

Evaluación positiva de medicamentos: marzo, abril, mayo, junio y julio de 2021

Silva-Cuevas M.A.¹, Aparicio-Hernández R.M.², Sánchez-López P.³, Prats-Oliván P.⁴

Sanid. mil. 2021; 77 (4): 211-217, 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 de marzo a julio de 2021, 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: avalglucosidasa alfa (*nexviadyme*[®]); azacitidina (*onureg*[®]); azatioprina (*jayempi*[®]); duvelisib monohidrato (*copiktra*[®]); elivaldogen autotemcel (*skysona*[®]); estretol/drospirenona (*drovelis* y *lydisilka*[®]); evinacumab (*evkeeza*[®]); hidrocortisona (*efmody*[®]); idecabtagene vicleucel (*abecma*[®]); imatinib (*imatinib koanaa*[®]); mesilato de tirbanibulina (*klisyri*[®]); odeixibat (*bylvay*[®]); pitolisant (*ozawade*[®]); ponesimod (*ponvory*[®]); relugolix/estradiol/acetato de noretisterona (*ryeqo*[®]); roxadustat (*evrenzo*[®]); satralizumab (*enspryng*[®]); selumetinib (*koselugo*[®]); setmelanotida (*imcivree*[®]); tafasitamab (*minjuvi*[®]); tralokinumab (*adtralza*[®]); vericiguat (*verquvo*[®]); vosoritida (*voxzogo*[®]).

Positive assessment of drugs: from March, April, May, June and July of 2021

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public from March to July of 2021, 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: avalglucosidasa alfa (*nexviadyme*[®]); azacitidina (*onureg*[®]); azatioprina (*jayempi*[®]); duvelisib monohidrato (*copiktra*[®]); elivaldogen autotemcel (*skysona*[®]); estretol/drospirenona (*drovelis* y *lydisilka*[®]); evinacumab (*evkeeza*[®]); hidrocortisona (*efmody*[®]); idecabtagene vicleucel (*abecma*[®]); imatinib (*imatinib koanaa*[®]); mesilato de tirbanibulina (*klisyri*[®]); odeixibat (*bylvay*[®]); pitolisant (*ozawade*[®]); ponesimod (*ponvory*[®]); relugolix/estradiol/acetato de noretisterona (*ryeqo*[®]); roxadustat (*evrenzo*[®]); satralizumab (*enspryng*[®]); selumetinib (*koselugo*[®]); setmelanotida (*imcivree*[®]); tafasitamab (*minjuvi*[®]); tralokinumab (*adtralza*[®]); vericiguat (*verquvo*[®]); vosoritida (*voxzogo*[®]).

1. AVALGLUCOSIDASA ALFA (*Nexviadyme*[®])¹⁻³

La avalglucosidasa alfa es una α -glucosidasa ácida humana recombinante, la cual se administra como terapia de sustitución enzimática que proporciona una fuente exógena de α -glucosidasa ácida. Está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe, genética, que se produce por depósito de glucógeno (glucogenopatía) en la que hay un trastorno en la metabolización de los hidratos de carbono por déficit de la de α -glucosidasa ácida lisosómica. Es una enfermedad genética, que provoca el depósito de glucógeno principalmente en el tejido muscular, la forma clásica debuta en edad infantil causando una miocardiopatía con insuficiencia cardíaca, hipotonía grave y macroglosia.

En los ensayos clínicos se ha observado que mejora la función la capacidad vital forzada de los pacientes dicha glucogenopatía. Los efectos adversos más frecuentes que se objetivaron fueron: hipersensibilidad y reacciones asociadas a la perfusión. Fue designado medicamento huérfano por la Agencia Europea del medicamento el 26 de marzo de 2014.

2. AZACITIDINA (*Onureg*[®])⁴⁻⁸

La azacitidina, ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos: bloqueando la síntesis de ADN y ARN por su similitud a la citidina (componente fundamental del material genético), inhibiendo la ADN metiltransferasa y por lo tanto causa hipometilación del ADN, y también tiene una acción citotóxica directa en las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea. Está indicada como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que hayan alcanzado la remisión completa o la remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo tras el tratamiento de inducción, con o sin tratamiento de consolidación, y que no sean candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o que decidan no recibirlo. La eficacia, seguridad y tolerabilidad de la azacitidina se evaluó a través de 3 ensayos

¹ Médico residente. Servicio de Farmacología Clínica.

² Médico adjunto. Servicio de Farmacología Clínica.

³ Tcol Far. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

⁴ Tcol Far. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España. Farmacologiaclinica-hcd@mde.es.

Recibido: 20 de noviembre de 2021

Aceptado: 29 de noviembre de 2021

doi: 10.4321/S1887-85712021000400008

clínicos aleatorizados: El **CC-486-AML-001** incluyó a 472 participantes, doble ciego, multicéntrico, con dos grupos paralelos: azatidina **oral** contra placebo en paciente con leucemia aguda mieloide de 55 años o mayores con remisión completa que no fueran candidatas a TCMH. La mediana de supervivencia global desde el momento de la aleatorización fue significativamente más larga con azatidina oral que con placebo (24,7 meses y 14,8 meses, respectivamente; $P < 0,001$). El **AZA-AML-001** incluyó a $n = 262$, sin enmascaramiento, multicéntrico, con grupos paralelos de 2 brazos de tratamiento, en uno que se pautaba el medicamento en una dosis de $75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ mediante una inyección subcutánea y en el otro grupo la terapia convencional. La mediana de supervivencia global se prolongó significativamente con azacitidina ($n = 129$) versus terapia convencional ($n = 133$): 8,9 versus 4,9 meses (cociente de riesgo 0,74, [IC del 95%: 0,57, 0,97]). El **AZA-MSD-003** incluyó a $n = 216$, doble ciego, multicéntrico. Con un diseño paralelo en el que enfrentaba azatidina **oral (300 mg)** versus placebo o el mejor cuidado de apoyo en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo con anemia dependiente de transfusión y trombocitopenia. El principal resultado fue la independencia de necesidades transfusionales durante 56 días, los resultados obtenidos fueron 18,9 (IC 95%: 8,3 to 29,6) a favor de los pacientes en tratamiento con azatidina oral.

3. AZATIOPRINA (Jayempi®)⁴

Jayempi® contiene el mismo principio activo que Imurel® (azatioprina 50 mg comprimidos recubiertos con película), autorizado en la Unión Europea desde 2004. Sin embargo, Jayempi® estará disponible en distinta forma farmacéutica (suspensión oral). Se autoriza como una solicitud de autorización híbrida (basado en parte en resultados preclínicos y clínicos del referencia Imurel® y en parte en datos nuevos).

4. DUVELISIB MONOHIDRATO (Copiktra®)⁹⁻¹²

Duvelisib es un inhibidor dual oral de la fosfatidilinositol 3-quinasa p110 δ (PI3K- δ) y PI3K- γ . La inhibición de PI3K- δ reduce la proliferación y supervivencia de las líneas celulares B malignas, en cambio la inhibición de PI3K- γ bloquea el reclutamiento y la diferenciación de los linfocitos CD4 y macrófagos, lo cual promueve la proliferación y supervivencia de estas células B malignas. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: LLC en recaída o refractaria tras al menos dos líneas de tratamiento previo. Linfoma folicular (LF) refractario a, al menos, dos líneas de tratamiento sistémico previo.

Se evaluó su seguridad y eficacia a través: **1) IPI-145-07**, ensayo clínico abierto con una n de 319, en el que se estudió la eficacia duvelisib (25 mg oral) frente a ofatumumab en pacientes con LLC o linfoma linfocítico de células pequeñas que habían recibido al menos una línea de tratamiento previo. El objetivo principal fue el tiempo de supervivencia libre de progresión, el cual duvelisib mejoró: mediana 13,3 meses frente a 9,9 meses; cociente de riesgo [HR] = 0,52; $p < 0,0001$. **2) DYNAMO**, ensayo de fase II, multicéntrico de un solo brazo y con 129 participantes, se evaluó la eficacia y seguridad de duvelisib en pacientes

diagnosticados de linfoma no hodgkin refractarios a rituximab, quimioterapia o radioinmunoterapia. Mostró una actividad clínicamente significativa y un perfil de seguridad manejable en estos linfomas dobles refractarios. Los efectos adversos más frecuentes objetivados fueron infecciones del tracto respiratorio y alteraciones hematológicas.

5. ELIVALDOGEN AUTOTEMCEL (Skysona®)¹³⁻¹⁷

La adrenoleucodistrofia cerebral temprana es un subtipo de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X se trata de una enfermedad con una incidencia de 0,4 de cada 10.000 personas en la Unión Europea, en la que se produce una mutación en el gen ABCD1. La mutación evita la producción de una enzima llamada ALDP que descompone los ácidos grasos de cadena muy larga (en inglés: VLCFA). Como resultado, los VLCFA se acumulan en el plasma y en todos los tejidos, incluida la sustancia blanca del cerebro, la médula espinal y la corteza suprarrenal. Elivaldogen autotemcel está indicado para el tratamiento de esta enfermedad en pacientes menores de 18 años, con una mutación genética ABCD1, y para los que no se dispone de un hermano donante de células madre hematopoyéticas (HSC, por sus siglas en inglés) compatible. Es un preparado específico para cada paciente, utilizando sus propias células madre hematopoyéticas, en las que se inserta un gen que produzca la proteína humana de la adrenoleucodistrofia (ALDP). En los ensayos clínicos se ha observado que Skysona® proporciona beneficios clínicamente significativos al preservar la función motora y la capacidad de comunicación, y mejora la supervivencia en la fase inicial de la enfermedad cerebral. Hay 2 ensayos clínicos de fase II, abiertos, multicéntricos y de un solo brazo, que están pendientes de completarse para conseguir más datos sobre la efectividad y seguridad: El **ALD-102** con una n de 332, controlado, esta completado a fecha 26 de marzo, pero no están disponibles los resultados y el **ALD-104** con 33 pacientes no controlado y todavía en proceso. El efecto adverso más grave atribuido fue la pancitopenia. Fue designado medicamento huérfano el 6 de junio de 2012.

6. ESTETROL/DROSPIRENONA (Drovelis y Lydisilka®)^{9,18-21}

Es un anticonceptivo oral combinado. La drospirenona es un progestágeno usado ampliamente que a través de un feedback negativo central inhibe la secreción de la hormona luteinizante (LH) por la hipófisis. El estetrol es un estrógeno de síntesis química que en humanos solo se produce en el hígado fetal durante el embarazo, y que llega a la sangre materna a través de la placenta, inhibe la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH) y estabiliza el patrón de sangrado durante el uso de los anticonceptivos. Su indicación es la anticoncepción oral. Los datos de eficacia y seguridad se obtuvieron principalmente dos ensayos clínicos de fase III multicéntricos, abiertos y de un solo brazo, confirmando su efecto anticonceptivo. Los efectos adversos más frecuentes fueron metrorragia, cefalea, acné, hemorragia vaginal y dismenorrea.

7. EVINACUMAB (*Evkeeza*)^{4, 22,23}

Evinacumab es un anticuerpo monoclonal que ha sido diseñado para reconocer y unirse a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3) que se expresa fundamentalmente en el hígado. La ANGPTL3 juega un papel importante en la regulación del metabolismo de los lípidos al inhibir la lipoproteinlipasa (LPL) y la lipasa endotelial (EL).

El bloqueo de ANGPTL3 reduce los niveles de triglicéridos y HDL-C impidiendo la inhibición de la LPL y de la EL por la ANGPTL3. Además, Evinacumab reduce el LDL-C independientemente de la vía clásica mediada por el receptor de LDL (LDLR) al promover el procesamiento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la eliminación de remanentes de VLDL antes de la formación de LDL a través de un mecanismo dependiente de EL. Está indicado, como adyuvante de la dieta y de otros tratamientos que reduzcan el colesterol LDL, para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años y mayores con hipercolesterolemia familiar homocigota. Los datos de eficacia y seguridad se obtuvieron del ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con 65 pacientes mayores de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica, y controlado con placebo. Después de 24 semanas, los niveles medios de colesterol LDL en la sangre de los pacientes que recibieron Evinacumab se habían reducido en alrededor de un 47% desde el inicio del tratamiento, en comparación con un aumento de alrededor del 2% en los pacientes que recibieron placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron rinitis y faringitis.

8. HIDROCORTISONA (*Efmody*)^{9,24,25}

Efmody® contiene el mismo principio activo que Hidrocortone®, autorizado en la Unión Europea desde 1989. Sin embargo, tiene distinto uso y además tiene distinta forma farmacéutica: unas cápsulas que permiten la liberación del principio activo de manera prolongada, de una manera similar a la secreción fisiología del cortisol en 24 horas de una persona sana. Se autoriza como una solicitud de autorización híbrida. Está indicado para el tratamiento de la hiperplasia adrenal congénita (HAC) en adultos y adolescentes de 12 años y mayores. Se estudió la eficacia y seguridad a través de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico y controlado, con n = 122 pacientes con hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa con diagnóstico en la infancia que tuviera documentado en algún momento de sus vidas un aumento de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y/o de androstenediona y que estuvieran en tratamiento estable desde hace 6 meses con corticoterapia. Se comparó Efmody® frente al tratamiento estándar en 2 grupos paralelos. La principal medida de efectividad fue una puntuación basada en niveles de 17-OHP. Una caída en esta puntuación a lo largo del estudio mostró un mejor control. Durante las 24 semanas del estudio, este puntaje cayó en 0,403 en pacientes tratados con Efmody®, en comparación con 0,172 en los de tratamiento estándar. Aunque esta diferencia no fue suficiente para demostrar claramente que Efmody® funcionó mejor que el tratamiento estándar, las mediciones también sugirieron un mejor control de los niveles de la mañana 17-OHP. Los efectos

adversos más frecuentes fueron insuficiencia adrenal, fatiga, cefalea, aumento de peso, mareo y aumento de apetito. Fue designado medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento el 27 de Julio de 2005.

9. IDECABTAGENE VICLEUCEL (*Abecma*)²⁶⁻²⁸

Idecabtagene vicleucel es una terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) dirigidos contra el antígeno de maduración de células B (BCMA). La unión antígeno-específica da lugar a proliferación de células CAR-T positivas, a secreción de citoquinas y a la acción citolítica sobre las células que expresan BCMA. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti CD38 y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento. Los datos de eficacia y seguridad proceden de un ensayo clínico de fase II, abierto, multicéntrico, único brazo, con 140 pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti CD38. Recibieron el tratamiento 128 pacientes y se les siguió durante una media de 13,3 meses, 94 de 128 pacientes (73%) tenían una respuesta, y 42 de 128 (33%) tuvieron una respuesta completa o mejor. En 33 pacientes, se confirmó una enfermedad mínima residual negativa ($<10^{-5}$ células nucleadas), lo que representa el 26% de los 128 pacientes que fueron tratados y el 79% de los 42 pacientes que tenían una respuesta completa o mejor. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia y síndrome de liberación de citoquinas (SLC). Fue designado medicamento huérfano el 20 de abril de 2017.

10. IMATINIB (*Imatinib Koanaa*)^{1,29,30}

Imatinib está aprobado desde 7 de noviembre de 2001 en la Unión Europea como comprimidos recubiertos con película (Glivec). Imatinib Koanaa es una solución oral a 80 mg/ml de Imatinib.

Imatinib es una molécula pequeña inhibidora de la proteína tirosina quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl (TK), así como varios receptores TKs: Kit, el receptor para el factor de célula madre (SCF) codificado por el proto-oncogen c-Kit, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Imatinib también puede inhibir los eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinasa. Los datos de calidad de Imatinib Koanaa se consideran satisfactorios y se ha demostrado su bioequivalencia con el producto de referencia Glivec. Se autoriza como solicitud híbrida. Las indicaciones de Imatinib Koanna son las mismas que para Glivec [tratamiento de la leucemia y tumores del estroma gastrointestinal (GIST)].

11. MESILATO DE TIRBANIBULINA (*Klisyri*[®])^{13, 31,32}

El mecanismo de acción de mesilato de tirbanibulina implica la inducción de p53 y una posterior detención del ciclo celular en fase G2/M, produciendo inhibición de la proliferación celular. Está indicado para el tratamiento tópico de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado 1 de Olsen) de la cara o el cuero cabelludo en adultos. Se evaluó la eficacia y seguridad de este medicamento en dos estudios pivotaes de fase III, aleatorizados, doble ciego, grupos paralelos (tratamiento vs placebo) y multicéntricos. Ambos contaron con 351 pacientes con queratosis actínica en cara o cuero cabelludo. El seguimiento fue de 57 días. Se observó que los pacientes tratados con Mesilato de Tirbanibulina consiguen tasas de eliminación completa y parcial de las lesiones en la cara y el cuero cabelludo mayores que los pacientes tratados con placebo: en el estudio 1 la eliminación completa ocurrió en el 44% de los pacientes (77 de 175) en el grupo de tirbanibulina y en el 5% de aquellos (8 de 176) en el grupo placebo (diferencia de 40 puntos porcentuales; [IC del 95%: 32-47; P < 0,001] y en el estudio 2 los porcentajes fueron 54% (97 de 178 pacientes) y 13% (22 de 173), respectivamente (diferencia de 42 puntos porcentuales; IC del 95%: 33-51; P < 0,001). Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones cutáneas locales en el lugar de la aplicación, como eritema, descamación, costras, hinchazón y erosión/ulceración.

12. ODEVIXIBAT (*Bylvy*[®])^{13, 33,34}

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) es un grupo de trastornos, caracterizado por una secreción defectuosa de ácidos biliares u otros componentes de la bilis, suelen presentarse durante la infancia o la niñez y se asocian con retraso del crecimiento y enfermedad hepática progresiva. Muchos pacientes presentan una coagulopatía por malabsorción de vitamina K. En las primeras etapas de los subtipos I y II es dominante la presencia de un prurito intratable. La prevalencia de CIFP en Europa se estimó en 0,07/10.000 personas. Odevixibat es un potente inhibidor selectivo del transportador de ácidos biliares ileales (IBAT). Administrado vía oral, actúa localmente en el intestino donde se une reversiblemente a IBAT para disminuir la recaptación de ácidos biliares en el hígado, aumentando el aclaramiento de los ácidos biliares a través del colon y la disminución de la carga de ácidos biliares hepáticos y de los ácidos biliares séricos. Al inhibir la IBAT con alta selectividad y potencia, odevixibat tiene el potencial de reducir la acumulación sistémica de ácidos biliares sin necesidad de intervención quirúrgica. Está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes de 6 meses o mayores. La evaluación de la eficacia y seguridad procede de un estudio fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 62 pacientes de entre 6 meses y 18 años con colestasis intrahepática familiar progresiva tipos 1 y 2. El objetivo principal fue calcular la proporción de pacientes que experimentaban una reducción del 70% de la concentración de ácidos biliares en plasma o que llegaran a una concentración $\leq 70 \mu\text{mol/L}$ (14 de 42 con odevixibat y en 0 de 20 con placebo). Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, dolor abdominal, diarrea hemorrágica,

heces blandas y hepatomegalia. Fue designado medicamento huérfano el 17 de julio de 2012. El CHMP propuso la autorización en circunstancias excepcionales.

13. PITOLISANT (*Ozawade*[®])^{13, 35-37}

Pitolisant es un potente antagonista/agonista inverso de los receptores H3 que mediante el bloqueo de los autorreceptores de la histamina, aumenta la actividad de las neuronas histaminérgicas del cerebro. También modula varios sistemas neurotransmisores, aumentando la liberación de acetilcolina, norepinefrina y dopamina, sin embargo, no se ha observado ningún aumento de la liberación de dopamina en el complejo estriatal que incluye el núcleo accumbens. Este principio activo es el mismo por el que está compuesto Wakix[®] (autorizado el 03/08/2016), según su ficha técnica está indicado para el tratamiento de la narcolepsia con o sin cataplejía en adultos. Ozawade[®], sin embargo está indicado para mejorar la vigilia y reducir la excesiva somnolencia diurna (ESD) en pacientes adultos con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), cuya ESD no ha sido tratada satisfactoriamente con, o que no han tolerado, el tratamiento primario de la SAOS (CPAP). Se ha estudiado la eficacia y seguridad de pitolisant para esta indicación en un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (3:1), n = 224 pacientes con SAOS, paralelo y controlado con placebo. La variable principal fue el cambio en la puntuación de la Escala de somnolencia de Epworth (ESS). Se observó una disminución de los valores de EES en el brazo de pitolisant: -2,6 (IC95%: -3,9 a -1,4; P < ,001). Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea e insomnio.

14. PONESIMOD (*Ponvory*[®])^{9, 38}

Ponesimod es un modulador de esfingosina-1-fosfato (S1P), con alta afinidad y selectividad del receptor, que produce la internalización del S1P1 y es degradado por el proteasoma intracelular, lo que priva a los linfocitos de la señal necesaria para salir de los órganos linfoides, que se traduce en una reducción de los linfocitos circulantes. Las células T y B son más sensibles al secuestro mediado por ponesimod. Por el contrario, el número de monocitos, células NK y neutrófilos no se reducen. Al disminuir la concentración de linfocitos en sangre periférica reduce su paso al SNC, lo que se traduce en un efecto neuroprotector. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen. La eficacia y seguridad de ponesimod se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, n = 1133 pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple al tratamiento, aleatorizados a ponesimod 20 mg/24 h o teriflunomida 14 mg/24 h, ambos durante 108 semanas y se observó que en el grupo de tratamiento con ponesimod la tasa de recaída anual fue más baja comparado con el grupo de teriflunomida (0,202 vs. 0,290, RRR: 31%, RRA: 0,088). Además de un menor número de lesiones T2 nuevas o agrandadas así como menor número de lesiones realizadas con gadolinio en la RM cerebral. Los efectos adversos más frecuentes con ponesimod fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, la

elevación de las transaminasas hepáticas y la hipertensión. Los graves incluyen infecciones, bradiarritmia, retraso de la conducción cardíaca, efectos pulmonares, daño hepático, riesgo fetal, hipertensión y edema macular.

15. RELUGOLIX / ESTRADIOL / ACETATO DE NORETISTERONA (*Ryeqo*)¹³

Los principios activos de *Ryeqo*® son relugolix, estradiol y acetato de noretisterona. Relugolix reduce la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculoestimulante (FSH) a través de su acción en los receptores GnRH. Su administración con estradiol alivia la sintomatología asociada a un estado hipoestrogénico, como los síntomas vasomotores y la pérdida de densidad mineral ósea. La adición de un progestágeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial inducido por los estrógenos en mujeres no hysterectomizadas. Está indicado para el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los fibromas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva. En los ensayos clínicos se ha observado que este medicamento reduce las hemorragias menstruales intensas asociadas a los fibromas uterinos. Los efectos adversos más frecuentes fueron sofocos y hemorragias uterinas.

16. ROXADUSTAT (*Evrenzo*)²⁶

Roxadustat, antianémico de administración oral, es el primer inhibidor de la prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF), que corrige la anemia activando una respuesta que se produce de forma natural en situaciones de hipoxia, promoviendo la eritropoyesis y aumentando la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica (ERC). En los ensayos clínicos se ha observado que corrige los niveles de hemoglobina y reduce la necesidad de tratamiento de rescate, tanto en pacientes no dependientes de la diálisis como en los dependientes de la diálisis. Los efectos de *Evrenzo*® sobre los niveles de hemoglobina y la necesidad de un tratamiento de rescate son comparables a los observados con los agentes estimulantes de la eritropoyesis. Los efectos adversos más frecuentes fueron hipertensión, trombosis del acceso vascular, diarrea, edema periférico, hiperpotasemia y náuseas.

17. SATRALIZUMAB (*Enspryng*)⁴

Es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al receptor de la IL-6, que previene el efecto pleiotrópico inflamatorio implicado en la patogénesis del trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO). Está indicado para el tratamiento del TENMO en adultos y adolescentes de ≥ 12 años, con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4 (AQP4). En los ensayos clínicos se ha observado que reduce el riesgo de recaída frente a placebo, tanto en monoterapia como en combinación con otros tratamientos inmunosupresores. Los efectos adversos

más frecuentes fueron infecciones, reacciones en el lugar de la inyección, artralgia, leucopenia y elevaciones de las transaminasas hepáticas.

18. SELUMETINIB (*Koselugo*)⁴

Selumetinib es un inhibidor selectivo de las proteínas quinasas activadas por mitógenos 1 y 2 (MEK 1/2), que puede bloquear la proliferación y la supervivencia de las células tumorales en las que la vía RAF-MEK-ERK se encuentra activada. Indicado en monoterapia en el tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) a partir de los 3 años. En los ensayos clínicos se ha observado que reduce el volumen de los neurofibromas plexiformes.

Los efectos adversos más frecuentes fueron vómitos, erupción cutánea, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre, diarrea, náuseas, sequedad de la piel, episodios astéxicos, piroxia, erupción acneiforme, hipoalbuminemia, estomatitis, aumento de la aspartato aminotransferasa y paroniquia. Fue designado medicamento huérfano el 31 de julio de 2018.

19. SETMELANOTIDA (*Imcivree*)¹³

La setmelanotida es un péptido análogo de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) de origen natural. Es un agonista selectivo del receptor MC4 y se postula que restablece la actividad de la vía del receptor MC4 para reducir el hambre y promover la pérdida de peso. Indicado para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre, asociados al déficit debido a mutaciones bialélicas de pérdida de función genéticamente confirmadas de pro-opiomelanocortina (POMC), incluida la PCSK1, o de receptores de leptina (LEPR), en adultos y niños de ≥ 6 años. En los ensayos clínicos los datos mostraron que permite lograr una pérdida de peso igual o superior al 10% tras un año de tratamiento (mejora clínicamente relevante en el control del hambre en pacientes con obesidad por deficiencia de POMC o LEPR). Los efectos adversos más frecuentes fueron hiperpigmentación, reacción en el lugar de la inyección, náuseas y cefalea. *Imcivree*® fue designado medicamento huérfano el 14 de julio de 2016 para el tratamiento de la deficiencia de POMC y el 19 de noviembre de 2018 para el tratamiento de la deficiencia LEPR.

20. TAFASITAMAB (*Minjivi*)¹³

Este principio activo es un anticuerpo monoclonal que se dirige al antígeno CD19 expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y linfocitos B maduros. Al unirse a CD19, tafasitamab media la lisis de los linfocitos B a través de: la acción de células inmunitarias efectoras, como linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T gamma-delta y fagocitos, y de la apoptosis. Se usa en combinación con lenalidomida, seguido de tafasitamab en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (LBDCG) en recaída o refrac-

tario que no son candidatos a un trasplante autólogo de células madre (TACM). Los beneficios mostrados se asocian con una mejor tasa de respuesta objetiva (ORR) con el tratamiento y con mayor duración de las respuestas obtenidas. Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones, neutropenia (incluida la neutropenia febril), trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipopotasemia, disminución del apetito, disnea, tos, diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea, astenia, fatiga, edema periférico y pirexia.

21. TRALOKINUMAB (*Adtralza*)⁴

Es un anticuerpo monoclonal recombinante de IgG4 γ humanizado, que inhibe la señalización de la IL-13. Indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico. En los ensayos clínicos se ha observado que reduce el prurito en pacientes con dermatitis atópica, y mejora el estado de la piel según las escalas IGA (Investigator's Global Assessment) y EASI-75 (Eczema Area and Severity Index). Los efectos adversos más frecuentes: infecciones respiratorias del tracto superior, reacciones en el lugar de la inyección, conjuntivitis y conjuntivitis alérgica.

22. VERICIGUAT (*Verquvo*)¹³

El vericiguat estimula directamente la guanilato ciclasa soluble (GCs), de forma independiente y sinérgica con óxido nítrico (NO), para aumentar los niveles de GMPc intracelular. Esto conduce a una uniforme relajación del músculo liso y vasodilatación, que puede mejorar la función miocárdica y vascular. Indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática, en pacientes adultos con fracción de eyección reducida que están estabilizados después de un episodio de descompensación reciente que haya requerido tratamiento intravenoso. En los ensayos clínicos se ha observado que Verquvo[®] reduce el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida que están estabilizados tras un episodio de descompensación reciente. Los efectos adversos más frecuentes: hipotensión, mareos, náuseas, hipotensión ortostática, dispepsia y reflujo gastroesofágico.

23. VOSORITIDA (*Voxzogo*)²⁶

Se trata de un péptido natriurético tipo C modificado, que actúa como un regulador positivo del crecimiento óseo endocrinal promoviendo la proliferación y diferenciación de los condrocitos. Indicado para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de ≥ 2 años cuyas epífisis no estén cerradas. En los ensayos clínicos se ha observado que proporciona mejoras significativas en el crecimiento, añadiendo una media de 1,57 cm de altura al año en los pacientes tratados con el medicamento a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. El aumento observado se produjo proporcionalmente tanto en la columna vertebral como en las extremidades inferiores.

Los efectos adversos más frecuentes: hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección y vómitos. Fue designado medicamento huérfano el 24 de enero de 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de julio 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2021-boletin-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-julio-2021>.
2. European Medicines Agency. Summary of opinion: Nexviadyme. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/nexviadyme>.
3. Labrune P, Trioche Eberschweiler P, Mollet Boudjemline A, Hubert Buron A, Gajdos V. Glucogenesis. EMC - Pediatr. 2010; 45(3): 1-13.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de abril 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2021-boletin-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-abril-2021/>.
5. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Onureg[®]. Consultado 03/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. N Engl J Med. 2020; 383(26): 2526-37.
7. Seymour JF, Döhner H, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. BMC Cancer [Internet]. 2017; 17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3803-6>.
8. Garcia-Manero G, Almeida A, Giagounidis A, Platzbecker U, Garcia R, Voso MT, et al. Design and rationale of the QUAZAR Lower-Risk MDS (AZA-MDS-003) trial: a randomized phase 3 study of CC-486 (oral azacitidine) plus best supportive care vs placebo plus best supportive care in patients with IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes and poor prognosis due to red blood cell transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia. BMC Hematol. 2016; 16(1): 12.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de marzo 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2021-boletin-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-marzo-2021/>.
10. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Copiktra[®]. Consultado 03/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/copiktra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, Nagy Z, Illés Á, Etienne G, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood. 2018; 132(23): 2446-55.
12. Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM, Tetreault S, Assouline SE, Mayer J, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory Indolent non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2019; 37(11): 912-22.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de mayo 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2021-boletin-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-mayo-2021/>.
14. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Skysona[®]. Consultado 04/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skysona-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJA, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. Orphanet J Rare Dis. 2012; 7(1): 51.
16. A Study of the Efficacy and Safety of Hematopoietic Stem Cells Transduced With Lenti-D Lentiviral Vector for the Treatment of Cerebral Adre-

Evaluación positiva de medicamentos: marzo, abril, mayo, junio y julio de 2021

- noleukodystrophy (CALD). Clinicaltrials.gov. Consultado el 04/08/2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896102?term=ALD-102&draw=2&rank=1>.
17. Kernel Networks Inc. Clinical study to assess the efficacy and safety of gene therapy for the treatment of cerebral adrenoleukodystrophy (CALD). Clinicaltrials.gov. Consultado el 04/08/2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03852498?term=ALD-104&draw=2&rank=1>.
 18. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Lydisilka®. Consultado 04/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lydisilka-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 19. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Drovelis®. Consultado 04/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 20. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) - EU/Russia Study. Clinicaltrials.gov. Consultado 04/08/2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817828?term=MIT-Es0001-C301&draw=2&rank=1>.
 21. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) - United States/Canada Study. Clinicaltrials.gov. Consultado 04/08/2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02817841?term=MIT-Es0001-C302&draw=2&rank=1>.
 22. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Evkeeza®. Consultado 04/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evkeeza-h-c-5449-0000-epar-assessment-report_en.pdf.
 23. Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Clinicaltrials.gov. Consultado el 04/08/2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399786?term=R1500-CL-1629&draw=2&rank=1>.
 24. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Efmody®. Consultado 04/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/efmody-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 25. Comparison of Chronocort® With Standard Glucocorticoid Therapy in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. Clinicaltrials.gov. Consultado 04/08/2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02716818?term=DIUR-005&draw=2&rank=2>.
 26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de junio 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2021-boletin-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-junio-2021/>.
 27. European Medicines Agency. Summary of opinion: Abecma. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/abecma>.
 28. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 705-16.
 29. European Medicines Agency. Summary of opinion: Imatinib Koanaa. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/imatinib-koanaa>.
 30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Glivec. Consultado 05/08/2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01198008/FT_01198008.html.
 31. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Klisyri®. Consultado 05/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/klisyri-epar-assessment-report_en.pdf.
 32. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, et al. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2021; 384: 512-20.
 33. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Bylvay®. Consultado 05/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 34. Jayanta Roy-Chowdhury. Inherited disorders associated with conjugated hyperbilirubinemia. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 5 de agosto de 2021).
 35. European Medicines Agency. Summary of opinion: Ozawade. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/ozawade>.
 36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Wakix. Consultado 05/08/2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151068002/FT_1151068002.html.
 37. Pépin J-L, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, et al. Pitolisant for residual excessive daytime sleepiness in OSA patients adhering to CPAP: A randomized trial. *Chest* 2021; 159: 1598-609.
 38. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Ponvory®. Consultado 09/08/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report_en.pdf.