen SM, que limita la supervivencia de las neuronas. Nusinersen es un oligonucleótido antisentido modificado que se une a una secuencia específica en el intrón, debajo del exón 7 sobre el ácido ribonucleico pre-mensajero (pre-mRNA) del gen SMN2, esto modula el empalme de la transcripción de mRNA en SMN2, aumentando con ello la producción de proteína SMN de longitud completa y mejorando la supervivencia neuronal.

Spinraza® fue designado como medicamento huérfano el 2 de abril de 2012, en el marco del programa de evaluación acelerada de la EMA. El 21 de abril de 2017, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó un dictamen favorable. La recomendación positiva del CHMP se basó en los resultados de un ensayo clínico completo con 121 pacientes y una serie de ensayos que están todavía en marcha en pacientes con diferentes estadios y fases de la enfermedad.

La eficacia, seguridad, tolerabilidad y aspectos farmacocinéticos se han llevado a cabo en un ensayo clínico fase III multicéntrico aleatorizado, controlado y administración intratecal durante 14 meses en pacientes con comienzo en edad infantil de atrofia muscular espinal. La aleatorización de los pacientes elegibles fue 2:1 para recibir nusinersen o procedimiento de control, respectivamente. Se estratificó por la duración de la enfermedad (edad del sujeto en el momento del screening - edad del inicio de los síntomas): ≤ 12 semanas frente a > 12 semanas. La mayoría de los niños tratados con atrofia muscular espinal de inicio infantil lograron mejoría, con una gran proporción de mejoría clínicamente significativa y continuada en hitos motores (por ejemplo, sentarse independientemente, pararse y caminar), fuerza muscular y función motora, que eran superiores a los pacientes control en los que no se aplicó intervención terapéutica.

Las reacciones adversas más frecuentes estuvieron relacionadas con la punción lumbar. También se observaron infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones de vías respiratorias bajas y estreñimiento.

Actualmente no existe ningún tratamiento autorizado en la UE para esta enfermedad.

14. PATIRÓMERO (VELTASSA®)^{1,32,33}

El principio activo es un polímero no absorbible de intercambio catiónico que contiene el complejo sorbitol-calcio. Incrementa la excreción fecal de potasio mediante su unión en la luz del tracto gastrointestinal lo que resulta en la reducción de los niveles de potasio séricos.

Su indicación aprobada es el tratamiento de la hiperpotasemia en pacientes adultos. No debe utilizarse como tratamiento de emergencia para la hiperpotasemia con riesgo de muerte debido a su retraso en el inicio de la acción.

En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce los niveles séricos de potasio. Su eficacia se demostró en un estudio aleatorizado de dos partes que evaluó Veltassa® en pacientes hiperkalémicos con insuficiencia renal crónica en dosis es-

tables de al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ARAI). En la Parte A, 243 pacientes fueron tratados durante 4 semanas. Los pacientes con potasio sérico inicial entre 5,1 y 5,5 mEq/L recibieron una dosis inicial de 8,4 gramos al día (repartido en 2 dosis) y los pacientes con un potasio basal entre 5,5 y 6,5 mEq/L recibieron una dosis inicial de 16,8 gramos por día (repartido en 2 dosis). La dosis se tituló según se necesitaba, basándose en el nivel de potasio sérico, evaluado a partir del día 3 y luego a las visitas semanales (semanas 1, 2 y 3) al final del período de tratamiento de 4 semanas, con el objetivo del mantenimiento del potasio sérico en el rango objetivo (3,8 mEq/L a < 5.1 mEq/L). Los resultados mostraron que el 76% (95% [IC]: 70%, 81%) de los pacientes tenía un potasio sérico en el rango objetivo entre 3,8 y 5,1 mEq/L en la semana 4. Las dosis diarias promedio fueron 13 gramos y 21 gramos en pacientes con potasio sérico entre 5.1 y 5.5 mEq/L y entre 5.5 y 6.5 mEq/L, respectivamente.

En la Parte B del estudio, 107 pacientes con un potasio sérico inicial de la Parte A entre 5,5 y 6,5 mEq/L y cuyo potasio sérico estaba en el rango objetivo (3,8-5,1 mEq/L) en la Parte A en la semana 4 y que seguían recibiendo ARAI, fueron aleatorizados para continuar con Veltassa® o para recibir placebo para evaluar el efecto de retirar Veltassa®. En los pacientes asignados al azar a Veltassa®, la dosis diaria media fue de 21 gramos al inicio de la Parte B y durante la Parte B. La variable principal de esta Parte B fue el cambio en el potasio sérico de la parte B de la línea de base a la primera visita en la que el potasio sérico del paciente estuviera fuera del rango de 3,8-5,5 mEq/L o a la Parte B semana 4 si el potasio permaneció en el rango. En la Parte B, el potasio sérico aumentó 0,72 mEq/L en los pacientes que fueron cambiados a placebo, en comparación con ningún cambio en los pacientes que permanecieron con Veltassa®. Mayor número de pacientes con placebo (91%; IC del 95%: 83%, 99%) desarrollaron un potasio sérico $\geq 5,1$ mEq/L en cualquier momento durante la Parte B que los pacientes de Veltassa® (43%; IC del 95%: 30%, 56% $P < 0,001$); y también mayor n° de pacientes con placebo (60%; IC del 95%: 47%, 74%) desarrollaron un potasio sérico $\geq 5,5$ mEq/L en cualquier momento durante la Parte B que los pacientes de Veltassa® (15%; IC del 95%: 6%, 24% $P < 0,001$).

A largo plazo, el efecto del tratamiento con patirómero se evaluó en un estudio abierto de 304 pacientes hiperkalémicos con insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 en terapia con ARAI durante 52 semanas. El efecto del tratamiento sobre el potasio sérico se mantuvo durante el tratamiento continuado.

En los ensayos clínicos de seguridad y eficacia, 666 pacientes adultos recibieron al menos una dosis del producto, incluyendo 219 expuestos durante al menos 6 meses y 149 expuestos durante al menos un año.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (incidencia $\geq 2\%$) durante el desarrollo clínico fueron hipomagnesemia, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal y flatulencias. También se han comunicado reacciones de hipersensibilidad de leve a moderada en 0,3% de los pacientes que incluyeron edema de los labios.

15. PENTOSANO POLISULFATO DE SODIO

(*ELMIRON*)^{13,34}

El mecanismo de acción de este fármaco no es bien conocido pero parece que tiene un efecto local sobre la vejiga tras su administración sistémica y su posterior eliminación a través de la orina, al unir y reparar la capa de glicosaminoglicanos de la mucosa de la vejiga. En modelos clínicos preliminares, el fármaco se adhería a la membrana mucosa de la pared de la vejiga y pudiera actuar como un tampón para controlar la permeabilidad celular evitando que los solutos irritantes en la orina lleguen a las células.

Está indicado en el tratamiento del síndrome de vejiga dolorosa caracterizado por lesiones glomerulares o úlceras de Hunner en adultos con dolor de moderado a severo, frecuencia urinaria y urgencia miccional. Se presenta en cápsulas duras de 100 mg.

Ha mostrado que alivia el dolor y la urgencia miccional, así como mejora los síntomas generales de la enfermedad.

Se evaluó en dos ensayos clínicos para el alivio del dolor en pacientes con cistitis intersticial crónica (IC). Todos los pacientes cumplieron con la definición de IC basada en los resultados de cistoscopia, citología y biopsia. Un estudio ciego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó a 151 pacientes (145 mujeres, 5 hombres, 1 desconocido) con una edad media de 44 años (rango 18 a 81). Un número aproximadamente igual de pacientes recibió placebo o fármaco activo 100 mg tres veces al día durante 3 meses. La mejoría clínica en el dolor vesical se basó en la propia evaluación del paciente. En este estudio, 28/74 (38%) de los pacientes que recibieron fármaco activo y 13/74 (18%) de los pacientes que recibieron placebo, mostraron una mejoría del dolor de la vejiga superior al 50% ($p = 0,005$).

Un segundo ensayo clínico, el estudio de uso del médico, fue un análisis retrospectivo prospectivamente diseñado de 2499 pacientes que recibieron fármaco activo 300 mg al día sin cegamiento. De los 2499 pacientes, 2220 eran mujeres, 254 eran hombres y en 25 no se registró el dato. Los pacientes tenían una edad media de 47 años y el 23% tenían más de 60 años de edad. A los 3 meses, 1307 (52%) de los pacientes habían abandonado o no eran elegibles para el análisis, en general, 1192 (48%) recibieron fármaco activo durante 3 meses; 892 (36%) recibieron fármaco activo durante 6 meses; y 598 (24%) recibieron fármaco activo por un año.

Los pacientes tenían evaluaciones sin cegamiento cada 3 meses para la calificación del paciente de cambio general en el dolor en comparación con la línea de base y para la diferencia calculada en las puntuaciones de "dolor / incomodidad". Al inicio, las puntuaciones de dolor / incomodidad de los 2499 pacientes originales fueron severas o insoportables en el 60%, moderadas en el 33% y leves o nulas en el 7% de los pacientes. A los 3 meses, 722/2499 (29%) de los pacientes que iniciaron el estudio tuvieron puntuaciones de dolor que mejoraron en una o dos categorías. A los 6 meses, en los 892 pacientes que siguieron tomando fármaco activo, un grupo adicional de otros 116/2499 (5%) presentaron puntuaciones de dolor mejoradas. Después de 6 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que informaron de primer alivio del

dolor fue del 1,5% de los pacientes que entraron originalmente en el estudio.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron cefalea, mareo y alteraciones gastrointestinales tales como diarrea, náuseas, dolor abdominal y sangrado rectal. *Elmiron*® fue designado como medicamento huérfano el 15 de enero de 2015.

16. RITUXIMAB (*RIXATHON*®, *RIXIMYO*®)^{8,35,36,37,38}

Riximyo® y *Rixathon*® son dos nombres para un mismo principio activo, que ha utilizado una vía de autorización de comercialización por duplicado. El 21 de abril de 2017, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó un dictamen positivo recomendando la citada concesión de la autorización de comercialización de ambos. Se trata de medicamentos biológicos altamente similares al producto de referencia *MabThera*® (*rituximab*), autorizado en la Unión Europea el 2 de junio de 1998.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal cuyo mecanismo de acción es la unión de forma específica a una proteína transmembrana CD20 presente en los linfocitos B tumorales y en los linfocitos B normales. Dependiendo de la patología tiene un papel diferente, en Linfoma no-Hodgkin (LNH) se promueve la destrucción de las células B tumorales (control el crecimiento del tumor). En Artritis reumatoide (AR), Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica (GPA y PAM) se reducen las células B implicadas en su patogénesis.

Las indicaciones para las que se han aprobado (que son similares excepto en su indicación en leucemia linfática crónica) son: LNH: En combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente. Además está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. En monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia. También, en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas. AR: En combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave si han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral. Ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato. GPA y PAM: En combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y con poliangeítis microscópica (PAM), activa y grave. LLC: *Rixathon*® (y no *Riximyo*®),

está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Rixathon® o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Rixathon® y quimioterapia.

La eficacia, seguridad, tolerabilidad, además de aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, se han estudiado fundamentalmente en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, en el que se comparó el nuevo Rituximab [más ciclofosfamida, vincristina, prednisona (CVP)] vs control MabThera® más esquema de tratamiento CVP. Se llevó a cabo en 629 pacientes (159 centros; 26 países), sin tratamiento previo y con diagnóstico de linfoma folicular avanzado, completando 3 fases. Los resultados confirmaron el objetivo principal que era comprobar la bioequivalencia. Concluyendo que son comparables en calidad, seguridad y eficacia a MabThera®.

Las reacciones adversas se asume que serían las mismas presentadas durante el desarrollo clínico del medicamento de referencia. Entre las más frecuentes en el tratamiento de todas las patologías se encuentran las infecciones (bacterianas y virales), neutropenia, leucopenia, neutropenia febril y trombocitopenia.

17. SARILUMAB (KEVZARA®)^{8,40,41,42}

Sarilumab es un inhibidor de la interleucina. Es un anticuerpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se une específicamente a los receptores IL-6 (IL-6R α) e inhibe la señalización mediada por IL-6. Se ha aprobado su autorización, en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente o que son intolerantes a uno o más medicamentos modificadores de la enfermedad (FAME). Se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el uso de MTX es inadecuado.

La eficacia y su seguridad se estudió a través de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se administró sarilumab en pacientes con AR activa, con tratamiento previo y activo con MTX (y que eran respondedores inadecuados). La aleatorización de los brazos de tratamiento fue (1:1:1) para recibir sarilumab (dosis de 150 mg o 200 mg) o placebo cada 2 semanas junto con MTX semanal durante 52 semanas. Las variables de eficacia, resultaron del estudio de 3 co-variables, la proporción de pacientes que alcanzaron las respuestas de mejora del 20% (ACR20) en la semana 24, el cambio desde la puntuación basal hasta la obtenida en la semana 16 en el índice de discapacidad (HAQ DI) y el cambio en la puntuación modificada Sharp /van der Heijde (SHS) de daño radiográfico desde la línea base hasta la semana 52. Para las 3 co-variables primarias, los brazos de tratamiento con sarilumab 150 mg y 200 mg demostraron

mejoras estadísticamente significativas en comparación con el grupo placebo ($p < 0,0001$).

El evento adverso más comúnmente observado durante el desarrollo clínico fue la infección. También se observaron elevaciones en los niveles de alanina aminotransferasa > 3 veces el límite superior de la normalidad (en 24 pacientes, esto llevó a la interrupción del tratamiento), niveles elevados de colesterol total, y alteraciones en recuentos de neutrófilos.

El 21 de abril de 2017, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó un dictamen favorable para la concesión de una autorización.

18. TRIENTINA TETRACLORHIDRATO (CUPRIOR®)^{8,43}

La enfermedad de Wilson es una enfermedad genética rara, de almacenamiento, causada por un defecto en un gen transportador de cobre, que conduce a la acumulación de cobre en el hígado, el cerebro, los ojos y los nervios periféricos. Se ha aprobado la indicación de Cuprior® para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 5 años, intolerantes al tratamiento con penicilamina-D.

El principio activo es un quelante del cobre, que mediante la formación de un complejo estable lo elimina por excreción urinaria. La trientina tetraclorhidrato puede inhibir también la absorción de cobre desde el tracto intestinal.

Cuprior® es un medicamento híbrido de la trientina diclorhidrato 300 mg cápsulas (equivalente a 200 mg de trientina base) y que está autorizada en la Unión Europea desde el 8 de agosto de 1985. Cuprior® actúa de la misma manera que el medicamento de referencia, sin embargo la sal de tetraclorhidrato contenida en Cuprior® no necesita almacenamiento en frigorífico.

Una solicitud de autorización de comercialización híbrida es aquella que se basa en parte en los resultados de estudios preclínicos y clínicos del producto de referencia y en parte en datos nuevos. La reacción adversa observada con más frecuencia fue la náusea. Se han descrito algunos casos de anemia ferropénica grave y colitis grave durante el tratamiento.

Cuprior® fue designado como medicamento huérfano el 19 de marzo de 2015.

19. VACUNA MENINGOCÓCICA DEL GRUPO B (ADNR, ADSORBIDA) (TRUMENBA®)^{13,44}

Se ha aprobado su indicación en la inmunización activa de sujetos de 10 años y mayores para la prevención de la enfermedad invasiva meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B.

Contiene dos proteínas recombinantes, variantes de lipoproteínas de fusión (fHbp) de la sub-familia A o B que se encuentra en la superficie de *Neisseria meningitidis* del grupo B. La inmunización con este fármaco estimula la producción de anticuerpos antibacterianos que reconocen el fHbp expresada por el meningococo.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de 10 años y mayores, ha mostrado que aumenta la respuesta inmune frente a diferentes cepas del serogrupo B que expresan variantes de fHbp en su superficie y pertenecen a las cepas causantes de la enfermedad invasiva.

La inmunogenicidad se evaluó siguiendo el esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses) en individuos de 10 a 25 años de edad en los Estados Unidos, Canadá y Europa (Estudios 1 y 2) y posteriormente el esquema de dos dosis: 0 y 6 meses y tres dosis (0, 1-2 y 6 meses) en individuos de 11 a 18 años de edad en Europa (Estudio 3). Se midieron los anticuerpos bactericidas en suero con ensayos de hSBA que utilizaron cada una de las cuatro cepas meningocócicas del serogrupo B. Estas cuatro cepas de ensayo primarias expresan variantes de fHBP que representan las dos subfamilias (A y B) y, en conjunto, son representativas de cepas de meningococo de serogrupo B que causan enfermedad invasiva en los Estados Unidos y Europa. Los estudios evaluaron las proporciones de sujetos con un aumento de 4 veces o más en el título de hSBA para cada una de las cuatro cepas primarias. Los estudios también evaluaron la respuesta combinada a las cuatro cepas primarias combinadas (proporción de sujetos que alcanzaron un título de hSBA mayor o igual a 1:8 (tres cepas) o 1:16 (una cepa). Para evaluar la eficacia de tres dosis del fármaco frente a diversas cepas meningocócicas de serogrupo B, se evaluó la proporción de sujetos que alcanzaron un título definido de hSBA después de la dosis 3 frente a un grupo de 10 cepas adicionales, cada una de las cuales expresaba una variante diferente de fHBP.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento e hinchazón), cefalea, fatiga, sensación distérmica, diarrea, dolor muscular y en las articulaciones y náuseas.

Existe otra vacuna meningocócica del grupo B (Bexsero[®]) autorizada, cuya indicación es diferente a Trumenba[®], ya que está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios mayo 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/mayo/docs/boletin-mensual-MUH_mayo-2017.pdf
2. Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, and Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 agonist for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):963-73.
3. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919-1929.
4. Arznei-news. Disponible en: <https://arznei-news.de/broadalumab/>
5. Medscape. <http://www.medscape.com/viewarticle/880282>
6. Confederación Farmacéutica Argentina. Ensayan el primer tratamiento para la falta de emociones en las personas con esquizofrenia. Disponible en: <http://www.cofa.org.ar/?p=13335>
7. NICE. Cenegegin for treating neurotrophic keratitis [ID946]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10131/documents>.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios abril 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/abril/docs/boletin-mensual-MUH_abril-2017.pdf
9. European Medicine Agency. Product information. BRINEURA[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004065/human_med_002111.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
10. Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016 Jun;13 Suppl 1:682-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27491216>
11. European Medicine Agency. Public assessment report. BRINEURA[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004065/WC500229800.pdf
12. EMA. New advanced therapy to repair cartilage defects in the knee. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002749.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios marzo 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/marzo/docs/boletin-mensual-MUH_marzo-2017.pdf
14. EMA. Dinutuximab beta Apeiron. EPAR summary for the public http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003918/WC500227727.pdf
15. EPAR summary for the public of Erelzi[®]. European Medicine Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004192/WC500230145.pdf
16. European Medicine Agency. EPAR of Erelzi[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004192/WC500230144.pdf
17. EMA. Initial authorisation of Erelzi[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004192/WC500226158.pdf
18. Griffiths CE, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomised, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Apr;176(4):928-938. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EGALITY+etanercept>
19. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Boschi S, Borghesi M, Zanoni L, Pettinato C, Martorana G, Fanti S. 18F-Fluciclovine PET/CT for the Detection of Prostate Cancer Relapse: A Comparison to 11C-Choline PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015 Aug;40(8):e386-91.
20. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, Schiavina R, Brunocilla E, Lodi F, Malizia C, Ferrari M, Rigatti P, Fonti C, Martorana G, Fanti S. (18)F-FACBC (anti-1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Aug;43(9):1601-10.
21. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) for Skilarence[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002157/WC500226211.pdf
22. Lijnen R, Otters E, Balak D, Thio B. Long-term safety and effectiveness of high-dose dimethyl fumarate in the treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective single-blinded follow-up study. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(1):31-6.
23. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment Report for Skilarence[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002157/WC500231109.pdf

24. EMA Besponsa. Summary of opinion1 (initial authorisation). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004119/WC500226203.pdf
25. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP).Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2017/05/WC500228270.pdf
26. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):740-53.
27. Hemophilia News Today. Disponible en: <https://hemophilianewstoday.com/refixia-n9-gp/>
28. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) for Spinraza®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004312/WC500226191.pdf
29. EMA. EPAR for Spinraza®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf
30. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs.* 2017 Mar;77(4):473-479.
31. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from nusinersen clinical study. *Muscle Nerve.* 2017 May 26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28556387>
32. First New Medicine for the Treatment of Hyperkalemia in More than 50 Years. Disponible en: <http://www.relypsa.com/our-medicine/veltassa/>
33. Relypsa, Inc. Veltassa label. Disponible en: <https://www.veltassa.com/pi.pdf>
34. U S Food and Drug Administration. Elmiron® Label. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020193s009lbl.pdf
35. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) for Riximyo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004729/WC500226218.pdf
36. EMA. CHMP summary of positive opinion for Rixathon®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003903/WC500226219.pdf
37. Visser J, et al. Physicochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituximab. *Bio-Drugs.* 2013; 27: 495-507.
38. Da Silva A, et al. Target-directed development and preclinical characterization of the proposed biosimilar rituximab GP2013. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55: 1609-1617.
39. Wojciech J, Moreira I, Kanaka S., Munhoz E.,Echeveste MA., Pratyush G. et al. A Phase III Efficacy and Safety Study of the Proposed Rituximab Biosimilar GP2013 Versus Rituximab in Patients with Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *American Society Hematology.* 58th anual meeting and exposition. San Diego, CA. Disponible en : <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper89113.html>
40. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion-Initiala authorisation for Kevzara®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004254/WC500226186.pdf
41. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell Bakalarska M, Martincova R, Fiore S et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jun;67(6):1424-37.
42. EMA. EPAR for Kevzara®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004254/WC500230070.pdf
43. EMA. CHMP summary of positive opinion for Cuprior®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004005/WC500226178.pdf
44. U S Food and Drug Administration. Trumenba® Label. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approved-products/ucm421139.pdf>