

Evaluación positiva de medicamentos: marzo, abril y mayo 2019

Aparicio Hernández R.¹, García Luque A.², Sánchez López P.³, Prats Oliván P.⁴

Sanid. mil. 2019; 75 (3): 156-161, 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 publicados en marzo y abril de 2018, 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: Arginina/lisina, *Lysakare*[®]; Avatrombopag, *Doptelet*[®]; Buprenorfina, *Sixmo*[®]; Células autólogas CD34+ codificantes del gen β A-T87Q-globina, *Zynteglo*[®]; Cemiplimab, *Libtayo*[®]; Dihidrocloruro de trientina, *Cufence*[®]; Dolutegravir/Lamivudina, *Dovato*[®]; Hidroxicarbamida, *Xromi*[®]; Pegfilgrastim, *Grasustek*[®]; Ravulizumab, *Ultomiris*[®]; Talazoparib, *Talzenna*[®]; Toxina botulínica tipo A, *Nuceiva*[®]; Turoctocog alfa pegol *Esperoct*[®].

Positive assesment of drugs: March, April and May 2019

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 2018, 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: Arginina/lisina, *Lysakare*[®]; Avatrombopag, *Doptelet*[®]; Buprenorfina, *Sixmo*[®]; Células autólogas CD34+ codificantes del gen β A-T87Q-globina, *Zynteglo*[®]; Cemiplimab, *Libtayo*[®]; Dihidrocloruro de trientina, *Cufence*[®]; Dolutegravir/Lamivudina, *Dovato*[®]; Hidroxicarbamida, *Xromi*[®]; Pegfilgrastim, *Grasustek*[®]; Ravulizumab, *Ultomiris*[®]; Talazoparib, *Talzenna*[®]; Toxina botulínica tipo A, *Nuceiva*[®]; Turoctocog alfa pegol *Esperoct*[®].

1. ARGININA/LISINA (*LYSAKARE*[®])^{1,2}

Los principios activos de *Lysakare*[®] son los aminoácidos L-arginina clorhidrato y L-lisina clorhidrato, que disminuyen la reabsorción y retención del oxodotreótido de Lutecio (¹⁷⁷Lu) en los túbulos renales. La indicación aprobada es la reducción de la exposición renal a radiación durante la terapia radionucleídica de receptores peptídicos con ¹⁷⁷Lu. La eficacia clínica y seguridad de este medicamento se ha basado en estudios publicados en la literatura usando las soluciones de estos aminoácidos. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos e hiperpotasemia.

¹ Médico adjunto civil. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

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

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

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

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España.

Correo electrónico: rapaher@mde.es ; farmacologiaclinica-hcd@mde.es

Recibido: 2 de agosto de 2019

Aceptado: 5 de agosto de 2019

doi: 10.4321/S1887-85712019000300005

2. AVATROMBOPAG (*DOPTELET*[®])^{3,4,5,6}

El principio activo de *Doptelet*[®] es avatrombopag, un agonista del receptor de trombopoyetina que estimula la proliferación y diferenciación de megacariocitos de las células progenitoras de la médula ósea, dando lugar a un incremento en la producción de plaquetas. La indicación aprobada es el tratamiento de trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que van a ser sometidos a procedimientos invasivos. En los ensayos clínicos *Doptelet*[®] ha mostrado que reduce la necesidad de transfusiones de plaquetas previas y durante los 7 días siguientes a un procedimiento invasivo. Los ensayos clínicos pivotaes ADAPT-1 y ADAPT 2, son ensayos clínicos aleatorizados y controlados 2:1 a recibir avatrombopag o placebo. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (avatrombopag y placebo) difíciles de diferenciar con los propios de la enfermedad de base de los pacientes. El efecto adverso más frecuente fue la fatiga.

3. BUPRENORFINA (*SIXMO*[®])^{3,7}

El principio activo es buprenorfina, un agonista/antagonista opioide parcial. Se ha aprobado su indicación como tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides, en pacientes adultos clínicamente estables que no requieren más de 8 mg al día de buprenorfina sublingual, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad fue estudiada a través de 3 ensayos clínicos con una «n» total de 627 pacientes con dependencia de opioides, en los que se estudió como variable de eficacia la negatividad para opiáceos de los test de orina negativos. En el primero de ellos, realizado en 163 pacientes que no habían recibido buprenorfina antes, se administró Sixmo® [buprenorfina en implante (7,4 mg)] versus implantes de placebo durante 4 meses y se obtuvo como resultado test negativos en ese tiempo alrededor del 40% versus 28% respectivamente.

El segundo estudio incluyó 287 pacientes que no habían recibido buprenorfina antes, se comparó Sixmo® con implantes de placebo y con buprenorfina sublingual durante los 6 meses, resultando el porcentaje de pruebas de orina negativas para opiáceos del 31% para Sixmo®, 13% para placebo y 33% para buprenorfina sublingual.

En el tercer estudio se incluyeron 177 pacientes en tratamiento con buprenorfina sublingual a una dosis diaria de hasta 8 mg para el manejo de su dependencia de opioides. Se comparó Sixmo® con buprenorfina sublingual durante de 6 meses, obteniéndose para la variable de eficacia el 96% versus el 88%.

Los efectos adversos más frecuentes fueron los relacionados con el implante, cefalea, estreñimiento e insomnio.

4. CÉLULAS AUTÓLOGAS CD34+ CODIFICANTES DEL GEN BA-T87Q-GLOBINA (ZYNTEGLO®)⁸⁻¹¹

El principio activo de este medicamento es una población de células autólogas enriquecida en células CD34+ con células madre hematopoyéticas transducidas mediante un vector lentiviral que codifica el gen de la β A-T87Q-globina. Zynteglo® es por tanto un medicamento de terapia génica que añade copias funcionales de un gen modificado de β -globina en las células madre hematopoyéticas de los pacientes a través de la transducción de células autólogas CD34+ con el vector lentiviral BB305, dirigiéndose así a la causa genética subyacente de la enfermedad. Zynteglo® contiene, células madre extraídas de los pacientes que se han modificado genéticamente para que contengan un gen funcional de betaglobina. Zynteglo® se elabora de forma individual para cada paciente a partir de células madre extraídas de su sangre, y solo se debe administrar al paciente para quién se haya elaborado.

Zynteglo® está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años de edad y mayores con β -talasemia dependiente de transfusiones que no tienen genotipo β^0/β^0 , para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas es apropiado, pero no tienen un donante HLA compatible.

En los ensayos clínicos Zynteglo® ha mostrado que permite la expresión de la β A-T87Q-globina diseñada para corregir el desequilibrio de β/α -globina en eritrocitos de pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones y tiene el potencial de normalizar los niveles de hemoglobina, eliminando la dependencia de transfusiones crónicas de glóbulos rojos. Datos de eficacia pueden ser consultados en la ficha técnica del medicamento. Los efectos adversos más comunes fueron trombocitopenia, dolor abdominal, dolor torácico no cardíaco, dolor de extremidades, disnea y sofocos.

Puesto que Zynteglo® se produce utilizando un retrovirus, podría haber riesgo teórico de cáncer provocado por cambios

involuntarios en el material genético, aunque hasta ahora no se han observado casos de este tipo. Existe también un riesgo de hemorragia, ya que el medicamento puede provocar una reducción de las plaquetas. Las medidas para hacer un seguimiento de estos episodios son un registro de pacientes y un estudio a largo plazo para evaluar la respuesta a largo plazo.

Zynteglo® debe ser administrado en un centro de tratamiento cualificado por un médico con experiencia en trasplante de células madre hematopoyéticas y en el tratamiento de pacientes β -talasemia dependiente de transfusiones.

Zynteglo® fue designado como medicamento huérfano el 24 de enero de 2013 y fue revisado por parte de la EMA bajo el programa de evaluación acelerada. En la actualidad, se le ha concedido una «autorización condicional», esta modalidad de aprobación implica que se espera obtener más información sobre este medicamento. La EMA revisará cada año la información nueva que esté disponible, actualizándose cuando se considere necesario la información general del medicamento.

5. CEMIPIMAB (LIBTAYO®)^{3,12-14}

El principio activo de Libtayo® es cemiplimab, un agente antineoplásico que se une al receptor de muerte celular programada (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Libtayo® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas localmente avanzado en pacientes que no son candidatos a cirugía o radioterapia curativa.

En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce el tamaño del tumor y previene la progresión del tumor más tiempo en comparación con los controles históricos en pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas localmente avanzado o metastásico.

Los efectos adversos más frecuentes fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea y prurito. Los efectos adversos inmunológicos más frecuentes fueron hipotiroidismo, neumonitis, reacciones adversas cutáneas, hipertiroidismo y hepatitis.

En la actualidad la EMA le ha concedido una autorización condicional. Esta autorización se concede a medicamentos que cubren una necesidad clínica no cubierta cuando el beneficio de su disponibilidad inmediata en términos de Salud Pública supera los riesgos de necesitar datos adicionales (el titular de la autorización de comercialización debe aportar datos clínicos completos cuando estén disponibles).

6. DIHIDROCLORURO DE TRIENTINA (CUFENCE®)^{1,15-17}

El principio activo de Cufence® es dihidrocloruro de trientina, un agente quelante del cobre retira el cobre del organismo formando un complejo estable que es eliminado por excreción renal. La trientina puede también inhibir la absorción de cobre del tracto intestinal.

La indicación aprobada es el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños mayores de 5 años intolerantes a la terapia con D-penicilamina.

La eficacia clínica y seguridad de este medicamento se basa en estudios publicados en la literatura, mostrando capacidad de disminuir el cobre sérico y tisular excesivamente elevado en la enfermedad de Wilson, que da lugar a anomalías neurológicas y disfunción hepática.

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y erupción cutánea. También se ha descrito deterioro neurológico al comienzo del tratamiento.

Cufence® fue designado medicamento huérfano el 24 de octubre de 2003.

7. DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDINA (DOVATO®)^{3,18,19}

Dovato® es una combinación a dosis fija de dolutegravir 50 mg y lamivudina 300 mg.

El principio activo dolutegravir se une al sitio activo de la integrasa bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH; lamivudina es un inhibidor competitivo y sustrato de la transcriptasa inversa del VIH. Tras la fosforilación, se incorpora en la cadena de ADN viral, dando lugar a la terminación de la misma.

La indicación aprobada es el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en adultos y adolescentes mayores de 12 años con 40 kg de peso o mayor, sin evidencia pasada o presente de resistencia a inhibidores de la integrasa o lamivudina.

En los ensayos clínicos ha mostrado que inhibe la replicación viral de manera similar a la terapia triple estándar, empleando un régimen con un único comprimido. Los ensayos clínicos pivotaes GEMINI-1 y GEMINI-2 mostraron que este régimen no era inferior respecto a eficacia que la tripe terapia con dolutegravir 50, tenofovir disoproxil fumarato 300 mg y emtricitabina 200 mg.

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, cefalea, insomnio y diarrea.

8. HIDROXICARBAMIDA (XROMI®)^{3,20,21}

El principio activo es hidroxycarbamida, su mecanismo de acción no está totalmente establecido, tras investigarlo en varios estudios parece que actúa como un inhibidor del ribonucleótido reductasa, interfiriendo en la síntesis de ADN, sin afectar a la síntesis de ácido ribonucleico o de las proteínas. Este principio activo está autorizado en Europa desde 1986 como Hydrea®, en unas indicaciones diferentes a las de Xromi®. La solicitud de autorización se presentó como solicitud híbrida, un tipo de solicitud en el que se tienen en cuenta una parte de los resultados preclínicos y clínicos del medicamento de referencia y otra parte en datos nuevos referidos a la nueva indicación.

La nueva indicación que ha sido aprobada recientemente es en la prevención de complicaciones vaso-oclusivas de la enfermedad de células falciformes en pacientes de dos o más años de edad.

En los ensayos clínicos Xromi ha mostrado que reduce las complicaciones vaso-oclusivas en la anemia de células falciformes.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron depresión de la médula ósea incluyendo neutropenia, reticulocitopenia, macrocitosis, trombocitopenia, anemia, dolor de cabeza, mareo, náuseas, estreñimiento, úlceras cutáneas, hiperpigmentación oral, ungüea y cutánea, piel seca y alopecia.

9. PEGFILGRASTIM (GRASUSTEK®)^{3,22,23}

Grasustek® es un medicamento biosimilar, inmunomodulador/ factor estimulador de colonias altamente similar al medicamento de referencia Neulasta® (pegfilgrastim). El principio activo pegfilgrastim es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) con una molécula de polietilenglicol (PEG) que incrementa la producción y diferenciación de neutrófilos maduros y funcionalmente activos desde sus precursores en la médula ósea. La autorización de su comercialización se ha producido en la indicación de la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

En los estudios realizados según los requerimientos para medicamentos biosimilares de la agencia reguladora europea (EMA), los datos procedentes estudios de fase I y fase III realizados en Europa. El estudio de fase I comparó la farmacocinética y farmacodinámica del biosimilar con la de Neulasta® tanto a dosis terapéutica como a dosis baja. El estudio de fase III se realizó en 254 pacientes con cáncer de mama. Los datos mostraron que Grasustek® es comparable a Neulasta® en calidad (estructura altamente similar, pureza y actividad biológica) así como en términos de seguridad y eficacia. Actualmente se encuentran autorizados numerosos biosimilares de pegfilgrastim (Neulasta® es el primero, siendo autorizado en 2002 y en ese año también se autoriza Neupopeg®, Fulphila®, Pelgraz®, Pelmeg®, Ristempa®, Udenyca® autorizados en 2018. Ziextenzo® en 2019.

10. RAVULIZUMAB (ULTOMIRIS®)^{3,24-26}

Se trata de un medicamento huérfano designado por la Comisión Europea el 30 de mayo de 2016. Ravulizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa como inmunosupresor selectivo ya que se une específicamente a la proteína del complemento C5, inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Sin embargo, ravulizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos. Se ha aprobado su indicación en el tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), en pacientes adultos: 1) con hemólisis y síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad y 2) en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

La eficacia y seguridad de este anticuerpo fue estudiada principalmente a través de dos ensayos clínicos de fase 3, abiertos y

controlados: a) pacientes clínicamente estables que habían recibido tratamiento con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses y b) pacientes con HPN, que eran naïve para tratamiento inhibidor del complemento.

a) Ensayo clínico en pacientes naïve

Se estudiaron $n = 246$ pacientes, que presentaban «alta actividad de la enfermedad» definido como nivel de Lactato deshidrogenasa (LDH) $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad y al menos 1 síntoma de HPN fueron aleatorizados 1:1 para recibir ravulizumab (dosis según peso, dosis de carga durante las 2 primeras semanas y posteriormente dosis cada 8 semanas) o eculizumab (600 mg/semana primeras 4 semanas y 900 mg/2 semanas), durante 183 días. ravulizumab no fue inferior a eculizumab tanto para las co-variables principales como para las secundarias, obteniéndose significación estadística en todas ellas ($p < 0,0001$): Los resultados con respecto a las co-variables principales fueron «proporción de pacientes libre de transfusiones» (73,6% vs 66,1%; diferencia de 6,8% [IC 95% : -4,66, 18,14]), Normalización LDH (53,6% vs 49,4%; odds ratio, 1,19 [IC 95% 0,80, 1,77]), reducción porcentual de LDH (-76,8% vs -76,0%; diferencia [IC 95%: -0,83% [-5,21, 3,56]), cambio en la puntuación FACIT-Fatiga (7,07 vs 6,40; diferencia 0,67 [IC 95%: -1,21, 2,55]), proporción de hemólisis de avance (4,0% vs 10,7%; diferencia [IC 95%: -6,7% [-14,21, 0,18]), y hemoglobina estabilizada (68,0% vs 64,5%; diferencia 2,9 [IC 95%: 8,80, 14,64]). En conclusión, ravulizumab administrado cada 8 semanas logró una no inferioridad en comparación con el eculizumab administrado cada 2 semanas.

La seguridad y tolerabilidad de ravulizumab y eculizumab fueron similares.

b) Ensayo clínico de no inferioridad de ravulizumab a eculizumab

Diseñado con las mismas características que el anterior, se incluyeron pacientes con HPN y en tratamiento con eculizumab (900 mg cada 2 semanas) durante más de 6 meses. Se realizó aleatorización 1:1 a ravulizumab cada 8 semanas ($n = 97$) o continuar con eculizumab ($n = 98$). La variable principal fue el cambio porcentual en la LDH (desde el inicio hasta el día 183). En 191 pacientes que completaron 183 días de tratamiento, ravulizumab no fue inferior a eculizumab para la variable principal (diferencia, 9,21% con IC95% (-0,42 a 18,84) ($P \text{ inf} < ,0006$), ($p = 0,058$ para superioridad). Se concluye que los pacientes con HPN pueden cambiarse de forma segura y eficaz de eculizumab a ravulizumab.

De estos ensayos clínicos se puede extraer que ravulizumab reduce y mantiene el control de la hemólisis en pacientes con HPN.

El evento adverso más frecuente fue el dolor de cabeza (26,8%, ravulizumab; 17,3%, eculizumab), seguido de nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

Ravulizumab estará disponible como concentrado para solución para infusión (300 mg).

11. TALAZOPARIB (TALZENNA®)^{3,27-29}

El principio activo talazoparib, es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor de las enzimas PARP (poli-ADP-ribosil polimerasa) PARP1 y PARP2, dichas enzimas están involucradas en vías de señalización de respuesta de daño celular en el ADN, en su reparación, en la transcripción de genes. Este mecanismo de acción, ejercido a 2 niveles (actividad catalítica de PARP y la captura de PARP) impide los procesos de reparación, replicación y transcripción de ADN, produciéndose muerte celular y/o apoptosis y logrando el efecto citotóxico.

El principal estudio que apoya su seguridad y eficacia es «EMBRACA», un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado, paralelo y con 2 brazos de tratamiento, en el que se comparó Talazoparib versus quimioterapia de elección por el clínico (capecitabina, eribulina, gemcitabina, vinorelbina) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con BRCA mutado HER-2 negativo, que no hubiesen recibido más de 3 regímenes de quimioterapia citotóxica con anterioridad. Se requirió que el tratamiento neoadyuvante, adyuvante y/o metastásico hubiese sido con antraciclina y/o taxanos (a menos que estuviese contraindicado). Se incluyó una $n = 431$ pacientes, aleatorizados 2:1 a recibir talazoparib 1 mg una vez al día ($n = 287$) versus quimioterapia estándar ($n = 144$), hasta progresión o toxicidad inaceptable. La variable principal de eficacia fue supervivencia libre de progresión (SLP), evaluado según los criterios de evaluación en tumores sólidos «RECIST 1.1». Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia global, seguridad y aspectos farmacocinéticos. Los resultados para la variable SLP comparando ambos grupos (talazoparib versus quimioterapia estándar) arrojó una mediana de 8,6 meses con un IC95% (7,2; 9,3) versus mediana de 5,6 meses con IC95% (4,2, 6,7), con una HR = 0,54 con IC95% (0,41, 0,71) con $p < 0,0001$, resultando en una mejoría estadísticamente significativa de la SLP para el grupo de talazoparib comparado con el tratamiento control.

Finalmente, la indicación aprobada para Talzenna® es en monoterapia para pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que alberguen mutaciones BRCA1/2 germinales y HER2negativo, previamente tratados con una antraciclina y/o un taxano en (neo)adyuvancia, en una enfermedad localmente avanzada o metastásica (a menos que no sean candidatos a recibir estos tratamientos). Aquellos pacientes con receptor hormonal (HR) positivo deben haber sido tratados previamente con tratamiento endocrino, o no ser candidatos al tratamiento endocrino. Talzenna® estará disponible como cápsulas duras de 0,25 y 1 mg.

En relación con la seguridad, los efectos adversos objetivos durante el ensayo clínico con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia, náuseas, neutropenia, trombocitopenia y cefalea.

12. TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (NUCEIVA®)^{3,30,31}

Nuceiva® es toxina botulínica tipo A, en concreto prabotulinumtoxin A, la FDA ha autorizado su comercialización en febrero de 2019 bajo el nombre de Jeuveau®, pero se trata del mismo medicamento. Cabe destacar que hay diversas toxinas

botulínicas, de tipo A (onabotulinumtoxinA (BOTOX®/BO-TOX® Cosmetic), abobotulinumtoxinA (DYSPOORT®), incobotulinumtoxin A (XEOMIN®). Estos medicamentos en su ficha técnica tienen como principio activo «toxina botulínica A» y es importante conocer desde el punto de vista de la seguridad, que, aunque se recojan con el mismo principio activo, no se usan a dosis equivalentes, no son lo mismo, ni son comparables.

Todas las toxinas botulínicas tipo A son sintetizadas por la bacteria *Clostridium botulinum*, su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la liberación de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular, lo cual impide que se produzca la contracción de las células musculares, manteniendo la musculatura relajada.

La indicación aprobada para Nuceiva® es para la mejoría temporal en el aspecto de las líneas verticales del entrecejo moderadas a graves producidas en fruncimiento máximo (líneas glabellares), en adultos menores de 65 años cuando la intensidad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante para el paciente.

Su seguridad y eficacia se ha estudiado a través de varios ensayos clínicos con diseño multicéntrico, doble ciego, controlados con placebo y de duración de 150 días. Se denominaron «EV-001» y «EV-002», fueron realizados en una población de adultos de n = 330 y n = 324, respectivamente. Como criterio de inclusión, todos los sujetos presentaban líneas glabellares moderadas a severas con el ceño fruncido evaluado a través de una escala validada «GLS» y habiendo obtenido al menos 4 puntos (GLS, 0 = no líneas, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo), además que constituyeran un impacto psicológico importante. Se realizó una aleatorización 3: 1 para recibir 20-U de prabotulinumtoxin A o placebo. La variable principal de eficacia fue la proporción de respondedores en el día 30, considerándose como tal mejoría de ≥ 2 puntos en el GLS (valorado por el investigador y el sujeto de forma independiente)

Las tasas de respuesta en los grupos de toxina prabotulinumtoxinA versus placebo placebo fueron 67,5% vs 1,2% en EV-001 y 70,4% y 1,3% en EV-002; Las diferencias absolutas entre los grupos fueron 66,3% y 69,1% en EV-001 y EV-002, respectivamente (ambos $p < ,001$).

Prabotulinumtoxin A también se comparó frente a Onabotulinumtoxin A (el conocido Botox®) y placebo, a través de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, doble ciego y con criterios de inclusión idénticos que en los anteriormente descritos (GLS de al menos 4 puntos e impacto psicológico importante). Se estudiaron n = 540 siendo aleatorizados 5:5:1 a recibir una dosis única de 20 U de prabotulinumtoxin A (n = 245), onabotulinumtoxin A (n = 246) o placebo (n = 49). La variable principal de eficacia fue «proporción de respondedores» y obteniéndose como resultados un 87,2%, 82,8%, y del 4,2% con prabotulinumtoxin A, onabotulinumtoxin A, y placebo respectivamente.

La diferencia absoluta entre los brazos de tratamiento con prabotulinumtoxin A y onabotulinumtoxin A fue del 4,4% con un IC del 95% (-1,9, 10,8), dado que el límite bajo fue $> -10,0\%$, se concluyó la no inferioridad de prabotulinumtoxin A versus onabotulinumtoxin, en la reducción temporal de la gravedad de las líneas glabellares.

Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de inyección, ptosis palpebral y dolor de cabeza. Nuceiva® estará disponible como polvo para solución para inyección

(100 U) y deberá ser administrado por facultativos con experiencia y bajo las condiciones y equipamientos necesarios para su correcto uso.

13. TUROCTOCOG ALFA PEGOL (ESPEROCT®)^{3,32,33}

El principio activo de Esperoct® es turoctocog alfa pegol, factor VIII que reemplaza el factor VIII de coagulación ausente, y necesario para la hemostasia efectiva recombinante humano.

La indicación aprobada es el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años y mayores con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

En el ensayo clínico pivotal Esperoct® ha mostrado que previene y controla el sangrado cuando es empleado como profiláctico o a demanda y en procedimientos quirúrgicos en pacientes adultos y adolescentes con hemofilia A.

Los efectos adversos más frecuentes fueron erupción, eritema y prurito, así como reacciones en el lugar de la inyección.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. Boletín mensual mes de mayo 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/marzo/boletin-marzo.htm>
2. EMA/CHMP/276812/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-lysakare_en.pdf
3. AEMPS. Boletín mensual mes de abril 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/abril/boletin-abril.htm#nuevosMed>
4. EMA/EPAR Doptelet® 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet>
5. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology* 2018; 155 (3): 705-18.
6. Terrault NA, Hassanein T, Howell CD, Joshi S, Lake J, Sher L, et al. Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure. *J Hepatol* 2014;61 (6):1253-9.
7. EMA/EPAR/ Sixmo®. Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sixmo-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. AEMPS. Boletín mensual mes de marzo 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/marzo/boletin-marzo.htm>
9. EMA. EPAR Zynteglo®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/zynteglo>
10. EMA/205979/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-zynteglo_en.pdf
11. Thompson A, Walters M, Kwiatkowski J, Rasko J, Ribeil J, Hongeng S, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β thalassemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1479-93
12. EMA/EPAR Libtayo® 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>
13. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis G, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 341-51.
14. Ogata D, Tsuchida T. Systemic immunotherapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20 (4): 30.
15. EMA/CHMP/290870/2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/cufence>
16. Ala A, Aliu E, Schilsky ML. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60 (5): 1433-9.
17. Mohr I, Weiss KH. Current anti-copper therapies in management of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019; 7: s69.

18. EMA/213099/2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/dovato>
19. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393: 143-55.
20. AEMPS. Ficha Técnica de Hydrea®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61633/FichaTecnica_61633.html.pdf
21. EMA. EPAR XROMI®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xromi-epar-product-information_en.pdf
22. EMA.EPAR - Public Assessment Report for Grasustek®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/grasustek-epar-public-assessment-report_en.pdf
23. Derbyshire M. Patent expiry dates for biologicals: 2017 update. *Generics and Biosimilars Initiatives Journal (GaBI Journal)*. 2018;7(1):29-34.
24. EMA.EPAR- Public Assessment Report for Ultomiris®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ultomiris-epar-public-assessment-report_en.pdf
25. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naïve to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):530-539.
26. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):540-549.
27. EMA.EPAR- Public Assessment Report for Talzenna®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/talzenna-epar-medicine-overview_en.pdf
28. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):753-763.
29. Mateo J, Lord CJ, Serra V, Tutt A, Balmaña J, Castroviejo-Bermejo M, et al. A decade of clinical development of PARPinhibitors in perspective. *Ann Oncol*. 2019 Jun 20.
30. Rzany BJ, Ascher B, Avelar RL, Bergdahl J, Bertucci V, Bodokh I. et al. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose, Phase III, Non-Inferiority Study Comparing PrabotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Moderate to Severe Glabellar Lines in Adult Subjects. *Aesthet Surg J*. 2019 Apr 5. pii: sjz110. doi: 10.1093/asj/sjz110.
31. Beer KR, Shamban AT, Avelar RL, Gross JE, Jonker A. Efficacy and Safety of PrabotulinumtoxinA for the Treatment of Glabellar Lines in Adult Subjects: Results From 2 Identical Phase III Studies. *Dermatol Surg*. 2019 Mar 18. doi: 10.1097/DSS.0000000000001903.
32. EMA. EPAR Esperoct® 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esperoct>
33. Curry N, Albayrak C, Escobar M, Andre-Holme P, Kearney S, Klamroth R, et al. Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). *Haemophilia* 2019; 25 (3): 373-81.