

NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2017

Laia Robert y Laura Diego

Centro de Información de Medicamentos de Cataluña

Introducción

La información disponible sobre los nuevos medicamentos en el momento de la comercialización se basa en la experiencia de los ensayos clínicos desarrollados para su autorización. Estos se reutilizan en poblaciones muy concretas y durante un corto periodo de tiempo, lo que implica que su perfil de seguridad se acabará de configurar con su exposición poblacional. En este sentido, publicaciones recientes indican que hasta uno de cada tres nuevos medicamentos podrían presentar problemas de seguridad postcomercialización, que estas reacciones adversas tardan unos 4 años en aparecer y que los medicamentos más frecuentemente implicados son los de salud mental, los de origen biológico y los que se han autorizado por procedimiento acelerado.¹ En este sentido, hay que ser especialmente prudente con la prescripción de nuevos medicamentos que llevan menos de 5 años en el mercado (lo se indica en el cartón con un triángulo negro) y reservar su uso para aquellas poblaciones en las que el balance beneficio-riesgo sea claro.² Por este motivo, hay que recordar la importancia de notificar, tanto por parte de los profesionales sanitarios como para la ciudadanía en general, a través del *sistema de tarjeta amarilla*, todas aquellas sospechas de reacciones adversas que puedan ayudar a confirmar el perfil de seguridad de los nuevos medicamentos.

Este *Boletín* revisa de forma breve la evidencia de cuatro nuevos medicamentos. El **naloxegol**, un nuevo antagonista opioide para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides; la **opicapona**, un nuevo inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa por el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y finalmente **mepolizumab** y **reslizumab**, dos nuevos anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma grave eosinofílica.

Bibliografía

- 1 Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM, et al. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA*. 2017;317(18):1854-1863.
- 2 Reglamento de ejecución de la UE M^o 198/2013 de la Comisión de 7 de marzo de 2013 relativo a la selección de un símbolo de identificación de los medicamentos de uso humano sujetos a un seguimiento adicional

Naloxegol

Nombre comercial: Moventig[®]

Laboratorio: Kyowa Kirin Limited

Acción farmacológica: antagonista opioide los receptores μ -periféricos

Presentaciones:

Moventig[®] 12,5 mg, 30 comprimidos recubiertos con película. **PVP:** 102,56 €.

Moventig[®] 25mg, 30 comprimidos recubiertos con película. **PVP:** 102,56

Indicaciones aprobadas: Tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a los laxantes.

Condiciones de dispensación: R (receta médica).

Condiciones de financiación: Financiación parcial restringido a la indicación: Tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos oncológicos con una respuesta inadecuada a los laxantes.

Clasificación terapéutica: A06A Laxantes

Fuentes consultadas:

Bot PLUS 2.0 [en línea]. [Consulta: 19 de octubre de 2017].

Disponible en: <http://www.portalfarma.com>.

Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servicio Catalán de la Salud.

Los analgésicos opioides son medicamentos altamente efectivos para el control del dolor pero todos provocan estreñimiento como resultado de la activación de los receptores μ -opioides periféricos. Se estima que este efecto adverso puede afectar entre el 20-80% de los pacientes. Aunque parece un efecto adverso menor, se trata de un problema persistente que, si no se controla adecuadamente, puede afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes.¹

El manejo actual del estreñimiento inducido por opioides implica cambios de hábitos dietéticos (aumentar la actividad física y incrementar la ingesta de líquidos y de fibra), pero generalmente son insuficientes. Por este motivo, generalmente se recomienda prescribir un laxante de forma profiláctica al inicio del tratamiento opioide.^{1,2}

Aunque no hay evidencia de la superioridad de un laxante sobre los demás, generalmente se recomienda un osmótico y, en caso que no sea suficiente, asociar a un estimulante. Con esta estrategia se estima que se puede controlar eficientemente el 50% de los pacientes con estreñimiento inducido por opioides. Sin embargo, aproximadamente un 5% de los pacientes oncológicos fracasan al tratamiento con laxantes.²

El naloxegol es el segundo antagonista opioide, tras la metilnaltrexona, que se comercializa para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides. Es un derivado pegilado de la naloxona, no atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa selectivamente sobre los receptores μ -opioides del tracto gastrointestinal revirtiendo el estreñimiento sin afectar la analgesia.³ A diferencia de la metilnaltrexona, que es de administración subcutánea, el naloxegol se administra por vía oral una vez al día. La dosis inicial de tratamiento es de 25 mg por la mañana (para evitar deposiciones por la noche) con el estómago vacío. Se recomienda iniciar con una dosis de 12,5 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o en los que toman de forma concomitante inhibidores moderados del CYP3A4, como verapamilo o diltiazem. Su uso está contraindicado en pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol, la claritromicina, la itraconazol o los inhibidores de la proteasa. Una vez se inicia el tratamiento con naloxegol se recomienda retirar los laxantes tradicionales para poder valorar el efecto real de este medicamento.^{2,3}

La eficacia y la seguridad de naloxegol 25 mg se ha comparado respecto a placebo en dos ensayos clínicos (estudios KODIAC) con un diseño idéntico en más de 1.300 pacientes en tratamiento opioide para el manejo del dolor crónico no oncológico (DCNO).⁴ A las 12 semanas de tratamiento el naloxegol demostró su superioridad respecto placebo (véase la tabla 1). La respuesta al tratamiento, que va a oscilar entre 35-45%, aunque significativa, fue inferior a la inicialmente esperada (60%). Los beneficios del tratamiento fueron superiores en el grupo de pacientes con una respuesta inadecuada a los laxantes, lo que condicionó su autorización como medicamento de segunda línea en esta población. El naloxegol tardó en actuar entre 6-12 h (en comparación con 36-37 h del grupo placebo).⁵ Para información adicional se puede consultar el informe de evaluación completo del Programa de armonización farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud.⁶

En cuanto a la seguridad, el naloxegol fue en general bien tolerado. Los efectos adversos afectaron fundamentalmente el sistema gastrointestinal (37% en el grupo naloxegol 25 mg vs. 21% con placebo), y los más frecuentes fueron dolor abdominal, diarrea y náuseas. La tasa de abandonos de los estudios para estos efectos fueron superiores en el grupo del naloxegol 25 mg (10% vs. 5% en el resto de los grupos).⁵ Los estudios de seguridad a largo plazo muestran que los efectos

adversos se presentan generalmente durante las 12 primeras semanas y que tienden a desaparecer durante el tratamiento o cuando se retira el medicamento.^{5,7,8} En los estudios no se observó que naloxegol afectara el control de la analgesia; sin embargo, en algunas poblaciones que han excluido de los estudios (como los pacientes con tumores cerebrales o con enfermedad de Alzheimer) no se puede descartar la posibilidad de una reducción de la analgesia.⁵

El naloxegol no ha sido comparado ni con la metilnaltrexona ni con los laxantes tradicionales. Cuando se ha comparado con placebo ha mostrado una eficacia modesta en el manejo de estreñimiento inducido por opioides en pacientes con DCNO y los beneficios más claros han estado en la población con una respuesta inadecuada a los laxantes. Paradójicamente, sólo se ha financiado en pacientes con dolor oncológico, población donde prácticamente no hay datos disponibles. Teniendo en cuenta todo ello, el Programa de armonización farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud considera que la información disponible no es concluyente.⁶

En caso de pacientes oncológicos a quienes los laxantes tradicionales hayan fracasado, podría valorarse el uso en casos aislados de un antagonista opioide. Teniendo en cuenta las ventajas en términos de posología y coste del naloxegol, se recomienda priorizar su uso ante el otro el antagonista opioide disponible, la metilnaltrexona.⁹

Bibliografía

1. Prichard D, Norton C, Bharucha AE. Management of opioid-induced constipation. *Br J Nurs*. 2016;25(10):S4-5, S8-11.
2. Anònim. Naloxegol for opioid-induced constipation. *Drug Ther Bull*. 2015;53(12):138-40.
3. European Public Assessment Report. Naloxegol. Disponible a: [Accedit 22/11/2017](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/EPAR/naloxegol/naloxegol.htm)
4. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2387-96.
5. Anònim. *Prescrire Int* 2017; 26 (186): 229-231
6. Programa d'harmonització farmacoterapéutica del CatSalut. Naloxegol 11/2017. Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/naloxegol>. Accedit 1/12/2017
7. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Oct;40(7):771-9.
8. Webster L, Tummlala R, Diva U, Lappalainen J. A 12-week extension study to assess the safety and tolerability of naloxegol in patients with noncancer pain and opioid-induced constipation. *J Opioid Manag*. 2016;12(6):405-419.
9. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de naloxegol (Movenlig®). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-naloxegol-Movenlig-estreñimiento.pdf>. Accedit 1/12/2017

Tabla 1. Porcentaje de respondedores al tratamiento con naloxegol los estudios pivots⁴

Estudio	Población	% Respondedores		
		Naloxegol 12,5	Naloxegol 25	Placebo
Kodiatic-04 (n=641)	Total	40,8% (p=0,02) NNT=9	44,4% (p=0,001) NNT=7	29,4%
	Subgrupo no respondedor a laxantes	42,6% (p=0,03) NNT=7	48,7% (p=0,002) NNT=5	28,8%
Kodiatic-05 (n=696)	Total	34,9 (p=0,2)	39,7% (p=0,02) NNT=10	29,3%
	Subgrupo no respondedor a laxantes	42,4% (p=0,07)	46,8% (p=0,01) NNT=7	31,4%

Respondedor se define como > 3 evacuaciones espontáneas sin el uso de laxantes de rescate y un aumento \geq 1 de defecaciones espontáneas como mínimo en 9-12 semanas de tratamiento.

Opicapona

Nombre comercial: Ongentys®.

Laboratorio: Laboratorios Bial

Acción farmacológica: inhibidor selectivo y reversible de tercera generación de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)

Presentaciones:

Ongentys® 50 mg, 30 cápsulas. **PVP:** 140,5 €.

Indicaciones aprobadas: terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa / inhibidores de la DOPA-descarboxilasa en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no pueden ser estabilizados con estas combinaciones.

Condiciones de dispensación: R (receta médica).

Condiciones de financiación: incluido en la oferta del SNS.

Clasificación terapéutica: N04B, agentes dopaminérgicos.

Fuentes consultadas:

Bot PLUS 2.0 [en línea]. [Consulta: 19 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>].

Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servicio Catalán de la Salud.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, crónico y progresivo causado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas principalmente en la sustancia negra del sistema nervioso central. La prevalencia aumenta con la edad y se estima que está en torno a 13 casos por cada 100.000 habitantes, y llega a más de 100 casos por cada 100.000 habitantes y año por encima los 70 años.^{1,2}

Por el momento, el tratamiento de la EP sigue siendo puramente sintomático, ya que no se dispone de ninguna estrategia terapéutica, ya sea farmacológica o no, que haya mostrado una regresión, una parada o una desaceleración de la progresión de la enfermedad.³ El tratamiento de los síntomas motores se instaura cuando estos empiezan a interferir en la vida del paciente, y se basa principalmente en el uso de agentes que incrementan directamente o indirectamente la dopamina: levodopa,

agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa B (IMAO-B) y, en fases más avanzadas, los inhibidores selectivos y reversibles de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), la apomorfina y la amantadina.^{1,4}

Los inhibidores de la COMT inhiben la metabolización de la levodopa y la dopamina, permiten disminuir la dosis de levodopa y prolongar su acción. Por este motivo se utilizan siempre asociados a la levodopa, ya que a medida que avanza la enfermedad los pacientes desarrollan complicaciones como fluctuaciones motoras, discinesias y distonías.¹ La entacapona y la tolcapona son los fármacos disponibles de este grupo terapéutico, pero dado el riesgo de hepatotoxicidad grave de la tolcapona, su uso está limitado y únicamente está indicado en pacientes que no toleran o no responden a entacapona.^{1,3}

Recientemente, se ha comercializado un tercer inhibidor de la COMT, el opicapona (OPI), también indicado como terapia adyuvante. La dosis recomendada es de 50 mg / día a la hora de ir a dormir y hay que espaciar su administración al menos una hora (antes o después) de las combinaciones con levodopa. Puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (IH) moderada (Child Pugh B), ya que la experiencia de uso es limitada y no se recomienda el uso en pacientes con IH grave (Child Pugh C). Hay que tener precaución en pacientes con una edad ≥ 85 años, ya que los datos son escasos en esta población.⁵

La eficacia y seguridad de la OPI se basa en dos estudios de fase 3 (BIPARK-I y BIPARK-II) comparativos con placebo de entre 14 y 15 semanas de duración.^{6,7} Ambos estudios incluyeron pacientes de entre 30 a 83 años con EP idiopática, que recibían tratamiento con levodopa y que habían experimentado fluctuaciones motoras de final de dosis. La variable principal de eficacia fue el cambio respecto al basal del tiempo en periodos

Tabla 1. Eficacia de la opicapona en los estudios de fase³

Brazo de tratamiento (nº pacientes)	Cambio tiempo OFF absoluto (minutos)		Diferencia respecto placebo del tiempo OFF absoluto (IC 95%)
BIPARK-I (n=600)			
OPI 5 mg (119)	-91,3	Placebo (120) -56	-35,2 (-71,4 a 0,9)
OPI 25 mg (116)	-85,9		29,9 (-66,6 a 6,5)
OPI 50 mg (115)	-116,8		-60,8 (-97,2 a 24,4) (p=0,001)
ENT 200 mg (120)	-96,3		-40,3 (-76,2 a -4,3) p=0,01
BIPARK-II (n= 427)			
OPI 25 mg (125)	-101,7	Placebo (135) -64,5	-37,2 (-80,8 a 6,4)
OPI 50 mg (147)	-118,8		-54,3 (-96,2 a 12,4) p=0,008

off (*off-time* en inglés y definido como el tiempo de empeoramiento de los síntomas parkinson) absoluto, calculado a partir de la escala unificada de la EP.

Tal como se muestra en la tabla 1, en los dos estudios, opicapona 50 mg / día redujo significativamente el tiempo en periodos off en comparación con placebo, y se considera clínicamente relevante.⁸

En el estudio BIPARK-I se incluyó un brazo comparativo de no inferioridad con la entacapona, pero hay que tener en cuenta que el estudio no se diseñó para evaluar la superioridad del OPI versus entacapona. Tanto en el BIPARK-I como en el BIPARK-II se realizó un estudio de extensión abierto (datos no completamente publicados) donde se intuye que la eficacia de OPI se mantendría durante el siguiente año de tratamiento.⁸

En cuanto a la seguridad, la mayoría de efectos adversos observados en los estudios han sido similares a los de otros inhibidores de la COMT, y los más frecuentes fueron la discinesia, el estreñimiento, el insomnio y la sequedad de boca.^{6,7} También se notificaron sueños anómalos, alucinaciones, dolor de cabeza, somnolencia, hipertensión, náuseas, vómitos, hiperhidrosis y dermatitis seborreica.⁹ Este medicamento está contraindicado en pacientes con feocromocitoma, paraganglioma carotídeo u otras neoplasias secretoras de catecolaminas, en pacientes con historia previa de síndrome neuroléptico maligna y / o rabdomiólisis no traumática y en pacientes que toman concomitantemente inhibidores de la MAO-A y MAO-B (no empleados en el tratamiento de la EP).⁵ Ante la prescripción de este medicamento, hay que vigilar la aparición de posibles trastornos impulsivos.⁹

OPI 50 mg / día ha mostrado mejorar significativamente las fluctuaciones motoras asociadas al tratamiento crónico de levodopa en comparación con placebo. De momento no se dispone de evidencia robusta que este medicamento ofrezca un beneficio adicional respecto a entacapona. La OPI es considerablemente más cara, no tiene un genérico disponible ni una presentación

conjunta con levodopa y carbidopa. Además, hay que tener en cuenta que la comodidad de administración de una única dosis diaria no supone una ventaja real para el paciente, ya que debe continuar recibiendo levodopa tres o más veces al día. Sin embargo, el hecho de que las cápsulas sean más pequeñas sí podría facilitar la administración en pacientes con EP y disfagia. En este sentido, los candidatos a recibir opicapona serían aquellos pacientes con fenómenos off en los que se considera que el tratamiento óptimo es un inhibidor de la COMT y que presentan intolerancia o contraindicación a la entacapona o disfagia que dificulta la deglución. En breve, el Programa de armonización farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud publicará las recomendaciones de uso de estos dos medicamentos en Cataluña.¹⁰

Bibliografía

1. Anónimo. Enfermedad de Parkinson: aspectos prácticos. INFAC. 2010;18(10).
2. Alvarez Ramo R, Sala Piñol F. Consideracions sobre el tractament farmacològic en el malalt amb Parkinson. BIT. 2015;26(10).
3. Rodrigues FB, Ferreira JJ. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother. 2017 Mar 4;18(4):445-53.
4. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. SIGN Guideline. No 113 [Internet]. 2010 [cited 2017 Nov 15]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign113.pdf>
5. CHMP. Fitxa tècnica Ongentys 25 mg càpsules dures. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris [Internet]. [cited 2017 Oct 20]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1151066003/FT_1151066003.pdf
6. Ferreira JJ, Lees A, Rocha J-F, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol. 2016 Feb;15(2):154-65.
7. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha J-F, McCrory M, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2017 Feb 1;74(2):197-206.
8. New Medicine Recommendation Opicapone (Ongentys®) 50mg hard capsules. For adjunctive therapy to preparations of levodopa/ DOPA decarboxylase inhibitors (DDCI) in adult patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations who cannot be stabilised on levodopa/DDCI inhibitors. Lancashire Medicines Management Group. NHS [Internet]. [cited 2017 Oct 20]. Available from: <http://www.lancsmmg.nhs.uk/download/Opicapone-new-medicine-recommendation.pdf>
9. Opicapone for mid-to-late stage Parkinson's disease. New Drug Evaluation. RDTC. UKMi. NHS. 2017 [Internet]. [cited 2017 Nov 15]. Available from: <http://rdtc.nhs.uk/sites/default/files/publications/nde-151-opicapone.pdf>
10. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [cited 2017 Nov 30]. Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/>

Mepolizumab y Reslizumab

Principio activo	Mepolizumab	Reslizumab
Acción farmacológica	Antiasmático. Anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre de interleuquina 5.	
Laboratorio	Glaxosmithkline Trading Services Ltd.	Teva Pharmaceuticals
Presentaciones	Nucala® 100 mg 1 vial polvos para solución inyectable	Cinquaero® 10 mg / mL 1 vial concentrado para perfusión 10 mL Cinquaero® 10 mg / mL 1 vial concentrado para perfusión 2,5 mL
PVP	1.187,59 €	622,87 € 188,93 €
Indicaciones aprobadas	Tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílico grave	
Condiciones de dispensación	R: receta médica Especialidad farmacéutica sin cupón precinto MHDA: medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria	R: receta médica H: hospitalario MHDA: medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria
Dosis	100 mg SC (subcutáneo) cada 4 semanas	3 mg / kg IV (intravenoso) cada 4 semanas
Clasificación terapéutica	R03D otros agentes contra afectaciones obstructivas de las vías respiratorias	

Fuentes consultadas:

Bot PLUS 2.0 [en línea]. [Consulta: 21 de noviembre de 2017. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>].
Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servicio Catalán de la Salud.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto respiratorio inferior que se asocia a una hiperrespuesta de los bronquios y produce episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos. Estos episodios se asocian habitualmente a una obstrucción bronquial generalizada.^{1,2} En nuestro entorno, se estima que afecta aproximadamente al 4,9% y 10% de los adultos y los niños, respectivamente. La mayoría de los pacientes con asma se controlan de forma efectiva con los tratamientos estándares de rescate y de mantenimiento, donde los corticoesteroides inhalados son considerados los fármacos de elección. Sin embargo, una parte de estos pacientes (3,9% de la población asmática) fracasan y presentan lo que se denomina asma grave no controlado. Estos pacientes tienen un mal control de la enfermedad a pesar de recibir un tratamiento combinado con corticoesteroides inhalados a dosis elevadas y un agonista β_2 -adrenérgico de larga duración (LABA, de las siglas en inglés) o bien corticoesteroides orales. El fenotipo de asma eosinofílico representa aproximadamente el 25% de los pacientes con asma refractaria grave y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y esputo a pesar de recibir dosis altas de corticoesteroides. Este subtipo suele ser de inicio retrasado y puede asociarse a pólipos nasales, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio.^{3,4}

Los eosinófilos son una de las células inflamatorias con mayor implicación en la fisiopatología del asma y su ciclo es controlado por la interleucina-5 (IL5).^{1,5} Esta citocina es considerada, por lo tanto, una diana terapéutica y recientemente ya se han comercializado dos anticuerpos monoclonales humanizados que se unen con una elevada especificidad y afinidad a la IL5, lo que conlleva una reducción en la producción y supervivencia de los eosinófilos.^{4,5} Estos dos anticuerpos monoclonales son el mepolizumab (Nucala®) y el reslizumab (Cinqaero®) y están indicados como terapia adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica grave.

Mepolizumab

La eficacia y la seguridad del mepolizumab se basa en dos estudios pivotaes (DREAM y MENSA) con un total de 1.192 pacientes. Los pacientes incluidos en los estudios presentaban una historia de exacerbaciones graves recurrentes (≥ 2 exacerbaciones durante el año anterior que requieran corticoesteroides sistémicos) y signos de inflamación eosinofílica (eosinófilos en sangre > 300 células / ml).^{6,7} En el estudio DREAM, los pacientes se aleatorizaron a recibir 13 infusiones de mepolizumab IV (75 mg, 250 mg o 750 mg) o placebo en intervalos de 4 semanas durante un total de 52 semanas. El mepolizumab mostró su superioridad respecto a placebo en la reducción de la tasa de exacerbaciones.⁶

En el estudio MENSA, los pacientes se asignaron a mepolizumab 75 mg IV, mepolizumab 100 mg SC o placebo cada 5 semanas durante 32 semanas. Se observó que las tasas de exacerbaciones se redujeron en un 47% (IC 95% 29-61) con mepolizumab IV, un 53% con mepolizumab SC (IC 95% 37-65) en comparación con placebo ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).⁷

Un tercer estudio, el estudio SIRIUS, analizó el efecto del mepolizumab en la reducción en el uso de corticoesteroides orales. Los 135 pacientes incluidos habían estado tomando 5-35 mg de

prednisona o equivalente durante un mínimo de 6 meses. Tras la administración de mepolizumab (100 mg SC) o placebo cada 4 semanas durante un total de 20, se volvió a evaluar el uso de corticoesteroides. La probabilidad de reducción de la dosis de glucocorticoide fue 2,39 veces superior en el grupo del mepolizumab (IC 95% 1,25-4,56) y la reducción mediana respecto al basal fue del 50% en comparación con la no reducción en el grupo placebo.⁸ Aunque en los estudios el mepolizumab se administró tanto por vía subcutánea como por vía intravenosa, finalmente por criterios de conveniencia se optó por la comercialización de la presentación de administración subcutánea.

En relación con la seguridad, los efectos adversos más frecuentes asociados al mepolizumab han sido el dolor de cabeza y la rinoфарингитis. Hay que tener en cuenta que la inyección de un anticuerpo monoclonal puede conllevar reacciones de hipersensibilidad con un inicio de acción retrasado y también reacciones locales en el lugar de la administración. Aproximadamente un 6% de los pacientes desarrolla anticuerpos contra el mepolizumab. No se dispone actualmente de datos de eficacia y seguridad en embarazadas, durante la lactancia materna y en niños menores de 12 años.⁵⁻⁹

Reslizumab

El reslizumab basa su eficacia y seguridad en cuatro ensayos clínicos de fase III (estudios BREATH) donde participaron 4.491 pacientes de entre 12 y 75 años con asma moderada-grave no controlado y con un recuento elevado de eosinófilos en sangre.¹⁰⁻¹² Estos pacientes debían presentar un recuento de eosinófilos ≥ 400 células / ml, una clasificación en un cuestionario sobre el grado de control del asma (ACQ-7) $\geq 1,5$ y recibir al menos dosis medias de corticoesteroides inhalados (propionato de fluticasona ≥ 440 mg / día o equivalente). Los pacientes se aleatorizaron a recibir reslizumab 0,3 mg / kg IV, reslizumab 3 mg / kg IV o placebo una vez cada cuatro semanas durante 12 semanas. En los estudios donde se evaluó el efecto sobre la frecuencia de exacerbaciones se observó una reducción significativa con reslizumab respecto a placebo. Estudio 1: razón de tasas de incidencia = 0,50 (IC 95% 0,37-0,67); estudio 2: razón de tasas de incidencia = 0,41 (IC 95% 0,28 a 0,59).¹¹ En los estudios que midieron mejoras en la función pulmonar, se confirmó la superioridad de reslizumab respecto a placebo. Los resultados sugieren un mayor beneficio de la dosis alta de reslizumab en la mejora del volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada, FEV1 por las siglas en inglés (115 mL IC 95% 16-215 y 160 mL IC 95% 60-259)¹⁰ y en el subgrupo de pacientes con un recuento de eosinófilos ≥ 400 células / ml.¹²

En relación con la seguridad, los efectos adversos más habituales que se observaron fueron infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, empeoramiento de los síntomas asmáticos, rinoфарингитis y sinusitis. Se recomienda no administrar reslizumab simultáneamente con otros medicamentos IV y hay que tener en cuenta el posible riesgo de anafilaxia haciendo un seguimiento estricto del paciente antes y después de la administración.¹⁰⁻¹² No se disponen actualmente de datos de eficacia y seguridad en embarazadas, durante la lactancia materna y en niños menores de 12 años.

Aparte del mepolizumab (SC) y el reslizumab (IV), se están desarrollando otros anticuerpos para pacientes asmáticos con fenotipo eosinofílico grave.⁹ En este subgrupo poblacional, los dos anticuerpos de momento comercializados han mostrado mejoras nada moderadas en la tasa de exacerbaciones anuales y en la función pulmonar. Sin embargo, no se dispone de estudios comparativos entre mepolizumab y reslizumab, lo que dificulta la selección. Teniendo en cuenta el elevado coste de estos medicamentos, se están limitando sus criterios de utilización en pacientes con concentraciones elevadas de eosinófilos en sangre y que hayan presentado exacerbaciones graves, y se están definiendo también unos criterios de retirada en función de la respuesta después de un año de tratamiento.^{4,13,14} Próximamente, el Programa de armonización farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud publicará las recomendaciones de uso de estos dos medicamentos en Cataluña.

Bibliografía

1. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and Management of Asthma in Adults. *JAMA*. 2017 Jul 18;318(3):279.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. [Internet]. [cited 2017 Nov 23]. Available from: <http://ginasthma.org/>
3. GEMA 4.2. Guía española para el manejo del asma. [Internet]. [cited 2017 Nov 23]. Available from: <https://www.gemasma.com/>
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016 [Internet]. [cited 2017 Nov 23]. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf
5. Mepolizumab. *Aust Prescr*. 2017 Feb 1;40(1):35–6.
6. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012 Aug 18;380(9842):651–9.
7. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1198–207.
8. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189–97.
9. Treatment of severe asthma in adolescents and adults - UpToDate [Internet]. [cited 2017 Nov 23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-asthma-in-adolescents-and-adults?source=search_result&search=reslizumab&selected-Title=4-14#H845499434
10. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016 Oct;150(4):789–98.
11. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):355–66.
12. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016 Oct;150(4):799–810.
13. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. NICE; [cited 2017 Nov 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431>
14. Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. NICE; [cited 2017 Nov 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479>

En un clic...

Seguridad en el uso de medicamentos

- Las farmacias centinela: prevención de errores de medicación en la comunidad. Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña.

Recomendaciones, informes, evaluaciones y guías

- Utilización de medicamentos opioides en Cataluña. Análisis periodo 2012-2016 . Servicio Catalán de la Salud
- Prescripción potencialmente inadecuada en dos centros sociosanitarios según los criterios START-STOPP. AQUAS i Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS

Información para vuestros pacientes

- Está embarazada y tiene náuseas y vómitos? Tomar medicamentos bajo prescripción médica sólo es necesario si las medidas alimentarias no funcionan o los síntomas son graves. Canal Medicamentos y Farmacia.
- Nuevos contenidos sobre dispositivos de inhalación Información específica para cada tipo de dispositivo de inhalación con los pasos a seguir durante la inhalación, los errores frecuentes asociados a su uso y recomendaciones generales. Canal Medicamentos y Farmacia.

Data de redacció: **Diciembre 2017**

En el pròxim número: **FAQ's sobre el tratamiento farmacológico de la hiperplasia benigna de próstata**
Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Josep Maria Argimon

Subdirecció: Joaquín Delgado

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, M. Àngels Parada, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Ester Saperas

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

