

Evaluación positiva de medicamentos: 3.º trimestre 2012

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

Sanid. mil. 2012; 68 (4): 234-237; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el 3º 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.

Positive assessment of drugs: 3th trimester 2012

SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products made public in the third quarter 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.

1. AFLIBERCEPT (EYLEA®)^{1,2}

Aflibercept es un agente antineovascularización, el cual actúa uniéndose e inhibiendo al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano.

Ha sido aprobado³ para el tratamiento de la Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (húmeda), en pacientes adultos. Su prescripción y administración deben realizarse por médicos con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

Esta indicación fue aprobada por la FDA en 2011⁴ y su ficha técnica ha sido revisada el pasado mes de septiembre introduciendo una segunda indicación⁵, Oclusión de vena retiniana central seguida de edema macular.

La seguridad y eficacia de aflibercept se evaluó con 2.412 pacientes adultos (1.817 pacientes con aflibercept) en dos ensayos View1 y View2. Estos pacientes fueron randomizados con 4 regímenes posológicos 3 de ellos con aflibercept y uno con ranibizumab, siendo el criterio de valoración primario la agudeza visual.

Los estudios demostraron que el aflibercept fue tan eficaz como el ranibizumab en mantener o mejorar la agudeza visual.

Los eventos adversos observados con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron hemorragia conjuntival y dolor ocular. Otros efectos son moscas volantes, cataratas y aumento de la presión ocular.

Está contraindicado en pacientes con infección o inflamación activa.

Laboratorio: Bayer Pharma.

2. ALIPOGENE TIPARVOVEC (GLYBERA®)^{6,7}

Glybera es el primer medicamento de terapia génica evaluado positivamente en Europa para su posterior comercialización. Su principio activo es alipogene tiparvec, un agente modificador de lípidos. Este medicamento consiste en un vector viral adeno-asociado que transporta el gen para la expresión de la lipoproteinlipasa. El vector se administra por vía intramuscular, donde tiene lugar la expresión del gen de la lipoproteinlipasa. Glybera, ya fue designado medicamento huérfano el 8 de marzo de 2004.

La indicación aprobada⁸ es el tratamiento de pacientes adultos, diagnosticados de deficiencia de lipoproteinlipasa (LPL) familiar pero con niveles detectables de la misma, que sufran ataques de pancreatitis graves o múltiples a pesar de seguir una dieta baja en grasa. El diagnóstico de déficit de lipoproteinlipasa debe ser confirmado por análisis genético.

Debido a un gen defectuoso, se produce una deficiencia de LPL, por lo que estos pacientes no pueden descomponer las grasas y deben seguir una dieta estricta pobre en grasa.

La prescripción y la administración deben realizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de estos pacientes y en la administración de terapia génica, con plena información al paciente. El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado la autorización de Glybera bajo «circunstancias excepcionales» ya que debido a la rareza de la enfermedad no se espera que la compañía pueda aportar datos completos de eficacia y seguridad del producto en la indicación mencionada antes de ser autorizado.

La autorización bajo «circunstancias excepcionales» está sujeta a ciertas obligaciones posautorización cuyo objetivo es que la compañía proporcione datos adicionales de eficacia y seguridad que serán la base de la reevaluación del balance beneficio/riesgo del producto que se hará con periodicidad anual.

En ensayos clínicos ha mostrado tener capacidad de permitir la expresión de la lipoproteinlipasa en pacientes deficitarios que sufren ataques de pancreatitis graves o múltiples. El tratamiento debe seguirse junto a una dieta adecuada.

¹ Cte. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

² Teol. Médico. Servicio de Farmacología Clínica.

³ Cte. 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. mcabmar@oc.mde.es

Recibido: 15 de octubre de 2012

Aceptado: 24 de octubre de 2012

La incidencia de eventos adversos más frecuentes durante el desarrollo clínico fue dolor en las extremidades, que se produjo en un tercio de los pacientes.

La excepcionalidad de esta aprobación se recoge en el portal Food and Drug Administration (FDA) Lawyers BLog e indican que quizás la FDA esta tomando una actitud de espera para ver si estas terapias están a la altura de sus estándares de seguridad y eficacia una vez estén en el mercado europeo. <http://www.fdalawyersblog.com/2012/07/europe-reviews-gene-therapy-fa.html?print=yes>

Laboratorio: UniQure.

3. BRENTUXIMAB VEDOTIN (*ADCETRIS*)^{6,7}

El principio activo es brentuximab vedotin, un anticuerpo monoclonal conjugado que transporta un antineoplásico que produce la muerte celular por apoptosis selectivamente en células tumorales que expresan CD30+.

La indicación aprobada⁹ es el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin CD30+ recurrente o refractario, que hayan recibido previamente, trasplante autólogo de células madre o hayan recibido al menos dos tratamientos cuando el trasplante autólogo de células madre o la quimioterapia con varios medicamentos. Además, ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: neuropatía periférica, fatiga, náuseas, diarrea, neutropenia, vómitos, fiebre e infecciones del tracto respiratorio superior.

En ensayos clínicos¹⁰ brentuximab vedotin ha mostrado actividad antitumoral en la población de estudio con Linfoma de Hodgkin CD30+ y en los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico, así como en los pacientes con linfoma de Hodgkin refractario o recurrente que no son elegibles para quimioterapia con varios medicamentos o para trasplante autólogo de células madre. Asimismo, ha mostrado controlar la enfermedad, con desaparición de síntomas B, y permite el uso de otras opciones de tratamientos con finalidad curativa.

Laboratorio: Takeda.

4. CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLÍTICAS ENRIQUECIDAS EN BROMELAÍNA (*NEXOBRID*)^{1,2}

El principio activo es un concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, provenientes del tallo de la planta de la piña. La mezcla de enzimas disuelve la escara producida por quemadura. Este principio activo ya fue designado como medicamento huérfano el 30 de julio de 2002.

La indicación autorizada¹¹ es la eliminación de escaras producidas por quemaduras térmicas profundas de espesor total o parcial, en pacientes adultos. Se recomienda su administración por profesionales sanitarios con experiencia en unidades de quemados.

En EEUU se encuentra en fase III de ensayos clínicos. MediWound ha solicitado a la FDA realizar un ensayo clínico en fase III para desbridamiento de heridas por quemaduras, cuyo

objetivo es evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento en comparación con pacientes hospitalizados tratados con los cuidados estándares de las quemaduras térmicas. http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=5823

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron dolor local y pirexia/hipertermia.

Laboratorio: Teva Pharma.

5. CRIZOTINIB (*XALKORI*)^{6,7}

Crizotinib es un inhibidor de la proteína quinasa cuya actividad antineoplásica reside en la inhibición selectiva del receptor ALK (kinasa del linfoma anaplásico) de la tirosin quinasa y sus variantes oncogénicas (es decir, fusiones y mutaciones selectivas de ALK). Crizotinib, también es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR, c-Met) RTK.

Ha sido aprobado¹² para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado previamente tratados, ALK positivo. Se recomienda su prescripción por médicos con experiencia en el tratamiento antineoplásico.

Es un antineoplásico oral¹³, siendo la dosis recomendada 250 mg 2 veces al día, con o sin comida. El tratamiento debe durar mientras el paciente obtenga beneficio. La dosificación debe ajustarse en función de la toxicidad tanto hematológica como no hematológica.

En cuantos a sus características farmacocinéticas, se absorbe por vía oral con pico de concentración a las 4-6 h. A la dosis habitual, alcanza el estado estacionario en 15 días. Puede administrarse con o sin comida, aunque las comidas muy grasas pueden reducir el AUC y la C_{max} en un 14%. Crizotinib se distribuye desde el compartimento central a los tejidos por lo que tiene un volumen de distribución alto. Presenta una alta unión a proteínas «*in vitro*» siendo esta, concentración-independiente. Los estudios «*in vivo*» sugieren que el sustrato de unión es la P-glicoproteína.

En cuanto a su metabolismo «*in vitro*» es ampliamente metabolizado por el citocromo CYP3A4/5 y ha resultado ser «*in vivo*» un inhibidor tiempo-dependiente del citocromo CYP3A., lo que va definir sus numerosas interacciones.

En ensayos clínicos crizotinib ha mostrado actividad en cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK-positivo con una tasa de respuesta objetiva del 60% (IC 95%: 51%-69%) y una mediana de supervivencia libre de progresión de 9,2 meses (IC 95%: 7,3 meses-12,7 meses).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: alteraciones visuales, náuseas, diarrea, vómitos, edemas, estreñimiento y fatiga.

Las reacciones adversas potencialmente graves son: hepatotoxicidad, neumonitis y prolongación del intervalo QT.

Laboratorio: Pfizer.

6. DECITABINA (*DACOGEN*)^{6,7}

El principio activo es decitabina, un análogo de pirimidina (análogo del nucleósido de citosina) que inhibe la ADN metiltransferasa.

La indicación aprobada¹⁴ es el tratamiento de pacientes adultos a partir de 65 años con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico o leucemia mieloide aguda secundaria, de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no son candidatos al tratamiento quimioterápico estándar de inducción.

En el ciclo inicial¹⁵, se recomienda una dosis de 15 mg/m² en infusión intravenosa continua de 3 horas cada 8 horas durante tres días. Puede administrarse premedicación antiemética estándar. Este ciclo se repite cada 6 semanas, recomendándose un mínimo de 4 ciclos. El tratamiento debe continuarse mientras exista beneficios para el paciente. La dosificación debe ajustarse en función de la toxicidad tanto hematológica como no hematológica.

No se dispone de información sobre su farmacocinética a dosis estándar. Los pacientes con tumores sólidos que fueron infundidos durante 72 horas entre 20-30 mg/m²/día, se determinó una eliminación bifásica. El aclaramiento total fue 124±19 L/h/m² y una semivida en la fase final de la eliminación de 0,51±h. Prácticamente, no se une a proteínas (<1%).

La principal toxicidad de la decitabina es la mielosupresión que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia, anemia y neutropenia febril. Otras reacciones adversas observadas durante el desarrollo clínico fueron: fiebre, neumonía, náuseas, diarrea, dolor de espalda y cabeza, insomnio, erupción cutánea, petequias y palidez.

Los ensayos clínicos realizados con decitabina han mostrado su capacidad para aumentar la supervivencia global, siendo la tasa de respuesta global en la ITT (intención de tratar) del 17% en el grupo tratado con decitabina y 0% en el grupo con tratamiento de soporte con una $p < 0,001$.

Laboratorio: Janssen Cilag.

7. INGENOL MEBUTATO (*PICATO*)^{1,2}

El principio activo es ingenol mebutato, un agente antibiótico y quimioterapéutico para uso dermatológico, que induce la muerte de las células de la lesión local y promueve una respuesta inflamatoria caracterizada por la infiltración de células inmunocompetentes.

Ha sido aprobada¹⁶ para el tratamiento tópico de la queratosis actínica, no-hiperqueratósica, no-hipertrófica en adultos.

En la ficha técnica aprobada por la FDA¹⁷ se indica que los ensayos clínicos en fase III, se realizaron en diferentes partes del cuerpo, uno, en una población de 545 pacientes con queratosis actínica en cara y cuero cabelludo y otro en una población de Los pacientes del área de cara y cuero cabelludo fueron tratados a una concentración de 0,015% una vez al día durante tres días y un placebo de gel vehículo, mientras que los 457 pacientes en tronco y extremidades fueron tratados con ingenol mebutato a una concentración de 0,05% una vez al día durante dos días consecutivos y el gel vehículo. A ambos grupos, se les hizo un seguimiento post-tratamiento de 8 semanas, valorándose la eficacia en el día 57. El criterio de valoración primario fue no tener lesiones de queratosis actínicas clínicamente aparentes en el área de tratamiento.

Los resultados demostraron que el ingenol mebutato era seguro y efectivo frente al gel vehículo, 42% vs 3,7% $p < 0,001$ en el

conjunto de cara, cuero cabelludo y 34% vs 4,7%, $p < 0,001$ en el conjunto tronco, extremidades.

Los pacientes experimentaron reacciones locales en la piel generalmente de intensidad leve a moderada que se resolvió rápidamente, dentro de las dos semanas para las áreas de cara y cuero cabelludo, y el plazo de 4 semanas para las áreas de tronco y extremidades.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron reacciones locales dermatológicas como: eritema, descamación, costras, hinchazón, formación de vesículas/pústulas, y erosión/ulceración en el sitio de aplicación.

Laboratorio: Leo Pharma.

8. LINACLOTIDA (*CONSTELLA*)^{1,2}

La linaclotida es un agonista del receptor Guanilato Ciclasa-C con actividades analgésica visceral y secretora. Se une al receptor Guanilato Ciclasa-C en la superficie luminal del epitelio intestinal reduciendo el dolor abdominal y la velocidad del tránsito intestinal.

La indicación aprobada¹⁸ es el tratamiento sintomático del síndrome de colon irritable (IBS-C) de moderado a grave que cursa con estreñimiento en adultos.

La FDA aprobó la linaclotida en agosto de 2012 con el nombre de Linzess® del laboratorio Ironwood Pharmaceuticals Inc. con una segunda indicación¹⁹ adicional, estreñimiento idiopático crónico (CIC).

En estudios no clínicos realizados en ratones jóvenes menores (1-3 semanas de vida), se observó el resultado de muerte tras la administración de 1 o 2 dosis diarias linaclotida. Esta edad en ratones equivale en humanos a 2 años de vida. En ensayos realizados en ratones jóvenes mayores (equivale en humanos a una edad de 12-17 años) no se produjeron ninguna muerte. Al no existir estudios de seguridad y eficacia en población pediátrica, la FDA obliga a poner en el cartón del medicamento, contraindicado en pacientes menores de 2 años y además se indica que debe evitarse su uso en pacientes entre 6-12 años.

En ensayos clínicos realizados²⁰, la linaclotida ha mostrado tener capacidad de reducir el dolor y mejorar el estreñimiento, así como la consistencia de la heces. Los efectos de la linaclotida en cuanto al estreñimiento aparecen dentro de las primeras 24 h y se mantuvieron durante 16 semanas. También mejora significativamente la satisfacción con el tratamiento, la severidad del estreñimiento y una mejora de la calidad de vida del paciente. La mejora de la función intestinal es principalmente debido a un aumento de los fluidos luminas junto a una aceleración del tránsito intestinal.

Durante el desarrollo clínico, la reacción adversa observada con más frecuencia fue la diarrea, tanto en la población con el síndrome de colon irritable como en el estreñimiento idiopático crónico.

La incidencia de diarrea severa fue del 2% en los pacientes tratados con linaclotida, siendo muy similar la incidencia en ambas indicaciones. La mayoría de los casos de diarrea debutaron a las dos semanas del comienzo del tratamiento

Laboratorio: Almirall, S.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitario. Septiembre de 2012. Consultado 10/10/2012. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/septiembre/home.htm>
2. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 17-20 September 2012. Consultado 10/10/2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001607.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
3. Committee for medical products for human use (CHMP). Eylea. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/002392/WC500132884.pdf
4. Food and Drug Administration . Aprovechell labell Eylea. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125387l1.pdf
5. Food and Drug Administration. Aprovechell labell Eylea. Última revisión septiembre 2012. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125387s004l1.pdf
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios. Julio de 2012. Consultado 10/10/2012. Disponible en URL <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/julio/home.htm>
7. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 16-19 July 2012. (consultado 10/10/2012). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001568.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
8. Committee for medical products for human use (CHMP). Glybera. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/002145/WC500130151.pdf
9. Committee for medical products for human use (CHMP). Adcetris. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/002455/WC500130143.pdf
10. Stephanie S Minich et al. Brentuximab Vedotin: A New Age in the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma. Ann Pharmacother March 2012 46:377-383
11. Committee for medical products for human use (CHMP). Nexobrid. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/002246/WC500132880.pdf
12. Committee for medical products for human use (CHMP). Xalkori. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/002489/WC500130138.pdf
13. Food and Drug Administration . Aprovechell labell Xalkori. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202570s003l1.pdf
14. Committee for medical products for human use (CHMP). Dacogen. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/002221/WC500130136.pdf
15. Food and Drug Administration . Aprovechell labell Dacogen. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021790l1.pdf
16. Committee for medical products for human use (CHMP). Picato. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/002275/WC500132881.pdf
17. Food and Drug Administration. Aprovechell Labell Picato. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory#labelinfo>
18. Committee for medical products for human use (CHMP). Constella. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/002490/WC500132840.pdf
19. FDA Aprovechell labell Constella disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202811s000l1.pdf
20. Anthony J. Lembo. M.D., Harvey A. Schneier. M.D. et al. Two Randomized Trials of Linaclotide for Chronic Constipation. N England J Med 2011; 365: 527-536.