

Evaluación positiva de medicamentos: febrero, marzo y abril 2023

Aparicio-Hernández RM.,¹ Silva-Cuevas MA.,² Villabona-Rivas I.,³ Yuste-Gutiérrez AM.⁴

Sanid. mil. 2023; 79 (2): 111-117, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por comisión de expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de la Agencia Europea del Medicamento hechos públicos en febrero, marzo y abril de 2023 considerados de mayor interés para los profesionales sanitarios. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Espironolactona (Qaialdo®), Futibatinib (Lytgobi®), Glofitamab (Columvi®), ivosidenib (Tibsovo/Tidhesco®), Mavacamten (Camzyos®), Mirikizumab (Omvoh®), Niraparib/abiraterona acetato (Akeegar®), Pegunigalsidas alfa (Elfabrio®), Pirtobrutinib (Jaypirca®), Ruxolitinib (Opzelura®), Sirolimus (Hyftor®), Tiosulfato sódico (Pedmarqsi®), ublituximab (Briumvi®), Vacuna Covid-19, Recombinante con adyuvante, (Bimervax®), Vacuna del virus respiratorio sincitial, Recombinante, Adyuvada, (Arexvy®), vVadadustat (Vafseo®).

Positive assessment of drugs: february, march and april 2023

SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency issued in February, March and April 2023, and considered of interest to healthcare professionals, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEYWORDS: Espironolactona (Qaialdo®), Futibatinib (Lytgobi®), Glofitamab (Columvi®), Ivosidenib (Tibsovo/Tidhesco®), Mavacamten (Camzyos®), Mirikizumab (Omvoh®), Niraparib/abiraterona acetate (Akeegar®), Pegunigalsidas alfa (Elfabrio®), Pirtobrutinib (Jaypirca®), Ruxolitinib (Opzelura®), Sirolimus (Hyftor®), Tiosulfato sódico (Pedmarqsi®), Ublituximab (Briumvi®), Vacuna Covid-19, Recombinant with adjuvant, (Bimervax®), Respiratory virus vaccine sincitial, Recombinant, Adjuvant, (Arexvy®), Vada-dustat (Vafseo®).

ESPIRONOLACTONA (QAIALDO®)^{1,2}

La espironolactona es un antagonista farmacológico específico de la aldosterona, comercializado en España desde 1 de abril de 1963, bajo el nombre de Aldactone®.

Qaialdo® aporta una nueva forma farmacéutica para este principio activo, la solución oral, frente a los comprimidos ya comercializados.

Se trata de una solicitud híbrida, los estudios han mostrado bioequivalencia con Aldactone® (fármaco de referencia) y poseer una calidad satisfactoria.

Está indicado para el tratamiento del edema refractario asociado a insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática con ascitis y edema, ascitis maligna, síndrome nefrótico, diagnóstico y tratamiento del aldosteronismo primario, hipertensión esencial.

Se consideran los mismos beneficios y riesgos que con su fármaco de referencia. Los efectos secundarios más comunes son hiperpotasemia, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que reciben inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II concomitantemente, ginecomastia y dolor mamario.

FUTIBATINIB (LYTGOBI®)³⁻⁵

Futibatinib es un inhibidor de quinasas que se une de forma covalente al receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), inhibiendo su fosforilación para disminuir la viabilidad celular en líneas celulares de cáncer con alteraciones de FGFR.

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2), que hayan progresado tras, al menos, una línea previa de tratamiento sistémico.

1. Médico civil adjunto. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España.

2. Médico civil residente. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España.

3. Farmacéutica civil adjunta. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España.

4. Capitán 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. Correo electrónico: farmacologia-hcd@mde.es.

Recibido: 05 de junio de 2023.

Aceptado: 14 de junio de 2023.

DOI: 10.4321/S1887-85712023000200009.

Ha mostrado su capacidad para aumentar la tasa de respuesta parcial después del tratamiento de primera línea, que se mantiene durante una mediana de 10 meses.

Los efectos secundarios más comunes fueron hiperfosfatemia, trastornos ungueales, estreñimiento, alopecia, diarrea, sequedad de boca, fatiga, náuseas, sequedad cutánea, aumento de la aspartato aminotransferasa, dolor abdominal, estomatitis, vómitos, síndrome de eritrodismetesis palmoplantar, artralgia y disminución del apetito.

GLOFITAMAB (COLUMVI®)^{3,6,7}

Glofitamab es un anticuerpo bi-específico monoclonal CD20×CD3 que se une simultáneamente a CD20 en las células B y a CD3 en las células T, lo que ocasiona la redirección y unión de las células T existentes del paciente para eliminar las células B malignas.

En monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

La eficacia se mostró en el estudio abierto de fase I/II (NP30179). El principal objetivo del estudio fue analizar las respuestas tempranas y duraderas en pacientes con LBDCG en recaída o refractario. Los resultados revelaron que un 39,4 % de los casos analizados (n=61/155) lograron una respuesta completa (RC) y que la mediana de duración de respuesta (DR) fue de 18,4 meses. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera RC fue de 42 días.

La mayoría de las respuestas se observaron en la primera evaluación programada que tuvo lugar 1,4 meses después del inicio del tratamiento. El 51,6 % de los pacientes (n=80/155) alcanzaron una respuesta global (RG) que es la combinación de RC y respuesta parcial.

En cuanto a la seguridad, el evento adverso más frecuente fue el síndrome de liberación de citocinas (SLC), que se produjo en un 64,3 % de los casos. En general, el SLC fue de bajo grado, con un 47,4 % clasificado como Grado 1 y un 11,7 % como Grado 2. También se describen infecciones, neutropenia, anemia, estreñimiento, diarrea, náuseas, erupción cutánea, pirexia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia.

IVOSIDENIB (TIBSOVO®/TIDHESCO®)⁸⁻¹²

La solicitud de autorización de Tidhesco® se realizó como duplicado del medicamento Tibsovo®, por lo que el solicitante la retiró el 27 de marzo de 2023, a pesar de que ya había recibido el dictamen positivo del CHMP en el mes de febrero 2023. Motivo por el que en esta nota solo se hará referencia a Tibsovo®, aunque en la página de la AEMPs aparezca información para ambos.

El principio activo es Ivosidenib, un inhibidor de la enzima IDH1 mutada, que está indicado en combinación con azacitidina para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico, con mutación de isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132 que no son candidatos a quimioterapia de inducción estándar.

Tibsovo® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132, que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de esta combinación (ivosidenib + azacitidina) para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico se estudió en un ensayo clínico multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y que incluyó a 146 pacientes. La variable principal fue la supervivencia libre de eventos, medida desde la fecha de aleatorización hasta el fracaso del tratamiento, recaída tras remisión o muerte por cualquier causa. El resultado fue que el 64 % (46 de 72) de los pacientes tratados con Tibsovo® experimentaron un acontecimiento, frente al 84 % (62 de 74) de los pacientes tratados con placebo [HR=0,33 (IC95 %: (0,16; 0,69)]. Un análisis actualizado de la supervivencia global (SG) realizado en el 64,2 % (n= 95) de los eventos, confirmó el beneficio de Tibsovo® en combinación con azacitidina en comparación con placebo en combinación con azacitidina, con una mediana de SG de 29,3 meses frente a 7,9 meses, respectivamente [HR = 0,42; (IC del 95 %: 0,27 a 0,65)].

Para la indicación en pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico, también se propuso un ensayo clínico fase 3, aleatorizado (2:1), n=185 pacientes, en el que observó una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) en el brazo de tratamiento de Tibsovo® + azacitidina en comparación con placebo. Se obtuvo una mediana de la SLP de 2,7 meses sin empeoramiento de la enfermedad y 10,3 meses en general, frente a los 1,4 meses y 7,5 meses en el brazo de tratamiento con placebo [HR=0,37 (IC95 %:0,25; 0,54); p<0.0001]. En el estudio, el 52 % (64 de 124) de los pacientes a los que se administró Tibsovo® experimentaron un empeoramiento de su enfermedad y el 10 % (12 pacientes) fallecieron, en comparación con el 72 % (44 de 61) y el 10 % (6 pacientes) de los que recibieron placebo.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron vómitos (40 %), neutropenia (31 %), trombocitopenia (28 %), prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (21 %), insomnio (19 %). Por otro lado, las reacciones adversas graves más frecuentes fueron el síndrome de diferenciación (8 %) y la trombocitopenia (3 %).

MAVACAMTEN (CAMZYOS®)^{3, 13, 14}

Es un inhibidor alostérico y reversible selectivo de la miosina cardíaca. Modula la cantidad de miosina que puede entrar en estado «activado» (generadores de energía) en la actina, reduciendo así la probabilidad de formación de puentes cruzados (sistólicos) que producen fuerza y puentes cruzados residuales (diastólicos).

La formación excesiva de puentes cruzados entre la miosina y la actina, así como la disfunción del estado superrelajado, son características propias de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MHO). El fármaco desplaza a la mayoría de la miosina a un estado superrelajado de ahorro de energía. En pacientes con MHO la inhibición de la miosina con mavacamten reduce la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo y mejora las presiones de llenado cardíaco.

Está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática.

Los beneficios del medicamento se han evaluado en dos ensayos de fase 3, aleatorizados y controlados con placebo. En estos se ha observado que producen una mejora en la capacidad de ejercicio (medida por $vVO_2\max$) y una reducción en la necesidad de terapia de reducción septal en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Los efectos secundarios más comunes son mareos, disnea, disfunción sistólica y síncope. Es importante destacar que puede ser teratogénico y se recomienda anticoncepción hasta 4 meses después de la última dosis a las mujeres en edad fértil.

MIRIKIZUMAB (OMVOH®)^{1, 15-17}

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G4 que atenúa la inflamación al unirse a la subunidad p19 de IL-23.

IL-23 es una citocina heterodimérica compuesta por una subunidad p19 única y una subunidad p40 que comparte con IL-12. Promueve la diferenciación, mantenimiento y estabilización de linajes de células T patogénicas, incluyendo poblaciones que producen simultáneamente múltiples citocinas proinflamatorias, como interferón- γ , IL-17^a, IL-17F e IL-22, así como la activación e inducción de la función efectora de las células linfoides innatas colitogénicas.

Está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

Su eficacia se ha mostrado en el ensayo de fase 3 LUCENT-2, que evaluó la terapia de mantenimiento con mirikizumab en pacientes con respuesta clínica a la terapia de inducción con mirikizumab en la semana 12 de LUCENT-1.

Los pacientes inscritos fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 para recibir mirikizumab (200 mg) o placebo cada 4 semanas hasta la semana 40 de LUCENT-2, hasta un total de 52 semanas de tratamiento en el estudio. La terapia con corticosteroides se redujo gradualmente a partir de la semana 0 de LUCENT-2. Se asignaron al azar a 365 pacientes para recibir tratamiento con mirikizumab y a 179 pacientes para recibir placebo. La edad media de los pacientes fue de 42 años y el 59 % eran hombres. Se logró la remisión clínica en el 49,9 % del grupo de mirikizumab frente al 25,1 % del grupo de placebo ($P < 0,001$). La tasa de remisión clínica en la semana 40 fue del 63,6 % en el grupo de mirikizumab frente al 36,0 % en el grupo de placebo (IC del 95 %, 10,4 %-39,2 %; $P < 0,001$). Además, el 97,8 % de los pacientes en el grupo de mirikizumab que mantuvieron la remisión clínica en la semana 40 ya no estaban recibiendo corticosteroides. La tasa de remisión sin corticosteroides fue mayor en el grupo de mirikizumab en comparación con el grupo de placebo.

En cuanto a seguridad, los efectos secundarios más comunes fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, cefalea, erupción cutánea y reacciones en el lugar de inyección (cuando se inyecta por vía subcutánea). Se han observado aumento de las enzimas hepáticas con y sin elevaciones de la bilirrubina total.

NIRAPARIB/ABIRATERONA ACETATO (AKEEGA®)^{8, 18-21}

Akeega® es una combinación de acetato de abiraterona (antagonista hormonal) cuyo mecanismo de acción es inhibir la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17) necesaria para la síntesis de andrógenos. El otro principio activo es niraparib (agente antineoplásico) inhibe las enzimas polimerasa (PARP) PARP-1 y PARP-2, que intervienen en la reparación del ADN y finalmente muerte de las células tumorales.

Está indicado en combinación con prednisona o prednisona, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPCm) con mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somática), en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

La eficacia y seguridad fue evaluada en el ensayo clínico MAGNITUDE (NCT03748641), de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (1:1) en el que se incluyeron 423 pacientes. La combinación de abiraterona y niraparib mostró aumentar la supervivencia libre de progresión de la enfermedad en comparación con abiraterona en monoterapia (16,6 frente a 10,9 meses; cociente de riesgos [CRI], 0,53; IC del 95 %, 0,36 a 0,79; $p = 0,001$).

Los eventos adversos que aparecieron con más frecuencia fueron principalmente anemia e hipertensión, seguido de estreñimiento, fatiga, náuseas, trombocitopenia, disnea, dolor de espalda, disminución del apetito, neutropenia, artralgia, vómitos, hipopotasemia, mareos, insomnio, hiperglucemia e infección urinaria.

PEGUNIGALSIDASA ALFA (ELFABRIO®)^{8, 22-26}

Elfabrio® está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de la enfermedad de Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa). La pegunigalsidasa alfa es una forma recombinante pegilada de la alfa-galactosidasa-A, por lo que complementa o reemplaza su acción al catalizar la hidrólisis de oligosacáridos/polisacáridos en el lisosoma, reduciendo así la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) y de globotriaosilesfingosina (Lyso-Gb3).

La eficacia y seguridad de la pegunigalsidasa alfa fue evaluada en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control activo (Fabrazyme®, cuyo principio activo es algasidasa beta). Se incluyeron 78 pacientes con enfermedad de Fabry. La principal medida de eficacia se basó en la tasa de filtración glomerular (TFG). La TFG media se redujo en 2,5 ml/min/1,73 m² al año tras 12 y 24 meses de tratamiento con Elfabrio®, frente a 1,7 ml/min/1,73 m² y 2,2 ml/min/1,73 m² en los que recibieron Fabrazyme®, lo que se traduce en una reducción del deterioro de la función renal.

Los eventos adversos que aparecieron con mayor frecuencia fueron reacciones relacionadas con la perfusión (hipersensibilidad e hipersensibilidad tipo I, escalofríos, mareo, exantema y prurito) así como astenia

PIRTOBRUTINIB (JAYPIRCA®)^{3, 27, 28}

Es un inhibidor reversible y no covalente de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).

BTK es una proteína de señalización presente en los receptores de antígenos de las células B y en las vías de los receptores de citocinas. En las células B, la señalización de BTK desencadena la activación de vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B.

En monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de la BTK.

En el estudio BRUIN, un estudio abierto, internacional y de un solo brazo, mostró capacidad para provocar una respuesta en pacientes con linfoma de células del manto recurrente y refractario.

Las reacciones adversas más comunes observadas fueron fatiga, dolor muscular-esquelético, diarrea, edema, disnea, neumonía y hematomas.

RUXOLITINIB (OPZELURA®)^{8, 29-32}

Se ha autorizado en la indicación de tratamiento del vitiligo no segmentario con afectación facial en adultos y adolescentes a partir de los 12 años. Estará disponible en crema (15 mg/g).

El principio activo ruxolitinib actúa bloqueando las enzimas JAK 1 y 2 que intervienen en la actividad de IFN-gamma. En el vitiligo se cree que participa en la actividad de las células del sistema inmunitario que atacan a los melanocitos. Con este bloqueo se consigue reducir la destrucción de los melanocitos por parte del sistema inmunitario, permitiéndoles producir pigmento.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad fue evaluada en dos ensayos clínicos pivotaes de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La principal medida de eficacia fue la proporción de pacientes que lograron una mejora de al menos el 75 % en la pigmentación de su cara, medida a través de una puntuación estándar para el vitiligo facial (F-VASI75) al cabo de 6 meses. En los dos estudios participaron un total de 661 pacientes con vitiligo no segmentario. Alrededor del 31 % de los pacientes que recibieron ruxolitinib lograron una mejora de al menos el 75 % en la pigmentación de su cara tras 6 meses de tratamiento versus aproximadamente el 10 % de los que recibieron placebo. Utilizando una puntuación estándar para la pigmentación corporal total (T-VASI50), los estudios mostraron que, tras 6 meses, la pigmentación corporal total mejoró al menos un 50 % en el 22 % de los pacientes que utilizaron ruxolitinib en comparación con el 6 % de los que recibieron placebo.

El evento adverso acontecido con mayor frecuencia fue el acné en el lugar de aplicación, siendo muy frecuente (uno de cada diez), por lo que podría afectar hasta a 1 de cada 10 personas. En términos de seguridad, la vía de administración tópica se considera aceptable, no ocurriendo lo mismo para ruxolitinib por vía oral, que se asocia a efectos secundarios graves. No se espera que estos efectos se produzcan con la administración vía tópica, siempre que no se aplique en más del 10 % del cuerpo en una sola aplicación.

En la fecha de esta publicación no se ha incluido en su ficha técnica ninguna otra reacción adversa, por lo que es importante estar alerta ante la sospecha de que este fármaco pueda estar implicado en ello. En este sentido, están en marcha varios estudios de postautorización en los que se continúa evaluando principalmente su perfil de seguridad.

SIROLIMUS (HYFTOR®)^{8, 33-37}

Hyftor® 2 mg/g gel, ha sido designado como medicamento huérfano y autorizado en la indicación de tratamiento del angiofibroma facial asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes adultos y pediátricos ≥ 6 años.

El principio activo de Hyftor® es el sirolimus, que se une a la inmunofilina FKBP-12 y genera un complejo inmunosupresor que, a su vez, se une a la proteína quinasa serina/treonina mTOR, que regula el metabolismo, el crecimiento y la proliferación celulares e inhibe su activación.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad se evaluó en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que el sirolimus administrado vía tópica mostró mejoría clínicamente relevante con respecto a placebo en el tamaño, la extensión y el enrojecimiento de los angiofibromas faciales.

Los eventos adversos más comunes fueron los relacionados con la irritación de la piel, incluyendo irritación del sitio de aplicación, piel seca, acné y prurito.

Se ha seguido un procedimiento de autorización híbrida, por lo que los resultados, tanto preclínicos, como algunos ensayos clínicos, proceden del producto referencia rapamune® (rapamicina o sirolimus), pero a diferencia de este, Hyftor® estará disponible en gel.

TIOSULFATO SÓDICO (PEDMARQSI®)^{1, 38, 39}

El tiosulfato de sodio está indicado para la prevención de la ototoxicidad inducida por la quimioterapia con cisplatino en pacientes de 1 mes a menores de 18 años con tumores sólidos localizados, no metastásicos.

La ototoxicidad causada por el cisplatino se debe a un daño irreversible en las células pilosas de la cóclea, el cual se cree que es resultado de una combinación de producción de especies reactivas de oxígeno y alquilación directa del ADN, lo que finalmente lleva a la muerte celular.

El tiosulfato de sodio interactúa directamente con el cisplatino, generando una forma inactiva de platino. Además, puede penetrar en las células a través del cotransportador de sulfato de sodio 2 y causar efectos a nivel intracelular, como el aumento de los niveles de glutatión antioxidante y la inhibición del estrés oxidativo intracelular. Ambas actividades podrían contribuir a la capacidad del tiosulfato de sodio para reducir el riesgo de ototoxicidad.

La eficacia se evaluó en el ensayo SIOPEL 6, un estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico y abierto en pacientes pediátricos. Se incluyeron a 114 pacientes con hepatoblastoma de riesgo estándar que recibieron 6 ciclos de quimioterapia perioperatoria a base de cisplatino.

Los pacientes se asignaron al azar (1:1) para recibir quimioterapia con cisplatino con o sin tiosulfato de sodio, en dosis variables de 10 g/m², 15 g/m² o 20 g/m² según el peso corporal real. El objetivo principal fue determinar el porcentaje de pacientes con pérdida de audición de grado Brock ≥ 1 , evaluada mediante audiometría de tonos puros después del tratamiento o a una edad de al menos 3,5 años, lo que ocurriera más tarde. Se observó una menor incidencia de pérdida de audición en el grupo tratado con

tiosulfato de sodio y cisplatino (39 %) en comparación con el grupo tratado con cisplatino (68 %); riesgo relativo no ajustado de 0,58 (IC del 95 %: 0,40, 0,83).

Las reacciones adversas más comunes (>25 % con una diferencia entre los grupos de > 5 % en comparación con cisplatino solo) fueron los vómitos, náuseas, disminución de hemoglobina e hipernatremia.

UBLITUXIMAB (BRIUMVI)^{1, 40-43}

El anticuerpo monoclonal ublituximab, es un inmunosupresor que se dirige selectivamente a los linfocitos B que expresan CD20, implicados en los cambios inflamatorios del sistema nervioso central de pacientes con esclerosis múltiple. Se ha aprobado su indicación en el tratamiento de pacientes adultos, con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad ha sido evaluada en 2 ensayos clínicos de fase 3 (ULTIMATE I y II), aleatorizados, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos, controlados con comparador activo y de idéntico diseño, en pacientes con EMR tratados durante 96 semanas.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir briumvi, administrado en infusión IV, 150 mg para la primera infusión, 450 mg dos semanas después de la primera infusión para la segunda segunda dosis y 450 mg cada 24 semanas después de la primera infusión para las dosis siguientes (tercera infusión y posteriores) con placebo oral administrado diariamente o teriflunomida, el comparador activo, administrado por vía oral en una dosis diaria de 14 mg con placebo IV administrado en el mismo esquema que briumvi.

Se realizaron evaluaciones neurológicas al inicio del estudio, cada 12 semanas y en caso de sospecha de recaída. Se realizaron resonancias magnéticas cerebrales al inicio del estudio y en las semanas 12, 24, 48 y 96.

Los resultados obtenidos en el análisis de la variable principal «tasa anual, de recaídas durante el periodo de tratamiento», mostraron una reducción 49-59 %, así como una reducción del ≥90 % en el número de lesiones inflamatorias agudas (97 % de lesiones T1 con realce Gd y 90-92 % de lesiones T2 hiperintensas por resonancia magnética), en comparación con la teriflunomida.

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en ambos ensayos clínicos fueron las reacciones asociadas con la infusión (pirexia, escalofríos, cefalea, síndrome pseudogripal, taquicardia, náuseas, y eritema) e infecciones (especialmente del tracto respiratorio superior) y reducción de inmunoglobulinas.

VACUNA COVID-19 (RECOMBINANTE, CON ADYUVANTE) (BIMERVAX[®])^{1, 44}

Bimervax[®] es una vacuna española contra la Covid-19, que se ha autorizado en la siguiente indicación terapéutica: «como dosis de refuerzo de la inmunización activa para prevenir la Covid-19 en individuos mayores de 16 años que hayan recibido previamente una vacuna frente a Covid-19 de ARNm».

Su eficacia y seguridad se ha evaluado a través de dos ensayos clínicos pivotaes. El primero de ellos es una fase II, en el que participaron 765 adultos que habían completado previamente la vacunación primaria con 2 dosis de Comirnaty[®] y que recibieron posteriormente una dosis de refuerzo de Bimervax[®] o de Comirnaty[®]. Se concluyó que en el grupo de Bimervax[®], la producción de anticuerpos contra la cepa original de SARS-CoV-2 resultó inferior con respecto al grupo de Comirnaty[®], pero sin embargo se produjeron niveles más altos de anticuerpos contra las variantes Beta y Ómicron. En la variante Delta, los niveles fueron comparables entre ambas vacunas.

El segundo de ellos aún está en curso, se trata de un estudio de fase III, abierto, de un solo grupo, multicéntrico, en el que en el momento de la solicitud se añadieron los datos disponibles de análisis intermedios, lo que proporcionó datos de apoyo. Especialmente los relacionados con la participación de 36 adolescentes de entre 16 y 17 años y de los que se disponía de datos sobre la respuesta inmunitaria de 11, los cuales mostraron que Bimervax[®] administrado como refuerzo producía una respuesta inmunitaria adecuada en adolescentes, con una producción de anticuerpos comparable a la observada adultos.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas fueron dolor en el lugar de la inyección (82,2 %), dolor de cabeza (30,2 %), fatiga (30,9 %) y mialgia (20,2 %). Por lo general, estos síntomas fueron de leves a moderados y desaparecieron a los 3 días de la vacunación.

VACUNA DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (RECOMBINANTE, ADYUVADA) (AREXVY[®])^{3, 45, 46}

Se trata de una vacuna recombinante específica del antígeno glicoproteína F del virus respiratorio sincicial (VSR), establecido en la conformación prefusión. RSVPreF3 se combina con el sistema adyuvante AS01E, el cual refuerza la respuesta inmune.

La vacuna está diseñada para potenciar la respuesta inmune celular específica del antígeno y la respuesta de anticuerpos neutralizantes en individuos con inmunidad preexistente contra el VRS.

Está indicada para la inmunización activa y la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores causada por el virus respiratorio sincicial en adultos a partir de 60 años.

La aprobación se basa en los datos del ensayo pivotal de fase III «AreSVi-006», multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y con evaluadores cegados. En este ensayo, la vacuna mostró una eficacia global estadísticamente significativa y clínicamente relevante del 82,6 % (IC del 96,95 %, 57,9-94,1, 7 de 12.466 vs 40 de 12.494) contra la enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS en adultos de 60 años o más.

Además, se observó una eficacia del 94,6 % (IC del 95 %, 65,9-99,9, 1 de 4.937 vs. 18 de 4.861) en adultos mayores con al menos una condición médica de interés, como enfermedades cardiorrespiratorias y endocrino-metabólicas. La eficacia contra la infección respiratoria de vías bajas por VRS grave, definida como un episodio que impide/limita las actividades de la vida diaria, fue del 94,1 % (IC del 95 %, 62,4-99,9, 1 de 12.466 vs. 17 de 12.494).

En cuanto a los eventos adversos, se notificaron con más frecuencia los siguientes: a nivel local, dolor en el lugar de la inyección (60,9 %), a nivel sistémico, mialgias (28,9 %), dolor de cabeza (27,2 %) y artralgia (18,1 %).

VADADUSTAT (VAFSEO)[®] 8, 47, 48

La indicación autorizada es en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica en pacientes adultos en diálisis crónica. El mecanismo de acción de vadadustat se basa en la inhibición de la prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF), estimulando así la producción de eritropoyetina endógena y, por tanto, aumentando el número de hemátias. La ventaja es su capacidad para corregir los niveles de hemoglobina en pacientes dependientes de diálisis, con efectos comparables a los observados con la eritropoyetina.

Los efectos secundarios más frecuente son la hipertensión, la diarrea y los episodios tromboembólicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. (marzo 2023). Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de marzo 2023. Madrid, AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-marzo-2023/>
2. EMA. (marzo 2023). Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de marzo 2023. Opinión positiva de Qaialdo[®]. Madrid, AEMPS. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/qaialdo>
3. AEMPS. (abril 2023). Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de marzo 2023. Madrid, AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-abril-2023/>
4. EMA. (abril 2023). Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de abril 2023. Opinión positiva de Lytgobi[®]. *European Medicines Agency*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lytgobi>
5. U. S. Food and Drug Administration. (2022). Highlights of prescribing information: LYTGObi (fubatinib) tablets, for oral use. Silver Spring (MD), U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214801s000lbl.pdf
6. EMA. (abril 2023). Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de abril 2023. Opinión positiva de Columvi[®]. *European Medicines Agency*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/columvi>
7. Dickinson, M. J. *et al.* (2022). Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 387(24), pp. 2220–2231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913>
8. AEMPS. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de febrero 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-febrero-2023/>
9. EMA (2023). Agency Product information Tibsovo[®]. *European Medicine Agency*. [Consulta: 27 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_en.pdf
10. Montesinos, P. *et al.* (2022). Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. Apr 21, 386(16), pp. 1519-1531. DOI: 10.1056/NEJMoa2117344. PMID: 35443108.
11. Zhu, A.X. *et al.* (2021). Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With *IDH1* Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol*. Nov 1, 7(11), pp. 1669-1677. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3836. PMID: 34554208; PMCID: PMC8461552.
12. Roboz, G. J. *et al.* (2020). Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed *IDH1*-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. Feb 13, 135(7), pp. 463-471. DOI: 10.1182/blood.2019002140. PMID: 31841594; PMCID: PMC7019193.
13. EMA. (abril 2023). Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de abril 2023. Opinión positiva de *Camzyos[®]* *European Medicines Agency*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/camzyos>
14. U. S. Food and Drug Administration. (2002). Highlights of prescribing information: CAMZYOS[®] (mavacamten). Silver Spring (MD). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214998s000lbl.pdf
15. EMA. (marzo 2023). Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de marzo 2023. Opinión positiva de Omvoh[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/omvoh>
16. Steere, B. *et al.* (2023). Mirikizumab regulates genes involved in ulcerative colitis disease activity and anti-TNF resistance: results from a phase 2 study. *Clin Transl Gastroenterol*. Mar 7. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000578. Epub ahead of print. PMID: 36881820.
17. Efficacy and Safety of Mirikizumab as Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 3 LUCENT-2 Study. (2022). *Gastroenterol Hepatol (NY)*. (7 suppl 2), pp. 3-4. PMID: 36756655; PMCID: PMC9671059.
18. Akeega[®]. (2023). *European Medicines Agency*. [Consulta: 26 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-akeega_en.pdf
19. Chi, K.N. *et al.* (2023). Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. Mar 23. DOI: 10.1200/JCO.22.01649. Epub ahead of print. PMID: 36952634.
20. A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer (MAGNITUDE). (2023). *U.S. National Library of Medicine*. [Consulta: 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0374864>
21. Chi, K. N. *et al.* (2023). Niraparib with Abiraterone Acetate and Prednisone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Phase II QUEST Study Results. *Oncologist*. May 8, 28(5), pp. e309-e312. DOI: 10.1093/oncolo/oyad008. PMID: 36994854; PMCID: PMC10166146.
22. Elfabrio[®]. (2023). *European Medicine Agency*. [Consulta: 27 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information_es.pdf
23. Lenders, M. *et al.* (2022). Pre-existing anti-drug antibodies in Fabry disease show less affinity for pegunigalsidase alfa. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 26, pp. 323-330. DOI: 10.1016/j.omtm.2022.07.009. PMID: 35990747; PMCID: PMC9379515.
24. Safety, Efficacy, & PK of PRX-102 in Patients With Fabry Disease Administered Intravenously Every 4 Weeks (BRIGHT). *U. S. National Library of Medicine*. [Consulta: 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180840?term=Pegunigalsidase+alfa&draw=2&rank=2>
25. Open Label Extension Study of 1 mg/kg Pegunigalsidase Alfa Every 2 Weeks in Patients With Fabry Disease. (2018). *U. S. National Library of Medicine*. [Consulta: 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03566017?term=Pegunigalsidase+alfa&draw=2&rank=3>
26. Open Label Extension of 2 mg/kg Pegunigalsidase Alfa (PRX-102) Every 4 Weeks in Adult Fabry Disease Patients. (2018). *U. S. National Library of Medicine*. [Consulta: 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03614234?term=Pegunigalsidase+alfa&draw=2&rank=4>
27. EMA. (abril 2023). Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de abril 2023. Opinión positiva de Jaypirca[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/jaypirca>
28. U. S. Food and Drug Administration. (2023). Highlights of prescribing information: JAYPIRCA[®] (pirtobrutinib). Silver Spring (MD), U. S. Food and Drug Administration. 2023. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216059Orig1s000Corrected_lbl.pdf
29. Opzelura[®]. (2023). *European Medicines Agency*. [Consulta: 27 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opzelura>
30. Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 1 (TRuE-V1). (2019). *U. S. National Library of Medicine*. [Consulta: 26 de mayo de 2023]. Disponible en:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04052425?term=RUXOLITINIB&cond=vitiligo&phase=2&draw=2&rank=3>
31. Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 2 (TRuE-V2). (2019). *U. S. National Library of Medicine*. [Consulta: 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04057573?term=RUXOLITINIB&cond=vitiligo&phase=2&draw=2&rank=2>
 32. Assess the Long Term Efficacy and Safety of Ruxolitinib Cream in Participants With Vitiligo. (2020). *U. S. National Library of Medicine*. [Consulta: 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530344?term=RUXOLITINIB&cond=vitiligo&phase=2&draw=2&rank=1>
 33. Hyftor®. (2023) *European Medicines Agency*. [Consulta: 27 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/hyftor>
 34. Topical Sirolimus Ointment for Cutaneous Angiofibromas in Subjects With Tuberous Sclerosis Complex. (2017). *U. S. National Library of Medicine*. [Consulta: 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363763?term=sirolimus&cond=Angiofibroma+of+Face&draw=2&rank=1>
 35. Phase III Trial of Topical Formulation of Sirolimus to Skin Lesions in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC). (2015). *U. S. National Library of Medicine*. [Consulta: 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635789?term=sirolimus&cond=angiofibromas&draw=2&rank=8>
 36. Wataya-Kaneda, M, *et al.* (2017). Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 153 (1), pp. 39-48. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.3545
 37. Wataya-Kaneda, M, *et al.* (2018). Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018 Jul 1;154(7):781-788. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.1408. PMID: 29800026; PMCID: PMC6128500.
 38. MA. (2023). Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP). Opinión positiva de Pedmarqsi®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/pedmarqsi>
 39. U. S. Food and Drug Administration. (2022). Highlights of prescribing information: PEDMARK® (sodium thiosulfate injection), for intravenous use. Silver Spring (MD), U. S. Food and Drug Administration [Actualizado: 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212937s000lbl.pdf
 40. Summaries Opinion Briumvi®. (2023). *European Medicines Agency*: Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/briumvi>
 41. U. S. Food and Drug Administration. (2022). *Highlights of prescribing information: Briumvi®*. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761238s000lbl.pdf
 42. Steinman, L. *et al.* (2022). ULTIMATE I and ULTIMATE II Investigators. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine.* 387 (8), pp. 704-714. DOI: 10.1056/NEJMoa2201904. PMID: 36001711.
 43. Margoni, M. *et al.* (2022). Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *Journal of Neurology* 269 (3), pp. 1316-1334. DOI: 10.1007/s00415-021-10744-x Epub 2021 Aug 11. PMID: 34382120; PMCID: PMC8356891.
 44. Bimervax®. *European Medicines Agency*. [Consulta: 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimervax>
 45. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de abril 2023. Opinión positiva de Arexvy®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/arexvy>
 46. U.S. Food and Drug Administration. (2022). Highlights of prescribing information: AREXVY® (respiratory syncytial virus vaccine). Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration. Sep [actualizado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/167805/download>
 47. Vafseo®. *European Medicines Agency*. [Consulta: 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vafseo>
 48. Eckardt K. U. *et al.* (2021). Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2021 Apr 29, 384(17), pp. 1601-1612. doi: 10.1056/NEJMoa2025956. PMID: 33913638.