

Evaluación positiva de medicamentos: julio, septiembre y octubre de 2022

García-Luque A.¹, Silva-Cuevas MA.², Granda-Lobato P.³, Correa-Pérez A.⁴

Sanid. mil. 2022; 78 (4): 261-267, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por comisión de expertos de la Agencia Europea del Medicamento, hechos públicos en julio, septiembre y octubre de 2022 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: Abaloparatida (*Eladynos*®); Espesolimab (*Spevigo*®); Faricimab (*Vabysmo*®); Fosdenopterina (*Nulibry*®); Gozetotida (*Locametz*®); Loncastuximab tesirina (*Zynlonta*®); Maralixibat (*Livmarli*®); Maribavir (*Livtencity*®); Mitapivat (*Pyrukynd*®); Nirsevibab (*Beyforuts*®); Nivolumab/Relatlimab (*Opdualag*®); Sutimlimab (*Enjaymo*®); Tabelecleucel (*Ebvallo*®); Teclistamab (*Tecvayli*®); Tezepelumab (*Tezspire*®); Tirzepatida (*Mounjaro*®); Vacuna tetravalente contra el dengue (*Qdenga*®); Vipivotida tetraxetan lutecio (¹⁷⁷LU) (*Pluvicto*®); Voclosporina (*Lupkynis*®); Vutrisiran (*Amvuttra*®).

Positive assessment of drugs: July, September and October of 2022

SUMMARY: The drugs assessed by the European Medicines Agency made public in July, September and October of 2022, and considered of interest to the healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEYWORDS: Abaloparatida (*Eladynos*®); Espesolimab (*Spevigo*®); Faricimab (*Vabysmo*®); Fosdenopterina (*Nulibry*®); Gozetotida (*Locametz*®); Loncastuximab tesirina (*Zynlonta*®); Maralixibat (*Livmarli*®); Maribavir (*Livtencity*®); Mitapivat (*Pyrukynd*®); Nirsevibab (*Beyforuts*®); Nivolumab/Relatlimab (*Opdualag*®); Sutimlimab (*Enjaymo*®); Tabelecleucel (*Ebvallo*®); Teclistamab (*Tecvayli*®); Tezepelumab (*Tezspire*®); Tirzepatida (*Mounjaro*®); Vacuna tetravalente contra el dengue (*Qdenga*®); Vipivotida tetraxetan lutecio (¹⁷⁷LU) (*Pluvicto*®); Voclosporina (*Lupkynis*®); Vutrisiran (*Amvuttra*®).

1. ABALOPARATIDA (*Eladynos*®)¹⁻³

La hormona paratiroidea humana (hPTH) es una hormona natural de 84 aminoácidos y es principalmente un regulador de la homeostasis del calcio. Cuando se administra de forma intermitente en dosis bajas, la hPTH tiene un buen efecto anabólico documentado sobre el hueso.

La abaloparatida es un análogo sintetizado químicamente de los primeros 34 aminoácidos del péptido relacionado con la hPTH, que ha mostrado en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico e internacional; que aumenta la densidad mineral ósea en la columna vertebral y la cadera y reduce las nuevas fracturas vertebrales.

Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

2. ESPESOLIMAB (*Spevigo*®)^{1,4-6}

Espesolimab es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la interleucina-36. Se ha autorizado para el tratamiento de adultos, como monoterapia, para el tratamiento de los brotes de psoriasis pustulosa generalizada (una enfermedad minoritaria, grave, que puede tener un desenlace fatal).

En un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, Spevigo® ha mostrado que aumenta la proporción de pacientes que alcanzan una subpuntuación de 0 (que indica que no hay pústulas visibles) en la evaluación de las pústulas de la escala de la psoriasis pustulosa generalizada (GPPGA, por sus siglas en inglés), y una puntuación total en la GPPGA de 0 o 1 (piel clara o casi clara) en el brazo de espesolimab en comparación con el placebo, a la semana del tratamiento. El efecto del espesolimab en comparación con el placebo no pudo determinarse después de la 1.ª semana, debido a que 15 de 18 pacientes asignados al grupo placebo recibieron espesolimab tras la 1.ª semana. A pesar de un periodo corto de aleatorización y una muestra de estudio pequeña, los tamaños del efecto se han considerado elevados.

En la 1.ª semana de tratamiento, el 6 % de los pacientes en tratamiento con espesolimab mostraron eventos adversos graves,

¹ Teniente coronel Médico. Jefe 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 Capitán farmacéutico. Residente Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

⁴ Farmacéutico civil adjunto. 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: farmacologiaclinica-hcd@mde.es

Recibido: 2 de diciembre de 2022

Aceptado: 9 de diciembre de 2022

doi: 0.4321/S1887-857120220004000010

en comparación con 0 % en el grupo placebo. En la 12.^a semana, el 12 % de los pacientes que habían recibido al menos una dosis de espesolimab informaron de un evento adverso grave (en dos pacientes se notificó como «rash cutáneo» asociado a medicamento junto con eosinofilia y síntomas sistémicos-DRESS, por sus siglas en inglés). Por otro lado, en un 46 % de los pacientes que recibieron al menos una dosis de espesolimab, se identificaron anticuerpos frente al medicamento en este estudio.

El medicamento estará disponible como solución para perfusión, 450 mg.

3. FARICIMAB (*Vabysmo*®)^{7,8}

Faricimab es un anticuerpo humanizado biespecífico inmunoglobulina G1 (IgG1) que actúa a través de la inhibición de dos vías diferentes, por neutralización tanto de la angiopoyetina-2 (Ang-2) como del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A).

Las indicaciones aprobadas son: a) pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAE) y b) pacientes con alteración visual debida a edema macular diabético (EMD).

El ensayo clínico pivotal de cada indicación fue de «no inferioridad», aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con comparador activo, con dos años de seguimiento, para cada una de las indicaciones (DMAE y EMD). Faricimab mostró no ser inferior al control activo en la variable principal de estudio (la agudeza visual corregida).

4. FOSDENOPTERINA (*Nulibry*®)^{7,9}

La «deficiencia del cofactor de molibdeno» (MoCD) es una enfermedad «ultra-rara», rápidamente progresiva, crónica y potencialmente mortal causada por un error congénito autosómico recesivo del metabolismo.

Dos tercios de los pacientes con MoCD tienen la tipo A, la cual es debida a mutaciones en el gen MOCS1 localizado en cromosoma 6p21.3, que conduce a una falta total de actividad de la enzima MOCS1A/B, sin formación de monofosfato de piranopterina cíclica (cPMP), lo que implica una ausencia del cofactor de molibdeno (MoCo). Esto resulta en una deficiencia de enzimas dependientes de MoCo, de las cuales «sulfito oxidasa» es la más relevante porque provoca la acumulación de sulfitos, que son neurotóxicos, causando convulsiones resistentes al tratamiento, hemorragia intracraneal, aumento de las respuestas reflejas y problemas de alimentación.

Fosdenopterina, dihidrato de bromhidrato de cPMP que reemplaza el cPMP, permite que continúen los dos pasos restantes de síntesis de MoCo, con la activación de MoCo-enzimas dependientes. La restauración de la actividad de la enzima sulfito oxidasa dependiente de MoCo conduce a la eliminación de sulfitos neurotóxicos.

La indicación autorizada es el tratamiento de pacientes con deficiencia de cofactor de molibdeno tipo A.

La evidencia científica que ha apoyado su autorización ha sido un análisis combinado de quince pacientes con la enfermedad (confirmada mediante diagnóstico genético) que recibieron tratamiento

de reposición de sustrato con este principio activo, comparado con 37 pacientes en un grupo control (evolución natural, sin tratamiento). En conjunto, la supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron el principio activo en comparación con el grupo de control. También se observó que los pacientes que recibieron tratamiento experimental tuvieron más probabilidad de ser pacientes ambulatorios, de alimentarse por vía oral, de ganar peso, de progresar en el desarrollo y de conseguir un perímetro cefálico más acorde al de los niños de su edad. Los daños neurológicos ocurridos antes del tratamiento, incluidos los prenatales, no fueron reversibles. Por otro lado, también se observó una reducción de la S-sulfocisteína en orina (biomarcador de la enfermedad), y esta se mantuvo con el tratamiento a largo plazo durante más de 48 meses.

5. GOZETOTIDA (*Locametz* ®)^{1,10-12}

Gozetotida ha sido autorizado para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones, en lesiones positivas frente al antígeno prostático específico de membrana (PSMA) en adultos con cáncer de próstata, en las siguientes situaciones clínicas: a) estadificación inicial del cáncer de próstata en pacientes de alto riesgo, antes del tratamiento curativo inicial, b) sospecha de recidiva del cáncer de próstata en pacientes con incremento de los niveles séricos de PSMA, después del tratamiento curativo inicial y c) identificación de pacientes con cáncer de próstata resistente a castración, metastásico progresivo (PSMA positivo en los que está indicado el tratamiento dirigido a PSMA).

Una vez administrado mediante inyección, Ga68 se une al PSMA, que es un objetivo farmacológico importante para la obtención de imágenes del cáncer de próstata, puesto que las células de este tipo de cáncer generalmente contienen niveles elevados del antígeno. Como fármaco radiactivo que emite positrones, se pueden obtener imágenes mediante PET para indicar la presencia de lesiones de cáncer de próstata positivas.

En el desarrollo clínico de este medicamento, no se detectaron reacciones adversas graves al medicamento, las reacciones adversas más comunes fueron náuseas, diarrea y mareos.

Este medicamento para diagnóstico estará disponible como 25 microgramos, equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica.

6. LONCASTUXIMAB TESIRINA (*Zynlonta* ®)¹³⁻¹⁶

Loncastuximab tesirina es un conjugado anticuerpo-fármaco que combina un anticuerpo monoclonal con un fármaco alquilante. Este medicamento se dirige al CD19, expresado en las células B, donde se internaliza para ejercer su acción.

Zynlonta ® ha sido aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado, en recaída o refractario, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

En un ensayo clínico fase 2 de un solo brazo, con un reclutamiento de 184 pacientes, siendo elegibles para participar en el estudio 145 (79 %) se observó que el tratamiento induce respuestas duraderas después de un año de tratamiento en pacientes con LBDCG en recaída o refractario.

Los eventos adversos grado ≥ 3 notificados en este ensayo clínico fueron: neutropenia, trombocitopenia y aumento de gamma glutamil transferasa. Un total de 8 eventos fueron fatales, aunque ninguno de ellos se relacionó con el medicamento en estudio.

El medicamento estará disponible en polvo 10 mg, para solución en perfusión.

7. MARALIXIBAT (*Livmarli*®) ^{1,16-20}

Maralixibat es un inhibidor selectivo, potente y reversible del transportador ileal de ácidos biliares, actúa a nivel del íleon terminal para disminuir la reabsorción y aumentar la eliminación de ácidos biliares a través del colon, reduciendo así su concentración sérica.

Está indicado para el tratamiento en pacientes de ≥ 2 meses del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille (ALGS). Se ha recomendado su aprobación bajo circunstancias excepcionales, al ser designado como medicamento huérfano el 18 de diciembre de 2013.

La eficacia se evaluó en el ensayo LUM001, el cual estaba dividido en distintos periodos: 1) un periodo de tratamiento abierto de 18 semanas; 2) un periodo de retirada de fármaco (controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 4 semanas); 3) un periodo subsiguiente de tratamiento con el medicamento experimental (abierto, de 26 semanas); y 4) un periodo de seguimiento (de 52 semanas). Se reclutaron a 31 pacientes con ALGS y con colestasis y prurito. Un total de 29 pacientes completaron el primer periodo de tratamiento (abierto). Después, se aleatorizaron a los 29 pacientes para continuar el tratamiento con maralixibat o recibir un placebo durante 4 semanas (en las semanas 19 a 22). Los pacientes que recibieron maralixibat durante las primeras 22 semanas mantuvieron una reducción del prurito, mientras que los pacientes que pasaron a grupo placebo en la semana 19 volvieron a presentar el mismo nivel de prurito que al inicio del estudio. Al entrar en la fase de tratamiento abierto (a partir de la semana 22), ambos grupos de tratamiento tenían puntuaciones medias de prurito similares en la semana 28.

8. MARIBAVIR (*Livtency*®) ^{13,21,22}

Maribavir, es un ribósido de benzimidazol con actividad contra el citomegalovirus (CMV), actúa inhibiendo la proteína quinasa UL97 de este.

Livtency® está indicado en el tratamiento de la infección y/o enfermedad por CMV que es refractaria (con o sin resistencia) a uno o más tratamientos previos, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet, en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas o a un trasplante de órganos sólidos.

En el ensayo clínico pivotal, maribavir mostró que en pacientes adultos que han recibido un trasplante y son refractarios al tratamiento anti-CMV reduce la viremia por CMV por debajo de los niveles de detección en la semana octava de tratamiento, sin necesidad de recibir tratamientos anti-CMV alternativos ni

de rescate, en un porcentaje mayor que los pacientes que recibieron tratamiento anti-CMV elegido por el investigador.

Respecto a los eventos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo de pacientes en tratamiento con maribavir que en el grupo comparador. Una mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales fueron observados en el grupo en tratamiento con maribavir, destacando la disgeusia. Sin embargo, maribavir se asoció con menos frecuencia de insuficiencia renal aguda al compararlo con foscarnet y de neutropenia al compararlo con valganciclovir/ganciclovir. Livtency® estará disponible como comprimidos 200 mg.

9. MITAPIVAT (*Pyrukynd*®) ^{13,23-25}

Mitapivat es un activador de la enzima involucrada en la glicólisis piruvato quinasa (PKM2).

Pyrukynd® está indicado en el tratamiento de la deficiencia de piruvato quinasa en pacientes adultos. La deficiencia de piruvato quinasa es una enfermedad minoritaria, hereditaria, que se asocia con anemia hemolítica.

El ensayo clínico pivotal, ha mostrado que entre los pacientes que no reciben transfusiones de forma regular, se produce un aumento de la hemoglobina respecto a los valores basales de $\geq 1,5$ g/dl en las semanas 16, 20 y 24, al compararlo con placebo.

Los acontecimientos adversos más frecuentes durante el desarrollo clínico fueron náuseas, dolor de cabeza, fatiga y aumento de transaminasas.

Pyrukynd® estará disponible en comprimidos de 5 mg, 20 mg y 50 mg.

10. NIRSEVIBAB (*Beyforuts*®) ^{13,26-28}

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal de acción prolongada, que permite una dosis única, y que actúa inhibiendo la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial (VRS).

Beyforuts® está indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el VRS en neonatos y lactantes, durante su primera temporada del VRS.

En los ensayos clínicos, ha mostrado que reduce las infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por el VRS, predominantemente bronquiolitis y neumonía, en neonatos prematuros y a término, durante el periodo comprendido desde su administración (dosis única) hasta los 150 días posteriores. También descendieron el número de hospitalizaciones por estas enfermedades.

Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos, no hubo diferencias significativas respecto a reacciones de hipersensibilidad.

Beyforuts® estará disponible como solución para inyección (50 mg y 100 mg).

11. NIVOLUMAB/RELATLIMAB (*Opdualag*®) ^{7,29}

Es una combinación de dos principios activos a dosis fijas: relatlimab, un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina

humana G4 (IgG4) contra el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3), y nivolumab, una IgG4 humana anti-PD-1.

La unión de relatlimab al receptor LAG-3 libera la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por LAG-3. La unión de nivolumab al receptor PD-1 bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por esa vía, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral.

En estudios preclínicos, la inhibición combinada mediada por relatlimab y nivolumab permitió la activación de las células T, aumentó la producción de interferón gamma y restauró la función de las células T agotadas, consiguiendo más efectos que cualquiera de los anticuerpos solos. El bloqueo de LAG-3 potenció la actividad antitumoral del bloqueo de PD-1 en modelos de tumores singénicos murinos, inhibiendo el crecimiento tumoral y promoviendo la regresión tumoral.

Este fármaco está indicado para el tratamiento de primera línea de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y adolescentes de ≥ 12 años con expresión de PD-L1 $< 1\%$ en células tumorales.

El estudio pivotal fue un ensayo clínico fase 2/3 aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Se observó una ganancia de 3,7 meses en la supervivencia libre de progresión en los pacientes que fueron tratados con este fármaco con respecto a los que recibieron nivolumab en monoterapia, y cuya expresión de PD-L1 en células tumorales era menor del 1% .

12. SUTIMLIMAB (Enjaymo®) ^{13, 30, 31}

Enjaymo® está indicado para el tratamiento de la anemia hemolítica por crioglobulinas en pacientes adultos.

La enfermedad por crioglobulinas es una enfermedad minoritaria, caracterizada con frecuencia por anemia hemolítica autoinmune y por la presencia de autoanticuerpos, causada por la activación de la vía clásica del complemento.

Sutimlimab, es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) que inhibe selectivamente la vía clásica del complemento en C1s.

El ensayo clínico pivotal, aleatorizado, doble ciego, comparó durante 26 semanas la eficacia y seguridad de sutimlimab en pacientes con enfermedad por crioglobulinas sin historia reciente de transfusión (al menos 6 meses previos). La variable principal de estudio fue una variable compuesta (el incremento de hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl y la necesidad de transfusiones de sangre). Sutimlimab incrementó de forma estadísticamente significativa los niveles de hemoglobina al compararlo con placebo.

Entre los eventos adversos de este ensayo clínico merece mención: dolor de cabeza, hipertensión, rinintitis, fenómeno de Raynaud y acrocianosis con mayor frecuencia en el grupo sutimlimab versus placebo. Además, 3/22 pacientes del grupo de sutimlimab discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos frente a 0/20 pacientes en el grupo placebo.

Enjaymo® estará disponible como solución para perfusión 50 mg/ml.

13. TABELCLEUCCEL (Ebvallo®) ^{1, 32, 33}

Tabelecleucel es una inmunoterapia alogénica de células T específica del virus de Epstein-Barr (EBV), que se dirige y elimina las células infectadas por el EBV de forma selectiva por el antígeno leucocitario humano.

Está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de ≥ 2 años de edad con enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al EBV (ELPT EBV+) en recaída o refractaria, que hayan recibido al menos un tratamiento previo. En el caso de pacientes con trasplante de órganos sólidos, el tratamiento previo debe incluir quimioterapia, a menos que esta estuviera contraindicada.

ELPT EBV+ es un tipo de linfoma que puede ocurrir después de un trasplante de órgano sólido o un trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Hasta ahora no existían terapias autorizadas para tratar esta enfermedad, por lo que su autorización ha sido realizada bajo circunstancias excepcionales. El ensayo clínico pivotal (ALLELE) es un ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, que evalúa la eficacia y seguridad de tabeclucel en las situaciones señaladas con anterioridad, mostrando respuesta parcial o completa en aproximadamente la mitad de los pacientes.

14. TECLISTAMAB (Tecvayli®) ^{7, 34}

Teclistamab es un anticuerpo biespecífico de inmunoglobulina G4 (IgG4) humanizada contra el antígeno de maduración de células B (BCMA) y el grupo de receptores de diferenciación 3 (CD3), los cuales se expresan en la superficie de las células del linaje B del mieloma múltiple maligno, así como las células B en etapa tardía y células plasmáticas. Por su acción dual, teclistamab es capaz de atraer células T CD3+ a las células BCMA+, activando así las células T y la posterior lisis de las células BCMA+, mediada por la perforina secretada y varias granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de células T citotóxicas. Este efecto ocurre sin tener en cuenta la especificidad del receptor de células T o la dependencia de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad 1 en la superficie de las células presentadoras de antígenos para la activación, lo que lleva a la muerte celular de las células BCMA+.

Está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluido un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma, y un anticuerpo anti-CD38 y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

El estudio principal (MajesTEC-1) fue un fase 1/2 abierto, de un solo brazo, multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad del fármaco en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario por lo menos a tres líneas de tratamiento. El estudio muestra que el 63% de los pacientes respondieron al tratamiento con teclistamab y vivieron una media de 18 meses sin que su enfermedad empeorara.

15. TEZEPelumAB (*Tezspire*®)^{7,35}

Tezepelumab es una IgG2λ monoclonal completamente humana que se une específicamente a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y previene su interacción con el receptor TSLPR. In vitro, tezepelumab provoca una inhibición dependiente de la dosis de los transductores de señales inducidos por TSLP y la activación de activadores de la transcripción (STAT) y la proliferación celular, bloqueando las vías funcionales de la inflamación mediada por TSLP.

Los desencadenantes alérgicos como no alérgicos provocan en el asma la inducción de producción de TSLP. El bloqueo de este reduce un amplio espectro de biomarcadores y citoninas asociadas con la inflamación de las vías respiratorias.

Está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes ≥12 años con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de la administración de corticosteroides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Hay tres estudios que respaldan la eficacia de tezepelumab; 2 de estos fueron estudios de exacerbación del asma (NAVIGATOR y PATHWAY) y uno fue un estudio de reducción de corticosteroides orales (SOURCE). Los dos primeros mostraron una reducción de exacerbaciones de asma (56 % y 62 % respectivamente) estadísticamente significativas. El tercer estudio, en cambio, no alcanzó significación estadística en la variable principal de estudio.

16. TIRZEPATIDA (*Mounjaro*®)^{7,36-39}

La tirzepatida es un fármaco agonista dual del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y del péptido insulino-trópico dependiente de la glucosa. Mediante su acción en estos receptores reduce los niveles de glucemia y mejora la sensibilidad a la insulina, además de reducir el peso corporal en más de un 20 % y mejorar el metabolismo de los lípidos.

Se ha autorizado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociado a la dieta y al ejercicio en: a) monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones y b) añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

La efectividad y seguridad del medicamento fue estudiada en distintos ensayos clínicos, en el que destaca dos pivotaes de fase 3:

SURPASS-1 (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo) compara la eficacia y seguridad de tres dosis de tirzepatida versus placebo en pacientes con diabetes tipo 2, controlada de manera inadecuada solo con dieta y ejercicio, durante 40 semanas. Este ensayo mostró mejoras en el control glucémico y el peso corporal, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. El perfil de seguridad fue consistente con los agonistas del receptor GLP-1.

SURPASS-2 (aleatorizado y abierto) compara la eficacia y la seguridad de tirzepatida versus semaglutida una vez por semana como terapia adicional a la metformina en pacientes con diabetes tipo 2, observando el cambio de la hemoglobina glicosilada respecto a la basal en la cuarenta semana de tratamiento.

Ninguna de las dosis probadas de tratamiento experimental fue inferior respecto a semaglutida (comparador). También se han descrito otros efectos adicionales de la tirzepatida, como la reducción de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad y triglicéridos, además de una reducción de la presión arterial, así como una elevación de la concentración de lipoproteínas de alta densidad. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos y diarrea, que fueron de leves a moderados y ocurrieron principalmente durante el periodo de escalada de dosis.

17. VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (*Qdenga*®)^{1,40-43}

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento ha recomendado la autorización de *Qdenga*®, una vacuna tetravalente contra el dengue, indicada desde los cuatro años de edad para prevenir la enfermedad provocada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue.

Esta es la primera vez que el CHMP revisa, de manera simultánea, un medicamento dirigido al mercado de la Unión Europea, mediante procedimiento centralizado, y a terceros países, mediante el programa *EU-Medicines for all*. Los medicamentos presentados en el contexto del programa *EU-Medicines for all* están evaluados por el CHMP, en colaboración con la OMS y los países receptores. El objetivo de esta iniciativa es desarrollar medicamentos innovadores y genéricos, además de vacunas enfocadas a necesidades médicas no cubiertas, o tratamientos de mayor interés para la salud pública, al mismo tiempo que se evita duplicar esfuerzos de las agencias reguladoras.

La vacuna viva-atenuada contra el dengue *Qdenga*® tiene la siguiente composición: a) virus del dengue serotipo 1 (vivo, atenuado): ≥3,3 log₁₀ UFP/dosis, b) virus del dengue serotipo 2 (vivo, atenuado): ≥2,7 log₁₀ UFP/dosis, c) virus del dengue serotipo 3 (vivo, atenuado): ≥4,0 log₁₀ UFP/dosis, d) virus del dengue serotipo 4 (vivo, atenuado): ≥4,5 log₁₀ UFP/dosis. *UFP: unidades formadoras de placas.

En los ensayos clínicos con *Qdenga*® se ha observado que previene la fiebre, el desarrollo grave de la enfermedad y la hospitalización provocada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus.

Los eventos adversos más frecuentes tras la administración de cualquier dosis de esta vacuna fueron dolor localizado en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, dolor muscular y malestar general.

Este medicamento estará disponible como polvo y disolvente para solución inyectable; y polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada.

18. VIPIVOTIDA TETRAXETAN LUTECIO (¹⁷⁷LU) (*Pluvicto*®)^{1,44,45}

Pluvicto® se ha autorizado, en combinación con terapia de privación androgénica con o sin inhibidores de la vía del receptor androgénico, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración, metastásico, pro-

gresivo con antígeno prostático específico de membrana positivo, que han sido previamente tratados con un inhibidor del receptor androgénico y quimioterapia basada en taxanos.

En un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto, el tratamiento con vipivotida tetraxetan lutecio, en combinación con el tratamiento estándar de elección, mejoró la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica, en comparación con el tratamiento estándar de elección administrado en monoterapia.

Los eventos adversos más frecuentes fueron cansancio, xerostomía, náuseas, anemia, disminución del apetito y estreñimiento. Las anomalías analíticas más frecuentes fueron disminución de linfocitos, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, calcio y sodio.

El medicamento estará disponible como solución inyectable/perfusión 1000MBq/ml-preparación radiofarmacéutica.

19. VOCLOSPORINA (*Lupkynis*®) ^{7, 46}

Voclosporina es un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina de nueva generación. Inhibe la proliferación de linfocitos, células T, producción de citocinas y expresión de antígenos de superficie de activación de células T. Además, según los estudios en modelos animales, provoca un efecto no inmunosupresor que mejora la función renal; estabilizando el citoesqueleto de actina y las fibras de estrés en los podocitos, lo que conduce a una mayor integridad de los podocitos en los glomérulos.

Está indicado en combinación con micofenolato de mofetilo (MFM) para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V).

La seguridad y la eficacia de voclosporina se ha investigado en el ensayo clínico pivotal AURORA 1 (fase 3, aleatorizado, doble ciego), que comparó 23,7 mg (correspondientes a una dosis de 0,37 mg/kg) dos veces al día de voclosporina (n = 179) frente a placebo (n = 178) durante un periodo de tratamiento de 52 semanas. Mayor porcentaje de pacientes en el grupo de voclosporina (48,8 %) que en el de placebo (22,5 %) alcanzaron el objetivo principal de respuesta renal, definida como una reducción del 50 % del cociente proteína/creatinina en orina (CPCo). También, mayor porcentaje de pacientes en el grupo de voclosporina que en el de placebo alcanzaron una CPCo_{0,5} mg/mg (64,8 % comparado con 43,8 %) y la mediana de tiempo hasta conseguir una CPCo_{0,5} mg/mg fue significativamente más corto para el tratamiento con voclosporina (169 días vs. 372 días; HR: 2,02; IC del 95 %: 1,51, 2,70; p<0,001).

La seguridad y tolerabilidad a largo plazo ha sido evaluada en una extensión de este ensayo, AURORA 2.

20. VUTRISIRAN (*Amvuttra*®) ^{7, 47-49}

Amvuttra® ha sido autorizado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una enfermedad minoritaria, debido a una mutación de un gen implicado en la producción de transtiretina.

Vusitran es un ARN interferente, que suprime la expresión de un gen específico y previene la formación de nuevos depósitos de amiloidosis, bloqueando la producción de transtiretina en el hígado.

En un ensayo clínico comparado con a) control activo: pati-siran y b) grupo placebo (procedente de otro ensayo clínico en la misma enfermedad) se observó un efecto clínicamente relevante tanto sobre los síntomas neurológicos de la enfermedad como en la calidad de vida del paciente.

La mayoría de los eventos adversos durante el desarrollo clínico fueron leves o moderados. No se notificaron desenlaces fatales relacionados con el medicamento o abandonos del estudio por motivos de seguridad.

El medicamento estará disponible como solución para inyección 25 mg, subcutánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-octubre-2022/>
2. EMA. EPAR-Refusal public assessment report of Eladynos®. [Consultado 25/11/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eladynos-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
3. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2022. Opinión positiva de Eladynos®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/eladynos-0>
4. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2022. Opinión positiva de Spevigo®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/spevigo>
5. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021 Dec 23;385(26):2431-2440.
6. Baum P, Visvanathan S, Garcet S, Roy J, Schmid R, Bossert S et al. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1402-1412.
7. AEMPS. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de julio 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-julio-2022/>
8. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Vabysmo®. [Consultado 21/11/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabysmo-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Nulibry®. [Consultado 16/11/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nulibry-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2022. Opinión positiva de Locametz®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/locametz>
11. Zhang LL, Li WC, Xu Z, Jiang N, Zang SM, Xu LW, et al. 68 Ga-PSMA PET/CT targeted biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer compared with transrectal ultrasound guided biopsy: a prospective randomized single-centre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Feb;48(2):483-492.
12. Hofman MS, Murphy DG, Williams SG, Nzenza T, Herschtal A, Lourenco RA, et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int*. 2018 Nov;122(5):783-793.
13. AEMPS. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-septiembre-2022/>
14. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2022. Opinión positiva de Zynlonta®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/zynlonta-0>

- www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-zynlonta_en.pdf
15. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamdani M, Hess B, *et al.* Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 22 (6): 790-800.
 16. Spira A, Zhou X, Chen L, Gnanasakthy A, Wang L, Ungar D, *et al.* Health-related quality of life, symptoms, and tolerability of loncastuximab tesirine in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *clin lymphoma myeloma leuk* 2022; 22 (3): 158-168.
 17. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2022. Opinión positiva de livmarli®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/livmarli>
 18. EMA. EU/3/13/1214: Orphan designation for the treatment of Alagille syndrome. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-13-1214>
 19. Safety and Efficacy Study of LUM001 (Maralixibat) With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS)- Clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02160782?term=NCT02160782&draw=2&rank=1>
 20. FDA. Highlights of prescribing information for LIVMARLI. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214662s0001bl.pdf
 21. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, Poiré X, Uknis M, Wu J, *et al.* Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. *N Eng J Med* 2019; 381 (12): 1136-47.
 22. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, *et al.* Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2022; 75 (4): 690-701.
 23. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2022. Opinión positiva de Beyfortus ®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/pyrukynd>
 24. Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A, Rothman JA, Andres O, Grace RF, *et al.* Mitapivat versus placebo for pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2022; 386 (15): 1432-42.
 25. Glenthøj A, van Beers EJ, Al-Samkari H, Viprakasit V, Kuo KHM, Galactéros F, *et al.* Mitapivat in adult patients with pyruvate kinase deficiency receiving regular transfusions (ACTIVATE-T): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022;9 (10):e724-32.
 26. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2022. Opinión positiva de Beyfortus ®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/beyfortus>
 27. Griffin MP, Yan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, *et al.* Single-Dose Nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Eng J Med* 2020; 383 (5): 415-425.
 28. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca M, Bosheva M, Madhi SA, *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022; 386 (9): 837-46.
 29. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Nulibry®. [Consultado 16/11/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nulibry-epar-public-assessment-report_en.pdf
 30. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2022. Opinión positiva de Beyfortus ®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/enjaymo>
 31. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, *et al.* Sutimlimab in cold agglutinin disease. *N Eng J Med* 2021; 384 (14): 1323-34.
 32. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2022. Opinión positiva de ebvallo®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/ebvallo>
 33. Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Participants With Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLD) After Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy - Clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03394365>
 34. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Tecvayli®. [Consultado 18/11/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf
 35. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Tezspire®. [Consultado 18/11/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tezspire-epar-public-assessment-report_en.pdf
 36. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2022. Opinión positiva de mounjaro®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/mounjaro>
 37. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212. PMID: 34186022.
 38. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: *A Mini-Review. Molecules*. 2022 Jul 5;27(13):4315. doi: 10.3390/molecules27134315. PMID: 35807558; PMCID: PMC9268041.
 39. A Study of Tirzepatide (LY3298176) vs Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes - Clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03987919?term=tirzepatide&rank=1&type=Intr&phase=2&draw=2&rank=5>
 40. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2022. Opinión positiva de Locametz ®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/qdenga>
 41. AEMPS. Información sobre vacuna tetravalente dengue. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-respalda-el-uso-de-una-nueva-vacuna-contra-el-dengue/>
 42. Biswal S, Borja-Tabora C, Martínez-Vargas L, Velásquez H, Theresa-Alera M, Sierra V, *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1423-1433.
 43. Huang Y, Moodie Z, Juraska M, Fong Y, Carpp LN, Chambonneau L, *et al.* Immunobridging efficacy of a tetravalent dengue vaccine against dengue and against hospitalized dengue from children/adolescents to adults in highly endemic countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021 Jul 1;115(7):750-763.
 44. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2022. Opinión positiva de Pluvicto ®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/pluvicto>
 45. Shah H, Ravi P, Sonpavde G, Jacene H. Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022 Nov 3:1-13.
 46. AEMPS. Ficha técnica de Lupkynis®. Consultado 18/11/22. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lupkynis-epar-medicine-overview_es.pdf
 47. EMA. Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de julio 2022. Opinión positiva de Amvuttra ®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/amvuttra>
 48. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, *et al.* Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2022. Jul 23:1-9. doi: 10.1080/13506129.2022.2091985. Online ahead of print.
 49. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, *et al.* Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine-Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Feb;109(2):372-382. doi: 10.1002/cpt.1974. Epub 2020 Aug 13.