

PANAM

Panorama Actual del Medicamento
Publicación del Consejo General de Colegios Farmacéuticos

440 Vol. 45 / Enero-febrero 2021

Nuevos medicamentos en 2020

Vacunas de ARNm (▼Comirnaty® y ▼COVID-19 Moderna Vaccine®) en prevención de COVID-19

Pitolisant (▼Wakix®) en narcolepsia

Upadacitinib (▼Rinvoq®) en artritis reumatoide

Patología de las glándulas salivales	21
Farmacovigilancia: vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19	98
Formulación: fórmulas magistrales en mucositis y gingivitis	112
Vacunas: evidencia clínica de las vacunas contra la COVID-19	117
Plantas medicinales: interés terapéutico del apio	131

Nuevos medicamentos en 2020

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Fernández Moriano C. Nuevos Medicamentos en 2020. Panorama Actual Med. 2021; 45(440): 7-19

Como viene siendo habitual, inauguramos el primer número anual de PAM con un resumen de todos los medicamentos con nuevos principios activos comercializados por primera vez en España en el año previo. En comparación con los anteriores, el difícil 2020 ha sido un año menos prolífico en cuanto a la incorporación al arsenal terapéutico de innovaciones farmacológicas, habiéndose comercializado un total de 11 nuevos principios activos, 20 menos que en el año anterior; casi la mitad de ellos (5) se enmarcan dentro del grupo terapéutico ATC L (terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores), continuando con la tendencia del último lustro en que la mayor parte de los nuevos principios activos se dirigen al tratamiento de patologías oncológicas o de naturaleza autoinmune. En 2020, solo se han comercializado 2 nuevos principios activos en medicamentos designados como huérfanos.

A nivel de volumen de medicamentos, hay que destacar que por cuarto año consecutivo se reduce el número de presentaciones de medicamentos comercializadas, pues en 2020 se han comercializado 827 nuevas presentaciones –tanto de nuevos principios activos como de los ya existentes– frente a las 949 que se han dado de baja. A finales del año, el mercado de medicamentos en España contaba con casi 18.000 formatos o presentaciones comerciales de medicamentos.

En la última década se han incorporado 9.221 presentaciones, lo que supone un 51,5% del total, y han desaparecido 9.586, con un balance negativo de 365 formatos.

En cuanto al grado de innovación terapéutica, destaca sobremanera la comercialización –y financiación– en España de dos principios activos nuevos: dupilumab, un anticuerpo monoclonal frente a la subunidad α del receptor de la IL-4, que representa el primer tratamiento específicamente dirigido a contrarrestar la inflamación tipo 2 mediada por células Th₂, inaugurando una prometedora vía terapéutica en dermatitis atópica y asma; y patisirán, el primer ARN pequeño de interferencia autorizado –en un medicamento huérfano– para el tratamiento de una enfermedad en humanos (la polineuropatía en adultos con amiloidosis familiar por transtiretina), y que se erige como cabeza de serie de una vasta clase de fármacos con gran potencial en diversas enfermedades; el primero de ellos fue merecedor del Premio Panorama 2020, y patisirán recibió una Mención de Honor en los citados galardones. Pero éstos no han sido los únicos, habiéndose comercializado también interesantes medicamentos frente al cáncer de pulmón no microcítico o el acné, entre otras patologías. Las principales características farmacoclinicas de todos los nuevos principios activos de 2020 se resumen en el presente artículo.

Durante el año 2020, se registraron en España 827 nuevas presentaciones comerciales o formatos de medicamentos, tal y como se recoge en la **Tabla 1**, incluyendo el 96% de ellas principios activos previamente comercializados. El dato se alinea con la tendencia mostrada en los periodos analizados,

en los últimos 42 años (**Figura 1a**) y en los últimos 10 años (**Figura 1b**). Cabe destacar, por ejemplo, que un total de 500 presentaciones corresponden a medicamentos genéricos, lo cual representa el 60,5% del total de nuevas presentaciones. Sin embargo, en el último año también se dieron de baja

o anularon un total de 949 presentaciones, lo que representa un balance negativo en el número de medicamentos comercializados.

Tabla 1. Evolución de los nuevos medicamentos comercializados (formatos comerciales) en los últimos 10 años.

Año	Altas	Bajas	Diferencia
2011	984	556	428
2012	960	1147	-187
2013	1364	1123	241
2014	1056	1455	-399
2015	812	911	-99
2016	570	809	-239
2017	895	869	26
2018	873	838	35
2019	880	929	-49
2020	827	949	-122
Mediana	888	920	-32

Tabla 2. Evolución de la composición cuantitativa de los nuevos medicamentos (porcentaje de medicamentos con uno, dos o más principios activos).

Año	1 PA	2 PA	>2 PA
2011	86%	12%	2%
2012	84%	15%	1%
2013	86%	12%	2%
2014	79%	20%	1%
2015	79%	16%	5%
2016	80%	16%	4%
2017	78%	19%	3%
2018	80%	18%	2%
2019	79%	15%	6%
2020	85%	11%	4%
Mediana	80%	16%	3%

Figura 1a. Evolución de los nuevos medicamentos (presentaciones) comercializados desde 1978.

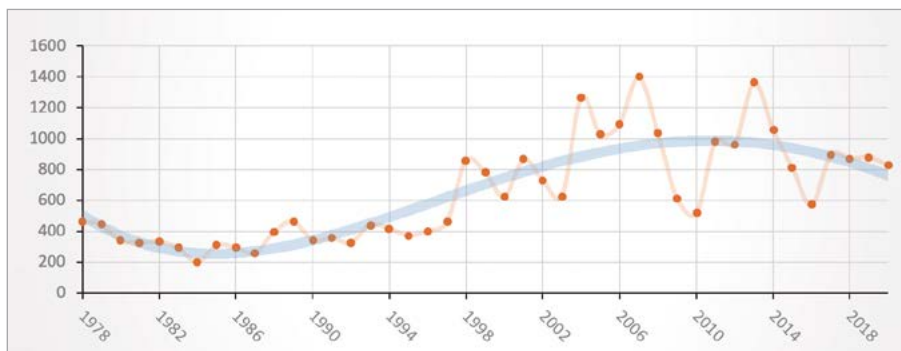


Figura 1b. Evolución de los nuevos medicamentos (presentaciones) comercializados en los 10 últimos años.

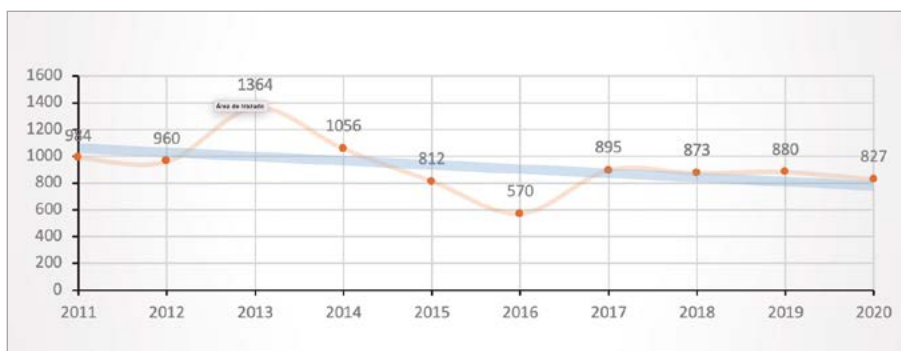
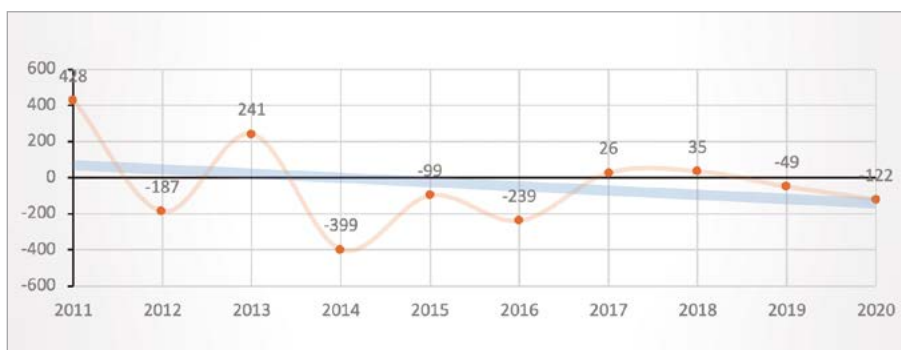


Figura 1c. Evolución de la diferencia entre altas y bajas de medicamentos (presentaciones) en los 10 últimos años.



A fecha de 31 de diciembre de 2020, se encontraban en situación de comercialización un total de 17.916 formatos de medicamentos. Por otro lado, durante los últimos 10 años se han incorporado al mercado 9.221 presentaciones, lo que supone el 51,5% del total disponible actualmente; no obstante, también desaparecieron 9.586 presentaciones, lo cual se traduce en un descenso neto de 365 formatos en ese periodo. La tendencia a la renova-

ción viene determinada por el incremento del número de bajas respecto a periodos anteriores y la paulatina estabilización -con tendencia a la baja- del número de altas en los últimos 5 años (2016-2020), en los que ha habido un total de 349 más bajas que altas (**Figuras 1b y 1c**).

En lo relativo a la composición cuantitativa de los nuevos medicamentos comercializados en 2020, el 85% de

estos fueron monocomponente, un 11% contenían dos principios activos y el restante 4% eran medicamentos multicomponente (**Figura 2a**). En este sentido, parece evidente que se mantiene la tendencia hacia los medicamentos monocomponente, que suponen el 80% de los nuevos medicamentos comercializados en los últimos 10 años (**Tabla 2 y Figura 2b**).

Por lo que se refiere a los **nuevos principios activos** comercializados en 2020 en nuestro país, han sido un total de **11** –de los cuales, solo 2 han sido incluidos en medicamentos designados como huérfanos (un 18%)– (**Tabla 3**), 20 menos que el año pasado, lo que representa un número significativamente inferior a la mediana de 29 nuevos principios activos/año correspondiente a la década 2011-2020 (el promedio de nuevos principios activos/año se sitúa en 25,1). Teniendo en cuenta que se han comercializado¹ un total de 827 formatos de medicamentos en 2020, se obtiene un promedio de 75,2 presentaciones nuevas de medicamentos por cada nuevo principio activo comercializado¹, ampliamente superior a la mediana de la década (30,6). En este sentido, cabe destacar que el 98% de los nuevos medicamentos comercializados durante 2020 incluyeron principios activos autorizados y comercializados en años previos; de ellos, un 2% son presentaciones novedosas de medicamentos ya comercializados previamente, entendiéndose como tal aquellas que suponen una innovación en forma farmacéutica y/o vía de administración.

A grandes rasgos, las tendencias de la incorporación de nuevos principios activos en los últimos 42 años (1978-2020) (**Figura 3a**) y de la relación nuevas presentaciones/nuevos principios activos (**Figura 3b**) son moderadamente fluctuantes¹. Si bien en los últimos 10 años se aprecia una ligera estabilización en la incorporación de nuevos principios activos en el mercado español (**Figura 3c**), ésta ha sido interrumpida por el citado año: **2020 ha sido el año en el que se ha producido la menor comercialización de principios activos nuevos** desde que se tienen registros en PAM (y, por ello mismo, el año en que la relación global nuevas presentaciones/nuevos principios activos ha adquirido el valor más alto de la serie histórica).

Figura 2a. Composición cuantitativa. Nuevos medicamentos en 2020.

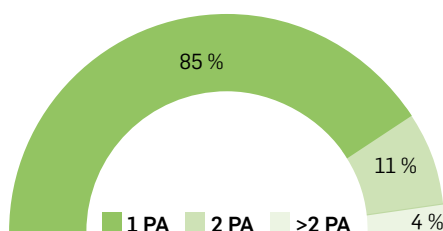
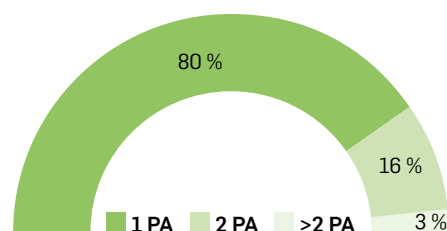


Figura 2b. Composición cuantitativa. Mediana últimos 10 años (2011-2020).



* PA: principio/s activo/s.

Tabla 3. Evolución de los nuevos principios activos comercializados: total (PA) y huérfanos (H).

Año	Principios activos (PA)	Medicamentos Presentaciones	Ratio presentaciones / PA	Huérfanos	% H/PA
2011	30	984	32,8	6	20%
2012	17	960	56,5	0	0%
2013	20	1364	68,2	0	0%
2014	35	1056	30,2	6	17%
2015	31	812	26,2	6	19%
2016	29	570	19,7	5	17%
2017	29	895	30,9	5	17%
2018	18	873	48,5	6	33%
2019	31	880	28,4	10	32%
2020	11	827	75,2	2	18%
Mediana	29	888	30,6	5,5	19%

Figura 3a. Evolución de la incorporación de nuevos principios activos en los últimos 42 años (1978-2020).



¹ Se consideran todos los formatos comerciales de cualquier principio activo, tanto nuevos como previamente comercializados.

² Tendencia polinómica de orden 4.

Desde el año 2002, se han comercializado en España 93 nuevos principios activos como medicamentos huérfanos³, lo que supone un 19% de los nuevos principios activos incorporados en ese periodo (un total de 510). La tendencia ha sido ligeramente ascendente hasta 2019 gracias a los 32 nuevos medicamentos huérfanos incorporados en los cinco años previos (2015-2019), pero también interrumpida en 2020 por los solo 2 nuevos principios activos incluidos en medicamentos que han sido designados como huérfanos. En cualquier caso, parece mantenerse cierta proporcionalidad entre el número total de nuevos principios activos y el de los incluidos específicamente en medicamentos huérfanos en cada año, lo que queda reflejado en el paralelismo entre ambas líneas de tendencia (Figura 3c).

Por otro lado, resulta reseñable que en el año 2020 se han comercializado en España 7 nuevos medicamentos biosimilares: tres del principio activo bevacizumab, dos de la teriparatida, uno de rituximab y un biosimilar de la insulina glargina.

Figura 3b. Evolución de la relación nuevas presentaciones/nuevos principios activos en los últimos 42 años (1978-2020).



Figura 3c. Evolución de la incorporación de nuevos principios activos (total y en medicamentos huérfanos) en los 10 últimos años.

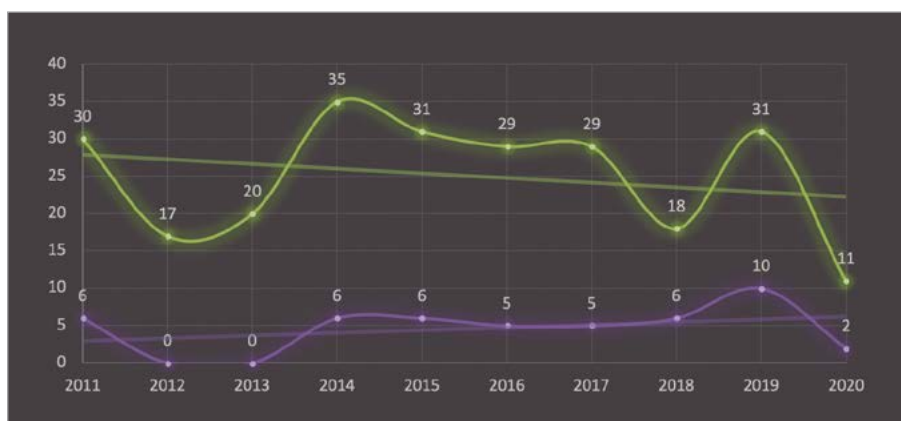


Tabla 4. Evolución del número de nuevos principios activos incorporados, por grupos terapéuticos.

Grupo Terapéutico	Año 2020	Media anual 2011-2020	Mediana anual 1977-2020
A. Tracto digestivo y metabolismo	0	2,2	2,0
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	0	1,4	1,0
C. Aparato cardiovascular	0	1,1	3,0
D. Dermatológicos	2	0,7	1,0
G. Aparato genitourinario	0	0,8	1,0
H. Hormonas no sexuales	0	0,1	0,0
J. Terapia antiinfecciosa, uso sistémico	1	2,7	4,0
L. Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	5	9,2	4,0
M. Aparato locomotor	0	0,7	1,0
N. Sistema nervioso	3	2,7	4,0
P. Antiparasitarios	0	0,1	0,0
R. Aparato respiratorio	0	1,3	1,0
S. Órganos de los sentidos	0	0,4	0,0
V. Varios	0	1,7	1,0
TOTAL	11	25,1	27,0

3 Algunos de ellos han perdido ya la condición de medicamento huérfano, al haber transcurrido más de diez años desde su autorización.

Si se considera la **clasificación terapéutica ATC de los nuevos principios activos** comercializados en 2020, se han incorporado principios activos a 4 de los 14 grupos terapéuticos existentes. El grupo con mayor número de nuevos principios activos durante el año ha sido, como ya venía ocurriendo en los últimos años, el grupo L (Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores), con un total de 5.

A modo de resumen, desde el año 1977, en que apareció por vez primera *Panorama Actual del Medicamento*, se han incorporado un total de 1.207 nuevos principios activos al mercado farmacéutico español, con independencia de su clasificación terapéutica ATC.

En la siguiente tabla (**Tabla 5**) se muestran los nombres de los nuevos principios activos comercializados durante el año 2020, junto a los nombres de los medicamentos en que se incluyen, su grupo terapéutico ATC e

indicación principal. Seguidamente, se resumen las principales características farmacoclinicas de cada uno de ellos, clasificados por grupos terapéuticos, en base a la información disponible en el momento de su primera comercialización en España.

D. DERMATOLÓGICOS

Dermatitis atópica

Dupilumab

▼DUPIXENT® (*Sanofi-Aventis*) PAM 432

Dupilumab es un nuevo anticuerpo monoclonal de administración subcutánea dirigido frente a la subunidad α del receptor de la IL-4 (IL-4R α), que impide la señalización mediada por la unión de esa citocina a su receptor

tipo I (IL-4R α / γ c) y también por IL-4 e IL-13 a través del receptor tipo II (IL4R α /IL-13R α). Puesto que IL-4 e IL-13 son los principales mediadores de la inflamación tipo 2, dupilumab ejerce interesantes efectos antiinflamatorios. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada-grave en pacientes adultos y adolescentes de ≥ 12 años candidatos a tratamiento sistémico, y también como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado), en adultos y adolescentes de ≥ 12 años que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro medicamento.

El fármaco ha demostrado superioridad frente a placebo en el tratamiento de la DA tanto en pacientes que inician tratamiento sistémico tras

Tabla 5. Medicamentos con nuevos principios activos comercializados por primera vez durante el año 2020.

Principio activo	Medicamento®	Laboratorio	Grupo Terapéutico	Huérfano	Indicación principal	Grado de Innovación	Ne PAM
DUPILUMAB	DUPIXENT	Sanofi-Aventis	D11AH05	No	Dermatitis atópica, asma y rinosinusitis crónica con poliposis nasal	***	432
TRIFAROTENO	AKLIEF	Galderma	D10AD06	No	Acné vulgar	**	435
DORAVIRINA	PIFELTRO	Merck Sharp and Dohme	J05AG06	No	Infección por VIH-1	*	437
DURVALUMA	IMFINZI	AstraZeneca	L01XC28	No	Cáncer de pulmón no microcítico	**	431
DACOMITINIB	VIZIMPRO	Pfizer	L01XE47	No	Cáncer de pulmón no microcítico EGFR+	*	436
RUCAPARIB	RUBRACA	Clovis Oncology	L01XX55	No	Cáncer de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal	*	432
UPADACITINIB	RINVOQ	Abbvie	L04AA44	No	Artritis reumatoide	*	440
RISANKIZUMAB	SKIRIZI	Abbvie	L04AC18	No	Psoriasis en placas	*	433
FREMANEZUMAB	AJOVY	Teva Pharma	N02CD03	No	Profilaxis de migraña	*	436
PATISIRÁN	ONPATTRO	Amylam Netherlands	N07XX12	Sí	Polineuropatía en estadio 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtretina	***	434
INOTERSÉN	TEGSEDI	Akcea Therapeutics	N07XX15	Sí	Polineuropatía en estadio 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtretina	**	434

fracaso al tratamiento tópico como en pacientes pre-tratados con ciclosporina: en monoterapia, el fármaco induce aumentos significativos en la proporción de pacientes respondedores con aclaramiento de la piel (+27-28% según escala IGA y +37-44% que alcanzan EASI-50), que también se verifican en combinación con un corticoide o inhibidor de calcineurina tópicos (+24-28% en IGA y +40-48% con EASI-50); un estudio en pacientes adolescentes confirmó resultados similares. En el tratamiento adicional del asma no controlada, evidenció una eficacia notable en pacientes con biomarcadores inflamatorios de tipo 2 elevados. Así, en presencia de altos niveles de eosinófilos en sangre y de FeNO en aire exhalado, reduce el riesgo de exacerbaciones en un 66-67% y mejora la funcionalidad pulmonar (duplicando el valor de VEF1 pre-broncodilatador) en comparación con placebo. Además, los resultados de un estudio específico demuestran que dupilumab permite reducir/suprimir la dosis de corticoides orales -y, con ello, su toxicidad- en un 70% de pacientes (vs. 42% con placebo). En ambas patologías, el efecto es de inicio rápido (2 semanas) y duradero en periodos de hasta 1 año, aportando beneficio en síntomas y calidad de vida reportados por los pacientes.

A grandes rasgos, dupilumab muestra una buena tolerabilidad a corto-medio plazo, con un perfil toxicológico aceptable y manejable. En línea con la seguridad de otras proteínas terapéuticas, entre las reacciones adversas más frecuentes destacan reacciones en el lugar de la inyección (eritema, edema y prurito) e infecciones (conjuntivitis, blefaritis, nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis y herpes oral), en su mayoría leves-moderadas. El riesgo de desarrollo de reacciones alérgicas e inmunogenicidad parece bajo, si bien se requieren aún datos de seguridad a largo plazo que permitan esclarecer los potenciales riesgos de desarrollo de neoplasias malignas.

Dupilumab inaugura una nueva vía farmacológica en sus dos indicaciones, patologías de curso crónico-recurrente que afectan a población pediátrica y adulta y que en ciertos casos pueden resultar incapacitantes y tener un elevado impacto socio-laboral. Aporta, además, un beneficio clínico superior a placebo en casos graves-moderados, siendo quizás más relevante su indicación en dermatitis atópica, pues supone el primer avance terapéutico desde hace mucho tiempo (primer tratamiento biológico autorizado) y será una alternativa adecuada en pacientes sin respuesta o no candidatos a tratamiento con ciclosporina.

Acné

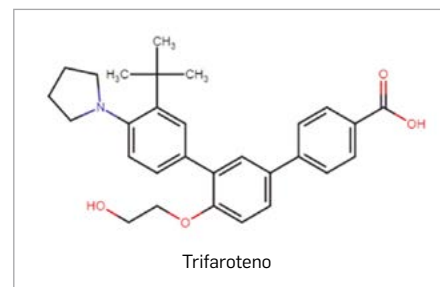
Trifaroteno

▼AKLIEF® (Galderma) PAM 435

El **trifaroteno** es un nuevo derivado de retinoide de cuarta generación (**Figura 4**) que actúa como un potente agonista del receptor γ del ácido retinoico (RAR γ), con una especificidad muy elevada y una afinidad 50 veces mayor que sobre RAR α y 8 veces mayor que sobre RAR β ; no presenta, en cambio, actividad sobre receptores X de retinoides (RXR). Así, puesto que los RAR γ son los receptores de retinoides más abundantes en la piel, trifaroteno será capaz de modular la expresión de genes diana implicados en el crecimiento y la diferenciación celular, la respuesta al estrés, cascadas antiinflamatorias y la apoptosis, entre otros procesos. Si bien el mecanismo exacto por el cual mejora el acné no se conoce completamente, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento (por vía tópica en forma de crema) de acné vulgar en la cara, en el pecho y/o en la espalda en pacientes mayores de 12 años, en presencia de numerosos comedones, pápulas y pústulas.

Su eficacia y seguridad clínica han sido bien definidas en 2 ensayos pivotaes de fase 3 de igual diseño, doble ciegos, de grupos paralelos y controlados por vehículo, que aleatorizaron un total de

Figura 4. Estructura química de trifaroteno.



2.420 pacientes de > 9 años de edad con acné facial y troncal moderado (grado 3). Con una aplicación tópica diaria durante 12 semanas, el fármaco demostró una superioridad significativa frente a la crema vehículo en pacientes de ≥ 12 años, evidenciada por tasas de éxito terapéutico del 29-42% en acné facial (vs. 19-26% con vehículo) y del 36-43% en acné troncal (vs. 25-30%). Además, la reducción de las lesiones inflamatorias (en un 54-66%) y no inflamatorias (en un 49-58%) en ambas localizaciones también fue significativamente superior al vehículo; el beneficio clínico era evidente incluso desde la primera-segunda semana de tratamiento. Un estudio adicional de un único brazo con datos de tratamiento durante 1 año en 342 pacientes confirmó los resultados de los estudios pivotaes y el beneficio continuo del tratamiento con trifaroteno: las tasas de éxito aumentaban hasta el 65% para el acné en cara (desde el 27% a la semana 12) y hasta el 67% para el acné en tronco (desde el 39%), con una amplia proporción de pacientes (54%) que reportaban que el acné no afectaba a su calidad de vida.

Con respecto a la seguridad, su perfil toxicológico está en línea con el ya conocido para otros retinoides tópicos. Ha sido bien caracterizado y parece aceptable (tasas de discontinuación bajas, de < 2% a las 12 semanas) y clínicamente manejable con ajustes posológicos o el uso de hidratantes/limpiadores. El tratamiento con la crema de trifaroteno se asocia con la aparición signos y síntomas locales leves-moderados (eritema, descamación, sequedad y ardor/quemazón), de incidencia variable (10-30%) y transitorios; la tolerabilidad fue mejor en

tronco que en cara. Las reacciones adversas más frecuentes son: irritación (7,5% vs. 0,3% con vehículo) y prurito en el lugar de aplicación (2,4% vs. 0,8%) y quemaduras solares (2,6% vs. 0,5%). Su escasa absorción sistémica y rápido metabolismo hepático hacen que carezca de eventos adversos sistémicos, permitiendo su uso en amplias áreas cutáneas del tronco. Pero se mantiene la contraindicación de su uso en embarazo por el riesgo de teratogenicidad.

En ausencia de comparaciones directas con otras alternativas de tratamiento tópico del acné en adolescentes y adultos y, en particular, frente a los otros retinoides disponibles desde hace décadas (tretinoína y adapaleno), resulta difícil su posicionamiento. Parece que trifaroteno podría situarse como una alternativa más en primera línea del tratamiento tópico del acné moderado, aportando un beneficio clínico similar o ligeramente superior a otros fármacos disponibles. Aunque no representa una innovación importante en términos mecanísticos, aporta como novedad respecto al resto de retinoides su selectividad por el receptor RAR γ cuya significación clínica no está del todo clara; su reducida afinidad sobre los RAR β dérmicos podría relacionarse con una menor incidencia de irritación cutánea, lo cual aún debe ser comprobado. Conviene subrayar que es la primera incorporación en las últimas dos décadas al grupo bien conocido de los retinoides y el primer fármaco que ha demostrado eficacia significativamente superior a placebo –en estudios bien diseñados– en acné del tronco, que hasta ahora representaba una necesidad médica no cubierta. No representa una cura del acné pero permite un buen control de los síntomas con una tolerabilidad aceptable.

J. ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO

Infección por VIH

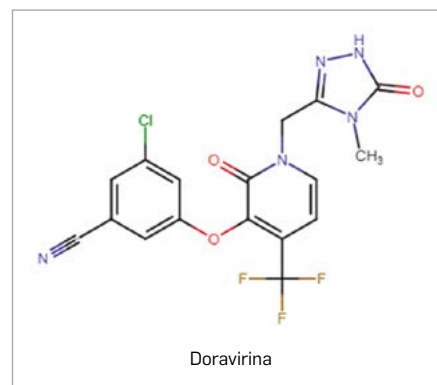
Doravirina

▼PIFELTRO® (MSD) PAM 437

Doravirina es un nuevo inhibidor de la enzima transcriptasa inversa del VIH-1 de tipo no nucleosídico (ITINN) (**Figura 5**) que inhibe de forma potente la replicación del virus en la célula hospedadora. Se une específicamente a la enzima viral de forma no competitiva (en una zona cercana pero diferente del centro catalítico de la enzima, usado por los ITIAN) y sin incorporarse a la cadena de ADN viral en formación, pero no inhibe las ADN polimerasas celulares α , β ni la ADN polimerasa γ mitocondrial del ser humano. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento por vía oral de adultos infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a otros ITINN.

Su eficacia ha sido adecuadamente contrastada en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (naïve) mediante dos amplios estudios pivotales de fase 3, controlados y doblemente ciegos. En el primero de ellos, demostró una no inferioridad frente al IP darunavir (potenciado con ritonavir), ambos en combinación con 2 ITIAN, con tasas de pacientes respondedores (< 40 copias de ARN viral/ml) similares a la semana 48 (83% vs. 79%). El segundo estudio reveló que el tratamiento con doravirina/lamivudina/tenofovir ejerce una eficacia pareja a la de otro régimen a base de ITINN (efavirenz/emtricitabina/tenofovir): las tasas de respuesta a la semana 48 fueron, respectivamente, del 84% y 80%. En ambos estudios, el patrón de eficacia se mantuvo constante hasta la semana 96, y se mostró independiente de los parámetros basales típicamente considerados (viremia, recuento de células

Figura 5. Estructura química de doravirina.



CD4+ o subtipo viral). Adicionalmente, un tercer ensayo pivotal demostró que la combinación a dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir es también significativamente eficaz en pacientes virológicamente suprimidos y sin antecedentes de fracaso virológico ni de mutaciones de resistencia a dichos fármacos, con independencia del TAR previo; de manera interesante, ningún paciente desarrolló resistencias al régimen con doravirina.

Por otro lado, el perfil toxicológico de doravirina es aceptable, con buena tolerabilidad, y similar o mejor que el de darunavir potenciado y el de efavirenz, con una baja tasa de interrupción del tratamiento por eventos adversos (~3%, vs. 6% con regímenes con efavirenz). Entre las reacciones adversas relacionadas con doravirina, por lo general escasas y leves, sobresalen las náuseas (4%) y la cefalea (3%). Tiene un perfil lipídico neutro e insignificante efecto sobre los niveles de bilirrubina, asociándose con un menor riesgo de eventos neuropsiquiátricos y rash cutáneo que efavirenz, y con una menor tasa de eventos gastrointestinales que darunavir.

En definitiva, doravirina ha demostrado que, en combinación con 2 ITIAN, aporta un beneficio clínico relevante y similar al del IP darunavir y al del ITINN efavirenz en pacientes naïve sin antecedentes de resistencia viral a fármacos de su clase, presentando, además, una buena tolerabilidad que mejora el perfil de los antirretrovirales usados como comparadores activos. Por superar algunas limitaciones de los

ITINN hasta ahora disponibles, puede ser el fármaco de elección dentro de su grupo, en caso de que se decida un TAR de inicio a base de 2 ITIANN más 1 ITINN. Sin embargo, parece que el beneficio clínico que pueda aportar la doravirina no supera, con la evidencia hasta ahora disponible (y a pesar de que no se han realizado comparaciones directas), al de los antirretrovirales preferidos en el TAR de inicio (los INI), ni supone ninguna innovación a nivel mecanístico. A expensas de las consideraciones del IPT de la AEMPS, se puede concluir que doravirina se posicionará en regímenes de TAR alternativos a los de primera línea, sin implicar una innovación sustancial frente a las opciones ya disponibles para pacientes con infección por VIH-1 sin tratamiento previo. No se empleará, por ahora, en regímenes de cambio de TAR tras un fracaso virológico ni en pacientes con virus resistentes a ITINN.

L. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

Cáncer de pulmón no microcítico

Durvalumab

▼INFINZI® (AstraZeneca) PAM 431

El **durvalumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente a la proteína PD-L1 (expresada en células tumorales e inflamatorias) y bloquea la interacción con sus receptores de membrana PD1 (en la superficie de linfocitos T efectores) y CD80 (en diversos tipos de células inmunitarias), potenciando las respuestas inmunitarias antitumorales, fundamentalmente la citotoxicidad mediada por células T activadas. Se diferencia de otros anticuerpos monoclonales que actúan sobre la vía PD-1/PD-L1, como nivolumab y pembrolizumab (anti-PD-1), en que al bloquear solo PD-L1 se conserva la

interacción de PD-L2 con PD-1, lo cual es una ventaja potencial que puede minimizar la autoinmunidad. Durvalumab continúa la vía mecanística inaugurada por atezolizumab (otro anti-PD-L1 previamente comercializado) en el tratamiento de CPNM. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no reseccable, cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino. A diferencia con atezolizumab y nivolumab, no ha recibido aprobación en CPNM metastásico.

En el ensayo pivotal PACIFIC, durvalumab ha demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión tumoral en 11,6 meses frente a placebo (mediana de 17,2 vs. 5,6 meses), reduciendo el riesgo de progresión en un 49%. Tras más de 2 años de seguimiento, los resultados de supervivencia global (mediana no alcanzada vs. 28,7 meses con placebo) también alcanzaron significación estadística, con una reducción de riesgo de muerte del 32%; la tasa de SG a los 24 meses fue del 66% en el grupo de durvalumab en comparación con el 56% en el grupo de placebo. La eficacia del nuevo fármaco se confirmó con independencia de factores como raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado mutacional del EGFR e histología del tumor, pero parece que es considerablemente menor en pacientes con niveles de PD-L1 < 1% que en aquellos con PD-L1 \geq 1% (mediana de SLP de 10,7 y de 17,8 meses, respectivamente). En cuanto a la seguridad clínica, el perfil toxicológico de durvalumab es importante (toxicidad superior a placebo) pero clínicamente manejable y está en línea con lo esperado a la vista de la seguridad clínica mostrada por otros inhibidores de PD-L1. Entre las reacciones adversas más frecuentes destaca la tos (35%), neumonitis o neumonitis por radiación (34%), fatiga (24%) y disnea (22%); también se describió alta incidencia de pirexia, neumonía,

prurito y alteraciones tiroideas. La tasa de eventos de grado 3-4 relacionados con el fármaco fue del 8%, destacando por su gravedad los casos de neumonía. Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron raras.

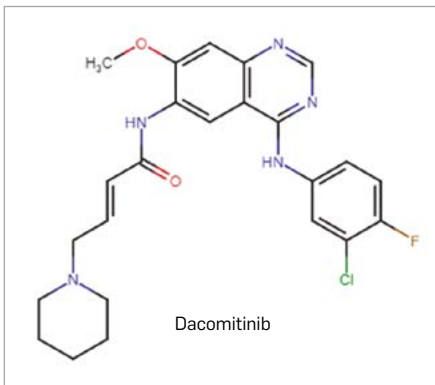
En resumen, los resultados de supervivencia sin progresión permiten considerar a durvalumab como una opción de tratamiento preferente –durante 12 meses o hasta progresión o toxicidad inaceptable– frente al seguimiento clínico activo (sin farmacoterapia) como terapia de consolidación en pacientes que no progresan y no muestran toxicidades acumulativas tras quimiorradiación con intención curativa. No se dispone de evidencia de beneficio en el mantenimiento del tratamiento más allá de los 12 meses. Por tratarse de una necesidad médica no cubierta (la mayoría de pacientes con CPNM no operable recaen relativamente rápido y tienen mal pronóstico, con tasas de supervivencia a los 5 años del ~15%), los resultados aquí comentados se consideran clínicamente relevantes.

Dacomitinib

▼VIZIMPRO® (Pfizer) PAM 436

Dacomitinib es un nuevo antineoplásico (Figura 6) que actúa como inhibidor universal, selectivo, irreversible y competitivo con el ATP, del dominio tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR/HER1, pero también de HER2 y HER4), con actividad contra el EGFR mutado con deleciones en el exón 19 o la sustitución L858R en el exón 21. En base a ello, atenúa los procesos de crecimiento celular neoplásico (incluyendo, entre otros, la proliferación celular incontrolada, la migración celular, la invasión del estroma, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis), por lo que el medicamento ha sido autorizado, en monoterapia, para el tratamiento por vía oral de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.

Figura 6. Estructura química de dacomitinib.



En el ensayo pivotal de fase 3 y multicéntrico (ARCHER 1050; N= 452), el tratamiento con dacomitinib (45 mg/día) ha demostrado su capacidad de prolongar en 5,5 meses la mediana de la supervivencia libre de progresión frente al comparador activo gefitinib (14,7 vs. 9,2 meses; $p < 0,0001$). Sin diferencias destacables en la tasa de respuesta, el nuevo fármaco también aporta mejoras en la mediana de duración de la respuesta (14,8 vs. 8,3 meses) y en el tiempo hasta el fallo del tratamiento (11,1 vs. 9,2 meses), lo cual se traduce en un aumento de la supervivencia global con una prolongación de la mediana de 7,3 meses (34,1 vs. 26,8 meses con gefitinib; $p < 0,05$), si bien estos resultados se consideran exploratorios. Su eficacia se mostró consistente en todos los subgrupos de pacientes con independencia de factores como la edad (salvo > 75 años), el género, el hábito tabáquico, el tipo de mutación de EGFR o el estado funcional; la excepción de los pacientes de raza no asiática, en que no se verificó mejora de SLP, es considerado por la EMA como un hallazgo debido al azar. Además, un estudio de soporte de un solo brazo también apunta a interesantes resultados de eficacia con dacomitinib (mediana de SLP de 18,2 meses y de SG de 42,3 meses) en pacientes con mutación activadora de EGFR.

Por otra parte, el perfil toxicológico de dacomitinib es importante y desfavorable en comparación con gefitinib (aumento de la diarrea y de toxicidades cutáneas), pero clínicamente manejable y en línea con lo esperado por los resultados de seguridad de afatinib,

el otro EGFR-TKI de 2ª generación disponible. Casi todos los pacientes reportan algún evento adverso durante el tratamiento (de grado 3-4 en más de la mitad), destacando por su frecuencia las reacciones adversas del tracto gastrointestinal (diarrea y estomatitis), de la piel (dermatitis, sequedad, rash o prurito), de las uñas (paroniquia) y una reducción del apetito. La tasa de eventos adversos graves relacionados con dacomitinib alcanzó el 7% (sobre todo, diarrea, enfermedad pulmonar intersticial, dermatitis cutánea y reducción del apetito), lo cual se asocia con una tasa de discontinuación permanente por toxicidad del fármaco a tener en cuenta (9,7%); también notable es la proporción de pacientes que requiere reducciones de dosis (52%).

En resumen, el retraso en la progresión del tumor que aporta dacomitinib se considera clínicamente relevante, especialmente por demostrarlo frente a gefitinib, un fármaco comúnmente empleado en la práctica clínica en primera línea de CPNM avanzado o metastásico con mutaciones de EGFR. A pesar de un peor perfil de seguridad, éste se considera manejable, y los aspectos de eficacia pueden convertirlo en una alternativa interesante para el tratamiento de pacientes no pre-tratados. Sin embargo, no implica novedad mecanística alguna ni es una opción curativa, y los más favorables resultados clínicos divulgados para otros inhibidores de tirosina cinasa de EGFR, especialmente osimertinib, sugieren que dacomitinib no sería la opción preferente en la mayoría de pacientes, por lo que no parece aportar una innovación clínica sustancial.

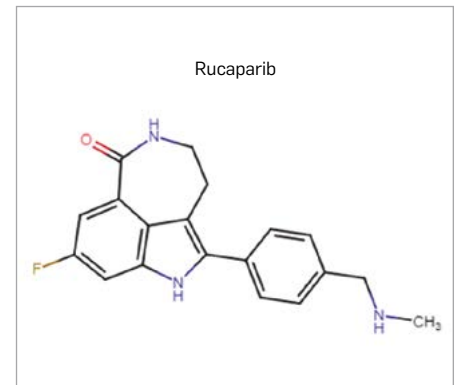
Cáncer de ovario

Rucaparib

▼RUBRACA® (Clovis Oncology) PAM 432

El **rucaparib** (Figura 7) es un nuevo inhibidor selectivo de poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP-1, -2 y -3), enzimas implicadas en los mecanismos de

Figura 7. Estructura química de rucaparib.



reparación del ADN, tanto en células normales como tumorales: mediante su inhibición, la citotoxicidad de rucaparib –que ha demostrado ser independiente de la presencia de mutaciones en los genes BRCA– se debe a un aumento de la formación de complejos PARP-ADN, conducente a un daño del ADN y a la activación de la apoptosis y la muerte celular. Por ello, el medicamento ha sido autorizado en el tratamiento de mantenimiento, en monoterapia, de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino. También está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino.

En un amplio ensayo pivotal de fase 3, administrado como monoterapia de mantenimiento, rucaparib ha conseguido prolongar la supervivencia libre de progresión en 5,4 meses frente a placebo (hasta más de 8 meses en revisión por comité independiente), reduciendo en un 64% el riesgo de progresión de la patología; ese beneficio, que parece inferior en pacientes sin mutación BRCA, aumentaba hasta los 11,2 meses en la cohorte de pacientes con BRCA mutado. No obstante,

la ausencia de datos maduros impide confirmar un beneficio en supervivencia global con el fármaco. Por otra parte, los datos clínicos relativos a su indicación en tratamiento de pacientes pre-tratadas en recaída derivan de 2 ensayos abiertos no controlados de fase 2 y no son confirmatorios. El análisis conjunto de los datos reveló una tasa de respuesta objetiva con el tratamiento de rucaparib del 54,7% (del 44% en revisión por comité independiente), la mayoría (46%) respuestas parciales, y la mediana de la duración de la respuesta fue de 9,7 meses; la eficacia fue mayor en el subgrupo de pacientes sensibles a platino (TRO de 64,6%), el único incluido en la indicación autorizada.

A grandes rasgos, rucaparib muestra una tolerabilidad similar a los otros dos inhibidores de PARP comercializados (olaparib y niraparib), con un perfil toxicológico importante pero clínicamente manejable. La mayoría de reacciones adversas son leves-moderadas y destacan, por su frecuencia, los eventos adversos de naturaleza gastrointestinal y hematológica (náuseas, vómitos, anemia, neutropenia); entre los eventos graves, sobresale la anemia, la neutropenia febril y la fatiga. Con los tres fármacos se han descrito casos de síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda, y se hace necesario considerar este riesgo y conocer, en futuros estudios, más datos sobre los posibles efectos a medio y largo plazo del tratamiento con rucaparib.

En resumen, rucaparib ha demostrado un beneficio relevante frente a placebo en el mantenimiento pos-quimioterapia y parece que viene a representar una alternativa terapéutica más a olaparib y niraparib entre dos intervalos de quimioterapia en pacientes con buen estado funcional (permitirá que las pacientes se beneficien en mayor medida de un nuevo régimen posterior basado en platino); los datos clínicos disponibles no avalan el uso secuencial de los inhibidores de PARP ni permiten establecer entre ellos una superioridad en términos superviven-

cia (sobre todo en pacientes con BRCA no mutado) o diferencias importantes en el balance beneficio/riesgo. En tratamiento de pacientes pre-tratadas en recaída, los datos de rucaparib son limitados y requieren confirmación, pero sugieren que puede dar lugar a tasas de respuesta similares a otras alternativas de quimioterapia disponibles (doxorubicina liposomal pegilada con o sin trabectedina, o topotecán) con un mejor perfil de seguridad y de adherencia terapéutica. En definitiva, sin incorporar ninguna novedad mecanística respecto a otros inhibidores de PARP usados frente al cáncer de ovario, tampoco parece que vaya a aportar una innovación clínica notable en su tratamiento.

Artritis reumatoide

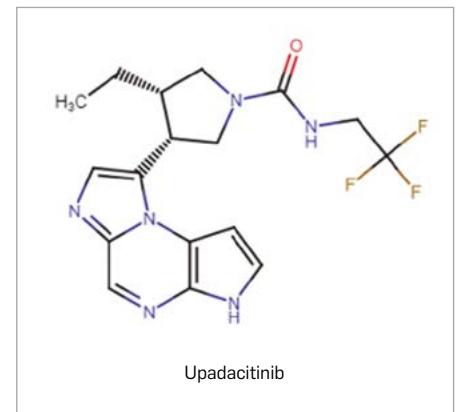
Upadacitinib

▼RINVOQ® (Abbvie) PAM 440

Upadacitinib es un nuevo inmunosupresor activo por vía oral que actúa mediante la inhibición selectiva y reversible de las cinasas Janus o JAK, preferentemente sobre las JAK-1 o JAK-1/3, de manera que modula la respuesta inflamatoria e inmunitaria mediada por citocinas o factores de crecimiento. Estrechamente relacionado (**Figura 8**) con otros dos inhibidores orales de JAK previamente comercializados en España (tofacitinib y baricitinib), en base a dicho efecto farmacológico el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), pudiendo ser empleado en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Su eficacia ha sido adecuadamente contrastada en 5 ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados y doble-ciego, que han aleatorizado casi 4.400 pacientes, y en los que ha demostrado una superioridad estadísticamente significativa frente a placebo en

Figura 8. Estructura química de upadacitinib.



pacientes con fracaso a FAME convencionales o biológicos, y también mayor que metotrexato (en pacientes *naïve* o con respuesta inadecuada a dicho FAME) y adalimumab (en pacientes con fracaso previo a metotrexato u otros FAME biológicos). Tanto en segunda como en tercera línea de tratamiento, y tanto en monoterapia como en combinación con FAME convencionales, la dosis de 15 mg/día por vía oral de upadacitinib permitió alcanzar tasas de remisión clínica (DAS28-PCR < 2,8 puntos) a las 12-14 semanas entre 28% y 36% (ascendiendo a 48% a los 4 meses), hasta 20 puntos porcentuales superiores a los controles (6-10% con placebo, 8-14% con metotrexato, 18% con adalimumab). La respuesta clínica fue consistente en términos de baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR < 3,2 puntos), alcanzada por una proporción de pacientes significativamente mayor con upadacitinib (43-53% vs. 14-17% con placebo, 19-28% con metotrexato y 29% con adalimumab). Esa eficacia, de inicio rápido y verificada en todos los subgrupos de pacientes evaluados, se completó con los resultados positivos en otras variables como la progresión radiológica de la AR, la función física de los pacientes o la calidad de vida, que mejoraron significativamente frente a placebo y metotrexato. Las fases de extensión de los estudios, ahora en marcha, permitirán confirmar o descartar un beneficio clínico a largo plazo.

Por otro lado, el perfil toxicológico del fármaco, consistente en su uso en monoterapia y en combinación con

FAME convencionales, es complejo, pero concuerda con los riesgos ya conocidos de los fármacos inhibidores de las JAKs. Entre los eventos adversos asociados al tratamiento destacan por su frecuencia las infecciones (más frecuentes en pacientes de > 75 años) –especialmente del tracto respiratorio superior y herpes zóster–, neutropenia, alteraciones lipídicas, hepatotoxicidad, síntomas gastrointestinales e incremento de enzimas musculares. La tasa de mortalidad no difiere sustancialmente de la de los comparadores activos empleados, ni tampoco si se compara indirectamente con la de baricitinib o tofacitinib. Así pues, el seguimiento que requieren los pacientes tratados con upadacitinib es similar a las medidas de monitorización comunes en el abordaje de la AR.

Aun considerando que es necesario conocer su perfil de seguridad a largo plazo, que no se dispone de comparaciones directas frente a otros tratamientos de los que podría ser una alternativa (con excepción de adalimumab) y que la evidencia derivada de comparaciones indirectas es escasa y no concluyente, upadacitinib se posiciona como una alternativa válida más dentro de los FAME sintéticos dirigidos, similar a otros inhibidores de JAK autorizados (tofacitinib o baricitinib), entre los cuales todavía no se puede establecer diferencias sustanciales. Así pues, sin innovación en el plano mecanístico, los usos autorizados constituyen una 2ª o 3ª línea de tratamiento, en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a FAME convencionales o a anti-TNF, y no van a suponer ninguna modificación sustancial de la terapéutica estándar de la artritis reumatoide.

Psoriasis en placas

Risankizumab

▼SKYRIZI® (Abbvie) PAM 433

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad p19 de

la proteína interleucina 23 (IL-23) e inhibe su interacción con su receptor específico en la superficie celular (IL-23R), bloqueando las acciones biológicas mediadas por esta citocina proinflamatoria: inhibe la diferenciación de linfocitos Th17 y la secreción de la IL-17 y otras citocinas efectoras (como IL-22), las cuales desencadenarían la respuesta inmunitaria implicada en la patogénesis de la psoriasis. Comparte, así, mecanismo con guselkumab y tildrakizumab, diferenciándose de ustekinumab por su ausencia de selectividad y de unión a la IL-12. En base a ello, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento por vía subcutánea de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Risankizumab ha demostrado una robusta y elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada-grave en 4 amplios ensayos pivotaes de fase 3 con diseño aleatorizado, doble ciego y controlados, bien por placebo o bien por comparadores activos (adalimumab y ustekinumab). En global, tras 4 meses de tratamiento, la proporción de pacientes tratados con risankizumab que lograron aclaramiento de la piel con respuesta de PASI 90 fue del 72-75%, significativamente superior ($p < 0,001$) a los comparadores: aumentos de 25 puntos porcentuales frente a adalimumab, de 27-33 puntos frente a ustekinumab y de 70-73 frente a placebo. Resultados comparables se obtuvieron para la proporción de pacientes con puntuación sPGA 0 o 1: 84-88% con risankizumab, 60% con adalimumab, 62-63% con ustekinumab y 5-8% con placebo. Se hallaron también mejoras notables en la calidad de vida y en las manifestaciones en áreas difíciles de tratar (uñas o cuero cabelludo). Estos beneficios se mantienen con magnitud similar al año de tratamiento, con independencia de factores como edad, sexo, gravedad basal de la psoriasis o tratamiento previos (risankizumab también mostró eficacia destacable en pacientes con respuesta inadecuada a adalimumab).

El perfil de seguridad, bien definido y relativamente benigno, es similar al de otros biológicos usados para tratar la psoriasis, con una la tasa de eventos adversos relacionados con el fármaco baja (12%), comparable al placebo y, en general, más favorable que ustekinumab (15%) y adalimumab (20%); solo un 1,6% de pacientes tratados con risankizumab abandonó el tratamiento por motivos de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (incluidas infecciones víricas), artralgia y cefalea, en su mayoría leves y auto-limitadas; entre las graves, destacan las infecciones (sepsis, celulitis o neumonía), los eventos adversos cardiovasculares o la hepatotoxicidad. Con un bajo potencial de inmunogenicidad, se debe aún caracterizar el riesgo de desarrollo de neoplasias malignas asociado al uso a largo plazo de risankizumab.

No se dispone de comparaciones directas de risankizumab con los otros inhibidores de IL-23, y no se puede establecer su superioridad. Así, a pesar de que ha demostrado una eficacia robusta, duradera –al menos 1 año– y clínicamente relevante, con blanqueamiento notable de la piel (destacan los altos porcentajes de pacientes que alcanzan PASI 100 y sPGA 0) y mejora de otras manifestaciones psoriásicas, incluyendo la afectación de la calidad de vida, no supone ninguna innovación mecanística ni implica ventajas adicionales en términos de adherencia, por lo que se incorpora como una opción más al grupo de los anti-IL-23 (donde ya están guselkumab y tildrakizumab) y no parece que vaya a aportar ninguna mejora en el tratamiento de la psoriasis frente a las opciones ya existentes. Se posicionará, pues, como una alternativa terapéutica a otros biológicos de alta eficacia, en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales, o PUVA y que sean candidatos a tratamiento sistémico.

N. SISTEMA NERVIOSO

Migraña

Fremanezumab

▼AJOVY® (Teva) PAM 436

Fremanezumab es un nuevo anticuerpo monoclonal con actividad antimigrañosa por su capacidad de inhibir las acciones del neuropéptido CGRP (*péptido relacionado con el gen de la calcitonina*). Comparte mecanismo de acción con el previamente comercializado galcanezumab: se une con alta especificidad y afinidad al péptido CGRP (en sus dos isoformas, α y β) y evita los efectos biológicos – fundamentalmente, vasodilatación y modulación de señales nociceptivas– mediados por su unión al receptor en áreas cerebrales relevantes en la patogénesis de la migraña, como el ganglio del trigémino. Pese a que se desconoce el mecanismo exacto por el que previene las crisis migrañosas, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Dicha autorización se basó en los datos derivados de dos amplios ensayos pivotales de fase 3, doblemente ciegos y controlados por placebo de 12 semanas de duración; uno de ellos en pacientes con migraña crónica (N= 1.130) y el otro en pacientes con migraña episódica (N= 875) con medias de 21 y 9 días con migraña al mes, respectivamente. En los primeros, las dos pautas evaluadas de fremanezumab –mensual y trimestral– demostraron la capacidad de reducir significativamente el número de días mensuales con cefalea al menos moderada (unos 2 días adicionales respecto a placebo), con tasas de respuesta del 50% del doble que placebo (38–41% vs. 18%). En pacientes con migraña episódica, la reducción del número de días mensuales con migraña fue de 1,5 días adicionales, siendo las tasas de respuesta también mayores que con placebo (44–48%

vs. 28%). La superioridad del fármaco se verificó desde el primer mes, y se mantuvo constante durante el periodo de tratamiento y consistente en todos los subgrupos evaluados, aunque el beneficio parece limitado: es necesario tratar al menos a 4–5 pacientes con migraña crónica o 5–6 con migraña episódica para conseguir una profilaxis eficaz en uno de ellos. Un ensayo de fase 3 a largo plazo no controlado permitió confirmar que la eficacia de fremanezumab perdura al menos por periodos superiores a 1 año, con tasa de respuesta del 50% en > 60% de los pacientes.

En relación a la seguridad, fremanezumab parece un fármaco bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos sin grandes diferencias frente a placebo y un perfil toxicológico similar al descrito para galcanezumab. A grandes rasgos, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (47–51% vs. 37–42% con placebo) fueron leves–moderadas y transitorias, asociándose a bajas tasas de abandono (< 3%). Destacan por su frecuencia las reacciones en el lugar de inyección (43–45% vs. 38% con placebo) y, entre ellas, principalmente dolor (26–30% vs. 26–28%), induración (20–25% vs. 15–18%) y eritema (18–20% vs. 14–16%). La limitación de la evidencia a largo plazo plantea aún incertidumbres sobre los riesgos potenciales derivados de la inhibición crónica de la acción vasodilatadora del CRPG, en especial los efectos cardiovasculares.

No se dispone de comparaciones directas de fremanezumab frente al resto de alternativas terapéuticas, pero las comparaciones indirectas podrían sugerir una similar eficacia a la del resto de opciones tanto en migraña episódica como crónica (incluyendo erenumab y galcanezumab), y no se puede aún concluir sobre su posible superioridad. En resumen, sin aportar novedad en términos mecanísticos, fremanezumab ha demostrado una eficacia significativa y temprana frente a placebo en la disminución de la frecuencia de crisis de migraña y sobre la calidad de vida de los pacientes, tanto

naïve como pre-tratados sin éxito con una opción terapéutica. Si bien la magnitud del beneficio clínico es modesta, fremanezumab se incorpora al grupo de antagonistas del CGRP como una alternativa a los ya disponibles erenumab y galcanezumab en pacientes refractarios o intolerantes a otras opciones de profilaxis antimigrañosa. Su uso en primera línea se ve aún limitado por la falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Amiloidosis familiar por transtiretina

Inotersén

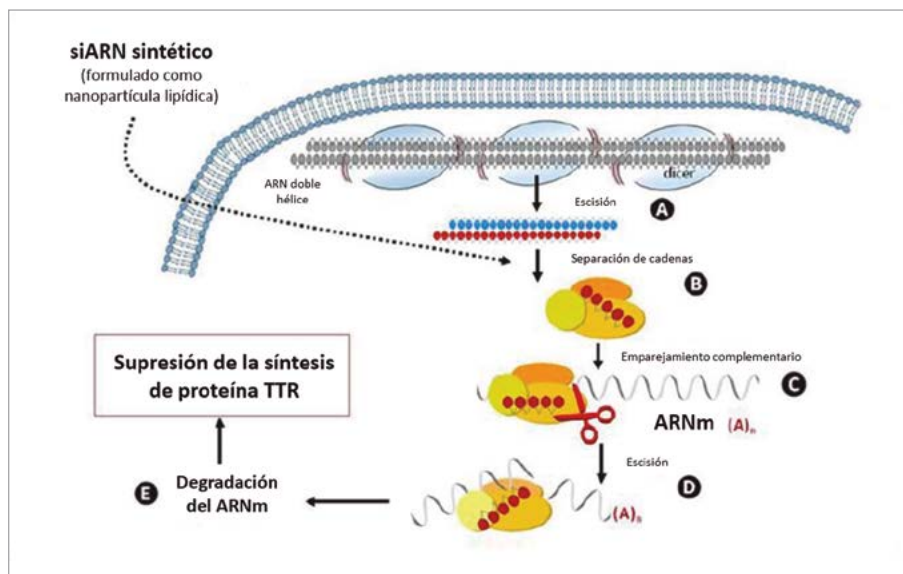
▼TEGSEDI® (Akcea Therapeutics) PAM 434

Patisirán

▼ONPATTRO® (Alnylam Netherlands) PAM 434

Inotersén es un oligonucleótido antisentido diseñado para su unión selectiva a la región no traducida en 3' del ARNm de la transtiretina (TTR) humana, tanto de tipo mutante como normal o salvaje, y provoca su degradación a través de la escisión mediada por la RNAsa H1. Por su parte, **patisirán** es el primer ARN de interferencia autorizado en Europa (**Figura 9**): un ARN bicatenario pequeño formulado en nanopartículas lipídicas que se une específicamente a una secuencia conservada en la región 3'-UTR del ARNm de la TTR, también tanto en su forma mutante como salvaje, y a través de la interferencia de ARN y con mediación de la endonucleasa argonauta-2, produce la degradación catalítica de dicho ARNm. En consecuencia, ambos fármacos inhiben la síntesis hepática y la secreción a sangre de la proteína TTR, reduciendo de forma sustancial sus niveles séricos circulantes, lo que se traduce en una mayor estabilización o aclaramiento de los depósitos de TTR amiloidótica y de las manifestaciones de la polineuropatía. Designados por la EMA como **medicamentos huérfanos**, ambos han sido autorizados para

Figura 9. Mecanismo de acción de patisirán, basado en la interferencia con el ARN.



el tratamiento de la polineuropatía en estadios 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar (o hereditaria) por transtiretina (ATTRh). Inotersén se administra por vía subcutánea una vez por semana y patisirán por vía intravenosa una vez cada 3 semanas.

La eficacia y seguridad clínicas de inotersén han sido contrastadas en un ensayo aleatorizado de fase 2/3 (N=173), doble ciego y controlado por placebo. El tratamiento durante 15 meses demostró una eficacia en la estabilización de los síntomas neurológicos periféricos significativamente superior a placebo (diferencia de 15 puntos en la escala mNIS+7) y en la calidad de vida de los pacientes (diferencia de 9 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN). De forma similar, la superioridad de patisirán frente a placebo para frenar la lesión nerviosa progresiva fue demostrada en un ensayo pivotal de fase 3 (N= 225), también doble ciego y

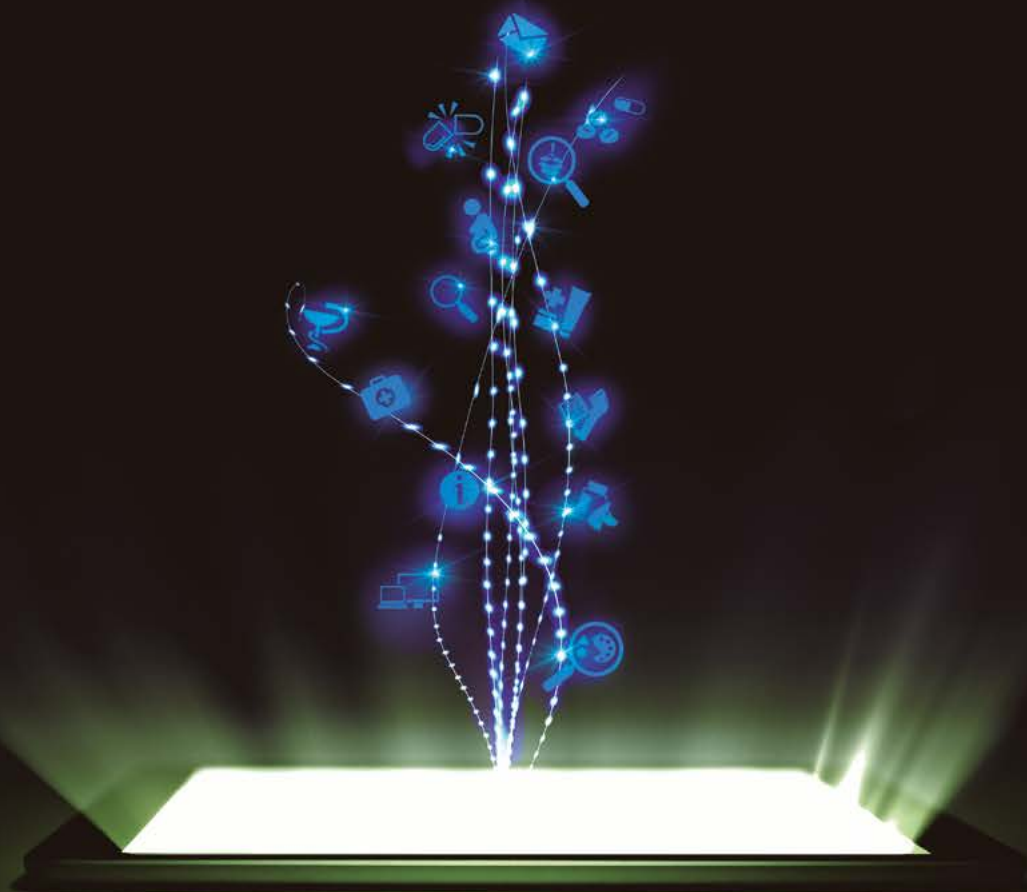
aleatorizado. Tras 18 meses, el fármaco redujo una media de 6 puntos la puntuación de mNIS+7 (diferencia de 34 puntos respecto a placebo), indicando una ligera mejoría de los pacientes, significativa desde el 9º mes de tratamiento; también indujo una modesta mejora de su calidad de vida (diferencia de 21 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN a favor de patisirán). Adicionalmente, las variables secundarias respaldaron el beneficio aportado por los dos fármacos sobre la fuerza motora, el estado nutricional o la velocidad de la marcha; una eficacia que se mostraba consistente entre subgrupos de pacientes e independiente de factores como el tipo de mutación, gravedad del paciente, tratamiento previo o presencia de cardiopatía.

El perfil toxicológico a corto-medio plazo de ambos fármacos, más benigno para patisirán, es clínicamente manejable, siendo la mayoría de eventos

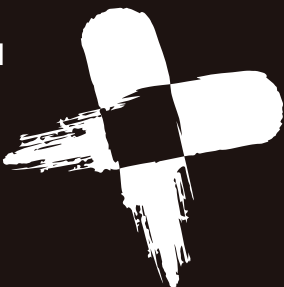
adversos leves-moderados y autolimitados. Las reacciones adversas más frecuentes con inotersén son reacciones en el lugar de inyección (51%) –sobre todo, eritema, dolor y prurito–, náuseas (31%), anemia (28%) o cefalea (23%), si bien sobresale, por su gravedad, el riesgo de trombocitopenia (13%, grave en el 7%) y de glomerulonefritis (3%), así como una inmunogenicidad no desdeñable. Los eventos adversos más comunes con el mejor tolerado patisirán son: edema periférico (30%) y reacciones relacionadas con la perfusión (19%), como dolor de espalda, rubefacción, dolor abdominal o náuseas. Los estudios de extensión ahora en marcha aportarán más datos a largo plazo.

En definitiva, son dos nuevos tratamientos etiológicos que inauguran una vía terapéutica en el tratamiento de la ATTRh y aportan un beneficio clínicamente relevante en el manejo de la polineuropatía: aunque se exceptúan los pacientes más graves (estadio 3), amplían las posibilidades terapéuticas de tafamidis (pacientes en estadio 1 exclusivamente) y serán opciones de tratamiento útiles, especialmente si se considera que hasta dos tercios de los pacientes no son susceptibles de trasplante hepático. No se dispone aún de comparaciones directas o indirectas entre las distintas opciones de tratamiento ni se puede concluir acerca de la superioridad de una sobre otra, pero los resultados divulgados podrían sugerir que inotersén y patisirán son más eficaces que tafamidis. Patisirán parece aportar un mayor beneficio clínico y una mayor innovación terapéutica.

—Durante el año 2020 se han comercializado 11 nuevos principios activos en España, 20 menos que el año anterior—



BOT PLUS



LA MEJOR BASE DE DATOS
DE INFORMACIÓN SANITARIA,
COMO SIEMPRE, COMO NUNCA