

# Evaluación positiva de medicamentos: 2º Trimestre 2011

García Luque A.<sup>1</sup>, Puerro Vicente M.<sup>2</sup>, Sánchez López P.<sup>3</sup>, Cabanes Mariscal MA.<sup>3</sup>

*Sanid. mil. 2011; 67 (3): 306-309; ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

Se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hechos públicos en el segundo trimestre de 2011, 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.

## Positive assessment of drugs: 2<sup>nd</sup> quarter 2011

### SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products made public in the second quarter of 2011, 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.

### 1. BELATACEPT (*Nulojix*)<sup>1-3</sup>

Belatacept es un inmunosupresor selectivo que se une a los antígenos CD80 y CD86 presentes en las células presentadoras de antígenos. Como resultado bloquea la estimulación de células T mediada por CD28 inhibiendo su activación y así produciendo inmunosupresión.

Está indicado en la profilaxis del rechazo del injerto en adultos que reciben un trasplante renal en combinación con corticoides y ácido micofenólico. Se recomienda añadir a este régimen basado en belatacept un antagonista del receptor de interleukina 2 (IL-2) para el tratamiento de inducción.

En los ensayos clínicos ha mostrado ser no inferior a ciclosporina en cuanto a la supervivencia a los 12 meses, tanto en población de alto como de bajo riesgo, con efectos positivos sobre la función renal. Los efectos se mantuvieron durante 36 meses. Sólo ha mostrado un efecto superior sobre la función renal en la población de bajo riesgo, sin embargo en esta población se produjeron más episodios de rechazo agudo en los pacientes tratados con belatacept que en los tratados con ciclosporina.

Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico en cualquier régimen fueron infecciones del tracto urinario, infección por citomegalovirus, fiebre, aumento de creatinina, pielonefritis, diarrea, gastroenteritis, disfunción del injerto, leucopenia, neumonía, carcinoma de células basales, anemia y deshidratación. Las reacciones adversas más comunes entre los pacientes tratados con un régimen basado en belatacept fueron diarrea, anemia, infecciones del tracto urinario, edema periférico, estreñimiento, hipertensión, fiebre,

náuseas, disfunción del injerto, tos, vómitos, leucopenia, hipofosfatemia y cefalea.

La «Food and Drug Administration» con fecha 07/07/2011 ha notificado una alerta sobre el riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante, predominantemente en sistema nervioso central y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

### 2. BELIMUMAB (*Benlysta*)<sup>4,5</sup>

Belimumab es un anticuerpo monoclonal específico para proteína humana soluble estimuladora del linfocito B (BLyS, también denominada BAFF y TNFSF13B). Benlysta bloquea la unión del BLyS soluble (un factor de supervivencia de la célula B) a su receptor en la célula B. No se une directamente a la célula B, pero uniéndose a BLyS, inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de las células B en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Se ha aprobado su indicación en combinación con el tratamiento estándar para pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, que presenten un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anti-dsDNA positivo y bajo complemento) a pesar del tratamiento estándar. Benlysta deberá ser prescrito por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de LES.

Ha demostrado su efecto beneficioso mediante su capacidad para reducir la actividad de la enfermedad valorada mediante tres herramientas validadas: la escala SELINA SLEDAI, Evaluación Global del Médico y el índice BILAG. Mientras que los efectos del tratamiento con belimumab son modestos en la población global estudiada, se observó un efecto clínico relevante en pacientes con una alta actividad de la enfermedad (anticuerpos anti-dsDNA y bajos niveles de C3 y/o C4). La adición de 10 mg/kg de belimumab a la terapia estándar de LES fue generalmente bien tolerada.

Durante el desarrollo clínico las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron náuseas, diarrea, y pirexia. Al-

<sup>1</sup> Cte. Médico. Servicio de Farmacología Clínica.

<sup>2</sup> Tcol. Médico. Servicio de Farmacología Clínica.

<sup>3</sup> Cte. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España. agarluq@oc.mde.es

Recibido: 11 de julio de 2011

Aceptado: 18 de julio de 2011

gunos pacientes desarrollaron reacciones relacionadas con la infusión, algunas de las cuales fueron reacciones de hipersensibilidad. El mecanismo de acción del Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones incluyendo reacciones oportunistas. También como medicamento inmunomodulador, no se puede descartar un riesgo potencial de tumores malignos.

### 3. BOCEPREVIR (*Victrelis*)<sup>4,6</sup>

Este principio activo es un antiviral de acción directa. Es el primero de una nueva clase de medicamentos para el tratamiento de la hepatitis que inhibe directamente la replicación del virus de la hepatitis C en las células del huésped infectado.

Ha sido aprobado su utilización en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en el tratamiento de la hepatitis C crónica, infección por genotipo 1, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han sido tratados previamente o cuyo tratamiento previo ha fracasado (se puede consultar las secciones 4.4 y 5.1 de la ficha técnica).

El tratamiento debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de hepatitis C.

En los ensayos clínicos Victrelis, usado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, ha mostrado que inhibe la replicación viral en la célula del huésped permitiendo la erradicación del virus que se correlaciona con la cura de la hepatitis C crónica. Comparado con los tratamientos actuales con peginterferón alfa y ribavirina, la adición del boceprevir mejora significativamente la proporción de pacientes que se pueden curar de hepatitis C. En algunos pacientes el beneficio de boceprevir también se traduce en una reducción en la duración del tratamiento necesario hasta alcanzar la respuesta.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron fatiga, anemia, náuseas, dolor de cabeza y disgeusia. Boceprevir induce un incremento en el riesgo de anemia comparado con el uso de la combinación de peginterferón alfa y ribavirina.

### 4. DENOSUMAB (*Xgeva*)<sup>4,7</sup>

Este principio activo es un anticuerpo humano monoclonal IgG2 producido en una línea de células de mamífero (ovario de hámster chino) mediante tecnología de ADN recombinante. La proteína diana de este anticuerpo, RANKL, es esencial para la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, el único tipo de célula responsable de la resorción ósea. El aumento de la actividad de osteoclastos, estimulada por RANKL, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea metastásica. Denosumab se une con alta afinidad y especificidad a RANKL, impidiendo que la interacción RANKL/RANK se produzca con la consiguiente reducción en el número de osteoclastos y en su función.

Indicación aprobada: «Prevención de eventos esqueléticos (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos».

En los ensayos clínicos de prevención de eventos esqueléticos en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos ha mostrado que disminuye la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por cáncer.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron la disnea, diarrea, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperhidrosis y osteonecrosis de la mandíbula.

### 5. DIHIDROARTEMISINA-FOSFATO DE PIPERAQUINA (*Eurartesim*)<sup>8,9</sup>

Es una combinación fija de un conocido esquizotónico y una amnioquinolina.

Ha sido aprobado para el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* en adultos y niños desde 6 meses y que pesen más de 5 kg. Se debe tener en cuenta las guías oficiales sobre el uso adecuado de agentes antimaláricos.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron anemia, cefalea, astenia y prolongación del intervalo QT.

### 6. EVEROLIMUS (*Votuvia*)<sup>8,10,11</sup>

Everolimus es un inhibidor de la proteína quinasa que inhibe la señal asociada a la translación y la síntesis de proteínas, y en consecuencia inhibe el crecimiento y la proliferación de células tumorales.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos ha recomendado la autorización condicional para *Votuvia*. El titular de la autorización de comercialización aportará información clínica más exhaustiva en una etapa posterior.

Su indicación aprobada es el tratamiento de pacientes mayores de 3 años con astrocitoma subependimial de células gigantes asociado con el complejo esclerosis tuberosa que requieran intervención terapéutica pero que no sean susceptibles de cirugía.

La evidencia se basa en un análisis del cambio del volumen del astrocitoma. No se ha demostrado beneficio clínico adicional ni mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Pacientes tratados con everolimus experimentaron una disminución en el tamaño de sus astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA), un tumor benigno del cerebro asociado con la esclerosis tuberosa. En la revista *The New England Journal of Medicine* se ha publicado el primer ensayo clínico prospectivo de un fármaco que muestra el beneficio del tratamiento en estos pacientes.

Según los datos publicados, ensayo clínico fase I/II del estudio de 28 pacientes, el tratamiento con everolimus produce una reducción significativa del volumen de los SEGAs primarios respecto al valor basal a los seis meses. El 75% de los pacientes experimentaron una reducción de más del 30% en el tamaño de los SEGAs y el 32% experimentó una reducción de más del 50% respecto al valor basal a los seis meses. El uso de este fármaco también se asoció con una reducción en la frecuencia total de crisis y, además, ningún paciente requirió cirugía o desarrolló un nuevo SEGa al recibir everolimus durante los seis meses de estudio.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron estomatitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, otitis media, pirexia y dermatitis acneiforme.

Ha sido considerado fármaco huérfano para esta indicación, por ello se incluye como novedad, a pesar de estar comercializado en Europa para otras indicaciones.

## 7. FAMPRIDINA (*Fampyra*)<sup>4,12</sup>

Este principio activo es un bloqueante de los canales de potasio. Al bloquear los canales de potasio, reduce la pérdida de corriente iónica a través de estos canales, lo que prolonga la repolarización y por lo tanto mejora la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y la función neurológica. Es de suponer que, mediante la mejora de la formación del potencial de acción, podrían llevarse a cabo más impulsos en el sistema nervioso central.

Este principio activo fue objeto de una anterior opinión negativa, que posteriormente ha sido reexaminada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y que ha recomendado la autorización condicional de este medicamento (significa que se espera más evidencia clínica). En este caso se debe realizar un estudio de eficacia y seguridad a largo plazo para investigar una variable principal más extensa clínicamente en términos de capacidad para caminar y para evaluar la identificación inicial de respondedores de cara a guiar más tratamientos. La EMA espera recibir la nueva información a lo largo de un año y actualizará la información del medicamento como considere.

La indicación aprobada es la mejora de la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple con discapacidad motriz.

En los ensayos clínicos mostró su capacidad para mejorar la marcha, medida por la prueba «Timed 25 Foot Walk Test» y el ítem 12 de la escala para la marcha de Esclerosis Múltiple.

Durante su desarrollo clínico las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron infección del tracto urinario, insomnio, ansiedad, mareos, dolor de cabeza, trastorno del equilibrio, parestesia, temblor, disnea, dolor faringolaríngeo, náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia, dolor de espalda y astenia.

## 8. IPILIMUMAB (*Yervoy*)<sup>4,13</sup>

Ipilimumab, es un anticuerpo monoclonal antineoplásico que actúa como un potenciador de las células T que bloquea específicamente la señal inhibitoria de CTLA-4, causando la activación de células T, la proliferación e infiltración de linfocitos en tumores, llevando a la muerte de las células tumorales.

Su indicación aprobada ha sido el tratamiento de melanoma avanzado (irreseccable o metastático) en adultos que han recibido tratamiento previo.

En los ensayos clínicos ha demostrado un aumento de la supervivencia global clínicamente significativa en pacientes adultos con melanoma avanzado.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron diarrea, erupción cutánea, prurito,

fatiga, náuseas, vómitos, disminución del apetito y dolor abdominal. Yervoy puede producir reacciones adversas inflamatorias con un aumento de la actividad inmunológica, que en ocasiones pueden ser graves y poner en riesgo la vida del paciente. Generalmente estas reacciones afectan al sistema gastrointestinal, hígado, piel, sistema nervioso y endocrino, entre otros.

## 9. LINAGLIPTINA (*Trajenta*)<sup>4,14</sup>

Linagliptina es un antidiabético oral, inhibidor de la dipeptidilpeptidasa A 4.

Esta indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en pacientes adultos:

- a. Como monoterapia: «En pacientes que no estén adecuadamente controlados con dieta y ejercicio físico y en los que el tratamiento con metformina no es apropiado debido a intolerancia o en aquellos que esté contraindicado debido a fallo renal»
- b. En combinación:
  - i. En combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio junto con el tratamiento con metformina no consiguen un adecuado control glucémico.
  - ii. En combinación con metformina y una sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio junto con la terapia dual con estos dos medicamentos no consiguen un adecuado control glucémico.

La reacción adversa más frecuente observada durante el desarrollo clínico fue una elevada incidencia de hipoglucemia. Este efecto fue más pronunciado cuando linagliptina se usó en combinación con metformina y sulfonilurea.

## 10. MIDAZOLAM (*Buccolam*)<sup>8,15</sup>

Aunque este principio activo está comercializado en Europa con otras indicaciones, se incluye como novedad al ser la población diana pediátrica, existiendo como norma general escasa investigación en esta población.

Midazolam es un derivado de benzodiazepina, con efecto anticonvulsivante. También ejerce un efecto sedativo e inductor del sueño de actividad pronunciada y un efecto ansiolítico y relajante muscular.

Ahora se ha aprobado su indicación para el tratamiento de crisis convulsivas agudas y prolongadas en niños y adolescentes (desde 3 meses hasta 18 años).

Sólo debe utilizarse en pacientes diagnosticados con epilepsia. Para niños de entre 3-6 meses de edad el tratamiento debe administrarse a nivel hospitalario, donde se garantiza que existen los medios necesarios para la monitorización del paciente y los equipos de resucitación en caso necesario.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron depresión respiratoria, sedación, somnolencia, disminución de los niveles de consciencia, náuseas y vómitos.

## 11. TELAVANCINA (*Vibativ*)<sup>4,16</sup>

Telavancina es un glucopéptido antibacteriano, derivado semisintético de la vancomicina, que inhibe la biosíntesis de la pared celular, pero que también se une a las membranas bacterianas, provocando un aumento de la permeabilidad, causando la inhibición de la síntesis de proteínas, ARN y lípidos.

Se ha aprobado para el tratamiento de adultos con neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica, causada o que se sospecha que ha sido causada por *Staphylococcus aureus* metacilín-resistente. Debe utilizarse sólo en situaciones en las que se sabe o se sospecha que no son adecuadas otras alternativas (se puede consultar en las secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1 de la ficha técnica).

Se deberían tener en consideración las guías oficiales sobre el uso adecuado de antimicrobianos.

Telavancina ejerce actividad bactericida dependiente de la concentración contra bacterias sensibles Gram-positivas. Ha demostrado eficacia contra *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y meticilín-resistentes en dos estudios controlados aleatorios en pacientes con neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron infección por hongos, insomnio, disgeusia, dolor de cabeza, mareos, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, prurito, erupción cutánea, insuficiencia renal aguda, aumento de la creatinina en sangre, alteraciones de la orina, fatiga y escalofríos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Abril 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/actividad/notaMensual/docs/2011/inforMensual-abril11.pdf>
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nulojix EMA/CHMP/273603/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002098/WC500105253.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002098/WC500105253.pdf)
3. Nulojix (belatacept): Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS): Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm262210.htm>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Mayo 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/actividad/notaMensual/docs/2011/inforMensual-mayo11.pdf>
5. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Benlysta EMA/CHMP/296249/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002015/WC500106511.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002015/WC500106511.pdf)
6. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Victrelis EMA/CHMP/354114/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002332/WC500106520.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002332/WC500106520.pdf)
7. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Xgeva EMA/383964/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002173/WC500106521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002173/WC500106521.pdf)
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Junio 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/actividad/notaMensual/docs/2011/inforMensual-junio11.pdf>
9. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Eurartesim EMA/207988/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/001199/WC500108010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001199/WC500108010.pdf)
10. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Votubia EMA/477609/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002311/WC500107993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002311/WC500107993.pdf)
11. Krueger D, Care M, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytoma in tuberous sclerosis. *NEJM* 2010; 363 (19): 1801-11
12. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Fampyra EMA/CHMP/396600/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002097/WC500106531.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002097/WC500106531.pdf)
13. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Yervoy EMA/CHMP/384358/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002213/WC500106522.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002213/WC500106522.pdf)
14. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Trajenta EMA/CHMP/450821/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002110/WC500107992.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002110/WC500107992.pdf)
15. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Buccolam EMA/CHMP/438483/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002267/WC500107989.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002267/WC500107989.pdf)
16. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Vibativ EMA/CHMP/399709/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/001240/WC500106519.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001240/WC500106519.pdf)