

Evaluación positiva de medicamentos: noviembre y diciembre de 2022 y enero de 2023

Yuste-Gutiérrez A. M.¹, Villabona-Rivas I.¹, Aparicio-Hernández R. M.², García-Luque A.³

Sanid. mil. 2023; 79 (1): 47-49, 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 noviembre y diciembre de 2022 y enero de 2023, 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: Cipaglucoasida alfa (*Pombility*[®]), Deucravacitinib (*Sotyktu*[®]), Etranacogén dezaparovec (*Hemgenix*[®]), Proteína de la espícula del SARS-COV-2 (cepa B.1.351) (*Vidprevtyn beta*[®]), Tremelimumab (*Imjudo*[®]), Tremelimumab (*Tremelimumab Astra Zeneca*[®]).

Positive assessment of drugs: from November and December of 2022 and January of 2023

SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public from November 2022 to January of 2023, 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: Cipaglucoasida alfa (*Pombility*[®]), Deucravacitinib (*Sotyktu*[®]), Etranacogén dezaparovec (*Hemgenix*[®]), SARS-COV-2 (strain B.1.351) Spike protein (*Vidprevtyn beta*[®]), Tremelimumab (*Imjudo*[®]), Tremelimumab (*Tremelimumab Astra Zeneca*[®]).

CIPAGLUCOSIDASA ALFA (*Pombility*[®])^{1,2}

Cipaglucoasida alfa es un tratamiento de reemplazo enzimático, utilizado en combinación con el estabilizador de enzimas miglustat, para el tratamiento de adultos con enfermedad de Pompe de inicio tardío (deficiencia de ácido α -glucosidasa).

Actualmente hay dos ensayos clínicos abiertos para evaluar la seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinámica e inmunogenicidad de la cipaglucoasida alfa/miglustat en sujetos pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio infantil de 0 a <18 años de edad. En dichos ensayos clínicos, *Pombility*[®] ha mostrado que mejora la función motora (en el test de seis minutos) de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío cuando se usa en combinación con miglustat.

Las recomendaciones detalladas para el uso de este producto se describirán en el resumen de las características del producto (SmPC), que se publicará en el informe público europeo de evaluación (EPAR).

Los efectos secundarios más comunes son reacciones asociadas a la infusión como escalofríos, mareos, urticaria, rubor, somnolencia, anafilaxia, malestar torácico, tos, hinchazón en el lugar de la infusión y dolor.

Pombility[®] estará disponible en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión de 105 mg.

DEUCRAVACITINIB (*Sotyktu*[®])²⁻⁴

Deucravacitinib inhibe selectivamente la enzima TYK2 (TYK2 pertenece a la familia de las JAK). Deucravacitinib se une al dominio regulador de TYK2, estabilizando la interacción inhibidora entre los dominios regulador y catalítico de la enzima. Esto da lugar a la inhibición alostérica de la activación mediada por receptor de TYK2 y de la cascada de funciones en las células. TYK2 media en la señalización de la interleucina-23 (IL-23), interleucina-12 (IL-12) e interferones (IFN) de tipo I, que son citocinas naturales implicadas en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Deucravacitinib inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas.

Sotyktu[®] está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

En dos estudios clínicos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, en los que participaron 1.686 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave compararon *Sotyktu* con placebo (un tratamiento ficticio) y apremilast, otro tratamiento sistémico para la psoriasis en placas. Los estudios analizaron una mejoría de los síntomas de los pacientes después de 16 semanas de tratamiento.

Alrededor del 55% de los pacientes tratados con *Sotyktu*[®] tuvieron una reducción de al menos el 75% en su puntuación PASI (una medida de la gravedad y extensión de las lesiones cutáneas), en comparación con alrededor del 38% de los tratados con apremilast y alrededor del 11% de los que recibieron placebo.

Además, alrededor del 51% de los pacientes tratados con *Sotyktu*[®] alcanzaron una puntuación sPGA (una medida de la

¹ Capitán farmacéutico. Adjunto Servicio de Farmacia Hospitalaria.

² Médico civil. Adjunto Servicio de Farmacología Clínica.

³ Teniente coronel médico. Jefe de Servicio de Farmacología Clínica.

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, 28047 Madrid, España. farmacia_gomezulla@oc.mde.es

DOI: 10.4321/S1887-857120230001000010

gravedad y extensión de las lesiones cutáneas) de 0 o 1 (donde 0 y 1 se refieren a piel blanqueada o casi blanqueada, respectivamente) y tuvieron una reducción de 2 puntos o más en su puntuación sPGA. Alrededor del 33% de los tratados con apremilast y alrededor del 8% en los que recibieron placebo tuvieron estos resultados.

La mejoría de los síntomas se mantuvo después de 52 semanas de tratamiento con Sotyktu®.

Los efectos secundarios más frecuentes son infecciones de las vías respiratorias superiores, con mayor frecuencia nasofaringitis.

Sotyktu® estará disponible en forma de comprimidos recubiertos de 6 mg.

ETRANACOGÉN DEZAPARVOVEC (*Hemgenix*®)^{2,5}

Los pacientes con hemofilia B tienen mutaciones en un gen que el organismo necesita para producir el factor de coagulación factor IX, lo que resulta en una falta parcial o total de su actividad. El principio activo etranacogén dezaparovec es un producto de terapia génica diseñado para introducir una copia de la secuencia de ADN codificante del factor IX humano en los hepatocitos con el fin de abordar la causa principal de la enfermedad en la hemofilia B. Como resultado, etranacogén dezaparovec mejora parcial o completamente la deficiencia de actividad procoagulante del factor IX circulante en pacientes con hemofilia B.

Hemgenix® está indicado para el tratamiento de la hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave y moderadamente grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX.

La seguridad y la eficacia de etranacogén dezaparovec se evaluó en dos estudios prospectivos, abiertos, de dosis única y de un solo grupo: un estudio de fase 2b realizado en los EE. UU. y en un estudio multinacional de fase 3 (estudio pivotal) realizado en los EE. UU., Reino Unido y la UE. En ambos estudios se incluyeron pacientes varones adultos con hemofilia B moderadamente grave o grave y accedieron a un período de seguimiento de cinco años. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes tratados tuvieron un aumento significativo en los niveles de actividad del factor IX y tuvieron menos hemorragias en comparación con el tratamiento estándar. La mayoría de los pacientes no necesitaron factor IX de reemplazo hasta dos años después de la administración de Hemgenix®. El estudio pivotal contó con 54 pacientes varones adultos con hemofilia B severa o moderadamente severa y se observó que Hemgenix® fue más efectivo en la reducción de eventos hemorrágicos que la terapia de reemplazo de factor IX. El estudio comparó el número de episodios de sangrado que tuvieron los pacientes con la terapia de reemplazo de factor IX durante un período de seis meses antes de recibir Hemgenix® con el número experimentado durante un período de un año después de lograr niveles estables de factor IX con Hemgenix®. Los datos del estudio mostraron que Hemgenix® redujo la tasa de sangrado anual de 4,2 a 1,5 sangrados por año. El estudio también encontró que Hemgenix® fue eficaz para aumentar los niveles de factor IX, y el 96 % de los pacientes (52 de 54) ya no necesitaron terapia de reemplazo de factor IX hasta dos años después de la infusión.

Los efectos adversos más frecuentes de Hemgenix® (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son dolor de cabeza,

aumento de los niveles de ciertas enzimas hepáticas y síntomas similares a los de la gripe.

Cada vial contiene un volumen extraíble de 10 ml de concentrado en solución para perfusión, que contiene un total de 1×10^{14} copias del genoma.

PROTEÍNA DE LA ESPÍCULA DEL SARS-COV-2 (CEPA B.1.351) (*VidPrevtyn Beta*®)^{2,6}

VidPrevtyn Beta® es una vacuna con adyuvante compuesta por la proteína soluble de la espícula (S) trimérica recombinante del SARS-CoV-2 (cepa B.1.351) estabilizada en su conformación de prefusión y a la que se ha eliminado los dominios transmembrana e intracelular. La combinación de antígeno y adyuvante aumenta la magnitud de la respuesta inmunitaria, lo que puede contribuir a la protección contra la covid-19.

VidPrevtyn Beta® está indicada como dosis de refuerzo para la inmunización activa, para prevenir la covid-19 en adultos que hayan recibido una vacuna covid-19 de ARNm o vector adenoviral.

La inmunogenicidad clínica de VidPrevtyn Beta® administrada como primera inyección de refuerzo se evaluó en dos ensayos clínicos: VAT00013 (estudio 1) en covid-19 en participantes primovacunados con vacuna de ARNm de covid-19 y VAT00002 Cohorte 2, grupo Beta (estudio 2) que incluyó participantes primovacunados con varios tipos de vacunas covid-19. Ambos ensayos que comparan la respuesta inmunitaria inducida por esta nueva vacuna con la inducida por una vacuna de comparación autorizada eficaz contra la enfermedad. El primer ensayo involucró a 162 adultos, a quienes se les administró un refuerzo de VidPrevtyn Beta® o la vacuna comparadora (la vacuna Comirnaty® autorizada originalmente dirigida a la proteína de pico del SARS-CoV-2 de tipo salvaje). El estudio mostró que una dosis de refuerzo de VidPrevtyn Beta® desencadena una mayor producción de anticuerpos contra la subvariante SARS-CoV-2 Omicron BA.1 que Comirnaty®. En el segundo estudio principal, una inyección de refuerzo con VidPrevtyn Beta® restableció la inmunidad contra diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 en 627 adultos que habían completado previamente un ciclo de vacunación primaria con una vacuna de ARNm (Comirnaty® o Spikevax®) o una vacuna adenoviral (vacuna vectorial (Vaxzevria® o Jcovden®).

Los efectos secundarios más comunes observados con VidPrevtyn Beta® en los estudios fueron dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, dolor muscular o articular, malestar general y escalofríos. Por lo general, estos eran leves y desaparecían en un par de días después de la vacunación.

Se trata de dos viales multidosis (vial de antígeno y vial de adyuvante) que se deben mezclar antes de su uso. Tras la mezcla, el vial de la vacuna contiene 10 dosis de 0,5 ml. Una dosis (0,5 ml) contiene cinco microgramos de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa B.1.351).

TREMELIMUMAB (*Imjudo*®)^{2,7}

Tremelimumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 selectivo. Está diseñado para unirse y bloquear la interacción de CTLA-4

con CD80 y CD86, potenciando así la activación y proliferación de los linfocitos T, lo que aumenta la diversidad de los linfocitos T y potencia la actividad antitumoral. La combinación de tremelimumab y durvalumab, un inhibidor de PD-L1, aumenta las respuestas antitumorales. En modelos de tumores singénicos murinos, el bloqueo dual de PD-L1 y CTLA-4 aumentó la actividad antitumoral.

Imjudo® en combinación con durvalumab está indicado como tratamiento de primera línea en adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable.

La opinión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) se basa en el estudio HIMALAYA, un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado, que prolonga la supervivencia global en comparación con el tratamiento estándar (sorafenib), de 13,8 meses en los pacientes en tratamiento con sorafenib a 16,4 meses en los pacientes en tratamiento con tremelimumab + durvalumab.

Los efectos adversos más frecuentes de Imjudo® en combinación con durvalumab son erupción cutánea, prurito, diarrea, dolor abdominal, aumento de los niveles de enzimas hepáticas, fiebre, hipotiroidismo, tos, edema periférico y aumento del nivel de lipasa. Los efectos adversos graves más frecuentes son colitis linfomediada, diarrea, neumonía y hepatitis.

Tremelimumab está disponible en forma de concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de tremelimumab. Un vial de 1,25 ml de concentrado contiene 25 mg de tremelimumab. Un vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de tremelimumab.

TREMELIMUMAB (*Tremelimumab Astra Zeneca*)^{2,8}

Tremelimumab es un anticuerpo IgG2 selectivo, completamente humano, que bloquea la interacción de CTLA-4 con CD80 y CD86, potenciando así la activación y proliferación de los linfocitos T, lo que aumenta la diversidad de los linfocitos T y potencia la actividad antitumoral. La combinación de tremelimumab, un inhibidor de CTLA-4 y durvalumab, un inhibidor de PD-L1 aumenta las respuestas antitumorales en cáncer de pulmón no microcítico. En modelos de tumores singénicos murinos, el bloqueo dual de PD-L1 y CTLA-4 aumentó la actividad antitumoral.

Tremelimumab AstraZeneca® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK.

En un estudio principal en pacientes con CPNM metastásico, 338 pacientes que recibieron Tremelimumab AstraZeneca® en combinación con durvalumab y quimioterapia vivieron en promedio durante 14 meses, en comparación con 12 meses para 337 pacientes que recibieron solo quimioterapia. También vivieron más tiempo sin que su enfermedad empeorara: alrededor de seis meses en promedio, en comparación con cinco meses para los pacientes que solo recibieron quimioterapia.

Tremelimumab está disponible en forma de concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de tremelimumab. Un vial de 1,25 ml de concentrado contiene 25 mg de tremelimumab. Un vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de tremelimumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schoser, B., Roberts, M., Byrne, B. J., *et al.* (2021). Safety and efficacy of cipa-glucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* Diciembre 20 (12): 1027-37.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Boletín del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)* [Internet]. [Consulta: 13 abril 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/boletines-de-la-aemps/boletin-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp/>
3. Armstrong, A. W., Gooderham, M., Warren, R. B. *et al.* (2023). Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol.* Enero 88 (1): 29-39.
4. Strober, B., Thaçi, D., Sofen, H. *et al.* (2023). Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol.* Enero 88 (1): 40-51.
5. Von Drygalski, A., Giermasz, A., Castaman, G. *et al.* (2019). Etranacogene dezaparovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Adv.* 12 de noviembre 3 (21): 3241-7.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2022). Vid-Prevtyn Beta, vacuna frente a la covid-19 desarrollada por Sanofi Pasteur [Internet]. [Consulta: 14 abril 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contra-la-covid-19/vidprevtyn-beta-vacuna-frente-a-la-covid-19-desarrollada-por-sanofi-pasteur/>
7. Castria, T. B. de, Khalil, D. N., Harding, J. J. *et al.* (2022). Tremelimumab and durvalumab in the treatment of unresectable, advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* Octubre 18 (33): 3769-82.
8. Johnson, M. L., Cho, B. C., Luft, A. *et al.* (2023). Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 20 de febrero 41 (6): 1213-27.