

Nuevos medicamentos en España

Andrés Suárez

FINGOLIMOD

Fingolimod (Gilenya) es un nuevo principio activo autorizado recientemente por la AEMPS. Se trata de un inmunosupresor selectivo que actúa como modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P). Fingolimod se metaboliza a fosfato de fingolimod (metabolito activo), un antagonista funcional de los receptores S1P de linfocitos que redistribuye los linfocitos reduciendo la infiltración de linfocitos patógenos en el sistema nervioso central

Está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta. Estos pacientes pueden definirse como los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de un interferón beta. Los pacientes deben haber tenido al menos un brote durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética (RM) craneal o al menos 1 lesión realzada con gadolinio. Los pacientes «no respondedores» pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidivas igual o mayor, o recidivas activas graves, en comparación con el año anterior.

6

- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Efectos farmacodinámicos

En aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de fingolimod 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un periodo de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlito o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlito al menos durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B circulan frecuentemente a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por fingolimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, y son células que son importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula a los órganos linfoides no resulta afectada por fingolimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con fingolimod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por fingolimod.

Al inicio del tratamiento fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardiaco y una disminución de la conducción auriculoventricular (ver secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica). La disminución del ritmo cardiaco es máxima en aproximadamente 4-5 horas des-

pués de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardiaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardiaco inducida por fingolimod. El salmeterol inhalado también ha mostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación / aleteo auricular o las arritmias ventriculares o la ectopia. El tratamiento con fingolimod no está asociado con la disminución del rendimiento cardiaco. Las respuestas autonómicas cardiacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardiaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con fingolimod.

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por FEV1 y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de fingolimod de ≥5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente de la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,5 mg, 1,25 mg ó 5 mg de fingolimod no se asocia con el deterioro de la oxigenación o con la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las vía aéreas a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Eficacia clínica

La eficacia de Gilenya ha sido demostrada en dos ensayos donde se evaluaron dosis diarias de fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-recidivante (EMRR). Ambos ensayos incluyeron pacientes que habían experimentado ≥2 recaídas durante los 2 años anteriores o al menos ≥1 recaída durante el año anterior. La Escala Expandida del Estado de Capacidad (EDSS) estaba entre 0 y 5,5.

El ensayo D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo de Fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1.272 pacientes (n=425 en 0,5 mg, 429 en 1,25 mg, 418 en placebo). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años, y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 1. Ensayo D2301 (FREEDOMS): Resultados principales		
	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterios clínicos		
Tasa anualizada de recidivas (objetivo principal)	0,18**	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	70%**	46%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses ^ψ	17%**	24%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Criterios basados en la MR		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 24 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
^ψ Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses ** p<0,001, *p<0,05 comparado con placebo Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

El ensayo D2302 (TRANSFORMS) fue un ensayo de Fase III de 1 año de duración, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con comparador activo (interferón beta-1a) de 1.280 pacientes (n=429 en 0,5 mg, 420 en 1,25 mg, 431 en interferón beta-1a, 30 µg mediante una inyección intramuscular semanal). Los valo-

res medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 36 años, duración de la enfermedad 5,9 años, puntuación de EDSS 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2. No se produjeron diferencias significativas en cuanto a los resultados de las variables de evaluación entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 2: Ensayo D2302 (TRANSFORMS): Principales resultados

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta-1a, 30 µg
Criterios clínicos		
Tasa anualizada de recaídas (objetivo principal)	0,16**	0,33
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 12 meses	83%**	71%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses [‡]	6%	8%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,71 (0,42, 1,21)	
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 12 meses	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 12 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 12 meses	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
[‡] Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses ** p<0,001, *p<0,05 comparado con interferón beta -1a. Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

Los resultados analizados de los Ensayos D2301 y D2302 mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de recaídas en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la esclerosis múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

Análisis más completos de los datos de los ensayos clínicos demuestran un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con elevada actividad.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Gilenya en uno o más grupos de la población pediátrica en esclerosis múltiple (ver la sección 4.2 de la ficha técnica para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Las reacciones adversas más frecuentes (observadas en más de 1 paciente de cada 10) durante el desarrollo clínico fueron las infecciones por el virus de la gripe, dolor de cabeza, diarrea, dolor de espalda, tos y enzimas hepáticas elevadas. Otras reacciones adversas comunes (observadas en entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

que pueden ser, o podrían ser graves son la infección por el virus del herpes, linfopenia, leucopenia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, bronquitis y gastroenteritis.

Gilenya no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus concomitante. Debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular (ver secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica). Para detectar edema macular, a estos pacientes debe realizárseles exámenes oftalmológicos de forma regular.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Gilenya en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se encuentran disponibles en la sección 5.2 de la ficha técnica, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Referencias

Ficha técnica del medicamento. Disponible en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

ERIBULINA

Halaven (mesilato de eribulina) es un inhibidor no taxano de la dinámica de los microtúbulos que pertenece a la clase de anti-neoplásicos de la halicondrina. Es un análogo sintético estructuralmente simplificado de la halicondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina Halichondria okadai.

La eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. La eribulina ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en la tubulina que da lugar al bloqueo del ciclo celular G2/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado.

La indicación aprobada es en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada (ver sección 5.1 de la ficha técnica). La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

Experiencia clínica

La eficacia de Halaven en el cáncer de mama está respaldada por dos ensayos de fase II de un solo grupo y un ensayo comparativo aleatorizado de fase III.

Los 762 pacientes del ensayo pivotal de fase III EMBRACE tenían cáncer de mama localmente recurrente o metastásico y habían recibido previamente al menos dos y como máximo cinco regímenes de quimioterapia, entre ellos una

antraciclina y un taxano (a menos que estuvieran contraindicados). Los pacientes tenían que haber presentado progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. Fueron aleatorizados 2:1 para recibir bien Halaven a una dosis de 1,23 mg/m² (equivalente a 1,4 mg/m² de mesilato de eribulina) en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos, o un tratamiento de elección del médico (TEM), definido como cualquier quimioterapia con un solo fármaco, tratamiento hormonal o terapia biológica aprobada para el tratamiento del cáncer; o tratamiento paliativo o radioterapia, reflejando la práctica local. El grupo de tratamiento de elección del médico consistió en un 97% de quimioterapia (26% vinorelbina, 18% gemcitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% otra quimioterapia) o un 3% de terapia hormonal.

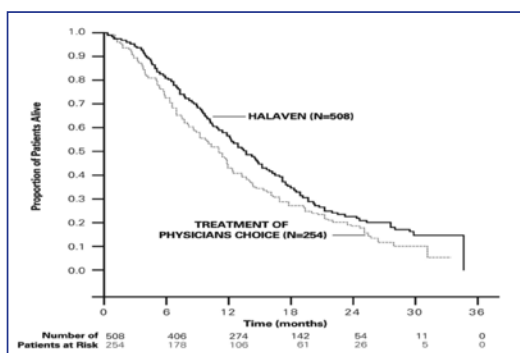
El ensayo cumplió el criterio de valoración principal con un resultado de supervivencia global estadística y significativamente mejor en el grupo de eribulina en comparación con el tratamiento de elección del médico en el 55% de los eventos. La mediana de supervivencia en el grupo de Halaven (mediana: 399 días/13,1 meses) en comparación con el grupo de tratamiento de elección del médico (mediana: 324 días/10,6 meses) mejoró en 75 días/2,5 meses (proporción de riesgo 0,809, IC del 95%: 0,660, 0,991, p = 0,041).

Se confirmó este resultado con un análisis de supervivencia global actualizado llevado a cabo con el 77% de los eventos en el que la mediana de supervivencia en el grupo de Halaven (mediana: 403 días/13,2 meses) en comparación con el grupo de tratamiento de elección del médico (mediana: 321 días/10,5 meses) mejoró en 82 días/2,7 meses (proporción de riesgo 0,805, IC del 95%: 0,677, 0,958, valor p nominal = 0,014).

Eficacia de Halaven frente al tratamiento de elección del médico (TEM) – Análisis de supervivencia actualizado en la población ITT		
Parámetro de eficacia	Halaven (n=508)	TEM (n=254)
Supervivencia global		
Número de eventos	386	203
Mediana	403 días	321 días
IC del 95%	(367 - 438)	(281 - 365)
Proporción de riesgo (IC del 95%) ^a	0,805	
(Riesgo proporcional de Cox)	(0,677, 0,958)	
Valor p nominal (log-rango) ^a	0,014	

^a Estratificado por región geográfica, estado de HER2/neu y terapia previa con capecitabina.

Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia global – Datos actualizados (Población ITT)



En el momento del corte original, el análisis de la supervivencia sin progresión según una revisión independiente y según los investigadores se muestra en la siguiente tabla.

Eficacia de Halaven frente al tratamiento de elección del médico (TEM) – Supervivencia sin progresión		
	Halaven (n=508)	TEM (n=254)
Independiente		
Número de eventos	357	164
Mediana	113 días	68 días
(IC del 95%)	(101 - 118)	(63 - 103)
Proporción de riesgo ^a (IC del 95%)	0,865 (0,714- 1,048)	
Valor p ^b (Log-rango)	0,137	
Investigador		
Número de eventos	429	206
Mediana	110 días	66 días
(IC del 95%)	(100 - 114)	(60 - 79)
Proporción de riesgo ^a (IC del 95%)	0,757 (0,638- 0,900)	
Valor p ^b (Log-rango)	0,002	
^a Para la proporción de riesgo, un valor inferior a 1,00 favorece a la eribulina		
^b Estratificado por región geográfica, estado de HER2/neu y uso previo de capecitabina.		

En los pacientes con respuestas evaluables que recibieron Halaven, la tasa de respuesta objetiva conforme a los criterios RECIST fue del 12,2% (IC del 95%: 9,4%, 15,5%) según la revisión independiente y del 13,2% (IC del 95%: 10,3%, 16,7%) según la revisión de los investigadores. La mediana de duración de la respuesta en esta población según la revisión independiente fue de 128 días (IC del 95%: 116, 152 días) (4,2 meses).

El efecto positivo en la supervivencia global y en la supervivencia sin progresión se observó en los grupos de pacientes tanto refractarios como no refractarios a taxanos. En la actualización de la supervivencia global, la proporción de riesgo para la eri-

bulina frente al tratamiento de elección del médico fue de 0,90 (IC del 95% 0,71, 1,14) a favor de la eribulina para los pacientes refractarios a taxanos y de 0,73 (IC del 95% 0,56, 0,96) para los pacientes no refractarios a taxanos. En el análisis de la supervivencia sin progresión según la valoración de los investigadores (basado en el corte original de los datos), la proporción de riesgo fue de 0,77 (IC del 95% 0,61, 0,97) para los pacientes refractarios a taxanos y de 0,76 (IC del 95% 0,58, 0,99) para los pacientes no refractarios a taxanos.

El efecto positivo en la supervivencia global se observó tanto en los pacientes que no recibieron previamente capecitabina como en los pacientes previamente tratados con capecitabina. El análisis de la supervivencia global actualizada mostró un beneficio en la supervivencia en el grupo de la eribulina en comparación con el grupo del tratamiento de elección del médico tanto en los pacientes previamente tratados con capecitabina con una proporción de riesgo de 0,787 (IC del 95% 0,645, 0,961) como en los pacientes no tratados previamente con capecitabina con una proporción de riesgo correspondiente de 0,865 (IC del 95% 0,606, 1,233). El análisis de la supervivencia sin progresión según la valoración de los investigadores (basado en el corte original de los datos) mostró asimismo un efecto positivo en el grupo de pacientes previamente tratados con capecitabina con una proporción de riesgo de 0,68 (0,56, 0,83). En el grupo de pacientes que no recibieron previamente capecitabina, la proporción de riesgo correspondiente fue de 1,03 (0,73, 1,45).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron neutropenia, leucopenia, anemia, disminución del apetito, astenia/fatiga, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos, alopecia, artralgia, mialgia, pirexia, neuropatía periférica y cefalea.

REFERENCIAS

Las fichas técnicas de los medicamentos descritos en este artículo están disponibles en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (www.aemps.es)