

NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2017

Laia Robert i Laura Diego

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya

Introducció

La informació disponible sobre els nous medicaments en el moment de la comercialització es basa en l'experiència dels assajos clínics desenvolupats per a la seva autorització. Aquests es realitzen en poblacions molt concretes i durant un curt període de temps, la qual cosa implica que el seu perfil de seguretat s'acabarà de configurar amb la seva exposició poblacional. En aquest sentit, publicacions recents indiquen que fins a un de cada tres nous medicaments podrien presentar problemes de seguretat postcomercialització, que aquestes reaccions adverses triguen uns 4 anys a aparèixer i que els medicaments més freqüentment implicats són els de salut mental, els d'origen biològic i els que s'han autoritzat per procediment accelerat.¹ En aquest sentit, s'ha de ser especialment prudent amb la prescripció de nous medicaments que porten menys de 5 anys al mercat (la qual cosa s'indica en el cartonatge amb un triangle negre) i reservar el seu ús per a aquelles poblacions en què el balanç benefici- risc sigui clar.² Per aquest motiu, cal recordar la importància de notificar, tant per part dels professionals sanitaris com per la ciutadania en general, a través del *sistema de targeta groga*, totes aquelles sospites de reaccions adverses que puguin ajudar a confirmar el perfil de seguretat dels nous medicaments.

Aquest *Butlletí* revisa de forma breu l'evidència de quatre nous medicaments. El **naloxegol**, un nou antagonista opioide per al tractament del restrenyiment induït per opioïdes; l'**opicapona**, un nou inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa per al tractament de la malaltia de Parkinson, i finalment **mepolizumab** i **reslizumab**, dos nous anticossos monoclonals per al tractament de l'asma greu eosinofílica.

Bibliografia

- 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.
- 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

Nom comercial: Moventig[®]

Laboratori: Kyowa Kirin Limited

Acció farmacològica: antagonista opioide dels receptors mu-peifèrics

Presentacions:

Moventig[®] 12,5 mg, 30 comprimits recoberts amb pel·lícula. **PVP:** 102,56 €.

Moventig[®] 25mg, 30 comprimits recoberts amb pel·lícula. **PVP:** 102,56

Indicacions aprovades: Tractament del restrenyiment induït per opioïdes en pacients adults amb una resposta inadequada als laxants.

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica).

Condicions de finançament: Finançament parcial restringit a la indicació: Tractament del restrenyiment induït per opioïdes en pacients adults oncològics amb una resposta inadequada als laxants.

Classificació terapèutica: A06A Laxants

Fonts consultades:

Bot PLUS 2.0 [en línia]. [Consulta: 19 d'octubre de 2017.

Disponible a: <http://www.portalfarma.com>].

Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

Els analgèsics opioïdes són medicaments altament efectius per al control del dolor però tots provoquen restrenyiment com a resultat de l'activació dels receptors μ -opioïdes perifèrics. S'estima que aquest efecte advers pot afectar entre el 20-80% dels pacients. Tot i que sembla un efecte advers menor, es tracta d'un problema persistent que, si no es controla adequadament, pot afectar significativament la qualitat de vida dels pacients.¹

El maneig actual del restrenyiment induït per opioïdes implica canvis d'hàbits dietètics (augmentar l'activitat física i incrementar la ingesta de líquids i de fibra), però generalment són insuficients. Per aquest motiu, generalment es recomana prescriure un laxant de forma profilàctica a l'inici del tractament opioide.^{1,2} Tot i que no hi ha evidència de la superioritat d'un laxant sobre els altres, generalment es recomana un osmòtic i, en cas que no sigui suficient, s'associa a un estimulants. Amb aquesta estratègia s'estima que es pot controlar eficientment el 50% dels pacients amb restrenyiment induït per opioïdes. No obstant això, aproximadament un 5% dels pacients oncològics fracassen al tractament amb laxants.²

El naloxegol és el segon antagonista opioide, després de la metilnaltrexona, que es comercialitza per al tractament del restrenyiment induït per opioïdes. És un derivat pegilat de la naloxona, no travessa la barrera hematoencefàlica i actua selectivament sobre els receptors μ -opioïdes del tracte gastrointestinal revertint el restrenyiment sense afectar l'analgèsia.³ A diferència de la metilnaltrexona, que és d'administració subcutània, el naloxegol s'administra per via oral un cop al dia. La dosi inicial de tractament és de 25 mg al matí (per evitar deposicions per la nit) amb l'estómac buit. Es recomana iniciar amb una dosi de 12,5 mg en els pacients amb insuficiència renal moderada-greu o en els que prenen de forma concomitant inhibidors moderats del CYP3A4, com el verapamil o el diltiazem. El seu ús està contraindicat en pacients que prenen inhibidors potents del CYP3A4 com el ketoconazole, la claritromicina, l'itraconazole o els inhibidors de la proteasa. Un cop s'inicia el tractament amb naloxegol es recomana retirar els laxants tradicionals per tal de poder valorar l'efecte real d'aquest medicament.^{2,3}

L'eficàcia i la seguretat de naloxegol 25 mg s'ha comparat respecte a placebo en dos assajos clínics (estudis KODIAC) amb un disseny idèntic en més de 1.300 pacients en tractament opioide per al maneig del dolor crònic no oncològic (DCNO).⁴ A les 12 setmanes de tractament el naloxegol va demostrar la seva superioritat respecte placebo (vegeu la taula 1). La resposta al tractament, que va a oscil·lar entre 35-45%, tot i significativa, va ser inferior a la inicialment esperada (60%). Els beneficis del tractament van ser superiors en el grup de pacients amb una resposta inadequada als laxants, fet que va condicionar la seva autorització com a medicament de segona línia en aquesta població. El naloxegol va trigar a actuar entre 6-12 h (en comparació amb 36-37 h en el grup placebo).⁵ Per informació addicional es pot consultar l'informe d'avaluació complet del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut.⁶

Pel que fa a la seguretat, el naloxegol va ser en general ben tolerat. Els efectes adversos van afectar fonamentalment el sistema gastrointestinal (37% en el grup naloxegol 25 mg vs. 21% amb placebo), i els més freqüents van ser dolor abdominal, diarrea i nàusees. La taxa d'abandonaments dels estudis per aquests efectes van ser superiors en el grup del naloxegol 25 mg (10% vs. 5% en la resta dels grups).⁵ Els estudis de seguretat a llarg

termini mostren que els efectes adversos es presenten generalment durant les 12 primeres setmanes i que tendeixen a desaparèixer durant el tractament o quan es retira el medicament.^{5,7,8} Als estudis no es va observar que naloxegol afectés el control de l'analgèsia; no obstant això, en algunes poblacions que han estat excloses dels estudis (com els pacients amb tumors cerebrals o amb malaltia d'Alzheimer) no es pot descartar la possibilitat d'una reducció de l'analgèsia.⁵

El naloxegol no ha estat comparat ni amb la metilnaltrexona ni amb els laxants tradicionals. Quan s'ha comparat amb placebo ha mostrat una eficàcia modesta en el maneig de restrenyiment induït per opioïdes en pacients amb DCNO i els beneficis més clars han estat en la població amb una resposta inadequada als laxants. Paradoxalment, només s'ha finançat en pacients amb dolor oncològic, població on pràcticament no hi ha dades disponibles. Tenint en compte tot això, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut considera que la informació disponible no és conclouent.⁶

En cas de pacients oncològics en què els laxants tradicionals han fracassat, es podria valorar l'ús en casos aïllats d'un antagonista opioide. Tenint en compte els avantatges en termes de posologia i cost del naloxegol, es recomana prioritzar el seu ús davant l'altre l'antagonista opioide disponible, la metilnaltrexona.⁹

Bibliografia

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 farmacoterapèutica 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, Tummala 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 (Moxventig®). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-naloxegol-Moxventig-estrenimiento.pdf>. Accedit 1/12/2017

Taula 1. Percentatge de responsius al tractament amb naloxegol als estudis pivots⁴

Estudi	Població	% Responedors		
		Naloxegol 12,5	Naloxegol 25	Placebo
Kodiac-04 (n=641)	Total	40,8% (p=0,02) NNT=9	44,4% (p=0,001) NNT=7	29,4%
	Subgrup no responedor a laxants	42,6% (p=0,03) NNT=7	48,7% (p=0,002) NNT=5	28,8%
Kodiac-05 (n=696)	Total	34,9 (p=0,2)	39,7% (p=0,02) NNT=10	29,3%
	Subgrup no responedor a laxants	42,4% (p=0,07)	46,8% (p=0,01) NNT=7	31,4%

Responedor es defineix com a > 3 evacuacions espontànies sense l'ús de laxants de rescat i un augment ≥ 1 de defecacions espontànies com a mínim en 9-12 setmanes de tractament.

Opicapona

Nom comercial: Ongentys®.

Laboratori: Laboratorios Bial

Acció farmacològica: inhibidor selectiu i reversible de tercera generació de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)

Presentacions:

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

Indicacions aprovades: teràpia adjuvant a les preparacions de levodopa/inhibidors de la DOPA descarboxilasa en pacients adults amb malaltia de Parkinson i fluctuacions motores de final de dosi que no poden ser estabilitzats amb aquestes combinacions.

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica).

Condicions de finançament: inclòs en l'oferta de l'SNS.

Classificació terapèutica: N04B, agents dopaminèrgics.

Fonts consultades:

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

Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

La malaltia de Parkinson (MP) és un trastorn neurodegeneratiu, crònic i progressiu causat per la pèrdua de neurones dopaminèrgiques principalment a la substància negra del sistema nerviós central. La prevalença augmenta amb l'edat i s'estima que està entorn de 13 casos per cada 100.000 habitants, i arriba a més de 100 casos per cada 100.000 habitants i any per sobre dels 70 anys.^{1,2}

De moment, el tractament de l'MP continua sent purament simptomàtic, ja que no es disposa de cap estratègia terapèutica, ja sigui farmacològica o no, que hagi mostrat una regressió, una aturada o una desacceleració de la progressió de la malaltia.³ El tractament dels símptomes motors s'instaura quan aquests comencen a interferir en la vida del pacient, i es basa principalment en l'ús d'agents que incrementen directament o indirectament la dopamina: levodopa, agonistes dopaminèr-

gics, inhibidors de la monoamino-oxidasa B (IMAO-B) i, en fases més avançades, els inhibidors selectius i reversibles de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), l'apomorfina i l'amantadina.^{1,4}

Els inhibidors de la COMT inhibeixen la metabolització de la levodopa i la dopamina, permeten disminuir la dosi de levodopa i perllongar-ne l'acció. Per aquest motiu s'utilitzen sempre associats a la levodopa, ja que a mesura que avança la malaltia els pacients desenvolupen complicacions com ara fluctuacions motores, discinèsies i distonies.¹ L'entacapona i la tolcapona són els fàrmacs disponibles d'aquest grup terapèutic, però atès el risc d'hepatotoxicitat greu de la tolcapona, el seu ús està limitat i únicament està indicat en pacients que no toleren o no responen a l'entacapona.^{1,3}

Recentment, s'ha comercialitzat un tercer inhibidor de la COMT, l'opicapona (OPI), també indicat com a teràpia adjuvant. La dosi recomanada és de 50 mg/dia a l'hora d'anar a dormir i cal espaiar-ne l'administració com a mínim una hora (abans o després) de les combinacions amb levodopa. Pot ser necessari un ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica (IH) moderada (Child Pugh B), ja que l'experiència d'ús és limitada i no se'n recomana l'ús en pacients amb IH greu (Child Pugh C). Cal tenir precaució en pacients amb una edat ≥ 85 anys, ja que les dades són escasses en aquesta població.⁵

L'eficàcia i seguretat de l'OPI es basa en dos estudis de fase 3 (BIPARK-I i BIPARK-II) comparatius amb placebo d'entre 14 i 15 setmanes de durada.^{6,7} Ambdós estudis van incloure pacients d'entre 30-83 anys amb MP idiopàtica i que rebien tractament amb levodopa i que havien experimentat fluctuacions motores de final de dosi. La variable principal d'eficàcia va ser el canvi respecte al basal del temps en períodes off (*off-time* en anglès i definit com el temps d'empitjorament dels símptomes parkinsonians) absolut, calculat a partir de l'escala unificada de l'MP.

Taula 1. Eficàcia de l'opicapona en els estudis de fase 3

Braç de tractament (nº pacients)	Canvi temps OFF absolut (minuts)		Diferència respecte placebo del temps OFF absolut (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

Tal com es mostra a la taula 1, en els dos estudis, l'opicapona 50 mg/dia va reduir significativament el temps en períodes *off* en comparació amb placebo, que es considera clínicament rellevant.⁸

En l'estudi BIPARK-I es va incloure un braç comparatiu de no inferioritat amb l'entacapona, però cal tenir en compte que l'estudi no es va dissenyar per avaluar la superioritat de l'OPI *versus* l'entacapona. Tant en el BIPARK-I com en el BIPARK-II es va realitzar un estudi d'extensió obert (dades no completament publicades) on s'intueix que l'eficàcia de l'OPI es mantindria durant el següent any de tractament.⁸

Pel que fa a la seguretat, la majoria d'efectes adversos observats en els estudis han estat similars als dels altres inhibidors de la COMT, i els més freqüents van ser la discinèsia, el restrenyiment, l'insomni i la sequedat de boca.^{6,7} També es van notificar somnis anòmals, al·lucinacions, mal de cap, somnolència, hipertensió, nàusees, vòmits, hiperhidrosi i dermatitis seborreica.⁹ Aquest medicament està contraindicat en pacients amb feocromocitoma, paraganglioma o altres neoplàsies secretores de catecolamines, en pacients amb història prèvia de síndrome neurolèptica maligna i/o rabdomiòlisi no traumàtica i en pacients que prenen concomitantment inhibidors de la MAO-A i MAO-B (no emprats en el tractament de l'MP).⁵ Davant la prescripció d'aquest medicament, cal estar al cas de l'aparició de possibles trastorns impulsius.⁹

L'OPI 50 mg/dia ha mostrat millorar significativament les fluctuacions motores associades al tractament crònic de levodopa en comparació amb placebo. De moment no es disposa d'evidència robusta que aquest medicament ofereixi un benefici addicional respecte l'entacapona. L'OPI és considerablement més cara, no té un genèric disponible ni una presentació conjunta amb levodopa i carbidopa. A més, cal tenir en compte que la comoditat d'administració d'una única dosi diària no suposa

un avantatge real per al pacient, ja que ha de continuar rebent levodopa tres o més cops al dia. No obstant això, el fet que les càpsules siguin més petites sí que podria facilitar l'administració en pacients amb MP i disfàgia. En aquest sentit, els candidats a rebre opicapona serien aquells pacients amb fenòmens *off* en els quals es considera que el tractament òptim és un inhibidor de la COMT i que presenten intolerància o contraindicació a l'entacapona o bé disfàgia que en dificulta la deglució. En breu, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut publicarà les recomanacions d'ús d'aquests dos medicaments a Catalunya.¹⁰

Bibliografia

1. Anònim. 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 i Reslizumab

Principi actiu	Mepolizumab	Reslizumab
Acció farmacològica	Antiasmàtic. Anticòs monoclonal humanitzat que actua sobre d'interleuquina 5.	
Laboratori	Glaxosmithkline Trading Services Ltd	Teva Pharmaceuticals
Presentacions	Nucala® 100 mg 1 vial pólvores per solució injectable	Cinquero® 10 mg/mL 1 vial concentrat per perfusió 10 mL Cinquero® 10 mg/mL 1 vial concentrat per perfusió 2,5 mL
PVP	1.187,59€	622,87€ 188,93€
Indicacions aprovades	Tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica greu	
Condicions de dispensació	R: recepta mèdica Especialitat farmacèutica sense cupó precinte MHDA: medicació hospitalària de dispensació ambulatoria	R: recepta mèdica H: hospitalari MHDA: medicació hospitalària de dispensació ambulatoria
Dosi	100 mg SC (subcutani) cada 4 setmanes	3 mg/kg IV (intravenós) cada 4 setmanes
Classificació terapèutica	R03D altres agents contra afectacions obstructives de les vies respiratòries	

Fonts consultades:

Bot PLUS 2.0 [en línia]. [Consulta: 21 de novembre de 2017. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>].
Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

L'asma és un malaltia inflamatòria crònica del tracte respiratori inferior que s'associa a una hiperresposta dels bronquis i produeix episodis recurrents de sibilàncies, dificultat respiratòria, opressió toràcica i tos. Aquests episodis s'associen habitualment a una obstrucció bronquial generalitzada.^{1,2} Al nostre entorn, s'estima que afecta aproximadament el 4,9% i 10% dels adults i dels nens, respectivament. La majoria dels pacients amb asma es controlen de forma efectiva amb els tractaments estàndards de rescat i de manteniment, on els corticoesteroides inhalats són considerats els fàrmacs d'elecció. No obstant això, una part d'aquests pacients (3,9% de la població asmàtica) fracassen i presenten el que s'anomena asma greu no controlada. Aquests pacients tenen un mal control de la malaltia tot i rebre un tractament combinat amb corticosteroides inhalats a dosis elevades i un agonista β_2 -adrenèrgics de llarga durada (LABA, de les sigles en anglès) o bé corticoesteroides orals. El fenotip d'asma eosinofílica representa aproximadament el 25% dels pacients amb asma refractària greu i es caracteritza per la presència d'eosinòfils en les biòpsies bronquials i esput malgrat rebre dosis altes de corticoesteroides. Aquest subtipus acostuma a ser d'inici retardat i pot associar-se a pòlips nasals, rinosinusitis i infeccions del tracte respiratori.^{3,4}

Els eosinòfils són una de les cèl·lules inflamatòries amb major implicació en la fisiopatologia de l'asma i el seu cicle és controlat per la interleucina-5 (IL5).^{1,5} Aquesta citocina és considerada, per tant, una diana terapèutica i recentment ja s'han comercialitzat dos anticossos monoclonals humanitzats que s'uneixen amb una elevada especificitat i afinitat a la IL5, la qual cosa comporta una reducció en la producció i supervivència dels eosinòfils.^{4,5} Aquests dos anticossos monoclonals són el mepolizumab (Nucala[®]) i el reslizumab (Cinqaero[®]) i estan indicats com a teràpia addicional en pacients adults amb asma eosinofílica greu.

Mepolizumab

L'eficàcia i la seguretat del mepolizumab es basa en dos estudis pivots (DREAM i MENSA) amb un total de 1.192 pacients. Els pacients inclosos en els estudis presentaven una història d'exacerbacions greus recurrents (≥ 2 exacerbacions durant l'any anterior que requereixin corticoesteroides sistèmics) i signes d'inflamació eosinofílica (eosinòfils en sang > 300 cèl·lules/ μL).^{6,7} En l'estudi DREAM, els pacients es van aleatoritzar a rebre 13 infusions de mepolizumab IV (75 mg, 250 mg o 750 mg) o placebo en intervals de 4 setmanes durant un total de 52 setmanes. El mepolizumab va mostrar la seva superioritat respecte a placebo en la reducció de la taxa d'exacerbacions.⁶

En l'estudi MENSA, els pacients es van assignar a mepolizumab 75 mg IV, mepolizumab 100 mg SC o placebo cada 5 setmanes durant 32 setmanes. Es va observar que les taxes d'exacerbacions es van reduir en un 47% (IC 95% 29-61) amb mepolizumab IV, un 53% amb mepolizumab SC (IC 95% 37-65) en comparació amb placebo ($p < 0,001$ per a ambdues comparacions).⁷

Un tercer estudi, l'estudi SIRIUS, va analitzar l'efecte del mepolizumab en la reducció en l'ús de corticoesteroides orals. Els 135 pacients inclosos havien estat prenent 5-35 mg de prednisona o equivalent durant un mínim de 6 mesos. Després de l'administració de mepolizumab (100 mg SC) o placebo cada 4 setmanes

durant un total de 20, es va tornar a avaluar l'ús de corticoesteroides. La probabilitat de reducció de la dosi de glucocorticoide va ser 2,39 vegades superior en el grup del mepolizumab (IC 95% 1,25-4,56) i la reducció mediana respecte al basal va ser del 50% en comparació amb la no reducció en el grup placebo.⁸ Tot i que en els estudis el mepolizumab es va administrar tant per via subcutània com per via intravenosa, finalment per criteris de conveniència es va optar per la comercialització de la presentació d'administració subcutània.

En relació amb la seguretat, els efectes adversos més freqüents associats al mepolizumab han estat el mal de cap i la rinofaringitis. Cal tenir en compte que la injecció d'un anticòs monoclonal pot comportar reaccions d'hipersensibilitat amb un inici d'acció retardat i també reaccions locals en el lloc de l'administració. Aproximadament un 6% dels pacients desenvolupa anticossos contra el mepolizumab. No es disposa actualment de dades d'eficàcia i seguretat en embarassades, durant la lactància materna i en nens menors de 12 anys.⁵⁻⁹

Reslizumab

El reslizumab basa la seva eficàcia i seguretat en quatre assajos clínics de fase III (estudis BREATHE) on van participar 4.491 pacients d'entre 12 i 75 anys amb asma moderada-greu no controlada i amb un recompte elevat d'eosinòfils en sang.¹⁰⁻¹² Aquests pacients havien de presentar un recompte d'eosinòfils ≥ 400 cèl·lules/ μL , una classificació en un qüestionari sobre el grau de control de l'asma (ACQ-7) $\geq 1,5$ i rebien com a mínim dosis mitjanes de corticoesteroides inhalats (propionat de fluticasona ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dia}$ o equivalent). Els pacients es van aleatoritzar a rebre reslizumab 0,3 mg/kg IV, reslizumab 3 mg/kg IV o placebo un cop cada quatre setmanes durant 12 setmanes. En els estudis on es va avaluar l'efecte sobre la freqüència d'exacerbacions es va observar una reducció significativa amb reslizumab respecte a placebo. (estudi 1: raó de taxes d'incidència = 0,50 IC 95% 0,37-0,67); estudi 2: raó de taxes d'incidència = 0,41 IC 95% 0,28-0,59).¹¹ En els estudis que van mesurar millores en la funció pulmonar, es va confirmar la superioritat de reslizumab respecte a placebo. Els resultats suggereixen un major benefici de la dosi alta de reslizumab en la millora del volum espirat màxim en el primer segon d'inspiració forçada, FEV1 per les sigles en anglès (115 mL IC 95% 16-215 i 160 mL IC 95% 60-259)¹⁰ i en el subgrup de pacients amb un recompte d'eosinòfils ≥ 400 cèl·lules/ μL .¹²

En relació amb la seguretat, els efectes adversos més habituals que es van observar van ser infeccions del tracte respiratori superior, mal de cap, empitjorament dels símptomes asmàtics, rinofaringitis i sinusitis. Es recomana no administrar el reslizumab simultàniament amb altres medicaments IV i cal tenir en compte el possible risc d'anafilaxi fent un seguiment estricte del pacient abans i després de l'administració.¹⁰⁻¹² No es disposa actualment de dades d'eficàcia i seguretat en embarassades, durant la lactància materna i en nens menors de 12 anys.

A banda del mepolizumab (SC) i el reslizumab (IV), s'estan desenvolupant altres anticossos per a pacients asmàtics amb fenotip eosinofílic greu.⁹ En aquest subgrup poblacional, els dos anticossos de moment comercialitzats han mostrat millo-

res moderades en la taxa d'exacerbacions anuals i en la funció pulmonar. No obstant això, no es disposa d'estudis comparatius entre mepolizumab i reslizumab, fet que en dificulta la selecció. Tenint en compte l'elevat cost d'aquests medicaments, s'estan limitant els seus criteris d'utilització a pacients amb concentracions elevades d'eosinòfils en sang i que hagin presentat exacerbacions greus, i s'estan definint també uns criteris de retirada en funció de la resposta després d'un any de tractament.^{4,13,14} Properament, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut publicarà les recomanacions d'ús d'aquests dos medicaments a Catalunya.

Bibliografia

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&selectedTitle=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>

A un clic...

Seguretat en l'ús de medicaments

- Les farmàcies sentinella: prevenció d'errors de medicació en la comunitat. Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.

Recomanacions, informes, avaluacions i guies

- Utilització de medicaments opioides a Catalunya. Anàlisi període 2012-2016. Servei Català de la Salut.
- Prescripció potencialment inadequada en dos centres socio-sanitaris segons els criteris START-STOPP. AQUAS i Xarxa Espanyola d'Agències d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries i Prestacions de l'SNS.

Informació per als vostres pacients

- Esteu embarassada i teniu nàusees i vòmits? Prendre medicaments sota prescripció mèdica només és necessari si les mesures alimentàries no funcionen o els símptomes són greus. Canal Medicaments i Farmàcia.
- Nous continguts sobre dispositius d'inhalació. Informació específica per a cada tipus de dispositiu d'inhalació amb els passos a seguir durant la inhalació, els errors freqüents associats al seu ús i recomanacions generals. Canal Medicaments i Farmàcia.

Data de redacció: **Desembre 2017**

En el pròxim número: **FAQ's sobre el tractament farmacològic de la hiperplàsia benigna de pròstata**
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>

