

Evaluación positiva de medicamentos: junio/julio 2016

López Honduvilla FJ.^{1a}, Sánchez Jimenez FJ.^{1a}, Aparicio Hernández R.^{2b}, García Luque A.^{3b}

Sanidad mil. 2016; 72 (4): 275-278, 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 hecho públicos en Junio y Julio de 2016, 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: Bromuro de glicopirronio, Sialanar[®], Cabozantinib, Cabometyx[®], Células T alogénicas modificadas genéticamente, Zalmoxis[®], Eluxadolina, Truberzi[®], Irinotecan, Onyvde[®], Lenvatinib, Kisplyx[®], Reslizumab, Cinqaro[®].

Positive assessment of drugs: june/july 2016

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in, June and July 2016, considered of interest to the healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEY WORDS: Bromuro de glicopirronio, Sialanar[®], Cabozantinib, Cabometyx[®], Células T alogénicas modificadas genéticamente, Zalmoxis[®], Eluxadolina, Truberzi[®], Irinotecan, Onyvde[®], Lenvatinib, Kisplyx[®], Reslizumab, Cinqaro[®].

1. BROMURO DE GLICOPIRRONIO (SIALANAR)^{®1,2}

La indicación aprobada es el tratamiento sintomático de la sialorrea grave (salivación patológica crónica) en niños y adolescentes mayores de 3 años con trastornos neurológicos crónicos. Estará disponible en solución oral.

El principio activo es bromuro de glicopirronio que es un amonio cuaternario antimuscarínico con efectos periféricos similares a los producidos por atropina. Estos efectos periféricos inducen una disminución de la producción de secreciones de las glándulas salivares.

El beneficio observado es su capacidad para reducir la secreciones salivares demostrada a través de una escala validada (mTDS, *Modified Teacher's Drooling Scale*), así como de la evaluación global de los investigadores y de los cuidadores.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el desarrollo clínico fueron efectos anticolinérgicos relacionados con el sistema gastrointestinal, tales como; boca seca, estreñimiento, diarrea y vómitos, todos ellos ocurrieron con una frecuencia $\geq 15\%$ en estudios comparados con placebo. Otros efectos anticolinérgicos que ocurrieron con una frecuencia = 15% fueron retención urinaria, sofocos y congestión nasal.

El tratamiento debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes pediátricos con enferme-

dades neurológicas. Debido a los limitados datos de seguridad a largo plazo, la duración del tratamiento se debería mantener lo más corta posible y bajo estrecha monitorización.

2. CABOZANTINIB (CABOMETYX)^{®1,4,5}

La indicación aprobada es el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (RCC) en adultos, que han sido tratados previamente con fármacos anti-factor de crecimiento del endotelio vascular.

Estará disponible en comprimidos recubiertos con película en dosis de 20 mg, 40 mg y 60 mg. La dosis recomendada es de 60 mg por vía oral diariamente.

El principio activo es cabozantinib, un inhibidor de la proteína quinasa que inhibe los receptores de tirosina-quinasa implicados en el crecimiento del tumor y la angiogénesis, la alteración patológica del hueso, la resistencia al medicamento y a la progresión del cáncer.

En los ensayos clínicos mostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) comparado con everolimus. El ensayo se basó en un estudio aleatorio en el que los pacientes con carcinoma de células renales avanzado que habían recibido tratamiento antiangiogénico previo recibieron oralmente 60 mg de cabozantinib por vía oral una vez al día (N = 330) o everolimus 10 mg por vía oral una vez al día (N = 328). El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión entre los primeros 375 sujetos asignados al azar. La mediana de la supervivencia libre de progresión en este grupo fue de 7,4 y 3,8 meses en los brazos de cabozantinib y everolimus, respectivamente [HR 0,58 (IC del 95%: 0,45; 0,74); P <0,0001]. La mediana de supervivencia global en la población con intención de tratar fue de 21,4 y 16,5 meses en los brazos de cabozantinib y everolimus, respectivamente [HR

¹ Teol. Farmacéutico.

² MIR.

³ Cte. Médico.

^a Servicio de Farmacia Hospitalaria.

^b Servicio de Farmacología Clínica.

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

Dirección para correspondencia: López Honduvilla Servicio de Farmacia. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército 1. 28047 Madrid. Email: florphon@mde.es

Recibido: 7 de noviembre de 2016

Aceptado: 8 de noviembre de 2016

0,66 (IC del 95%: 0,53; 0,83); P = 0,0003]. La tasa de respuesta confirmada fue del 17% (IC del 95%: 13, 22) en el brazo de cabozantinib y del 3% (IC del 95%: 2, 6) en el brazo everolimus.

La seguridad se evaluó en 331 pacientes tratados con cabozantinib. Las reacciones adversas más comunes (\geq al 25%) incluyeron diarrea, fatiga, náuseas, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hipertensión, vómitos, disminución de peso y estreñimiento. El 60% de los pacientes tratados con cabozantinib tuvieron al menos una reducción de dosis durante el estudio. Se reportaron eventos adversos graves en el 40% de los pacientes. Los eventos adversos graves más comunes (\geq al 2%) fueron dolor abdominal, derrame pleural, diarrea y náuseas.

3. CÉLULAS T ALOGÉNICAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE MEDIANTE UN VECTOR RETROVIRAL CODIFICADO PARA UNA FORMA TRUNCADA DEL RECEPTOR DE BAJA AFINIDAD DEL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO HUMANO Y DEL VIRUS DEL HERPES SIMPLE I PARA TIMIDINA QUINASA (ZALMOXIS)^{®3,6}

Indicado como tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidéntico de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo.

El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización, al satisfacer una necesidad médica no cubierta, en la medida en que, el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales. El Zalmoxis es un medicamento de terapia avanzada, la opinión positiva del CHMP se ha basado en la evaluación del Comité de terapias avanzadas.

El principio activo son, células T alogénicas modificadas genéticamente mediante un vector retroviral codificado para una forma truncada del receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso humano y del virus del herpes simple I para timidina quinasa.

Zalmoxis se administra por perfusión intravenosa entre los días 21 al 49 después del trasplante, solo si el trasplante todavía no ha restaurado el sistema inmunitario del paciente y si el paciente no ha desarrollado la enfermedad de injerto contra huésped.

Estas células T modificadas son administradas a pacientes trasplantados para ayudar al organismo a combatir infecciones, aumentando así el éxito del trasplante y prolongar los efectos a largo plazo de la terapia contra el cáncer. Sin embargo las células T pueden causar también la enfermedad de injerto contra el huésped. Un gen suicida en las células T modificadas las hace más susceptibles a ganciclovir o a valganciclovir. Si los pacientes desarrollan la enfermedad de injerto contra el huésped, se les administraría ganciclovir/valganciclovir con la finalidad de eliminar las células T modificadas que contienen el gen suicida y con ello prevenir el desarrollo de la enfermedad.

El principal beneficio de Zalmoxis es el aumento de la supervivencia global: datos en 45 pacientes tratados con Zalmoxis

mostraron un índice de supervivencia del 49% después de un año de tratamiento, comparado con resultados procedentes de bases de datos de 140 pacientes los cuales fueron sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas haploidéntico donde el índice de supervivencia fue del 37%.

La reacción adversa más frecuente observada en el desarrollo clínico (que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) fue la enfermedad de injerto contra huésped aguda (que se desarrolla aproximadamente en los 100 días posteriores al trasplante).

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el trasplante de células madre hematopoyéticas en neoplasias hematológicas.

Zalmoxis fue designado como medicamento huérfano el 17 de septiembre de 2003.

4. ELUXADOLINA (TRUBERZI)^{®1,7,8}

Indicado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea en adultos (SII-D).

El principio activo es eluxadolina, una combinación de un agonista de receptores opioides mu (μ OR) y de antagonistas de los receptores opioides delta (δ OR). También es agonista de receptores opioides kappa (κ OR), que normaliza la función gastrointestinal el tránsito intestinal y defecación. Se ha observado que revierte las respuestas hiperalgésicas en modelos animales de dolor visceral inducido por colitis aguda.

Se presenta en forma de comprimidos que contienen 75 mg y 100 mg de eluxadolina. La dosis recomendada es de 100 mg con alimentos, por la mañana y por la noche. En pacientes que experimenten efectos adversos molestos, la dosis puede reducirse a 75 mg por la mañana y por la noche.

En los ensayos clínicos en pacientes con síndrome de colon irritable con diarrea, se ha observado un aumento en el número de días sin diarrea y mejoría del dolor. La tasa de pacientes sin diarrea y la reducción del dolor durante por lo menos 50% de los días en un período de 26 semanas fue de aproximadamente 11,5 puntos porcentuales superior con Truberzi 100 mg que con placebo, mientras que la diferencia fue de unos 7 puntos porcentuales con Truberzi 75 mg.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el desarrollo clínico fueron estreñimiento (7% y 8% de los pacientes que recibieron 75 mg y 100 mg, respectivamente), náuseas (8% y 7% de los pacientes que recibieron 75 mg y 100 mg, respectivamente) y dolor o distensión abdominal (7% y 7% de los pacientes que recibieron 75 mg y 100 mg, respectivamente). Las reacciones adversas graves fueron pancreatitis (0,2% y 0,3% de los pacientes que recibieron 75 mg y 100 mg, respectivamente) y el espasmo del esfínter de Oddi (0,2% de los pacientes que recibieron 75 mg y 0,8% de los pacientes que recibieron 100 mg).

5. IRINOTECAN (ONYVYDE)^{®1,9}

Indicado para el tratamiento de adenocarcinoma metastásico de páncreas en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV) en pacientes adultos que han progresado tras

el tratamiento con gemcitabina. ONIVYDE no está aprobado para su uso como medicamento único y sin 5-FU / LV.

Onivyde se administra por infusión intravenosa durante 90 minutos cada 2 semanas, antes de la leucovorina y fluoruracilo.

Onivyde estará disponible como concentrado para solución para infusión (5,0 mg/ml). El principio activo de Onivyde es irinotecán en una formulación liposomal pegilada. Su metabolito activo, actúa inhibiendo la topoisomerasa, que se une de forma reversible al complejo de ADN de la topoisomerasa I e induce lesiones de ADN de una sola hebra bloqueando la horquilla de replicación del ADN y promueve la muerte celular.

La eficacia de ONIVYDE + 5-FU / LV se demostró en un ensayo clínico, con 417 pacientes que se dividieron en 3 grupos que recibieron ONIVYDE + 5-FU/LV, 5-FU /LV solo, o ONIVYDE solo. En este ensayo, ONIVYDE + 5-FU / LV demostró una mejora en la mediana de supervivencia global (OS). Una mejora en la mediana de SG significa pacientes que reciben ONIVYDE + 5-FU/LV tenían una mayor probabilidad de vivir más tiempo en comparación con el grupo de LV 5-FU solo (6,1 meses [4.8 a 8.5] mediana de SG vs 4,2 meses [3.3 a 5.3]).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el desarrollo clínico fueron diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, neutropenia, astenia, anemia, estomatitis y pirexia.

Onivyde fue designado medicamento huérfano el 9 de diciembre de 2011.

6. LENVATINIB (KISPLYX)^{®1,10}

Kisplyx[®] está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (CCR), tras tratamiento previo de terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

El principio activo es lenvatinib, que es un inhibidor de la tirosina quinasa que inhibe selectivamente los receptores del factor endotelial de crecimiento vascular. Además, inhibe otros receptores proangiogénicos y otros receptores relacionados con las vías oncogénicas del receptor tirosina quinasa.

Estará disponible en cápsulas duras en dosis de 4 mg y 10 mg.

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día. Las dosis diarias de lenvatinib y, si es necesario, everolimus deben ser modificadas según sea necesario según el plan de administración de dosis / toxicidad.

En ensayos clínicos ha mostrado que mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) en combinación con everolimus en pacientes con carcinoma renal aleatorizados en un estudio de Fase Ib/II (mediana 14.6 [IC 95% : 5.9-20.1] meses) comparado con tratamiento el everolimus solo (mediana 5,5 [IC 95% : 3,5-7,1] meses), HR 0,40 (IC 95% : 0,24, 0,68; p<0,001).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el desarrollo clínico fueron diarrea, disminución del apetito, vómitos, náuseas e hipertensión. La frecuencia de diarrea grave fue más elevada en el grupo de pacientes tratados con la combinación. El tratamiento de reacciones adversas puede requerir la in-

terrupción de la dosis, el ajuste o la suspensión de la terapia de combinación.

7. RESLIZUMAB (CINQAERO)^{®3,11,12}

Está indicado como tratamiento coadyuvante en pacientes adultos con asma eosinofílica grave insuficientemente controlada con el tratamiento con corticosteroides inhalados en dosis altas más otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

El principio activo es reslizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4, κ) contra la interleukina 5 (IL 5). Reslizumab se une específicamente a la IL-5 e interfiere con la unión de la IL-5 a su receptor de la superficie celular. La IL-5 es una citocina clave responsable de la diferenciación, la maduración, el reclutamiento y la activación de los eosinófilos humanos. Reslizumab se une a la IL-5 humana con una afinidad picomolar bloqueando su función biológica; en consecuencia, la supervivencia y la actividad de los eosinófilos disminuyen.

Está disponible como solución concentrada para perfusión, cada vial contiene 100 mg de reslizumab en 10 ml (10 mg/ml). La dosis recomendada, se calcula en base en el peso corporal, es de 3 mg/kg, administrada una vez cada cuatro semanas y está indicado como tratamiento de larga duración.

Reslizumab reduce la tasa de exacerbaciones y mejora la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes con asma eosinofílica grave (con un número de eosinófilos en sangre ≥ 400 células/μL) y con al menos una exacerbación del asma previa en el año anterior.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron el incremento de creatina fosfoquinasa en sangre, mialgias y reacciones anafilácticas. Se observó un aumento numérico en la aparición de neoplasias malignas en el grupo de tratamiento experimental vs el grupo de placebo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios julio 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/julio/boletin-julio.htm>
2. Agencia Europea del Medicamento. Informe EPAR para Sialanar[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003883/WC500213311.pdf
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios junio 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/junio/boletin-junio.htm>
4. Agencia Europea del Medicamento. Informe EPAR para Cabometyx[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004163/WC500210866.pdf
5. Food and Drug Administration. Label of Cabometyx[®]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208692s000lbl.pdf
6. Agencia Europea del Medicamento. Informe EPAR para Zalmoxis[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002801/WC500212516.pdf
7. Agencia Europea del Medicamento. Informe EPAR para Truberzi[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004098/WC500213371.pdf
8. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica de Truberzi[®]. Disponible

- en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004098/WC500213368.pdf
9. Agencia Europea del Medicamento. Informe EPAR para Onyvvyde®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004125/WC500215006.pdf
 10. Agencia Europea del Medicamento. Informe EPAR para Kisplyx®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004224/WC500210890.pdf
 11. Ficha técnica de Cinqaero®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf
 12. Agencia Europea del Medicamento. Informe EPAR para Cinqaero®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003912/WC500212253.pdf