

# Evaluación positiva de medicamentos: 2º Trimestre 2013

García Luque A.<sup>1</sup>, Puerro Vicente M.<sup>2</sup>, Prats Olivan P.<sup>3</sup>, González Alfonso M.<sup>4</sup>

*Sanid. mil. 2013; 69 (3): 206-209; 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 2013, 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:** Avanafil, Spedra, disfunción eréctil, Bromhidrato de Dextrometorfano, Sulfato de Quinidina, Nuedexa, Afectación pseudobulbar, Enzalutamida, Xtandi, Cáncer de próstata metastásico resistente, Factor VIII Humano de coagulación, Factor Von Willebrand Humano, Voncento, Implante Autólogo de Condrocitos, Maci, Lipegfilgrastim, Lonquex, Neutropenia, Lomitapida, Lojuxta, Hipercolesterolemia homocigótica familiar, Pomalidomida, Pomalidomide Celgene, Mieloma múltiple recidivante y refractario, Somatropina, Somatropina Biopartners, Retraso del crecimiento, Virus Vacunal Ankara Modificado, Imvanex, Viruela, Vismodegib, Erivedge, Carcinoma de células basales metastásico.

## Positive assessment of drugs: 2<sup>nd</sup> quarter 2013

### SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products made public in the second quarter of 2013, 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.

**KEY WORDS:** Avanafil, Spedra, Erectile dysfunction, Dextromethorphan hydrobromide, Quinidine Sulfate, Nuedexa, Pseudobulbar involvement, Enzalutamida, Xtandi, Resistant metastatic prostate cancer, Human coagulation factor VIII, Von Willebrand Factor Human, Voncento, Autologous chondrocyte implantation, Maci, Lipegfilgrastim, Lonquex, Neutropenia, Lomitapida, Lojuxta, Homozygous familial hypercholesterolemia, Pomalidomide, Pomalidomide Celgene, Relapsed and refractory multiple myeloma, Somatropin, Somatropin Biopartners, Growth retardation, Modified Virus Ankara Vaccine, Imvanex, Smallpox, Vismodegib, Erivedge, Metastatic basal cell carcinoma.

## 1. AVANAFILO (*SPEEDRA*®)<sup>1-3</sup>

El principio activo es avanafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5. Esta inhibición consigue niveles más altos de guanosin monofosfato cíclico, lo que produce relajación del músculo liso y entrada de sangre en el pene dando lugar a la erección.

La indicación aprobada es el tratamiento de la disfunción eréctil en adultos. Al igual que para el resto de fármacos de este grupo, para que sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

Avanafil ha sido estudiado en más de 1.300 pacientes en ensayos clínicos, incluyendo pacientes con diabetes mellitus y pacientes con prostatectomía radical, siendo más efectivo que placebo en todos los hombres que fueron randomizados a este fármaco.

En los ensayos clínicos se observó un incremento de aproximadamente del 20% al 30% en el número de relaciones sexuales

satisfactorias en comparación con placebo, en pacientes adultos con disfunción eréctil.

Avanafil parece diferenciarse de otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5, en su mayor especificidad de inhibición y en su actuación más rápida.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: dolor de cabeza, enrojecimiento, congestión nasal, dispepsia y dolor de espalda.

## 2. BROMHIDRATO DE DEXTROMETORFANO, SULFATO DE QUINIDINA (*NUEDEXA*®)<sup>1,4</sup>

La afectación pseudobulbar consiste en una condición neurológica en la que los pacientes experimentan episodios frecuentes e involuntarios de llanto o risa. Los datos recientes sugieren que tanto la interrupción de los circuitos cerebelo-pontino-corticales como los propios del cerebelo pueden reducir el umbral de la expresión emocional. La neurotransmisión serotoninérgica y glutaminérgica juegan un papel clave en esta patología. Los antidepresivos han mostrado beneficio en la afectación pseudobulbar, si bien los datos clínicos de estos fármacos procedían a menudo de pocos pacientes y utilizaban como variables de estudio medidas no validadas respecto a la gravedad de esta enfermedad.

El medicamento ha sido aprobado para el tratamiento sintomático de la afectación pseudobulbar en adultos. Y se trata de

<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.

<sup>4</sup>Col. 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](mailto:agarluq@oc.mde.es)

Recibido: 28 de junio de 2013

Aceptado: 5 de julio de 2013

una combinación de bromhidrato de dextrometorfano y sulfato de quinidina, siendo el primer medicamento aprobado para esta enfermedad. El dextrometorfano influye en la neurotransmisión del glutamato que regula la expresión emocional, mientras que la quinidina aumenta los niveles sanguíneos de dextrometorfano al inhibir su metabolismo.

En los ensayos clínicos, ha mostrado reducir significativamente los episodios de llanto o risa incontrolables en pacientes con esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: mareos, somnolencia, dolor de cabeza, diarrea y fatiga.

### 3. ENZALUTAMIDA (*XTANDI*®)<sup>1,5,6</sup>

Enzalutamida, un antagonista hormonal que bloquea varios pasos de las vías de señalización de los receptores de andrógenos.

Ha sido aprobado para el tratamiento de varones adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad haya progresado durante o después del tratamiento con docetaxel.

En los ensayos clínicos enzalutamida ha mostrado que aumenta la supervivencia de los pacientes y retrasa el progreso de la enfermedad. El ensayo clínico fase III realizado, doble ciego, controlado con placebo, que estratificó 1199 hombres con cáncer de próstata resistente a castración tras quimioterapia (2:1 enzalutamida versus placebo), siendo la variable principal supervivencia total fue finalizado al realizar un análisis intermedio, tras 520 muertes, al obtener una mediana de supervivencia de 18<sup>4</sup> meses en el grupo de pacientes en tratamiento con enzalutamida versus 13<sup>6</sup> meses en el grupo de pacientes en tratamiento con placebo, siendo estas diferencias significativas.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: sofocos y dolor de cabeza.

### 4. FACTOR VIII HUMANO DE COAGULACIÓN, FACTOR VON WILLEBRAND HUMANO (*VONCENTO*®)<sup>7-9</sup>

Los principios activos son el factor VIII humano de coagulación y el factor de Von Willebrand humano que se utilizan como tratamiento de sustitución en la deficiencia de factor VIII y Von Willebrand, proporcionando control temporal de los sangrados.

Las indicaciones aprobadas han sido:

- Enfermedad de Von Willebrand (VWD): Tratamiento de la hemorragia o prevención y tratamiento de la hemorragia quirúrgica en pacientes con la enfermedad de Von Willebrand, cuando el tratamiento sólo con desmopresina es ineficaz o está contraindicado.
- Hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII): Profilaxis y tratamiento del sangrado en pacientes con hemofilia A.

En los ensayos clínicos estos factores han mostrado que previenen los sangrados en pacientes con hemofilia tipo A grave y que detienen el sangrado en pacientes con enfermedad de Von

Willebrand. En pacientes con hemofilia tipo A que recibían profilaxis y sangraron, ha mostrado que también es eficaz. Asimismo, mostró eficacia en la prevención y tratamiento del sangrado quirúrgico.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, eventos tromboembólicos, pirexia, dolor de cabeza, disgeusia y alteración de los niveles del test de la función hepática. Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos inhibidores del factor VIII y del factor de Von Willebrand.

El tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en los trastornos hemostáticos.

### 5. IMPLANTE AUTÓLOGO DE CONDROCITOS INDUCIDO EN MATRIZ EXTRACELULAR (*MACI*®)<sup>1,10</sup>

Se considera un medicamento de terapia avanzada. Es un implante autólogo de condrocitos inducido en matriz extracelular. Para ello se utilizan condrocitos, o células de cartílago, que derivan del propio cartílago del paciente, que se cultivan en una membrana de colágeno que se recorta e implanta en la lesión del cartílago de la rodilla dañada.

Se ha aprobado su indicación en la reparación de defectos sintomáticos que afectan a todo el espesor de los cartílagos articulares de la rodilla (grado III y IV de la escala modificada de Outerbridge) de entre 3 y 20 cm<sup>2</sup> de superficie, en pacientes adultos con madurez esquelética.

Se ha investigado en un ensayo aleatorizado y abierto en el que se comparó con la cirugía mediante microfractura en 144 pacientes adultos con defectos en el cartílago de la rodilla (grado III y IV de la escala modificada de Outerbridge) que oscilaban entre 3 y 20 cm<sup>2</sup> de superficie. En la semana 104, MACI mostró ser superior a la cirugía mediante microfractura en la mejora del dolor y función de la rodilla, con un porcentaje de respondedores significativamente superior. La respuesta al tratamiento se definió como una mejora de, al menos, 10 puntos en la Escala KOOS (Cuestionario de Resultados en la Lesión de Rodilla y la Osteoartritis) tanto para dolor como para función de la rodilla.

MACI se ha relacionado con hipertrofia sintomática del injerto y delaminación del injerto. También se han producido complicaciones peri-operatorias relacionadas con la cirugía.

A pesar de la utilización de procedimientos regenerativos biológicos en miles de pacientes y estudios publicados que muestran buenos resultados clínicos y durabilidad de estos procedimientos, las características del cartílago articular normal no han podido ser igualados con los sustitutos disponibles. Además, los resultados de los estudios siguen siendo controvertidos, debido a la influencia de múltiples variables que deben ser aclaradas para mejorar aún más los beneficios potenciales de los procedimientos regenerativos biológicos.

### 6. LIPEGFILGRASTIM (*LONQUEX*®)<sup>7</sup>

El principio activo es lipegfilgrastim, un medicamento inmunostimulante que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea.

Su indicación aprobada es la reducción en la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

En los ensayos clínicos, lipegfilgrastim ha mostrado reducir la gravedad de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril tras administración de la quimioterapia mielotóxica.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: dolores musculoesqueléticos, trombocitopenia, hipopotasemia, cefalea, reacciones en la piel y dolor torácico.

El tratamiento con lipegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología o hematología.

## 7. LOMITAPIDA (*LOJUXTA*®)<sup>7,11,12</sup>

Lomitapida es un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal (MTP) responsable de la unión y transporte de lípidos entre membranas. La MTP juega un papel clave evitando el ensamblaje de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B en hígado e intestino. La inhibición de la MTP reduce la liberación de lípidos circulantes como el colesterol y los triglicéridos.

Se ha aprobado su indicación para el tratamiento de pacientes adultos con hipercolesterolemia homocigótica familiar (HoFH), junto a una dieta baja en grasas y a otros medicamentos hipolipemiantes con o sin aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

La HoFH es una enfermedad genética potencialmente mortal, caracterizada por niveles elevados de LDL-C y riesgo prematuro de enfermedad coronaria.

Se debe confirmar genéticamente el diagnóstico de HoFH siempre que sea posible y excluir otras formas de hiperlipoproteinemia primaria y causas secundarias de hipercolesterolemia (ej., síndrome nefrótico, hipotiroidismo), para iniciar el tratamiento con este principio activo.

En los ensayos clínicos, lomitapida ha mostrado reducir los niveles de LDL-colesterol aproximadamente un 40% en pacientes con HoFH.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: alteraciones gastrointestinales y hepáticas, que en algunos casos han llevado a la suspensión del tratamiento, y pérdida de peso.

En base a los datos de eficacia y seguridad aportados se recomienda una autorización bajo circunstancias excepcionales. Se recomienda su prescripción y seguimiento por médicos con experiencia en el tratamiento de trastornos lipídicos.

## 8. POMALIDOMIDA (*POMALIDOMIDE* *CELGENE*®)<sup>7,13,14</sup>

El principio activo es pomalidomida, un agente inmunomodulador con actividad directa tumoricida anti-mieloma, antiangiogénica y antiinflamatoria similar a talidomida y lenalidomida.

Pomalidomida, en combinación con dexametasona, está aprobado en el tratamiento del mieloma múltiple recidivante y refractario en pacientes adultos que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo tratamientos con lenalidomida y bortezomib, y cuya enfermedad ha progresado con el último tratamiento.

Pomalidomida ha mostrado tener eficacia en células de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida. En combinación con dexametasona tiene actividad sinérgica antiproliferativa. En los ensayos clínicos pomalidomida, en combinación con pequeñas dosis de dexametasona, ha mostrado que prolonga la supervivencia en la población antes indicada.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: anemia, neutropenia, trombocitopenia, astenia y pirexia. Es esperable un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos.

El tratamiento con pomalidomida debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo del mieloma múltiple.

Pomalidomida Celgene® fue designado como medicamento huérfano el 8 de octubre de 2009.

Podemos señalar que actualmente se están realizando estudios fase III de esta molécula en mielofibrosis, y estudios fase II en esclerosis sistémica.

## 9. SOMATROPINA (*SOMATROPINA BIOPARTNERS*®)<sup>7</sup>

Somatropina es una hormona de crecimiento humana recombinante.

Ha sido aprobada como tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento en niños y adolescentes debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento endógena y, para el tratamiento de sustitución de hormona de crecimiento endógena en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento (GHD).

En los ensayos clínicos en niños con GHD, somatropina ha mostrado que estimula las placas de crecimiento de los huesos largos y promueve la síntesis de proteína celular y la retención de nitrógeno, dando lugar a una mejora de las tasas de crecimiento a corto y a largo plazo y a un aumento en la estatura. En adultos con GHD, somatropina, entre otras cosas, estimula el metabolismo de los lípidos y la síntesis de proteínas reduciendo la reserva de grasa e incrementando la masa magra corporal.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: reacciones en el lugar de inyección, edema periférico, cefalea, mialgia, artralgia, parestesias, hipotiroidismo y la disminución de tiroxina libre.

El diagnóstico y tratamiento con somatropina debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con GHD.

## 10. VIRUS VACUNAL ANKARA MODIFICADO (*IMVANEX*®)<sup>7,15</sup>

El principio activo de Imvanex es el virus vacunal Ankara modificado - Bavarian Nordic (MVA-BN). Es un virus vivo atenuado, que actúa estimulando una respuesta inmune frente al virus de la viruela.

Su indicación aprobada es la inmunización activa frente a la viruela en adultos, tanto para la vacunación primaria (individuos previamente no vacunados frente a la viruela) como la vacunación de refuerzo (para individuos previamente vacunados frente a la viruela) y también se puede utilizar en personas inmunodeprimidas.

En los ensayos clínicos Imvanex® ha mostrado que estimula la respuesta inmune frente al MVA-BN cuando se utiliza como vacunación tanto primaria como de refuerzo. Sin embargo, debido a que la viruela es una enfermedad erradicada y que los ensayos clínicos de protección no se pueden llevar a cabo, no se disponía de datos de protección frente a la enfermedad en el momento de la evaluación y por lo tanto se ha recomendado que se apruebe su uso en la UE en circunstancias excepcionales. La autorización en circunstancias excepcionales está sujeta a ciertas obligaciones específicas, y se revisa de forma anual. Esto sucede cuando el solicitante no es capaz de proporcionar datos exhaustivos sobre eficacia y seguridad del medicamento, debido a la baja frecuencia de la enfermedad para la que está destinada, conocimientos científicos limitados en el área concerniente o consideraciones éticas relacionadas con la recogida de datos.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: dolor de cabeza, mialgia, náuseas, fatiga y eritema, induración, prurito o inflamación en el sitio de la inyección.

Esta vacuna no se va a comercializar ya que está indicada para prevenir una enfermedad que en la actualidad está erradicada. En cualquier caso, su uso lo determinarían las autoridades sanitarias.

Una vacuna que induzca respuestas inmunes protectoras equivalentes a vacunas contra la viruela de 1ª generación al tiempo que reduzca efectos adversos graves es crítica para una reserva nacional. MVA se ha propuesto como una solución inmediata para la vacunación de personas de alto riesgo. Invamex® se ha administrado a más de 1.900 voluntarios hasta la fecha, incluyendo población de alto riesgo (dermatitis atópica o infectados por VIH), en que están contraindicados vacunas de replicación estándar.

## 11. VISMODEGIB (ERIVEDGE®)<sup>1,16,17</sup>

Vismodegib es un antineoplásico disponible por vía oral que actúa bloqueando los genes involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células.

La indicación de Vismodegib ha sido aprobada para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células basales metastásico sintomático o localmente avanzado que no son candidatos a cirugía o radioterapia.

La autorización de comercialización está condicionada a que la compañía proporcione datos adicionales de seguridad. El balance beneficio riesgo será revisado anualmente.

En los ensayos clínicos Vismodegib ha mostrado su capacidad para reducir el tamaño de las lesiones o el diámetro mayor

de las mismas en más del 30%, o para conseguir la resolución completa de la ulceración en todas las lesiones diana en el 48% de los pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y en el 33% de los pacientes con carcinoma basocelular metastásico.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: espasmos musculares, alopecia, disgeusia, pérdida de peso, fatiga y náuseas. Como con la utilización de Vismodegib existe un alto riesgo de muerte embrifetal o malformaciones graves, se implementará un plan de prevención de embarazos y un plan de farmacovigilancia como parte de la autorización de comercialización.

Se recomienda su prescripción por médicos con experiencia en el tratamiento del carcinoma de células basales avanzado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Mayo 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/actividad/notaMensual/docs/2013/inforMensual-mayo13.pdf>
2. Goldstein I, Jones L, Belkoff L, et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 843-52.
3. Burke R, Evans J. Avanafil for treatment of erectile dysfunction: review of its potential. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 517-23.
4. Miller A, Pratt H, Schiffer R. Pseudobulbar affect: the spectrum of clinical presentations, etiologies and treatments. *Expert Rev. Neurother* 2011; 11:1077-88.
5. Scher H, Fizazi K, Saad F et al. Increase survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187-97.
6. Ha YS, Goodin S, DiPaola RS, et al. Enzalutamide for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Drugs Today* 2013; 49: 7-13.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Abril 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/actividad/notaMensual/docs/2013/inforMensual-abril13.pdf>
8. Goodeve AC, Rosén S, Verbruggen B. Haemophilia A and von Willebrand's disease. *Haemophilia* 2010; 16: 79-84.
9. Federici AB, Castaman G, Thompson A, et al. Von Willebrand's disease: clinical management. *Haemophilia* 2006; 12: 152-8.
10. Kon E, Filardo G, Di Martino A, et al. ACI and MACI. *J Knee Surg* 2012; 25: 17-22.
11. Perry CM. Lomitapide: a review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013.
12. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm* 2013; 19: 139-49.
13. Elkinson S, McCormack PL. Pomalidomide: first global approval. *Drugs* 2013; 73: 595-604.
14. Terpos E, Kanellias N, Christoulas D, et al. Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma. *Onco Targets and Therapy* 2013; 6: 531-8.
15. Kennedy JS, Greenberg RN. IMVAMUNE: modified vaccinia Ankara strain as an attenuated smallpox vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 13-24.
16. Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. *Clin Ther* 2012; 34: 2039-50.
17. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171-9.