Evaluación positiva de medicamentos: enero, febrero y marzo de 2020

Granda-Lobato P.[1], Pedraza-Nieto L.[2], Aparicio-Hernández R.[3], García-Luque A.[4]

Sanid. mil. 2020; 76 (3): 173-178, 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 abril y junio de 2020, 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: Ácido bempedoico, Nilemdo®; Ácido bempedoico y Ezetimba, Nustendi®; Cefiderocol, Fetcroja®; Crisaborole, Staquis®; Darolutamida, Nubeqa®; Givosiran, Givlaari®; Indacaterol/Fuorato de Mometasona, Atectura Breezhaler®, Bemrist Breezhaler®; Insulina Lispro , Liumjev®; Isatuximab, Sarclisa®; Onasmnogene Abeparvovec, Zolgensma®; Ozanimod, Zeposia® ; Pretomanida, Pretomanid Fgk®; Semaglutida, Rybelsus® ; Treprostinilo sódico, Trepulmix® ; Vacuna frente a Influenza, Fluad Tetra® ; Vacuna recombinante para el cólera, Vaxchora®.

Positive assessment of drugs: January, February, March 2020

SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in April and June of 2020, 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: Bempedoic Acid, Nilemdo®; Bempedoic Acid/ Ezetimibe, *Nustendi®*; Cefiderocol, *Fetcroja®*; Crisaborole, *Staquis®*; Darolutamide, *Nubeqa®*; Givosiran, *Givlaari®*; *Indacaterol/mometasone*, *Atectura Breezhaler®, Bemrist Breezhaler®*; Insulin Lispro, *Liumjev®*; Isatuximab, *Sarclisa®*; Onasmnogene Abeparvovec, *Zolgensma®*; Ozanimod, *Zeposia®*; Pretomanid, *Pretomanid Fgk®*; Semaglutide, *Rybelsus®*; Treprostinil sodium, *Trepulmix®*; Influenza Vaccine, *Fluad Tetra®*; Cholera Vaccine, *Vaxchora®*.

Acido Bempedoico (Nilemdo®)[1,2]

El principio activo de Nilemdo® es el ácido bempedoico, un agente modificador de lípidos que disminuye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) inhibiendo la síntesis de colesterol en el hígado.

Está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta como complemento a la dieta, en combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles deseados de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina o solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a la estatina o en los que ésta está contraindicada.

En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce los niveles de C-LDL, pero también del colesterol de las lipoproteínas no de alta densidad, apolipoproteína B y colesterol total en pacientes con hipercolesterolemia o dislipemias mixtas cuando se administra solo y en combinación con otros medicamentos modificadores del perfil lipídico.

Los efectos adversos más frecuentes fueron hiperuricemia, dolor en las extremidades y anemia.

Nilemdo® estará disponible como comprimidos recubiertos con película (180 mg).

Ácido Bempedoico y Ezetimba (Nustendi®)[1,3]

Los principios activos de Nustendi® son ácido bempedoico y ezetimba, fármacos modificadores de lípidos que son dos compuestos reductores de lipoproteínas de baja densidad (C- LDL) con mecanismos de acción complementarios. Ezetimiba reduce la absorción del colesterol en el intestino y el ácido bempedoico reduce el C-LDL por inhibición de las síntesis de colesterol en el hígado.

Está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) dilipidemia mixta, como complemento a la dieta en combinación con una estatina en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles deseados de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina en combinación con ezetimiba, solo en pacientes intolerantes o con contraindicación a la estatina y no son capaces de alcanzar los niveles de C-LDL con solo ezetimiba y en pacientes ya tratados con la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba en comprimidos separados con o sin estatina.

En los ensayos clínicos Nustendi® ha mostrado que reduce los niveles de C-LDL pero también del colesterol de las lipopro-

[1] Teniente Farmacéutico. Residente. Servicio de Farmacia.Hospitalaria.
[2] Farmacéutico civil adjunto. Servicio de Farmacia Hospitalaria.
[3] Médico civil adjunto. Servicio de Farmacología Clínica.
[4] Teniente Coronel 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. pgralob@mde.es

Recibido: 20 de abril de 2020
Aceptado: 28 de abril de 2020

doi: 10.4321/S1887-85712020000300006

teínas no de alta densidad, apolipoproteína B y colesterol total en pacientes con hipercolesterolemia o dislipemias mixtas cuando se administra solo y en combinación con otros medicamentos modificadores del perfil lipídico.

Los efectos adversos más frecuentes fueron hiperuricemia y estreñimiento. Nustendi® estará disponible en comprimidos recubiertos con película (180 mg/ 10 mg)

Cefiderocol (Fetcroja®)[4,5]

El principio activo es cefiderocol, un antibiótico para uso sistémico. Es una cefalosporina con sideróforo que actúa inhibiendo la síntesis del peptidoglicano, un componente importante de la pared celular bacteriana.

Está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos aerobios Gram-negativos con opciones terapéuticas limitadas.

En los ensayos clínicos ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de las infecciones por bacterias aerobias Gram-negativas.

Los efectos adversos más frecuentes fueren diarrea, vómitos, náuseas y tos.

Fetcroja® estará disponible como polvo para concentrado para solución para perfusión.

Crisaborole (Staquis®)[1,6]

El principio activo es crisaborole, un agente tópico no esteroideo para dermatitis que actúa inhibiendo la fosfodiesterasa 4, suprimiendo la secreción de ciertas citoquinas, como el factor α de necrosis tumoral, interleucinas (IL-2, IL-4, IL-5) e interferón gamma, y mejora la función de la barrera cutánea mediante sus efectos antinflamatorios.

Está indicado en adultos y niños a partir de dos años de edad para el tratamiento de la dermatitis atópica de leve a moderada con ≤40% de la superficie corporal afectada.

En los ensayos clínicos ha mostrado que mejora la dermatitis atópica de intensidad leve a moderada con ≤40% de la superficie corporal afectada.

Los efectos adversos más frecuentes fueron las reacciones en el sitio de aplicación, incluyendo dolor en el lugar de aplicación como quemazón o escozor.

Estará disponible como pomada (20 mg/g).

Darolutamida (Nubeqa®)[1,7]

El principio activo de Nubeqa® es darolutamida, un inhibidor del receptor androgénico que se une directamente al dominio de unión del ligando receptor.

En hombres adultos, está indicado para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a castración no metastásico con alto riesgo de desarrollar metástasis.

En los ensayos clínicos ha mostrado que retrasa la enfermedad metastásica en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración no metastásico.

El efecto adverso más frecuente fue fatiga.

Nubeqa® estará disponible como comprimidos recubiertos con película (300mg).

Givosiran (Givlaari®)[1,8]

El principio activo de Givlaari® es givosiran, un pequeño ácido ribonucleico de interferencia (siRNA) que causa degradación del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) implicado en la síntesis de ácido aminolevulínico sintasa-1, provocando una reducción de los niveles circulantes de intermedios neurotóxicos ácido aminolevulínico y porfobilinógeno.

La indicación aprobada es el tratamiento de AHP en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores.

En los ensayos clínicos Givlaari® ha mostrado que reduce la tasa de ataques de porfiria, que de otro modo habrían requerido hospitalización o atención médica, o tratamiento intravenoso con hemina en el domicilio.

Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones el sitio de inyección, náuseas, fatiga y anomalías en la función renal y hepática.

Givlaari® estará disponible como solución inyectable (189 mg/ml).

Indacaterol/Fuorato de Mometasona (Atectura Breezhaler®, Bemrist Breezhaler®)[9-11]

Los principios activos son indacaterol y furoato de mometasona, medicamentos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Indacaterol es un agonista beta-2 adrenérgico selectivo de acción prolongada que actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El furoato de mometasona es un corticoide inhalado con alta afinidad por los receptores glucocorticoides y propiedades antiinflamatorias.

Está indicado como tratamiento de mantenimiento del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que no están controlados adecuadamente con corticoides inhalados y agonistas beta-2 inhalados de acción corta.

En los ensayos clínicos ha mostrado que mejora la función pulmonar y proporciona un control general del asma.

Los efectos adversos más frecuentes fueron asma (exacerbación), nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y cefalea.

Atectura Breezhaler® y Bemrist Breezhaler® estarán disponibles como polvo para inhalación en cápsula dura (125 µg/ 260 µg, 125 µg/127,5 µg y 125 µg/62,5 µg).

Insulina Lispro (Liumjev®)[1,12]

El principio activo de Liumjev® es la insulina lispro, análogo de la insulina de acción rápida que es absorbido más rápidamente por el cuerpo y que además actúa más rápido que la insulina humana inyectada.

La indicación aprobada es el tratamiento de diabetes mellitus en adultos.

En los ensayos clínicos Liumjev® ha mostrado que controla los niveles de glucosa en sangre.

El efecto adverso más frecuente es la hipoglucemia.

Liumjev® estará disponible como solución inyectable (100 unidades/ml y 200/unidades/ml).

Isatuximab (Sarclisa®)[9,13]

El principio activo es isatuximab, un anticuerpo monoclonal derivado de IgG1 que se une a un epitopo extracelular especifico del receptor CD38 causando la muerte de la célula tumoral.

Está indicado en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) recidivante y refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma (IP) y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En los ensayos clínicos ha mostrado que mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) con una reducción del 40,4% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte.

Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia, reacciones a la infusión, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, diarrea y bronquitis.

Estará disponible como concentrado para solución para perfusión (20 mg/mL).

Onasmnogene Abeparvovec (Zolgensma®)[9,14]

Zolgensma® es "terapia génica". La sustancia activa es onasemnogene abeparvovec que contiene material genético humano. Los pacientes con AME carecen del gen funcional necesario para producir una proteína esencial para los nervios que controlan los músculos ("survival motor neuron" o SMN). Zolgensma® aporta una copia completa funcional del gen SMN humano capacitando al cuerpo humano para producir suficiente proteína SMN. El gen se introduce en las células donde es necesario gracias a un virus modificado que no causa enfermedad en los humanos.

Está indicado en pacientes con atrofia muscular espinal (AME) 5q con una mutación bi- alélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME Tipo 1, o en pacientes con AME 5q con una mutación bi-alélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.

El efecto adverso más frecuente fue el aumento de enzimas hepáticas (transaminasas). Estará disponible como solución para perfusión (2 x 10^{13} genomas vectoriales /ml).

Ozanimod (Zeposia®)[9,15]

El principio activo es ozanimod, un inmunosupresor selectivo, que es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato que se une selectivamente al receptor esfingosina 1-fosfato subtipos 1 y 5. Ozanimod causa retención linfocitaria en tejido linfoide. El mecanismo por el cual ozanimod ejerce efectos terapéuticos en esclerosis múltiple es desconocido, pero puede implicar la reducción de la migración de linfocitos al sistema nervioso central.

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o por imagen.

En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce la actividad inflamatoria focal definida por manifestaciones clínicas (recaídas) o imágenes (nuevas / lesiones T2 aumentadas o nuevas lesiones realzadas con gadolinio) en pacientes con EMRR activa.

Los efectos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis y linfopenia (relacionado con el mecanismo de acción); los efectos adversos menos frecuentes fueron hipertensión y aumento del nivel de enzimas hepáticas.

Estará disponible como cápsulas para escalado de dosis (0,23 mg y 0,46 mg) y para mantenimiento (0,92 mg).

Pretomanida (Pretomanid FGK®)[9,16]

El principio activo es pretomanida, un antimicobacteriano. Se cree que su actividad implica la inhibición de la síntesis de lípidos de la pared celular bajo condiciones aerobias y la generación de especies reactivas de nitrógeno bajo condiciones anaerobias.

Está indicado en adultos en combinación con bedaquilina y linezolid para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar multiresistente que no responde o es intolerante a los medicamentos y la extremadamente resistente a medicamentos (XDR).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

En los ensayos clínicos Pretomanid FGK® ha mostrado que, administrado con bedaquilina y linezodid durante 6 meses, produce resultados favorables en pacientes con infecciones tuberculosas difíciles de tratar.

Los efectos adversos más frecuentes fueron neuropatía periférica, náuseas, vómitos, anemia, cefalea, dispepsia, dermatitis acneiforme, disminución del apetito, elevación de transaminasas y gamma-glutamil transpeptidasa, erupción, picor, dolor abdominal, dolor músculo esquelético e hiperamilasemia.

Estará disponible como comprimidos de 200 mg.

Semaglutida (Rybelsus®)[1, 17]

El principio activo es semaglutida, agonista del receptor GLP-1 que produce un incremento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y una disminución de la liberación de glucagón.

Rybelsus® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio; en monoterapia cuando existe intolerancia o contraindicación a la metformina o añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

En los ensayos clínicos ha mostrado que mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 cuando es usado en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes o en monoterapia cuando no puede ser empleada la metformina, además, tiene un efecto beneficioso sobre el peso corporal.

Los efectos adversos más frecuentes fueron hipoglucemia, cuando es usado en combinación con insulina o sulfonilurea, y transtornos grastrointestinales como náuseas y diarrea.

Rybelsus® estará disponible como comprimidos orales (3 mg, 7 mg y 14 mg).

Treprostinilo Sódico (Trepulmix®)[1,18]

El principio activo es treprostinilo sódico, un análogo de la prostaciclina que ejerce efecto vasodilatador directo en la circulación arterial pulmonar y sistémica, así como un efecto inhibidor de la agregación plaquetaria.

Está indicado en aquellos pacientes adultos con clase funcional III o IV de la OMS que presenten hipertensión pulmonar tromboembolica crónica (HPTEC) inoperable o HPTEC persistente tras tratamiento quirúrgico para mejorar la tolerancia al ejercicio.

En los ensayos clínicos ha mostrado que mejora significativamente la tolerancia al ejercicio en pacientes con HPTEC.

Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, diarrea, nauseas, dolor mandibular y dolor en el sitio de inyección.

Trepulmix® estará disponible como solución para perfusión (1mg/ml, 2.5 mg/ml, 5mg/ml y 10 mg/ml).

Vacuna frente a Influenza (Antígeno de superficie, inactivado, como adyuvante) (***Fluad Tetra®)***[9,19]

Las sustancias activas son antígenos de superficie del virus influenza (hemaglutinina y neuraminidasa), inactivados, procedentes de 4 cepas diferentes del virus influenza (dos tipo A y dos tipo B). Fluad Tetra contiene el adyuvante MF59C.1 (MF59), que incrementa y amplía la respuesta inmune específica de antígeno y alarga la duración de la respuesta inmune. Fluad Tetra proporciona inmunización activa frente al virus influenza por inducción de anticuerpos neutralizadores contra la hemaglutinina del virus.

Está indicado para la profilaxis de la gripe en personas mayores (65 años de edad y mayores).

El uso de Fluad Tetra® debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

En los ensayos clínicos Fluad Tetra® ha mostrado que induce una respuesta inmune en vacunados similar a la vacuna trivalente con adyuvante previamente autorizada con el beneficio añadido de proteger potencialmente frente a ambos virus tipo B circulantes.

Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección, cefalea y fatiga. Fluad Tetra® estará disponible como suspensión inyectable en jeringa precargada.

Vacuna recombinante para el cólera (Vaxchora®)[1, 20]

Se trata de una vacuna bacteriana que contiene como principio activo bacterias vivas atenuadas de cólera (V. cholerae 01 clásica cepa bacteriana del serotipo Inaba CVD 103-HgR), que se multiplica en el tracto gastrointestinal del receptor e induce la formación de anticuerpos séricos vibriocidas y respuesta de células B de memoria.

Está indicado en adultos y niños a partir de 6 años de edad para su inmunización activa frente a la enfermedad causada por el Vibrio cholerae, serogrupo 01.

En los ensayos clínicos ha mostrado, en personas no expuestas previamente, mejorar la protección inmunológica frente a diarrea de intensidad moderada a grave inducida por la bacteria de cólera.

Los efectos adversos más frecuentes fueron cansancio, cefalea, dolor abdominal, falta de apetito y náuseas y vómitos.

Vaxchora® estará disponible como polvo efervescente y polvo para suspensión oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitario. Enero 2020. Disponible: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2020-3/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-enero-de-2020
2. Documento EMA sobre Nilemdo. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-nilemdo_en.pdf
3. Documento EMA sobre Nustendi. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-nustendi_en.pdf
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitario. Febrero 2020. Disponible: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2020-3/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-febrero-de-2020/
5. Documento EMA sobre Fetcroja. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-fetcroja_en.pdf
6. Documento EMA sobre Staquis. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop- initial/chmp-summary-positive-opinion-staquis_en.pdf
7. Documento EMA sobre Nubeqa. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-nubeqa_en.pdf
8. Documento EMA sobre Givlaari. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-givlaari_en.pdf
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitario. Marzo 2020. Disponible: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2020-3/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-marzo-de-2020
10. Documento EMA sobre Atectura Breezhaler. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-atectura-breezhaler_en.pdf
11. Documento EMA sobre Bemrist Breezhaler. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-bemrist-breezhaler_en.pdf
12. Documento EMA sobre Liumjev. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-liumjev_en.pdf
13. Documento EMA sobre Sarclisa. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-sarclisa_en.pdf
14. Documento EMA sobre Zolgensma. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-zolgensma_en.pdf
15. Documento EMA sobre Zeposia. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-zeposia_en.pdf
16. Documento EMA sobre Pretomanid FGK. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-pretomanid-fgk_en.pdf
17. Documento EMA sobre Rybelsus. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rybelsus_en.pdf
18. Documento EMA sobre Trepulmix. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-trepulmix_en.pdf
19. Documento EMA sobre Fluad Tetra. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-fluad-tetra_en.pdf
20. Documento EMA sobre Vaxchora. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-vaxchora_en.pdf

Evaluación positiva de medicamentos: abril, mayo y junio 2020

Aparicio-Hernández R.[1], García-Luque A.[2], Sánchez-de-Castro M.[3], García-Cerezuela M.[3]

Sanid. mil. 2020; 76 (3): 173-178, 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 abril, mayo y junio de 2020, 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: Alpelisib (Piqray®); Bulevirtida (Hepcludex®); Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor (Kaftrio®); Entrectinib (Rozlytrek®); Glasdegib (Daurismo®); Imlifidasa (Idefirix®); Indacaterol/ Glicopirronio/ Furoato de mometasona (Enerzair Breezhaler® y Zimbus Breezhaler®); Lefamulina (Xenleta®); Luspatercept (Reblozyl®); Remdesivir (Veklury®);Vacuna frente al Ébola (MVA-BN-Filo multivalente, recombinante, no-replicativo) (Mvabea®); Vacuna frente al Ébola (Vacuna monovalente recombinante incapaz de replicar con vector ad26 que codifica la longitud completa de glicoproteína (gp) de ébolavirus zaire) (Zabdeno®)).

Positive assessment of drugs: April, May and June 2020

SUMMARY
The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in April, May and June 2020, 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: Alpelisib (Piqray®); Bulevirtida (Hepcludex®); Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor (Kaftrio®); Entrectinib (Rozlytrek®); Glasdegib (Daurismo®); Imlifidasa (Idefirix®); Indacaterol/ Glicopirronio/ Furoato de mometasona(Enerzair Breezhaler® y Zimbus Breezhaler®); Lefamulina (Xenleta®); Luspatercept (Reblozyl®); Remdesivir (Veklury®); Vacuna frente al Ébola (MVA-BN-Filo multivalente, recombinante, no- replicativo) (Mvabea®); Vacuna frente al Ébola (Vacuna monovalente recombinante incapaz de replicar con vector ad26 que codifica la longitud completa de glicoproteína (gp) de ébolavirus zaire) (Zabdeno®).

Alpelisib (Piqray®)[1-6]

Alpelisib es un principio activo, desarrollado para el tratamiento de cáncer de mama, que actúa como inhibidor especifico de la subunidad catalítica α de clase I de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K α). El aumento de las mutaciones de función en el gen que la codifica (PIK3CA) conduce a la activación de PI3Kα y señalización de AKT, transformación celular y desarrollo de tumores. Alpelisib inhibe la fosforilación de dianas PI3K, incluyendo ATK, los cuales están involucrados en la proliferación celular.

La eficacia, seguridad y tolerancia se ha llevado a cabo a través del desarrollo habitual de medicamentos, el ensayo clínico pivotal (fase III), con una n = 572 siendo aleatorizados 1:1 a 2 brazos de tratamiento: 1) alpelisib (300 mg por día) más fulvestrant (500 mg cada 28 días y una vez el día 15) y 2) placebo más fulvestrant, en pacientes con cáncer de mama avanzado positivo (HR-positivo, HER2 negativo) habiendo recibido tratamiento endocrino anteriormente. Se establecieron dos cohortes en función del estado de mutación de PIK3CA del tejido tumoral. La variable principal fue la supervivencia libre de progresión, según criterio del investigador. En la cohorte con mutación PIK3CA confirmada, se incluyeron 341 pacientes, con una mediana de seguimiento de 20 meses, en el grupo de alpelisib-fulvestrant, la supervivencia libre de progresión fue de 11,0 meses (IC del 95%:7,5 a 14,5) en comparación el grupo de placebo-fulvestrant, que obtuvo 5,7 meses (IC del 95%: 3,7 a 7,4) , asociando una Hazard ratio (HR) para progresión o muerte de 0,65 (IC 95%: 0,50 a 0,85; P < 0,001). En la cohorte sin mutación en PIK3CA se obtuvo una HR de 0,85 (IC del 95%, 0,58 a 1,25. Probabilidad posterior de HR < 1,00, 79,4%).La respuesta global en la cohorte sin mutación en PIK3CA fue mayor para alpelisib-fulvestrant que para placebo-fulvestrant (26,6% vs 12,8%).

En relación con los datos de seguridad, los efectos adversos observados fueron variados y con mayor frecuencia: hiperglucemia(36,6% en el grupo de alpelisib-fulvestrant frente a 0,7% en el grupo de placebo-fulvestrant), erupción cutánea (9,9% frente a 0,3%), diarrea (6,7%vs 0,3%),aumento de creatinina plasmática, aumento de gamma glutamiltransferasa, , linfopenia, náuseas, incremento de alanina aminotransferasa, anemia, fatiga, incremento de la lipasa sanguínea, pérdida de apetito, estomatitis, vómitos, pérdida de peso, hipocalcemia, hipoglucemia, prolongación del

[1] Médico Adjunto Civil. Servicio de Farmacología Clínica.
[2] Teniente coronel Médico. Servicio de Farmacología Clínica.
[3] Farmacéutico Adjunto Civil. 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: ruthaphe@gmail.com.

Recibido: 16 de octubre de 2020
Aceptado: 22 de octubre de 2020

doi: 10.4321/S1887-85712020000300007

tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y alopecia. Interrumpieron el tratamiento con alpelisib el 25,0% frente a un 4,2% de los que recibieron placebo debido a acontecimientos adversos.

Estos datos señalan que el tratamiento en combinación de Alpelisib con fulvestrant muestra capacidad de mejorar significativamente la supervivencia libre de progresión en esta población estudiada por lo que la indicación aprobada por la EMA es «en el tratamiento en combinación con fulvestrant de mujeres posmenopáusicas y hombres que presentan receptores hormonales (HR- positivo) en ausencia del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2- negativo), cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con mutación PIK-3CA y tras la progresión de la enfermedad después de recibir tratamiento endocrino como monoterapia.

Estará disponible como comprimidos recubiertos con película (50 mg, 150 mg y 200 mg) y su prescripción estará supeditada al médico especialista con experiencia en el tratamiento del cáncer de mama.

Bulevirtida (Hepcludex®)[1,7-10]

El mecanismo de acción de Bulevirtida consiste en bloquear la entrada del virus de la hepatitis B (VHB) y VHD en los hepatocitos mediante la unión e inactivación de NTCP (transportador hepático que actúa como receptor de entrada esencial de VHB/ VHD).

La eficacia clínica y la seguridad se ha estudiado a través de 2 ensayos clínicos de fase 2 (MYR study 202 y MYR study 203). Ambos aleatorizados y multicéntricos, cuyos resultados han mostrado que la bulevirtida es capaz de reducir de forma efectiva los niveles detectables de ARN de VHD, así como los signos de inflamación hepática en los pacientes tratados. El ensayo principal fue el MYR 202, se estudiaron 4 brazos de tratamiento (3 de diferentes dosis de bulevirtida: n = 28 con 2mg; n = 32 con 5 mg, n = 30 de 10 mg más tenofovir versus n = 28 de tenofovir solo). La variable principal del estudio fue ARN de VHD indetectable o una disminución en ≥2 log10 desde el inicio hasta la semana 24, que para los diferentes grupos de tratamiento resultó en 53,6%, 50,0%,76,7% y 3,6%, respectivamente. En lo que concierne a la seguridad, se observó como efectos adversos más frecuentes: el incremento de sales biliares, reacción en el sitio de inyección y exacerbación de la hepatitis tras la suspensión de bulevirtida.

Hepcludex® fue designado por el Comité de medicamentos huérfanos como tal (pero sujeto a revisión) así miso el Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización, al satisfacer una necesidad médica no cubierta, por el beneficio de su inmediata disponibilidad para la salud pública y considerado superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales.

Bulevirtida, un antiviral para uso sistémico que estará disponible como polvo para solución inyectable (2 mg) y debe ser prescrito por un médico especialista con experiencia y en la indicación aprobada: «tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) en plasma (o suero) en pacientes adultos VHD-ARN positivos con enfermedad hepática compensada».

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio®)[11,12]

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva, producida por mutaciones en el gen CFTR (regulador de la conductancia transmembrana) que codifica una proteína anómala que regula el transporte de iones en las células epiteliales. Este transporte anormal de iones ocasiona un espesamiento de las secreciones, lo que da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas, fundamentalmente a nivel respiratorio y digestivo.

Kaftrio® es la combinación de tres principios activos: elexacaftor y tezacaftor son correctores del gen CFTR y facilitan el procesamiento celular y el transporte de las formas de CFTR en F508del (mutación del gen), para aumentar la cantidad de proteína CFTR, mientras ivacaftor potencia la probabilidad de apertura (activación) del canal de CFTR presente en la superficie celular. El efecto combinado de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor se traduce en un incremento de la actividad de CFTR dando lugar a una intensificación adicional del transporte de cloruro.

Kaftrio® fue designado medicamento huérfano el 14 de diciembre de 2018.

La indicación aprobada es el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 12 años de edad y mayores, que son homocigotos para la mutación F508del en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, o que son heterocigotos para F508del en el gen CFTR con una mutación de función mínima.

En los ensayos clínicos ha mostrado que proporciona mejoras significativas en la función pulmonar, medida por el VEF1, reduciendo también el cloruro en el sudor.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (17,3%), diarrea (12,9%) e infección del tracto respiratorio superior (11,9%).

Entrectinib (Rozlytrek®)[1,13-16]

Entrectinib es un inhibidor del receptor tirosín quinasa de tropomiosina (TRK). Se dirige a las células con activación constitutiva de proteínas TRK (A,B,C) que presentan fusiones del gen y proteínas proto-oncogénicas tirosina quinasa ROS (ROS1).

El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización (balance positivo del riesgo que supone la falta de datos versus beneficio para la salud pública al cubrir una necesidad médica no cubierta). Se ha aprobado su indicación en monoterapia para el tratamiento de:

1) Pacientes adultos y pediátricos de ≥12 años de edad, con tumores sólidos que expresan un gen de fusión del receptor de tirosina quinasa neutrófico (NTRK), que tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que la resección quirúrgica resulte en grave morbilidad, que no han recibido previamente un inhibidor NTRK, y que no tienen opciones de tratamiento adecuados.

2) Pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM) ROS1 positivo, que no han sido tratados previamente con inhibidores de ROS1.

La eficacia y seguridad se está estudiando a través de ensayos clínicos multicéntricos (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2)