

Evaluación positiva de medicamentos: diciembre 2016-enero/febrero 2017

Canencia Maldonado F.¹, López Morán MJ.², Aparicio Hernández R.³, García Luque A.⁴

Sanidad mil. 2017; 73 (2): 100-106, 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 diciembre de 2016, enero y febrero de 2017, 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: Adalimumab, (Amgevita[®]), Adalimumab, (Solymbic[®]), Alectinib, (Alecensa[®]), Ciclosilicato de Circonio de Sodio, (Lokelma[®]), Clormetina, (Legada[®]), Etanercept, (Lifmior[®]), Hormona Paratiroidea, (Natpar[®]), Metotrexato, (Jylamvo[®]), Rituximab, (Truxima[®]), Rolapitant, (Varudy[®]), Tofacitinib, (Xeljanz[®]).

Positive assessment of drugs: December 2016, January and February 2017

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in December of 2016, January and February of 2017, 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: Adalimumab, (Amgevita[®]), Adalimumab, (Solymbic[®]), Alectinib, (Alecensa[®]), Ciclosilicato de Circonio de Sodio, (Lokelma[®]), Clormetina, (Legada[®]), Etanercept, (Lifmior[®]), Hormona Paratiroidea, (Natpar[®]), Metotrexato, (Jylamvo[®]), Rituximab, (Truxima[®]), Rolapitant, (Varudy[®]), Tofacitinib, (Xeljanz[®]).

1. ADALIMUMAB (AMGEVITA[®] Y SOLYMBIC[®])^{1,2}

Amgevita[®] y Solymbic[®] son un medicamentos biosimilares cuyo producto de referencia es Humira (adalimumab), que fue autorizado en la Unión Europea el 8 de septiembre de 2003. Los estudios han demostrado que tienen una calidad, seguridad y eficacia comparable a Humira. Estarán disponibles como solución inyectable en dosis de 20 mg y 40 mg.

El principio activo es adalimumab, un inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de Necrosis Tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1).

Las indicaciones aprobadas son:

- Artritis reumatoide en combinación con metotrexato, aunque puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible;
- Artritis idiopática juvenil poliarticular asociada a metotrexato a partir de los 2 años, pero también se puede administrar como monoterapia;
- Artritis idiopática juvenil asociada a entesitis activa en pacientes a partir de 6 años con respuesta insuficiente, o intolerantes, a tratamientos convencionales;
- Espondilitis anquilosante (EA) activa grave con respuesta insuficiente a terapia convencional y en la Espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA, pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva y / o Imagen por Resonancia Magnética, que presentan respuesta insuficiente o intolerante a fármacos antiinflamatorios no esteroideos;
- Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente;
- Psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica;
- Psoriasis pediátrica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para terapia tópica y fototerapias;
- Hidradenitis supurativa (HS) activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a la terapia convencional sistémica;
- Enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a una terapia, completa

¹ Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

² Capt. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

³ MIR. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

⁴ Cte. Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Florencio Canencia. Servicio de Farmacia. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército 1. 28047 Madrid. Email: fcanmal@oc.mde.es

Recibido:

Aceptado:

doi:

y adecuada, con corticosteroides y / o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias;

– Enfermedad de Crohn pediátrica activa de moderada a grave, a partir de los 6 años, que han presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional incluyendo tratamiento nutricional primario, un corticoesteroide, y un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones estas terapias;

– Colitis ulcerosa activa de moderada a grave, en adultos con respuesta inadecuada a terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o con intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias;

– Uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticosteroides, que necesitan disminuir su tratamiento con estos o presentan una respuesta inadecuada a ellos.

En un estudio, de equivalencia aleatorizado doble ciego en fase 3 realizado, entre octubre de 2013 y mayo del 2014, en 92 centros de 12 países de Europa, Norte América y América Latina se comparo Amgevita con Humira, en sujetos con moderada o severa artritis reumatoide. Participaron 526 pacientes randomizados 1:1, 264 (Amgevita) y 262 (Humira).

Ambos grupos recibieron del medicamento correspondiente 40 mg subcutáneo el día 1 de tratamiento y luego cada 2 semanas hasta completar 22 semanas. Los sujetos seleccionados se encontraban entre 18 y 80 años con una media de 55,9 años, 402 menores de 65 años 124 mayores, 426 mujeres y 100 hombres, repartidos estos parámetros de manera homogénea entre los dos grupos.

El criterio de valoración primario ACR20 a la semana 24. Los criterios de valoración secundarios clave incluían ACR50 y ACR70, seguridad e inmunogenicidad. En la semana 24, el 74,6% de los sujetos (194/260) en el grupo Amgevita y el 72,4% (189/261) Humira cumplían los criterios de respuesta ACR20. En la semana 24, el 49,2% de los pacientes (120/244) del grupo Amgevita y el 52,0% (131/252) del grupo Humira cumplían los criterios de respuesta ACR50 y el 26,0% de los sujetos (64/246) en el Amgevita y el 22,9% (58/253) en el grupo de Humira cumplieron los criterios de respuesta ACR70.

La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento fue de 50,0% para Amgevita y 54,6% para Humira y la incidencia de cualquier evento adverso que condujo a la suspensión del producto investigado fue de 1,9% para Amgevita y 0,8% para Humira.

Los efectos adversos más frecuentes fueron: nasofaringitis (Amgevita 6,4%, Humira 7,3%), cefalea (Amgevita 4,5%, Humira 4,2%), artralgia (Amgevita 3,0%, Humira 3,4%), tos (Amgevita 2,7%, Humira 3,1%), e infección del tracto respiratorio superior (ABP 501: 1,5%, adalimumab: 3,8%). La incidencia de reacciones graves fue de 3,8% para Amgevita y 5,0% para Humira. El 0,8% de pacientes en el grupo de Amgevita y el 1,1% en el grupo del Humira experimentaron infecciones serias.

2. ALECTINIB (ALECENSA®)^{3,4}

Es un inhibidor de la proteína quinasa que inhibe la autofosforilación de ALK y la fosforilación de la vía de señalización mediada por ALK y proliferación de las células tumorales ALK-dependientes.

En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con crizotinib. Estará disponible en capsulas duras de 150 mg.

El comité Europeo de Evaluación de Medicamentos ha recomendado la autorización comercial, de manera condicional, al satisfacer una necesidad médica no cubierta y que su beneficio es superior al riesgo. Se requieren más datos clínicos posteriormente.

La FDA lo ha aprobado utilizando la vía de aprobación acelerada, reglamentación que permite aprobar productos para enfermedades graves o potencialmente mortales basadas en evidencia de que el producto tiene un efecto en un resultado que es razonablemente probable que prediga beneficio clínico. En el caso de Alecensa, la respuesta tumoral al tratamiento, junto con la duración de la respuesta, proporcionó esta evidencia. Bajo los requisitos de aprobación acelerada, se requiere un estudio confirmatorio para verificar y describir el beneficio clínico.

La dosis recomendada es de 600 mg por vía oral dos veces al día con los alimentos.

Alectinib traspasa la barrera hematoencefálica por lo que actúa en las metástasis cerebrales que es un lugar común de propagación de CPNM.

En dos estudios fase II ha mostrado importante actividad en pacientes ALK positivos previamente tratados con crizotinib, con tasas de respuesta objetiva entre 50,8 % y 52,2 %. La duración media de la respuesta en los estudios fue de 15,2 y 14,9 meses y la media de la supervivencia libre de progresión fue de 8,9 y 8,2 meses, respectivamente.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron estreñimiento 34%, edema 30% (incluyendo edema periférico y generalizado, edema palpebral y periorbital), mialgia 29% y náuseas 18%. Las reacciones adversas más graves fueron la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ≤ 1%, hepatotoxicidad (elevación de AST, ALT y bilirrubina), mialgia severa, elevación de CPK y bradicardia. También produce fotosensibilidad 10% y alteraciones visuales 10%.

3. CICLOSILICATO DE CIRCONIO DE SODIO (LOKELMA®)⁵

El ciclosilicato de circonio de sodio, se une selectivamente al potasio a cambio de cationes de hidrógeno y de sodio a través del tracto gastrointestinal reduciendo así la concentración de potasio libre en el lumen gastrointestinal. Esto disminuye los niveles de potasio sérico atrayendo el potasio al tracto gastrointestinal y aumentando la excreción de potasio fecal.

Indicado para el tratamiento de la hiperpotasemia en adultos. Ha demostrado que disminuye los niveles de potasio sérico. Está disponible como polvo para suspensión oral de 5 y 10 gramos.

Las reacciones adversas más frecuentes son la hipopotasemia y el edema.

Por el mecanismo de intercambio iónico hay que considerar posibles interacciones en la absorción de otros medicamentos.

Esta recomendación está basada en los datos de tres ensayos doble ciego controlados con placebo y un ensayo abierto en el curso de 12 meses en adultos con hiperpotasemia, que represen-

tan más de 1.600 pacientes tratados hasta la fecha. Los resultados de un estudio Fase III pivotal demostraron que en pacientes con hiperpotasemia, el ciclosilicato de circonio de sodio redujo significativamente el nivel de potasio sérico en 48 horas, manteniéndose durante 12 días de tratamiento.

4. CLORMETINA (LEGADA®)^{3,6}

Se trata de un medicamento híbrido de Caryolysine® autorizado, desde 1946, en algunos países de la Unión Europea para la enfermedad de Hodgkin i.v. y la psoriasis en aplicación tópica.

La indicación aprobada es el tratamiento tópico del linfoma cutáneo de células T tipo micosis fungoide en pacientes adultos.

Para la indicación aprobada esta disponible en forma de gel a dosis de 160 mcg/g.

Al ser Legada de uso tópico no han sido necesarios estudios de bioequivalencia frente a Caryolysine®.

Una solicitud de autorización de comercialización híbrida se basa en parte en los resultados de estudios preclínicos y clínicos del producto de referencia y en parte de datos nuevos.

Se debe evitar el contacto del producto con las membranas mucosas pues es muy irritante.

Las reacciones adversas más frecuentes son dermatitis, prurito, infecciones cutáneas, ulceraciones de la piel, pápulas y pigmentación cutánea.

En un ensayo pivotal de fase II se evaluó la seguridad y la eficacia de Caryolysine en pacientes con micosis fungoide de estadio I o IIA. Se comparan dos preparados con igual concentración 0,02% uno en gel (PG) y otro en aquaphor (AP).

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con micosis fungoide confirmada por una biopsia cutánea. Los pacientes en estadio I o IIA debían haber sido tratados previamente con tratamientos tópicos incluyendo PUVA, UVB, esteroides tópicos, pero no clormetina en los últimos 2 años, o carmustina tópica (BCNU). Los pacientes debían estar con una función orgánica aceptable. Antes de iniciar la terapia de estudio, los pacientes no debían haber recibido tratamiento tópico en las cuatro semanas anteriores. Valores de laboratorio dentro del rango normal. Capaces de dar su consentimiento y utilizar medios anticonceptivos eficaces.

En cada grupo se incluyeron 130 pacientes. La respuesta de la piel determinada por una reducción de al menos un 50% de la línea de base en la evaluación compuesta de la gravedad de la lesión índice (CAILS) después de 12 meses de tratamiento fue positiva en 76 pacientes del grupo (GP) y en 62 del grupo (AP).

No hubo reacciones adversas importantes. Las más frecuentes fueron a nivel de la piel: foliculitis, irritación, prurito, eritema, dermatitis de contacto e hiperpigmentación.

Hay un medicamento aprobado por la FDA, Valchlor®, con el mismo principio activo a una concentración de 0,016% = 160 mcg/g.

5. ETANERCEPT (LIFMIOR®)^{3,7,8}

Lifmior es un medicamento biológico similar (biosimilar) al medicamento de referencia Enbrel (etanercept) autorizado en la Unión Europea desde el 3 de febrero de 2000.

El principio activo es etanercept, un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. El TNF es una citoquina que participa en el proceso de la inflamación. El mecanismo de acción de etanercept se cree que es la inhibición competitiva de la unión del TNF a los receptores TNF de la superficie celular lo que impide la respuesta celular mediada por TNF y hace que el TNF sea biológicamente inactivo.

Estará disponible en dosis de 10 mg, 25 mg y 50 mg, ya sea como polvo y disolvente para una solución inyectable o como una solución inyectable ya preparada.

Las indicaciones aprobadas son:

– Artritis reumatoide en combinación con metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide de moderada a grave en adultos, cuando la repuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que este contraindicado) ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Lifmior, solo o en combinación con metotrexato, reduce la velocidad de progresión del daño articular medida por rayos X y mejora la función física. También puede emplearse como monoterapia.

– Artritis idiopática juvenil. Tratamiento de la poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en niños y adolescentes a partir de 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o han demostrado intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han tenido una respuesta inadecuada o que han demostrado ser intolerantes a metotrexato. Tratamiento de la artritis relacionada con la entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han tenido una respuesta inadecuada o que han demostrado ser intolerantes a la terapia convencional. Lifmior no ha sido estudiado en niños menores de 2 años.

– Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. El fármaco mejora la función física de los pacientes y reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

– Espondilo artritis axial.

– Espondilitis anquilosante (EA) activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

– Espondiloartritis axial no radiográfica grave con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM) que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos.

– Psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no respondieron, o que tienen una contraindicación, o son intolerantes a otros tratamientos sistémicos, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta-A.

– Psoriasis pediátrica en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias. En la artritis reumatoide se han llevado a cabo cinco estudios con alrededor de 2.200 pacientes. Tres de estos estudios en pacientes que habían recibido medicamentos para la artritis en el pasado revelaron que aproximadamente dos tercios de los pacientes tratados con Lifmior tuvieron una reducción de los síntomas del 20 % o mayor después de tres meses, basándose en una

escala de puntuación convencional (ACR 20). En comparación, solo se observó una reducción de los síntomas en aproximadamente la cuarta parte de los pacientes que recibieron placebo.

En un cuarto estudio realizado en pacientes con artritis reumatoide que no habían tomado metotrexato anteriormente, los que recibieron 25 mg de Lifmior dos veces a la semana presentaron menos deterioro en las articulaciones que los pacientes tratados solo con metotrexato tras 12 y 24 meses. En un quinto estudio se demostró que Lifmior en monoterapia o en combinación con metotrexato era más eficaz que el metotrexato solo.

Se han llevado a cabo otros estudios en más de 2.300 pacientes con otras enfermedades inflamatorias (artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis en placas y espondiloartritis axial). Estos estudios mostraron también que Lifmior lograba una mayor mejoría de los síntomas que el placebo después de tres o cuatro meses, utilizando diversas escalas de puntuación convencionales, como ACR, ASAS y PASI.

Los efectos adversos más frecuentes de Lifmior (observados en más de 1 de cada 10 pacientes) son reacciones en el lugar de la inyección (sangrados, hematomas, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) e infecciones (resfriados e infecciones pulmonares, de la vejiga y de la piel). Los pacientes que contraigan una infección grave deben dejar el tratamiento con Lifmior.

Lifmior no se debe utilizar en pacientes con sepsis o riesgo de sepsis ni en pacientes con infecciones.

6. HORMONA PARATIROIDEA (NATPAR®)^{5,9}

Indicado como tratamiento adyuvante en adultos con hipoparatiroidismo crónico que no se controlan adecuadamente con el tratamiento estándar.

El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) lo ha autorizado condicionalmente, al satisfacer una necesidad médica no cubierta y su disponibilidad inmediata origina un beneficio es superior al riesgo por la limitada información de la que se dispone. El titular debe proporcionar más datos clínicos para confirmar los resultados y la seguridad.

El principio activo, hormona paratiroidea, se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando una cepa modificada de *Escherichia coli*. Se emplea como terapia sustitutiva de la hormona paratiroidea endógena, regulador principal de la homeostasis de calcio y fosfato.

Está disponible como polvo de 25, 50, 75 y 100 microgramos y disolvente para solución inyectable.

Reduce las necesidades de suplementos de calcio y vitamina D mientras mantiene los niveles séricos de calcio en un rango adecuado y mejorando parcialmente algunos parámetros relacionados con el metabolismo del calcio-fosfato. La hormona paratiroidea aumenta las concentraciones séricas de calcio aumentando la reabsorción renal de calcio a nivel tubular, aumentando la absorción intestinal de calcio y aumentando la rotación ósea, lo que libera calcio en la circulación.

Las reacciones adversas más frecuentes son la hipercalcemia y la hipocalcemia. Se debe monitorizar el calcio antes de comenzar la terapia y en los días siguientes hasta alcanzar la dosis de mantenimiento y periódicamente después. La excreción urinaria de calcio se mide después de alcanzada la dosis de mantenimiento.

Interacciona con alendronato (dificulta la regulación del calcio) y digoxina (puede aumentar la toxicidad de esta).

En la rata macho y hembra, la hormona paratiroidea causó un aumento en la incidencia de osteosarcoma (un tumor óseo maligno) que dependía de la dosis y la duración del tratamiento. No se podía excluir un riesgo para los seres humanos, por eso debe reservarse a casos no controlados.

Se recomienda evitar el uso de NATPAR en pacientes con un riesgo aumentado de osteosarcoma (incluyendo aquellos con enfermedad ósea de Paget o elevaciones inexplicadas de fosfatasa alcalina, pacientes pediátricos y adultos jóvenes con epifisis abiertas, pacientes con trastornos hereditarios predisponentes al osteosarcoma o pacientes con antecedentes).

No se ha estudiado en pacientes con hipoparatiroidismo causado por mutaciones del receptor de calcio, ni en pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico agudo.

La FDA aprobó NATPARA por la evidencia de un ensayo principal con un total de 124 adultos que fueron diagnosticados con hipoparatiroidismo establecido. El estudio se realizó en Norteamérica, Francia, Italia, Bélgica, Dinamarca, Reino Unido y Hungría.

El estudio principal fue un ensayo de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo. El estudio incluyó a pacientes con hipoparatiroidismo crónico que estaban tomando calcio y vitamina D. De estos 124 pacientes, 84 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir NATPARA y 40 pacientes fueron asignados aleatoriamente a un placebo. Ni los pacientes ni los profesionales de la salud que administraban el fármaco sabían qué pacientes estaban tomando NATPARA y cuáles pacientes estaban tomando un placebo, hasta después de que el estudio estuviera completo.

En este ensayo, los pacientes con hipoparatiroidismo crónico que recibieron calcio y formas activas de vitamina D (metabolito o análogos de vitamina D) fueron asignados al azar (2: 1) a NATPARA (n = 84) o placebo (n = 40). La edad media fue de 47 años (rango: 19 a 74 años), 79% eran mujeres y 96% blancas.

Fue designado medicamento huérfano el 18 de diciembre de 2013.

7. METOTREXATO (JYLAMVO®)³

El principio activo metotrexato es un agente antineoplásico e inmunomodulador. Es un antagonista del ácido fólico que actúa mediante inhibición competitiva de la enzima dehidrofolato reductasa inhibiendo la síntesis de ADN produciendo un efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y citotóxico. Los tejidos altamente proliferativos, células malignas, médula ósea, células fetales, epitelio y mucosas son más sensibles a metotrexato que los tejidos normales.

Jylamvo estará disponible en solución oral (2 mg/ml).

Es un medicamento híbrido de «Lederle» 25 mg-Stechampulle y Methotrexate «Lederle» 2,5 mg tablets, autorizados en algunos países de la Unión Europea en 1984 y 1959, respectivamente. Jylamvo contiene el mismo principio activo de los productos de referencia pero es administrado por vía oral como solución oral.

Los estudios realizados avalan la calidad del medicamento y también se ha demostrado la bioequivalencia cinética de

Jylamvo con Methotrexate «Lederle» 2,5 mg tablets y un tercer producto, Ebetrexat 10 mg comprimidos, que está autorizado en algunos países de Europa en indicaciones similares.

Una solicitud de autorización de comercialización híbrida es aquella que se basa en parte en los resultados de estudios pre-clínicos y clínicos del producto de referencia y en parte en datos nuevos.

Las indicaciones aprobadas:

– En enfermedades reumatológicas y dermatológicas: - Artritis reumatoide activa en pacientes adultos. - Formas poliartíticas activas de artritis idiopática juvenil (AIJ) grave en adolescentes y niños mayores de 3 años cuando la respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ha sido inadecuada. - Psoriasis incapacitante pertinaz grave, sin respuesta adecuada a otras formas de tratamiento como fototerapia, psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA) y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

– En oncología: - Tratamiento de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), en adultos, adolescentes y niños mayores de 3 años.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron alteraciones en las pruebas de función hepática, estomatitis, dispepsias, náuseas, dolor abdominal y pérdida de apetito.

8. RITUXIMAB (TRUXIMA®)^{3, 10}

Truxima es un medicamento biosimilar con un alto grado de similitud con el producto de referencia Mabthera® que fue autorizado en la UE el 2 de junio de 1998. Los estudios han demostrado que Truxima es comparable a Mabthera en términos de calidad seguridad y eficacia.

Estará disponible en concentrado para solución para perfusión a dosis de 500 mg.

El principio activo es rituximab, un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la proteína transmembrana CD20 que se encuentra tanto en las células B malignas como en las normales. En Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfática crónica, esto promueve la destrucción de las células B malignas y con ello el control del crecimiento del tumor. En Artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangéitits (Wegener) (GPA) y con poliangéitits microscópica (PAM) reduce el número de células B involucradas en la patogenia.

Las indicaciones aprobadas son las siguientes:

– Linfoma no-Hodgkin (LNH) - En combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin folicular estadio III-IV que no han sido tratados previamente. - En el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. - En monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimioresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia. - En combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

– Leucemia linfática crónica (LLC). En combinación con quimioterapia en pacientes que no hayan sido tratados previa-

mente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Truxima o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Truxima y quimioterapia.

– Artritis reumatoide (AR). En combinación con metotrexato en pacientes adultos con enfermedad activa grave que hayan presentado un respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

– Granulomatosis con poliangéitits (GPA) y poliangéitits microscópica (PAM). En combinación con glucocorticoides está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitits (Wegener) (GPA) y con poliangéitits microscópica (PAM), activa y grave.

Como Truxima es un medicamento biosimilar, no es necesario repetir los estudios sobre la eficacia y la seguridad realizados con Mabthera. Truxima ha sido comparado con Mabthera administrado por vía intravenosa en un estudio realizado en 372 pacientes con artritis reumatoide activa. El estudio demostró que Truxima y Mabthera producen concentraciones de rituximab en la sangre similares. Además, los dos medicamentos tienen efectos comparables en los síntomas de la artritis: después de 24 semanas, la proporción de pacientes con una mejora del 20 % en la puntuación de los síntomas (llamada ACR20) fue del 74 % (114 de 155 pacientes) con Truxima y del 73 % (43 de 59 pacientes) con Mabthera. Se han realizado estudios de apoyo en pacientes con artritis reumatoide y pacientes con linfoma folicular avanzado que han indicado también que los medicamentos producen respuestas similares.

Los efectos adversos más frecuentes del rituximab son reacciones asociadas la perfusión (como fiebre, escalofríos y temblores) que afectan a la mayoría de los pacientes después de la primera administración. El riesgo de estas reacciones disminuye en las perfusiones posteriores. Los efectos adversos graves más frecuentes son reacciones a la perfusión, infecciones (que pueden afectar a más de la mitad de todos los pacientes) y problemas cardíacos. Otros efectos adversos graves son reactivación de la hepatitis B y una infección grave rara conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Truxima no debe administrarse a personas que sean hipersensibles al rituximab, a proteínas murinas o a alguno de los otros componentes del medicamento. Tampoco debe administrarse a pacientes con infecciones graves o con un sistema inmunitario muy débil. Los pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitits o poliangéitits microscópica tampoco deben recibir Truxima si tienen problemas cardíacos graves.

9. ROLAPITANT (VARUDY®)^{5,11,12}

La indicación aprobada es la prevención de náuseas y vómitos tardíos asociados con quimioterapia de cáncer alta o moderadamente emetógena en adultos. Se administra como parte de un tratamiento combinado.

Estará disponible como comprimidos recubiertos con película de 90 mg.

En quimioterapia altamente emetogénica, basada en cisplatino, se administran 180 mg 1 a 2 horas antes de la quimioterapia el día 1 solamente (en combinación con dexametasona administrada en los días 1, 2, 3 y 4 y un antagonista del receptor 5-HT3 administrado el día 1).

En combinaciones de de quimioterapia moderadamente emetogénica y de antracilina/ciclofosfamida se administran 180 mg 1 o 2 horas antes de la quimioterapia el día 1 solamente (en combinación con dexametasona administrada el día 1 y un antagonista del receptor 5-HT3).

La dexametasona no interacciona con rolapitant por lo que no se requiere ajuste de la dosis de esta.

El rolapitant puede administrarse sin tener en cuenta las comidas. No se debe administrar rolapitant en intervalos de menos de dos semanas.

La quimioterapia produce la liberación de sustancia P que se adhiere a las células nerviosas en el centro del vómito y provoca náuseas y vómitos. Rolapitant bloquea la sustancia P y ayuda a controlar estos síntomas relacionados con la quimioterapia. Es un antagonista de los receptores NK1 (donde actúa la sustancia P).

La vida media de rolapitant es de 169 a 183 horas por lo que mantiene su acción de manera prolongada. La eliminación de rolapitant es principalmente a través del tracto hepatobiliar, con un 14,2% y un 73% excretados sin cambios en la orina y las heces, respectivamente, durante 6 semanas.

Rolapitant es un inhibidor moderado de CYP2D6 y un inhibidor de los niveles de P-glicoproteína (P-gp) y BCRP (Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama). La digoxina (un sustrato de P-gp) debe ser monitorizada cuando se administran simultáneamente con rolapitant, pues aumenta las concentraciones plasmáticas de esta. Los inductores fuertes de CYP3A4, como la rifampicina, reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de rolapitant y pueden disminuir su eficacia; Rolapitant debe ser evitado en pacientes que requieren inductores crónicos de CYP3A4.

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea, estreñimiento, fatiga, disminución del apetito y en algunos casos neutropenia.

Entre el 5 de marzo de 2012 y el 6 de septiembre de 2013 se realizó un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado de forma activa en 170 centros de cáncer en 23 países. Se incluyeron pacientes con cáncer de 18 años o más, que no habían recibido quimioterapia moderada o altamente emetogénica antes, con un puntaje de Karnofsky de 60 o más y una esperanza de vida prevista de 4 meses o más. Un total de 1369 pacientes fueron asignados al azar para recibir rolapitant (n=684) o control activo (n=685).

El grupo de estudio recibió 180 mg de rolapitant y el grupo control un placebo idéntico ambos 1-2 horas antes de la administración de quimioterapia. Todos los pacientes recibieron granisetron (2 mg por vía oral) y dexametasona (20 mg por vía oral) el día 1 del ciclo, si recibían taxanos esta medicación se mantenía el día 2 y 3 del ciclo. Entre ciclos hubo un mínimo de 14 días con un máximo de cinco ciclos posteriores. Los pacientes recibieron el mismo fármaco que se les asignó en el ciclo uno.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta completa (definida como no

emesis) en la fase tardía, > 24-120 horas después de la quimioterapia.

Una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron rolapitant tuvieron respuestas completas en la fase tardía que los que recibieron control activo 475 (71%) frente a 410 (62%).

10. TOFACITINIB (XELJANZ®)^{1,13,14}

El tofacitinib es un inhibidor selectivo de la familia de las quinasas de Janus (JAK). Las quinasas de Janus son enzimas que transducen la señal intracelular desde los receptores de la superficie celular para ciertas citoquinas y factores de crecimiento.

Tofacitinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK3 lo que conlleva la reducción de las señales de las interleuquinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e interferones tipo I y II, resultando en una modulación de la respuesta inflamatoria e inmune. Se une competitivamente al sitio activo del dominio de adenosina trifosfato quinasas, lo que da lugar a la prevención de la fosforilación y la posterior activación de transductores de señal y activadores de transcripción.

Estará disponible en comprimidos recubiertos con película de 5 mg. La dosis aprobada es de 5 mg dos veces al día, con o sin alimentos.

El tofacitinib se absorbe bien después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta del 74% en sujetos sanos. La coadministración con una comida rica en grasas reduce la concentración plasmática máxima (C_{max}) en un 32%. Después de la administración oral, el tiempo de exposición a la C_{max} es de 30 minutos a 1 hora y la vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas. La eliminación de tofacitinib incluye la excreción hepática y renal del fármaco original, aproximadamente el 70% y el 30% respectivamente.

La indicación aprobada en combinación con metotrexato es el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento con este no es posible. La terapia combinada con FAME, biológicos o inmunosupresores potentes, como la azatioprina y la ciclosporina, no debe utilizarse con tofacitinib. No se debe iniciar la terapia en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos <500 células / mm³, recuento absoluto de neutrófilos <1.000 células / mm³ o hemoglobina <9 g / dL.

Metabolizado principalmente CYP3A4 y en menor medida por CYP2C19. Un inhibidor moderado del primero o potente del segundo aumentaría la concentración de tofacitinib, habría que reducir la dosis. Potentes inductores de estas enzimas disminuirían la concentración de tofacitinib y habría que aumentar la dosis.

En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide, mejora la función física y ralentiza la progresión del daño en las articulaciones.

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión.

El tofacitinib puede reducir la capacidad del cuerpo de luchar contra las infecciones. No utilizar si tiene una infección activa, incluso una infección localizada. Mientras se toma, no deben utilizarse vacunas de agentes infecciosos vivos, pero son seguras las vacunas inactivadas.

Algunas personas que tomaron tofacitinib desarrollaron infecciones graves, como la tuberculosis (TB), infecciones micóticas invasivas e infecciones bacterianas y virales. Deben buscar minuciosamente indicios de infecciones antes y después de tomar tofacitinib, como fiebre, escalofríos, dolor muscular, tos, llagas en el cuerpo, diarrea y dolor al orinar. Es necesario realizar controles periódicos.

El tofacitinib puede aumentar el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer, como el linfoma o algunos tipos de cáncer de piel, porque suprime las respuestas del sistema inmunitario.

Precaución en pacientes con úlceras gastrointestinales y diverticulitis puede provocar perforaciones más riesgo asociado a corticoides.

Puede aumentar las enzimas hepáticas y los valores de colesterol y lípidos en sangre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Enero 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/enero/docs/boletin-mensual-MUH_enero-2017.pdf
2. Efficacy and Safety Study of ABP 501 Compared to Adalimumab in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01970475?term=ABP+501&rank=2§=X40156#othr>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Diciembre 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/diciembre/docs/boletin-mensual-MUH_diciembre-2016.
4. Informe FDA. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm476946.htm>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Febrero 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/febrero/boletin-febrero.htm>
6. Safety and Efficacy of Nitrogen Mustard in Treatment of Mycosis Fungoides. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00168064?term=caryolysine&rank=2§=X437016#othr>
7. EMA. Opinión positiva para Lifmior. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004167/smops/Positive/human_smop_001075.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
8. Informe EPAR de la EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/004167/WC500222420.pdf
9. Informe FDA para Natpar. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM433356.pdf>
10. EMA. Opinión positiva para Truxima. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004112/smops/Positive/human_smop_001068.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
11. Monografía de Rolapitant de la AHFS. Disponible en: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/essential_ashp/6332783
12. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26272768?dop>
13. Monografía de Tofacitinib de la AHFS. Disponible en: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/essential_ashp/4645876#cauts-nested
14. Guía de la FDA sobre Tofacitinib Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM330702.pdf>