

PANAM

Panorama Actual del Medicamento
Publicación del Consejo General de Colegios Farmacéuticos

470 Vol. 48 / Enero-febrero 2024

Nuevos medicamentos en 2023

Inclisirán (▼Leqvio®)
en hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta

Luspatercept (▼Reblozyl®)
en anemia asociada a síndromes mielodisplásicos o a beta talasemia

Roxadustat (▼Evrenzo®)
en anemia asociada a enfermedad renal crónica

Tendencias en el registro de nuevas terapias avanzadas	34
Farmacovigilancia: medidas para minimizar riesgos con pseudefedrina	110
La estabilidad de la fórmula magistral (IV)	124
Farmacoeconomía: coste del envejecimiento según perspectivas de crecimiento económico	135
Vacunas: la farmacia comunitaria y la vacunación del paciente crónico	127

Nuevos medicamentos en 2023

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Como viene siendo habitual, inauguramos el primer número anual de *Panorama Actual del Medicamento* con un resumen de todos los medicamentos con nuevos principios activos comercializados por primera vez en España en el último año. Continuando la tendencia que marcaron los años 2021 y 2022, tras dejar atrás lo peor de la pandemia por COVID-19, el recién terminado 2023 ha sido un periodo muy prolífico en cuanto a la incorporación al arsenal terapéutico de innovaciones farmacológicas, habiéndose comercializado un total de 43 nuevos principios activos, muy por encima de la media de los últimos años: se han puesto en el mercado 11 nuevos fármacos más que el año inmediatamente anterior, y hasta 32 más si se compara con el difícil 2020. Más de dos tercios de los nuevos fármacos se enmarcan los grupos terapéuticos ATC L (19, terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores), J (6, antiinfecciosos para uso sistémico) y N (5, sistema nervioso); o sea, en línea con lo acontecido en el último lustro, la mayor parte de los nuevos principios activos se dirigen al tratamiento de patologías oncológicas o de naturaleza autoinmune, si bien desde 2021, cuando se inició de la autorización de medicamentos frente a la COVID-19, también ha crecido en abundancia la disponibilidad de fármacos en el grupo de los antiinfecciosos. En el último año, además, hay que subrayar la notable cantidad de nuevo principios activos (16) en medicamentos designados como huérfanos, por la relevancia terapéutica que estos comportan.

A nivel de volumen de medicamentos, hay que destacar que por quinto año consecutivo se reduce el número de presentaciones disponibles, pues en 2023 se han comer-

Fernández Moriano C. Nuevos Medicamentos en 2023. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(470): 6-32

cializado 827 nuevas presentaciones –tanto de nuevos principios activos como de los ya existentes– frente a las 1003 que se han dado de baja. A finales del año, el mercado de medicamentos en España contaba con aproximadamente 18 700 formatos o presentaciones comerciales de medicamentos. En la última década se han incorporado 9020 presentaciones, lo que supone algo más del 48% del total disponibles, y han desaparecido 11 123, con un balance negativo de 1256 formatos solo en los últimos 3 años, lo cual refleja la tendencia a la renovación del mercado de medicamentos.

En cuanto al grado de innovación, destaca la comercialización y uso en España de la primera terapia que se está administrando de forma masiva a niños pequeños para la prevención de la enfermedad grave por virus respiratorio sincitial (nirsevimab), de la que ya se van conociendo resultados clínicos muy favorables, con tasas de protección superiores al 70% frente a la necesidad de atención médica por esta infección. Adicionalmente, sobresale la comercialización de imlifidasa, la primera alternativa terapéutica para favorecer el trasplante renal –y su éxito– en pacientes altamente sensibilizados; de vosoritida, el único tratamiento disponible hasta la fecha frente a la etiología de la acondroplasia (primera causa de enanismo); la incorporación de una vacuna de virus vivos atenuados frente al dengue o de dos prometedoras opciones (inebilizumab y satralizumab) en los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica. Las principales características fármaco-clínicas de todos los nuevos principios activos comercializados por primera vez durante 2023 se resumen en el presente artículo.

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

Año	Altas	Bajas	Diferencia
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
2021	1136	1468	-332
2022	1144	1892	-748
2023	827	1003	-176
Mediana	877	939	-63

Durante el año 2023, se registraron en España 827 nuevas presentaciones comerciales o formatos de medicamentos, tal y como se recoge en la **Tabla 1**, incluyendo el 89% de ellas principios activos previamente comercializados. El dato se alinea con la tendencia mostrada en los periodos analizados, en los últimos 46 años (**Figura 1a**) y en los últimos 10 años (**Figura 1b**), aunque con un pequeño descenso respecto a los dos años inmediatamente precedentes. Cabe destacar, por ejemplo, que un total de 408 presentaciones corresponden a medicamentos genéricos, lo cual representa prácticamente la mitad del total de nuevas presentaciones. Sin embargo, en el último año también se dieron de baja o anularon un total de 1003 presentaciones, lo que arroja un balance negativo en el número de medicamentos autorizados, en línea con lo observado en el último lustro.

A fecha de 31 de diciembre de 2023, se encontraban en situación de comercialización un total de 18 722 presentaciones comerciales de medicamentos. Por otro lado, durante los últimos 10 años se han incorporado al mercado 9020 presentaciones, lo que supone el 48,2% del total disponible actualmente;

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

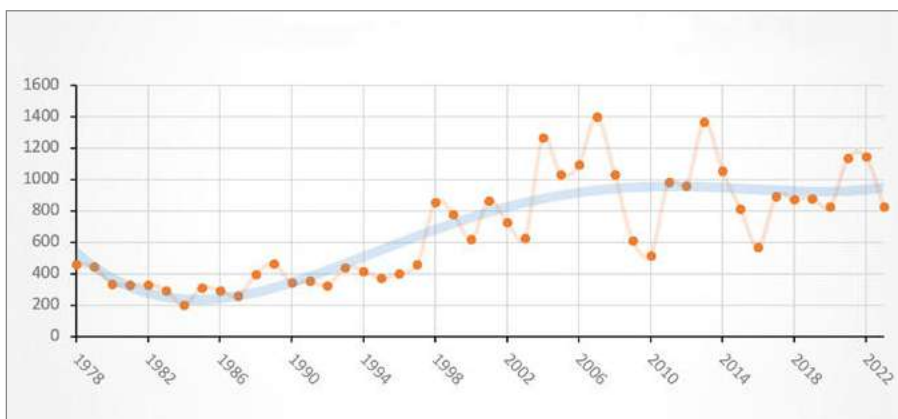


Figura 1b. Evolución de los nuevos medicamentos (presentaciones) comercializados en los 10 últimos años.

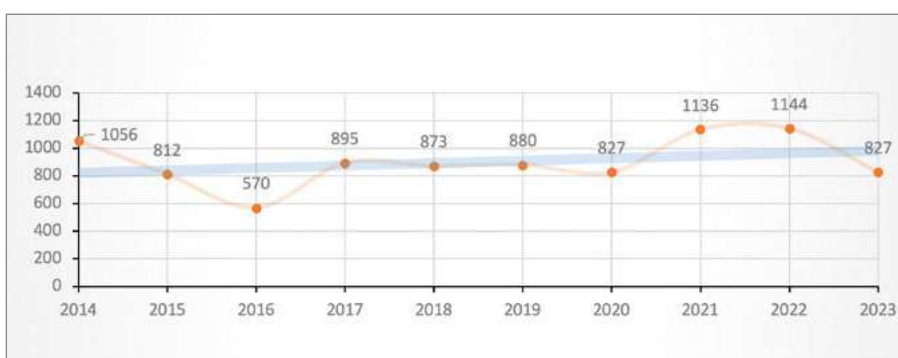
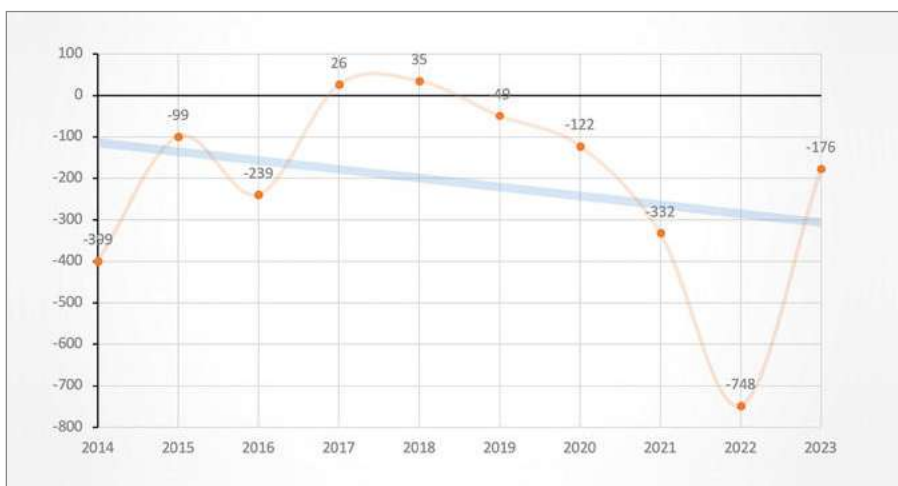


Figura 1c. Evolución de la diferencia entre altas y bajas de medicamentos (presentaciones) en los 10 últimos años.



no obstante, también desaparecieron 11 123 presentaciones, lo cual se traduce en un descenso neto de 2103 presentaciones en ese periodo. La tendencia a la renovación en el mercado farmacéutico viene determinada por el mantenimiento del mayor número de bajas respecto a las nuevas incorporaciones (diferencia de 176 en 2023),

si bien esa reducción es menor que en los dos años anteriores (en que hubo una diferencia de -1080 presentaciones) (**Figuras 1b** y **1c**).

En lo relativo a la composición cuantitativa de los nuevos medicamentos comercializados en 2023, el 82% de ellos fueron monocomponente, un

Tabla 2. Evolución de la composición cuantitativa de los nuevos medicamentos en los últimos 10 años. Porcentaje de medicamentos con 1, 2 o más principios activos.

Año	1 PA	2 PA	>2 PA
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%
2021	84%	13%	3%
2022	83%	14%	3%
2023	82%	14%	4%
Mediana	80%	16%	3%

* PA: principio/s activo/s.

14% 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 2023 en nuestro país, han sido un total de **43** –de los cuales hasta 16 han sido incluidos en medicamentos designados como como huérfanos (un 37%)– (**Tabla 3**), una cifra incluso superior a la constatada durante los prolíficos años 2021 y 2022, y que supera con creces la tendencia de la última década (2014-2023), en que la mediana es de 31 nuevos principios activos/año, mientras que el promedio de nuevos principios activos/año se sitúa en 29,4. Teniendo en cuenta que se han comercializado un total de 827 presentaciones de medicamentos en 2023, se obtiene un ratio de 19,2 presentaciones nuevas de medicamentos por cada nuevo principio activo comercializado¹, apreciándose una reducción sustancial respecto a la mediana de la última década (28,3 pre-

Figura 2a. Composición cuantitativa. Nuevos medicamentos en 2023.

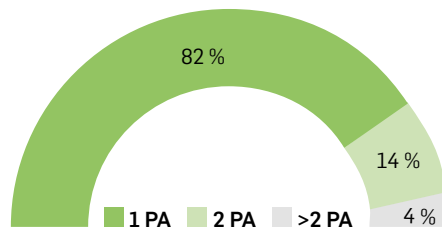
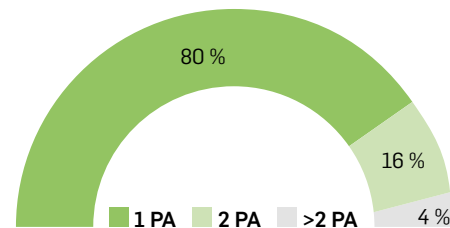


Figura 2b. Composición cuantitativa. Mediana últimos 10 años (2014-2023).



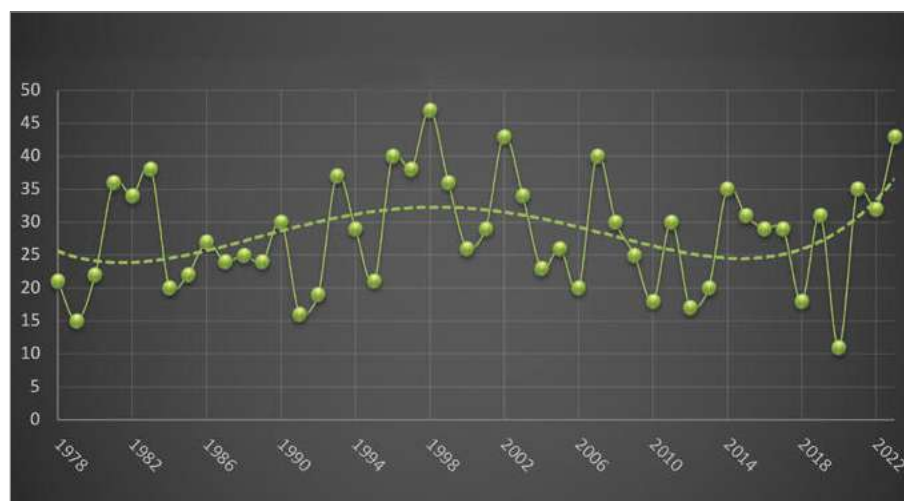
* PA: principio/s activo/s.

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

Año	Principios activos (PA) nuevos	Medicamentos Presentaciones	Ratio presentaciones / PA	Huérfanos	% H/PA
2014	35	1.056	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%
2021	35	1.136	32,5	12	34%
2022	32	1.144	35,8	7	22%
2023	43	827	19,2	16	22%
Mediana	31	888	28,3	6,0	20%

* PA: principio/s activo/s.

Figura 3a. Evolución de la incorporación de nuevos principios activos desde 1978.



1 Se consideran todas las presentaciones comerciales de cualquier principio activo, tanto nuevos como previamente comercializados.

—Durante el año 2023 se han comercializado en España 43 nuevos principios activos, 11 más que en 2022—

sentaciones comercializadas por cada nuevo principio activo). En este sentido, cabe destacar que el 91% de los nuevos medicamentos comercializados durante 2023 incluyeron principios activos autorizados y comercializados en años previos; de ellos, un 2% son presentaciones novedosas de medicamentos ya comercializados con anterioridad, entendiendo 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 46 años (1978-2023) (**Figura 3a**) y de la relación nuevas presentaciones/nuevos principios activos (**Figura 3b**) son moderadamente fluctuantes². En los últimos 10 años se ha apreciado una relativa estabilización en la incorporación de nuevos principios activos en el mercado español (**Figura 3c**), que fue solo interrumpida en el año 2020 por la emergencia sanitaria mundial ocasionada por la COVID-19, cuando se produjo la menor comercialización de principios activos nuevos desde que se tienen registros en PAM, pero que se recuperó notablemente en 2021 y alcanzó su cénit el pasado año.

Desde el año 2002, se han comercializado en España 128 nuevos principios activos como **medicamentos huérfanos**³, lo que supone un 20,6% de los nuevos principios activos incorporados en ese periodo (un total de 620). La tendencia fue ligeramente ascendente hasta 2019 gracias a los 32 nuevos medicamentos huérfanos incorporados

en los 5 años previos (2015-2019), pero también se vio interrumpida en 2020 por los solo 2 nuevos principios activos incluidos en medicamentos que habían sido designados como huérfanos; tras recuperarse igualmente con fuerza en 2021 (con 12 nuevos huérfanos), la comercialización de este tipo de me-

Figura 3b. Evolución de la relación nuevas presentaciones/nuevos principios activos desde 1978.

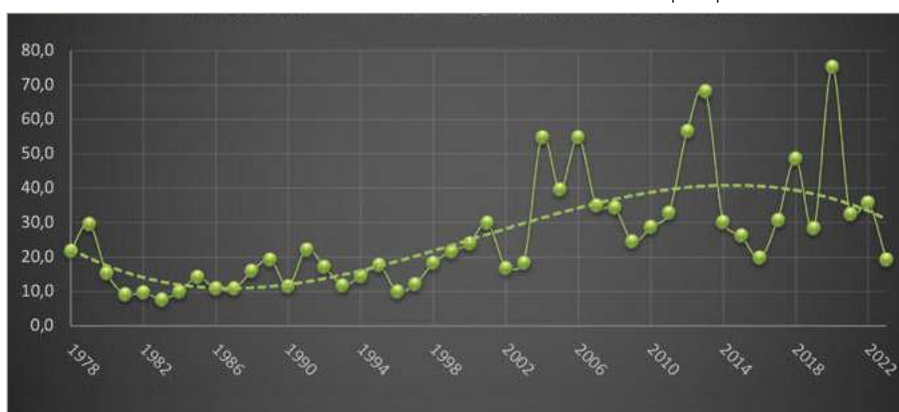
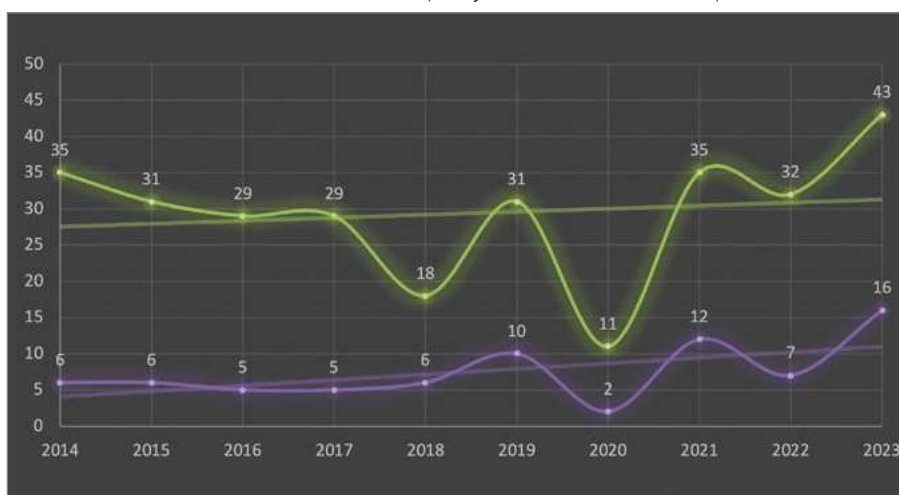


Figura 3c. Evolución de la incorporación de nuevos principios activos (total y en medicamentos huérfanos) en los 10 últimos años.



dicamentos ha alcanzado su máximo anual en este 2023, con 16 nuevos medicamentos así designados. 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

² Tendencia polinómica de orden 4.

³ Algunos de ellos han perdido ya la condición de medicamento huérfano, al haber transcurrido más de 10 años desde su autorización.

Tabla 4. Evolución del número de nuevos principios activos incorporados en 2023, por grupos terapéuticos.

Grupo Terapéutico	Año 2023	Media anual 2014-2023	Mediana anual 1977-2023
A. Tracto digestivo y metabolismo	1	2,0	2,0
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	3	2,1	1,0
C. Aparato cardiovascular	1	1,2	3,0
D. Dermatológicos	1	0,8	1,0
G. Aparato genitourinario	0	0,4	1,0
H. Hormonas no sexuales	2	0,4	0,0
J. Terapia antiinfecciosa para uso sistémico	6	4,1	4,0
L. Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	19	12,1	4,0
M. Aparato locomotor	2	0,7	1,0
N. Sistema nervioso	5	2,8	4,0
P. Antiparasitarios	0	0,0	0,0
R. Aparato respiratorio	1	1,1	1,0
S. Órganos de los sentidos	1	0,4	1,0
V. Varios	1	1,3	1,0
TOTAL	43	27,1	27,0

queda reflejado en el paralelismo entre ambas líneas de tendencia (**Figura 3c**).

Por otro lado, resulta reseñable que en el año 2023 se comercializaron en España 6 nuevos medicamentos biosimilares: uno del principio activo bevacizumab, uno de la teriparatida, uno de danaparoide sódico, uno de ranibizumab y dos biosimilares de eculizumab. Se espera un crecimiento sustancial en la disponibilidad de biosimilares en un futuro cercano, ante la próxima expiración de las patentes de un número importante de medicamentos biológicos.

Por último, si se considera la **clasificación terapéutica ATC de los nuevos principios activos** comercializados en 2023, se han incorporado principios activos a 12 de los 14 grupos terapéuticos existentes (**Tabla 4**). 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 19. También cabe destacar, en un año en que la

pandemia por COVID-19 se dejó definitivamente atrás, la comercialización de 6 nuevos medicamentos enmarcados en el grupo J (antiinfecciosos para uso sistémico) y de otros 5 en el grupo N (sistema nervioso).

A modo de resumen, desde el año 1977, en que apareció por vez primera *Panorama Actual del Medicamento*, se han incorporado un total de 1312 nuevos principios activos al mercado farmacéutico español, con independencia de su clasificación terapéutica.

En la siguiente tabla (**Tabla 5**) se muestran los nombres de los nuevos principios activos comercializados por primera vez en España durante el año 2023, junto a los nombres de los medicamentos en que se incluyen, su grupo terapéutico ATC e indicación principal. Seguidamente, se resumen las principales características fármaco-clínicas de cada uno de ellos, clasificados por grupos ATC, en base a la información disponible en el momento de su primera comercialización. Para algunos de los medicamentos consignados en la tabla no se incluyen

todavía sus resúmenes por no haber sido publicadas hasta la fecha sus respectivos artículos monográficos; estos aparecerán bien en el presente o bien en los próximos números de *Panorama Actual del Medicamento*.

TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

ALFA MANOSIDOSIS

VELMANASA ALFA

▼LAMZEDE® (*Chiesi*) – PAM 463

Velmanasa alfa es una proteína recombinante con la misma secuencia de aminoácidos que la alfa-manosidasa humana, que complementará a la enzima endógena potenciando su actividad de degradación de oligosacáridos ricos en manosa en los lisosomas celulares. Dado el déficit congénito que los pacientes con alfa-manosidosis tienen de dicha enzima, su administración intravenosa permitirá reducir la cantidad

Tabla 5. Medicamentos con nuevos principios activos comercializados por primera vez en España durante el año 2023.

Principio activo	Medicamento®	Laboratorio	Grupo Terapéutico	Huérfano	Indicación principal	Grado de Innovación	Nº PAM
VELMANASA ALFA	LAMZEDE	Chiesi Pharm.	A16AB15		Manifestaciones no neurológicas de la alfa manosidosis	***	463
BEROTRALSTAT	ORDALEYO	Biocryst Ireland Ltd.	B06AC06		Prevención de crisis de angioedema hereditario		
LUSPATERCEPT	REBLOZYL	Bristol Myers Squibb	B03XA06	*	Anemia asociada a síndromes mielodisplásicos o a β-talasemia	**	470
ROXADUSTAT	EVRENZO	Astellas Pharma	B03XA05		Anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica	*	470
INCLISIRÁN	LEQVIO	Novartis	C10AX16		Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta	***	470
ABROCITINIB	CIBINQO	Pfizer	D11AH08		Dermatitis atópica	*	463
RELUGOLIX / ESTRADIOL / NORESTISTERONA	RYEQO	Gedeon Richter	H01CC54		Miomas uterinos	**	463
SOMATROGÓN	NGENLA	Pfizer	H01AC08	*	Trastornos del crecimiento por déficit de hormona del crecimiento	**	464
DELAFLOXACINO	QUOFENIX	Menarini	J01MA23		Infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos; neumonía adquirida en la comunidad	*	464
FOSTEMSAVIR	RUKOBIA	Viiv Healthcare	J05AX29		Infección por VIH-1 multirresistente	**	468
NIRSEVIMAB	BEYFORTUS	AstraZeneca	J06BD08		Prevención de la enfermedad producida por el virus respiratorio sincitial	***	467
PROTEÍNAS DEL VRS	ABRYSVO	Pfizer	J07BX05		Protección pasiva e inmunización activa frente a enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS		
SOTROVIMAB	XEVUDY	GlaxoSmithKline	J06BD05	*	Tratamiento de la COVID-19	*	469
VIRUS DENGUE VIVOS ATENUADOS	QDENG A	Takeda	J07BX04		Prevención del dengue en personas de > 4 años	***	467
ANIFROLUMAB	SAPHNELO	AstraZeneca	L04AA51		Lupus eritematoso sistémico	**	466
AVACOPÁN	TAVNEOS	Vifor Pharma	L04AA59	*	Granulomatosis con poliangeítis		
CAPMATINIB	TABRECTA	Novartis	L01EX17		Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación METex14	**	464
DOSTARLIMAB	JEMPERLI	GSK	L01FF07		Cáncer de endometrio	**	465
EFGARTIGIMOD ALFA	VYVGART	Argenx BV	L04AA58	*	Miastenia gravis generalizada		
ENTRECTINIB	ROZLYTREK	Roche	L01EX14		Tumores sólidos con fusión de NTRK y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) ROS1+		
FEDRATINIB	INREBIC	Celgene	L01EJ02	*	Esplenomegalia en pacientes con mielofibrosis primaria	**	465
GILTERITINIB	XOSPATA	Astellas Pharma	L01EX13	*	Leucemia mieloide aguda con mutación FLT3	**	466
IMLIFIDASA	IDEFIRIX	Hansa Biopharma AB	L04AA41	*	Desensibilización en pacientes trasplantados renales	***	468
INEBILIZUMAB	UPLIZNA	Horizon Therapeutics	L04AA47		Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica	***	465
LAROTRECTINIB	VITRAKVI	Bayer	L01XE53		Tumores sólidos con fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico NTRK		
PEGCETACOPLÁN	ASPAVELI	Swedish Orphan Biovitrum	L04AA54	*	Hemoglobinuria paroxística nocturna	**	466
SATRALIZUMAB	ENSPRYNG	Roche	L04AC19	*	Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica	***	465
SELPERCATINIB	RETSEVMO	Lilly	L01EX22		Cáncer de pulmón no microcítico RET+, cáncer de tiroides RET+	**	467
SELUMETINIB	KOSELUGO	AstraZeneca	L01EE04	*	Neurofibromatosis tipo 1	**	467
TAFASITAMAB	MINJUVI	Incyte Biosciences	L01FX12	*	Linfoma difuso de linfocitos B grandes en recaída o refractariedad	**	466

Continúa en la página siguiente →

Tabla 5. Medicamentos con nuevos principios activos comercializados por primera vez en España durante el año 2023.

Principio activo	Medicamento®	Laboratorio	Grupo Terapéutico	Huérfano	Indicación principal	Grado de Innovación	Nº PAM
TEPOTINIB	TEPMETKO	Merck	L01EX21		Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación METex14	**	464
TUCATINIB	TUKYSA	Seagen	L01EH03		Cáncer de mama avanzado HER2+	**	468
VOCLOSPORINA	LUPKYNIS	Otsuka Pharmaceutical	L04AD03		Nefritis lúpica		
RISDIPLAM	EVRYSDI	Roche	M09AX10	*	Atrofia muscular espinal	**	463
VOSORITIDA	VOXZOGO	Biomarin International	M05BX07	*	Acondroplasia	***	468
DARIDOREXANT	QUVVIQ	Idorsia Pharm.	N05CJ03		Insomnio crónico y con gran impacto	***	469
EPTINEZUMAB	VYEPTI	H. Lundbeck A/S	N02CD05		Profilaxis de migraña	*	466
FENFLURAMINA	FINTEPLA	UCB Pharma	N03AX26	*	Crisis convulsivas asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut	**	467
LASMIDITÁN	RAYVOW	Eli Lilly	N02CC08		Cefalea aguda de los ataques de migraña		
VUTRISIRÁN	AMVUTTRA	Alnylam Netherlands BV	N07XX18	*	Amiloidosis hereditaria por transtiretina asociada a polineuropatía en estadio 1 o 2 en adultos	**	469
TEZEPELUMAB	TEZSPIRE	AstraZeneca	R03DX11		Tratamiento de mantenimiento del asma grave		
FARICIMAB	VABYSMO	Roche	S01LA09		Degeneración macular asociada a la edad neovascular y edema macular diabético	*	469
GLUCARPIDASA	VORAXAZE	SERB	V03AF09	*	Reducción de la concentración tóxica de metotrexato plasmático		

de oligosacáridos acumulados anormalmente en los tejidos corporales. Por ello, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento enzimático sustitutivo (de forma crónica) para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis.

Los datos de eficacia clínica que han sustentado su aprobación en circunstancias excepcionales son limitados, de solo 33 pacientes de entre 6 y 35 años con esta enfermedad rara de heterogénea presentación. En el ensayo pivotal (N= 25) se demostró que la nueva terapia induce una reducción significativamente mayor que placebo en los niveles séricos de oligosacáridos tras 1 año (diferencia de -3,5 $\mu\text{mol/l}$; cambio de -5,1 vs. -1,6 $\mu\text{mol/l}$ con placebo; $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas, sino solo una tendencia numérica favorable, en las variables funcionales (capacidad de subir escaleras, de caminar o respiratoria), posiblemente debido a que eran

pacientes con una capacidad funcional basal conservada y/o al corto periodo de seguimiento en el contexto de una enfermedad crónica. Por tanto, aunque es previsible que la mejora en el parámetro farmacodinámico subrogado (oligosacáridos séricos) se traduzca en una mejora a largo plazo de la sintomatología, los resultados de los criterios con mayor relevancia clínica no permiten disipar la incertidumbre. Para estimar el beneficio clínico real con este nuevo fármaco se necesitan datos clínicos a más largo plazo.

Algo similar ocurre con la seguridad del fármaco, aunque los datos disponibles apuntan a un perfil toxicológico aceptable y manejable clínicamente. Las reacciones adversas más frecuentes (10-20%), casi todas leves-moderadas, son: aumento de peso, reacciones relacionadas con la perfusión (hipersensibilidad, sobre todo) y diarrea. Los eventos adversos graves fueron muy escasos, controlables con las medidas habituales y reversibles, y no supusieron retirada definitiva del tratamien-

to en los estudios. No se han visto diferencias de seguridad ni tampoco de eficacia significativas según la edad de los pacientes (incluso en los niños de 0 a 6 años), pero hay indicios de que puede haber mayor beneficio –mejoría– entre los menores de 18 años en los criterios funcionales (los adultos parecen mostrar solo estabilización de las manifestaciones), que se mantiene en el tiempo en la práctica totalidad de pacientes respondedores, aunque podría verse contrarrestado con el aumento de la carga de la enfermedad y las infecciones respiratorias relacionadas con ella.

En definitiva, a pesar de que se deberá esperar a conocer de los datos de estudios con seguimientos más largos de los estudios en marcha para concluir sobre la influencia del tratamiento en la historia natural de la alfa-manosidosis, se puede considerar que velmanasa alfa representa una innovación importante por ser la primera terapia aprobada en una patología crónica y progresivamente degenerativa para la que no

existía hasta ahora ningún tratamiento específico. Si se confirma su beneficio clínico a largo plazo (*a priori* será un tratamiento de por vida), parece evidente que modificará sustancialmente la terapéutica estándar, convirtiéndose en la opción de 1ª línea en todos los pacientes con diagnóstico confirmado.

DERMATOLÓGICOS

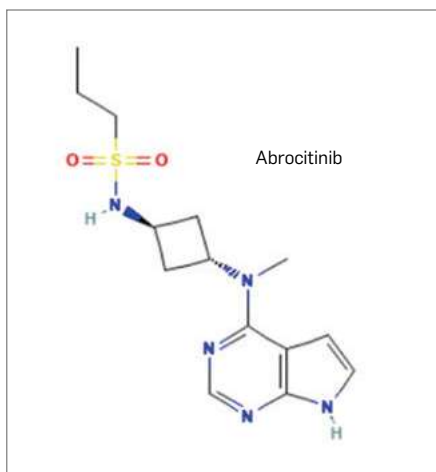
DERMATITIS ATÓPICA

ABROCITINIB

▼CIBINQO® (Pfizer) – PAM 463

Abrocitinib es un nuevo inhibidor oral de la Janus cinasa 1 (JAK1), una enzima con actividad tirosina cinasa con múltiples funciones fisiológicas, entre las que se encuentra la transmisión de cascadas de señalización intracelular que modifican la respuesta de las células inmunitarias. Las JAK fosforilan y activan transductores de señales y activadores de la transcripción como STAT, que modifican la expresión génica. La vía de señalización JAK-STAT está estrechamente relacionada con procesos inmunitarios y con trastornos dermatológicos como la dermatitis atópica (DA). En base a los efectos derivados de este mecanismo de acción, abrocitinib ha sido autorizado con indicación en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

Los datos de eficacia del nuevo fármaco proceden de 5 estudios de fase 3 ya completados y de otro ensayo, también de fase 3, todavía en marcha. Se ha comparado abrocitinib con placebo en tres estudios clínicos, en los cuales el nuevo fármaco mostró superioridad estadística, en mayor medida al utilizar la dosis más elevada (200 mg/día) en términos de IGA 0/1 y de EASI75, consideradas variables coprimarias de eficacia. También se dispone de la comparación con dupilumab, frente a cual abrocitinib parece mostrar una mayor eficacia al inicio del tratamien-



to, aunque la significación estadística de esta diferencia no ha sido establecida; no obstante, a partir de la semana 16 se ha observado una tendencia a la igualación de la proporción de pacientes con IGA0/1 (en torno al 40-45%) y EASI75 (en torno al 65-70%). En estudios a largo plazo se ha podido establecer la eficacia de abrocitinib en pacientes refractarios a dupilumab.

Los datos de seguridad apuntan a un perfil toxicológico en general similar al de otros inhibidores de JAK. En comparación con placebo, destaca una mayor frecuencia de nasofaringitis (11% vs. 8%), náuseas (10% vs. 2%) y dolor de cabeza (7% vs. 4%). En los estudios clínicos, la incidencia de eventos adversos graves fue baja, incluso en tratamientos de hasta 1 año, siendo el único evento destacable (frecuencia > 1%) las infecciones, aunque menos frecuentes que con placebo (1,4% vs. 1,9%). Sin embargo, existe incertidumbre sobre los posibles efectos de abrocitinib sobre el desarrollo óseo, especialmente en la población pediátrica, lo que ha provocado la restricción de la indicación del fármaco exclusivamente a la población adulta. Tampoco se conocen adecuadamente los efectos a largo plazo respecto al riesgo de neoplasias y otros efectos propios de los inhibidores de JAK, como miopatías (incluyendo rabdomiólisis), perforación gastrointestinal y eventos cardiovasculares graves.

Sin un mecanismo de acción novedoso, en ausencia de datos

comparativos directos o indirectos con otros tratamientos sistémicos de uso habitual en el abordaje de la DA de moderada a grave, como ciclosporina A y otros inhibidores de JAK, y teniendo en cuenta las dudas que existen sobre el perfil de seguridad del nuevo fármaco en el tratamiento de esta enfermedad crónica y su restricción a la población adulta, la introducción de abrocitinib no parece que vaya a suponer un cambio sustancial en la terapéutica estándar de la DA.

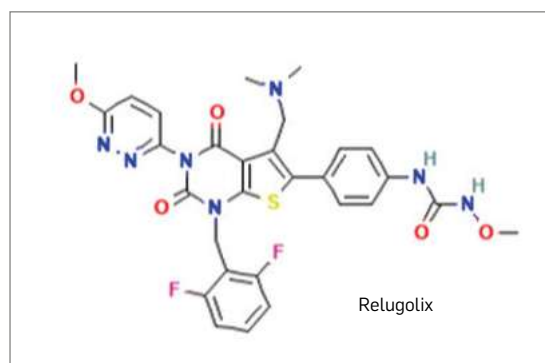
PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS

MIOMAS UTERINOS

RELUGOLIX / ESTRADIOL / NORESTISTERONA

▼RYEQO® (Gedeon Richter) – PAM 463

Relugolix es un nuevo antagonista de los receptores de GnRH en la hipófisis anterior: lo bloquea de forma reversible, produciendo una disminución de la secreción y los niveles sanguíneos circulantes de las hormonas hipofisarias LH y FSH. En consecuencia, inhibe la producción de estrógenos y reduce la ovulación y la producción de progesterona. En el nuevo medicamento, que ha sido aprobado para el tratamiento por vía oral de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva, se combina con otros dos fármacos disponibles en España, estradiol y acetato de noretisterona, con la finalidad de reducir la afectación ósea y los síntomas vasomotores por un déficit de estrógenos, así como el riesgo



de hiperplasia y cáncer endometrial por efecto de los estrógenos.

En dos estudios pivotaes, la triple terapia administrada diariamente por vía oral durante 24 semanas probó una mejora clínica y estadísticamente significativa frente a placebo en el sangrado menstrual, aumentando en 54-56 puntos porcentuales la tasa de respuesta (71-73% con REN vs. 15-19% con placebo), variable principal entendida como flujo menstrual de < 80 ml y una reducción de $\geq 50\%$ del volumen en los últimos 35 días. Las variables secundarias, como la frecuencia aumentada de amenorrea (+47 puntos porcentuales, desde 3-6% con placebo hasta 50-52%) o la reducción en la intensidad del dolor asociado a los miomas (un 43-47% de pacientes logra una puntuación ≤ 1 en la escala numérica de calificación del dolor vs. 10-17% con placebo), respaldaron la eficacia de la combinación. Además de una eficacia consistente en los distintos subgrupos de paciente evaluados, parece mantenerse a largo plazo: en los estudios de extensión se verificó una tasa de respuesta tras 1 año cercana al 80%, similar a lo observado al menos hasta los 2 años (seguimiento referido a solo a 32 pacientes).

En términos de seguridad, es un medicamento bien tolerado, con un perfil toxicológico relativamente benigno y asociado a una incidencia de eventos adversos similar a placebo, entre los que sobresalen por su frecuencia los sofocos, el dolor de cabeza y las náuseas. Casi todos son leves-moderados, notificándose una baja tasa de eventos adversos graves (3% vs. 2,3% con placebo) y de discontinuaciones por ellos. A largo plazo no se identifican nuevas señales destacables, pero la seguridad a nivel óseo se mantiene como una incertidumbre relevante, por lo que se recomienda realizar una densitometría ósea anualmente durante el tratamiento.

No se dispone de comparaciones directas ni indirectas de la combinación con otras alternativas aprobadas frente a la sintomatología moderada-grave de los miomas uterinos en mujeres en edad fértil, lo que dificulta su posicionamiento.

Relugolix es el primer antagonista de receptores hipofisarios de GnRH de molécula pequeña (no peptídico) disponible en España e inaugura una nueva vía terapéutica en su indicación, pues los otros antagonistas de GnRH comercializados en nuestro país tienen diferentes indicaciones. En su vía de administración radica una de sus principales ventajas, que puede favorecer la adherencia terapéutica frente a la administración subcutánea de los agonistas de GnRH aprobados en miomas uterinos (leuprorelina, triptorelina o goserelina); también puede superar la limitación de periodo máximo de uso de esos fármacos (6 meses) y de uso intermitente por la seguridad hepática de ulipristal. En todo caso, el medicamento no debe usarse en pacientes sin manifestaciones que alteren su calidad de vida ni se ha definido el mejor momento para suspender el tratamiento, por lo que no parece que vaya a modificar en gran medida la terapéutica estándar actual, posicionándose como otra alternativa farmacoterapéutica de especial interés en mujeres en edad fértil que aún quieran ser madres y rechacen la cirugía.

DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

SOMATROGÓN

▼NGENLA® (Pfizer) – PAM 464

Somatrogón es una forma recombinante de la hormona del crecimiento humana (GH) de acción prolongada. Tras su administración por vía subcutánea, se une al receptor de la GH y desencadena una cascada de señalización intracelular que resulta en un estímulo del crecimiento y del metabolismo. Además, produce un aumento de IGF-1 que contribuye parcialmente al estímulo del crecimiento lineal, a los cambios metabólicos y a una mayor velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos con deficiencia de GH. En base a estas acciones, somatrogón ha sido aprobado y se encuentra comercializado en un medicamento designado como huérfano, con indicación en el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los

3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.

Su eficacia fue evaluada en un estudio pivotal de fase 3 abierto, aleatorizado, multicéntrico, de 12 meses de duración y de no inferioridad, en el que se compararon los efectos de la administración semanal de este fármaco con la terapia diaria con somatropina en niños prepuberales con deficiencia de GH. En este estudio (N= 224) se incluyó a niños de entre 3 y 12 años. La variable principal de eficacia fue la velocidad de crecimiento (cm/año) a los 12 meses, con un resultado similar para somatrogón (10,10 cm/año) y somatropina (9,78 cm/año) y una diferencia de la media de mínimos cuadrados de 0,33 a favor del nuevo principio activo (IC_{95%}: -0,24, 0,89). Así, se demostró la no inferioridad de somatrogón, dado que el margen preespecificado de no inferioridad fue de -1,8 cm/año en el límite inferior del IC_{95%} bilateral. Los resultados de un estudio abierto de extensión indican el sostenimiento de la eficacia en los pacientes que habían completado el estudio pivotal tras 6 y 12 meses adicionales, aunque el reducido tamaño muestral limita la posibilidad de extraer conclusiones sobre la eficacia a largo plazo del nuevo tratamiento.

El perfil de seguridad de somatrogón presenta características similares al de somatropina, aunque con una proporción algo superior de eventos adversos (84% vs. 78%), siendo los más comunes dolor en el lugar de inyección (39% vs. 25%), nasofaringitis (23% vs. 25%), dolor de cabeza (17% vs. 22%) y pirexia (17% vs. 14%), mayoritariamente de intensidad leve o moderada. En comparación con somatropina, el tratamiento con somatrogón se asoció a un mayor número de casos de anticuerpos anti-fármaco y también a más eventos adversos relacionados con la inmunogenicidad (18% vs. 8%), tales como conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y rash cutáneo. Por ahora, se desconocen las implicaciones a largo plazo que la aparición de estos anticuerpos puede tener sobre la eficacia y la seguridad de somatrogón. Tampoco se conocen completamen-

te las implicaciones de seguridad de la elevación de los niveles de IGF-1 observada durante el tratamiento con somatrogón. Por ello, el titular de la autorización de comercialización se ha comprometido a desarrollar un plan de farmacovigilancia en el que se analice el potencial diabetogénico y tumorigénico asociado a esta elevación.

Si bien somatrogón no incorpora un nuevo mecanismo de acción, los resultados disponibles de eficacia indican que el nuevo fármaco no es inferior a somatropina, considerado el estándar de tratamiento. Este hecho, unido a una pauta de administración más favorable, puede representar una mejora en la adherencia y un mayor grado de preferencia de somatrogón por parte de los pacientes frente a somatropina. No obstante, persisten incertidumbres sobre los efectos a largo plazo del nuevo fármaco, tanto en relación al mantenimiento de la eficacia como a la posible toxicidad derivada de la elevación de los niveles de IGF-1 y de la formación de anticuerpos. Por tanto, se deberá esperar a la realización de estudios de farmacovigilancia que perfilen la relación beneficio-riesgo de somatrogón para concluir sobre su posicionamiento terapéutico en la práctica clínica habitual.

ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO

INFECCIONES BACTERIANAS AGUDAS

DELAFLOXACINO

▼QUOFENIX® (*Menarini*) – PAM 464

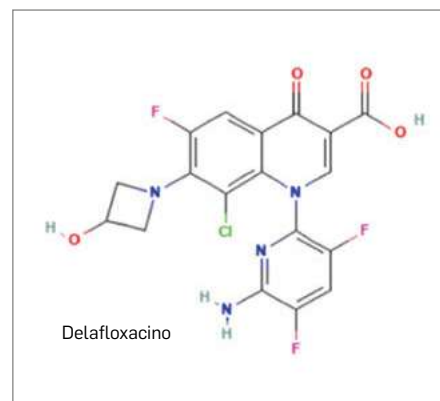
Delafloxacino es un nuevo antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición tanto de la ADN girasa (topoisomerasa II) como de la topoisomerasa IV en bacterias grampositivas y gramnegativas. Estas dos topoisomerasas son enzimas esenciales en los procesos de replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN

bacteriano. En base a este mecanismo, el fármaco ha sido autorizado con indicación en el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel (ABSSSI, por sus siglas en inglés) y en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) cuando se considere inapropiado el uso de otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento inicial de estas infecciones.

La eficacia y seguridad clínicas del nuevo fármaco han sido contrastadas en tres estudios pivotaes de fase 3 aleatorizados, doble ciego y de no inferioridad. En cuanto a la indicación en el tratamiento de ABSSSI, delafloxacino se comparó con la administración de vancomicina/aztreonam y cumplió el criterio de no inferioridad respecto a la variable principal de eficacia –respuesta clínica evaluada por el investigador en la visita de seguimiento en el día 14 ± 1 desde la aleatorización–, preestablecido en un -10% del $IC_{95\%}$.

En el caso de la indicación en NAC, la eficacia de delafloxacino se evaluó en comparación con moxifloxacino, otra fluoroquinolona de uso habitual en este tipo de infecciones. Los resultados del estudio indican la no inferioridad de delafloxacino en términos de la proporción de pacientes con resultado de cura de la infección. A criterio clínico, se consideró curados a un $91,0\%$ de los pacientes en el brazo de delafloxacino y a un $89,2\%$ en el brazo de control, con una diferencia de 1,8 puntos ($IC_{95\%}$: $-3,2-5,5$) y un valor superior al margen preestablecido del -10% en el límite inferior del $IC_{95\%}$.

El perfil de seguridad del nuevo fármaco parece consistente con el ya conocido para otras fluoroquinolonas. El principal evento adverso observado en todos los estudios clínicos fue la diarrea, con frecuencias de entre el 5% y el 8% en el brazo de delafloxacino. Otros eventos adversos observados son el dolor de cabeza y la elevación de las enzimas hepáticas. No obstante, la mayor parte de los eventos observados fueron de intensidad leve o moderada. Las tendinopatías, un efecto adverso



característico del grupo de las fluoroquinolonas, se observaron en una proporción muy baja de pacientes (inferior al $0,5\%$).

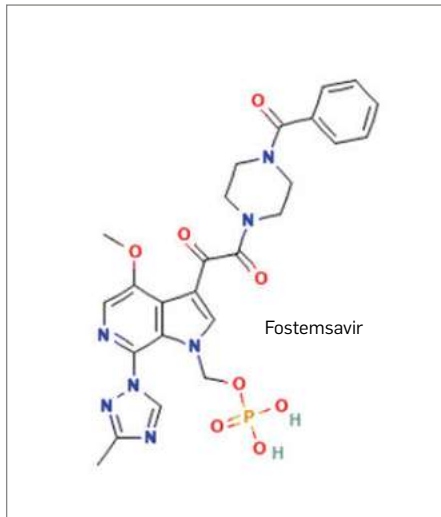
El uso de delafloxacino en la práctica clínica habitual podría quedar reducido a infecciones polimicrobianas de la piel y tejidos blandos en los que el uso combinado de otros antibióticos esté desaconsejado, a la espera de la disponibilidad de datos que permitan caracterizar adecuadamente la tendencia a la aparición de resistencias. En este tipo de infecciones, el nuevo antibiótico podría permitir un tratamiento en monoterapia. Delafloxacino no incorpora un nuevo mecanismo de acción y, a pesar del espectro ampliado que le aporta su capacidad de inhibir de manera dual las topoisomerasas II y IV, sus resultados de eficacia son similares a los de la otra fluoroquinolona con la que ha sido comparado, moxifloxacino. Por este motivo, no parece que delafloxacino vaya a suponer un cambio sustancial en el abordaje de las infecciones de la piel y tejidos blandos ni en neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

INFECCIÓN POR VIH

FOSTEMSAVIR

▼RUKOBIA® (*Viiv Healthcare*) – PAM 468

Fostemsavir es un nuevo antirretroviral en forma de profármaco que se hidroliza en nuestro organismo por acción de la fosfatasa alcalina en la luz del tracto gastrointestinal a la fracción activa



temsavir. Este se une directamente a la subunidad gp120 de la glicoproteína gp160 de la envoltura del VIH-1 y provoca que esa glicoproteína se mantenga en una conformación “cerrada”: es así capaz de inhibir selectivamente la interacción entre el virus y el receptor celular CD4, evitando la entrada de los viriones y la infección de células huésped. En base a ello, y a la probada actividad antiviral de temsavir frente a distintos subtipos del VIH-1 (reducida frente al subtipo AE del grupo M y ausente frente a los grupos O y N), el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento oral diario, en combinación con otros antirretrovirales, de adultos infectados por el VIH-1 multirresistente para quienes, de otro modo, no es posible establecer un tratamiento antirretroviral supresor.

Los datos clínicos que sustentan su aprobación de uso adicional a un régimen multifármaco de tratamiento antirretroviral (TAR) oral derivan fundamentalmente de la cohorte aleatorizada de un estudio de fase 3 (N= 272 pacientes altamente pretratados y con limitadas opciones terapéuticas) con un brazo de control que se mantuvo únicamente los 8 primeros días de tratamiento. En el día 8, el uso de una monoterapia funcional con fostemsavir demostró una eficacia significativamente superior a placebo ($p < 0,0001$), evidenciada en una reducción unas 4 veces mayor en la carga de ARN viral en sangre ($-0,79 \log_{10}$ vs. $-0,17 \log_{10}$ con placebo; descenso neto a favor del fármaco de $-0,63$

\log_{10}). A más largo plazo, aunque no se puede comparar con un control, es destacable que el uso de fostemsavir con un régimen optimizado con 1-2 fármacos activos adicionales se asocia con una eficacia mantenida: la tasa de supresión virológica a la semana 96 es del 60%, aumentando desde el 53% a la semana 24.

La seguridad del nuevo fármaco parece aceptable y manejable clínicamente, pues las reacciones adversas más comunes ($> 10\%$) durante su uso se refieren a la tolerabilidad gastrointestinal (diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómitos), reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea) y cefalea. Entre los eventos considerados como graves ($< 4\%$), durante el seguimiento a largo plazo en el estudio pivotal destacaron la neumonía, la celulitis y los eventos coronarios arteriales. Durante el desarrollo de fostemsavir se registraron 36 muertes, de las cuales una se vinculó con el uso del fármaco, por un caso de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, un evento adverso de especial interés.

A pesar de las dudas sobre el riesgo de aparición de resistencias durante el tratamiento con fostemsavir (los datos apuntan a que podría tener una barrera genética menor que otros fármacos, lo cual podría afectar a la eficacia de un TAR optimizado) y de la necesidad de contar con resultados de eficacia y seguridad en condiciones de vida real, este inaugura una nueva clase de antirretrovirales que puede ser útil como régimen de rescate en pacientes infectados por cepas de VIH-1 multirresistentes. Aunque comparaciones indirectas apuntan a una mayor eficacia de lenacapavir, se debe tener en cuenta que ambos pueden formar parte del mismo régimen, dado que no se han encontrado por ahora resistencias cruzadas con otros fármacos antirretrovirales. Fostemsavir es, por tanto, una opción más dentro del reducido arsenal farmacológico disponible para el tratamiento de las infecciones multirresistentes por VIH-1.

INFECCIÓN POR VRS

NIRSEVIMAB

▼BEYFORTUS® (AstraZeneca)
– PAM 467

Nirsevimab es un novedoso anticuerpo monoclonal humano recombinante que presenta una actividad de larga duración neutralizante de la conformación prefusión de la proteína F del VRS. Se une a un epítipo altamente conservado en el sitio antigénico zero \emptyset de la estructura cuaternaria de la proteína de prefusión (lugar de unión distinto al de palivizumab, con el que no se superpone), de forma que inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la fusión célula-célula, aunque no inhibe como tal la adhesión de los viriones a las células. El medicamento ha sido aprobado para su uso, siguiendo las recomendaciones oficiales, con el objetivo de la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el virus respiratorio sincitial en neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS.

La eficacia del fármaco –ajustada según peso– ha sido contrastada en dos ensayos pivotaes de diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, que han incluido, respectivamente, lactantes moderadamente o muy prematuros (edad gestacional de al menos 29 semanas) y lactantes nacidos a término o prematuros tardíos, expuestos a su primera temporada del VRS. En el primero de ellos (N= 1453, mayoría con edad gestacional entre 32 y 35 semanas), los resultados tras 5 meses de seguimiento revelaron una eficacia del 70% de nirsevimab vs. placebo frente a la infección de las vías respiratorias bajas por VRS atendida médicamente (variable primaria), alcanzando significación estadística. Esa protección aumenta hasta el 78% para los casos que requieren hospitalización y hasta el 88% para los que, además, requerían aporte

adicional de O₂ o líquidos intravenosos. Por su parte, en el segundo de los estudios (N= 1490, mayoritariamente con edad gestacional > 37 semanas) se halló una eficacia del 75% frente a las infecciones que requerían atención médica a los 5 meses, siendo este resultado estadísticamente significativo. Un análisis con una mayor muestra de pacientes de este último estudio (N= 3012) tuvo resultados más reveladores, con una reducción vs. placebo del 76% del riesgo relativo de infección atendida médicamente, del 77% en las que requerían hospitalización y del 79% en los casos muy graves. La eficacia protectora del fármaco se muestra consistente en los distintos subgrupos de pacientes, con independencia de factores como edad gestacional, sexo o raza de los niños.

Se dispone de una comparación directa con palivizumab en un ensayo controlado de fase 2/3 que enroló pacientes (N= 925) con mayor riesgo de enfermedad grave, incluidos los extremadamente prematuros y aquellos con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita. Sus hallazgos apuntan a una reducción del riesgo de incidencia de infección por VRS atendida médicamente del 40% con nirsevimab en los primeros 5 meses (0,6% vs. 1,0% con palivizumab).

El análisis de la seguridad no ha revelado ningún hallazgo particularmente preocupante, con un perfil comparable a palivizumab en lactantes a término y en prematuros de EG ≥ 29 semanas. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron muy escasos (1,6% vs. 1,8%). La reacción adversa más frecuente fue la erupción de intensidad leve a moderada (0,7%) que se produce en los 14 días posteriores a la dosis. Además, se notificaron algunos casos de fiebre (0,6%) y reacción en el lugar de la inyección (0,4%), ambos dentro de los 7 días posteriores a la dosis.

En definitiva, pese a tener un mecanismo de acción similar al de palivizumab, nirsevimab puede cambiar el paradigma en el manejo estándar de la enfermedad por VRS y transformar

la prevención de esta infección, al menos hasta que se disponga de una vacuna segura y eficaz, lo cual parece cercano en el tiempo. A inicios de octubre de 2023 se están realizando amplias campañas de inmunización pasiva en diversas Comunidades Autónomas con este fármaco, y se prevé que pueda minimizar el impacto de la enfermedad por VRS en la población pediátrica, reduciendo sustancialmente la carga sanitaria y socio-económica asociada a esta infección.

COVID-19

SOTROVIMAB

▼XEVDY® (GSK) – PAM 469

Sotrovimab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido a un epítipo conservado en el dominio de unión a receptor de la proteína de la espícula (proteína S o *spike*) del SARS-CoV-2. Esta proteína es la que interacciona con el receptor en el hospedador y permite la entrada del virión a las células, iniciando la infección. En base a este mecanismo, sotrovimab ha sido autorizado en la Unión Europea, con indicación en el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg) que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave.

La eficacia de sotrovimab fue evaluada en un estudio pivotal de fase 2/3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con COVID-19 sin requerimiento de oxígeno suplementario y considerados de alto riesgo de progresión a enfermedad grave.

El objetivo principal fue evaluar la eficacia del nuevo fármaco en términos de la proporción de pacientes con progresión de la infección –hospitalización superior a 24 horas– o muerte por cualquier causa hasta el día 29

tras la aleatorización. Sotrovimab se asoció una reducción significativa del riesgo de progresión o muerte (RR ajustado: 0,21; p < 0,001). En un análisis de sensibilidad de la variable principal se obtuvo un RR ajustado de 0,38 (p = 0,003). Las variables secundarias sirven de apoyo a estos resultados, teniendo en cuenta que ningún paciente tratado con sotrovimab necesitó oxigenoterapia de alto flujo, mascarilla de oxígeno o ventilación mecánica, frente a 14 pacientes en el brazo de placebo, datos indicativos de un menor riesgo de progresión a enfermedad grave o crítica en comparación con placebo hasta el día 29 de seguimiento (RR: 0,26; p = 0,002). En cualquier caso, es preciso mencionar que estos resultados se refieren a variantes actualmente no predominantes, existiendo incertidumbre respecto a la eficacia sobre los linajes ómicron del SARS-CoV-2.

Los datos disponibles relativos a la seguridad de sotrovimab, procedentes del estudio pivotal, apuntan a una buena tolerabilidad, con escasos efectos adversos (22%). El más frecuente en el brazo de sotrovimab fue la diarrea (2%). Las reacciones relacionadas con la administración, principalmente las reacciones de hipersensibilidad, se consideraron de especial interés, aunque fueron poco frecuentes (< 1%), de intensidad leve o moderada (de grado 1 o 2) y no ocurrieron casos de anafilaxia.

Sotrovimab cuenta con un mecanismo de acción similar al de otros anticuerpos disponibles en España, como tixagevimab y cilgavimab –usados en combinación– al dirigirse al bloqueo del dominio de unión a receptor de la proteína S. Aunque los datos de eficacia obtenidos en el estudio pivotal son indicativos de un efecto protector frente a la progresión a enfermedad grave, existe incertidumbre sobre su eficacia respecto a las variantes actualmente predominantes. Además, las recomendaciones actuales de la OMS apoyan el uso de antivirales como nirmatrelvir/ritonavir o remdesivir en la indicación aprobada para sotrovimab. A tenor de los datos actualmente disponibles, no parece que la introducción de sotrovi-

mab vaya a suponer un cambio sustancial en la terapéutica de la COVID-19.

DENGUE

VIRUS DENGUE VIVOS ATENUADOS

▼QDENGGA® (Takeda) – PAM 467

La nueva vacuna tetravalente del dengue es una vacuna de virus vivos atenuados cuyo mecanismo de acción consiste en la estimulación de la producción de anticuerpos de larga duración que confieren protección frente a los cuatro serotipos conocidos del virus del dengue como consecuencia de la replicación viral que se produce tras la vacunación. El medicamento es capaz de activar distintos tipos de mecanismos inmunitarios, incluyendo la producción de anticuerpos de unión, activación anticuerpo-dependiente del sistema del complemento, producción de anticuerpos frente a la proteína no estructural 1 (NS1) y la proliferación de linfocitos T y células NK; en base a ello, ha sido autorizado con indicación en la prevención del dengue en personas a partir de los 4 años de edad, siempre que se sigan las recomendaciones oficiales de vacunación.

La eficacia clínica de la vacuna fue evaluada en un estudio pivotal de fase 3 doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en participantes sanos de entre 4 y 16 años residentes en zonas endémicas de dengue, con el objetivo principal de determinar la disminución del riesgo de enfermedad a partir de los 30 días siguientes a la administración de la segunda dosis hasta pasados 12 meses. Los resultados publicados respaldan el cumplimiento del objetivo primario del estudio: se estimó una eficacia del 80,2% (IC_{95%}: 73,3–85,3%; $p < 0,001$), ampliamente por encima del límite preestablecido del 25% en el extremo inferior del intervalo. También se cumplió el principal objetivo secundario: se observó una eficacia estimada del 90,4% en la prevención

de la hospitalización en los 18 meses posteriores a la segunda dosis. Aunque había cierta tendencia al descenso de la eficacia vacunal con el paso del tiempo, una dosis de refuerzo a los 36 meses supuso un nuevo incremento de la protección.

El perfil de seguridad de esta vacuna parece benigno y los eventos adversos asociados a su administración son por lo general leves o moderados y pasajeros, sin que se hayan identificado riesgos preocupantes. Los eventos más frecuentes asociados a la recepción de la vacuna en los estudios controlados con placebo fueron dolor en el sitio de inyección (42%) dolor de cabeza (34%), mialgia (28%) y malestar general (23%). En el caso de la población pediátrica de > 4 años, se observaron fiebre, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringoamigdalitis y enfermedad gripal en mayor proporción que entre los adultos. No se ha podido excluir la posibilidad de dengue grave en individuos seronegativos al infectarse por los serotipos 3 o 4 tras recibir la vacuna.

A pesar de no tratarse de la primera vacuna tetravalente de virus vivos atenuados frente al dengue –pues Dengvaxia® fue autorizada por la Comisión Europea en 2018–, Qdenga® parece superar las limitaciones de su predecesora, con una capacidad de prevención elevada frente a todos los serotipos del virus –aunque probablemente mayor frente a DENV-2– y un perfil de seguridad benigno, en el que no se ha identificado hasta ahora un mayor riesgo de dengue grave entre las personas vacunadas e inicialmente seronegativas, aunque esto deberá ser confirmado en análisis basados en datos del mundo real, con un número de vacunados muy superior al de los estudios clínicos. Por tanto, teniendo en cuenta las limitaciones relativas a la prevención basada en evitar en contacto y a la ausencia de otras medidas farmacológicas de prevención o tratamiento con antivirales, la nueva vacuna tetravalente supone un significativo avance en la lucha frente a una infección actualmente en expansión y de consecuencias potencialmente muy graves.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

ANIFROLUMAB

▼SAPHNELO® (AstraZeneca) – PAM 466

Anifrolumab es un nuevo anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad 1 del receptor del interferón de tipo 1 (IFNAR1). En condiciones fisiológicas, la unión del interferón de tipo 1 (IFN-1) a este receptor activa la cascada de señalización JAK-STAT, que regula la expresión de los genes relacionados con los interferones. Esto permite reducir la producción de IFN-1, habitualmente sobreexpresado en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y que parece estar relacionado con la etiopatogenia debido a estimulación que induce en la maduración de las células dendríticas, la producción de autoanticuerpos, la producción de inmunocomplejos o la inflamación orgánica. Anifrolumab ha sido autorizado con indicación en el tratamiento del LES con autoanticuerpos positivos, activo de moderado a grave en pacientes adultos, en combinación con el tratamiento estándar.

Su eficacia ha sido examinada principalmente en el estudio pivotal TULIP-2, un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, en el que participaron pacientes adultos con LES crónico de moderado a grave a pesar de recibir el tratamiento estándar. La variable principal de eficacia en este estudio fue la tasa de pacientes con respuesta en la semana 52 según criterios BICLA, para la que anifrolumab fue superior a placebo (48% vs 32%; $p = 0,0013$). Respecto a las variables secundarias, la tasa de respuesta en la semana 52 fue también superior en el brazo de anifrolumab en el

grupo de pacientes con alta expresión del gen de IFN (48% vs. 31%; $p=0,0022$). Además, el 52% de los pacientes del brazo de anifrolumab vs. 30% del brazo de placebo pudieron reducir la dosis a $\leq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente. Estos datos se ven apoyados por los resultados a largo plazo de un estudio de extensión en pacientes que completaron los estudios de fase 3, especialmente en la variable de reducción de corticoides, con un resultado favorable para anifrolumab tras un periodo de 4 años (29% con placebo vs. 10% en el grupo de anifrolumab requerían una dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona).

En relación al perfil de seguridad de anifrolumab, se dispone fundamentalmente de los datos de los estudios de fase 3 TULIP-1 y TULIP-2, con una exposición media de 761 días a anifrolumab y de 487 días a placebo. La mayoría de participantes experimentó algún evento adverso, siendo más comunes en los grupos del nuevo fármaco respecto a placebo (88% vs. 81%). Los más frecuentes fueron nasofaringitis (18% vs. 11% con placebo), infecciones del tracto respiratorio superior (17% vs. 10%), bronquitis (11% vs. 5%) y herpes zóster (6% vs. 1%). En cambio, los eventos graves fueron más frecuentes en el brazo de placebo (16% vs. 11%).

En definitiva, anifrolumab incorpora un nuevo mecanismo de acción en el tratamiento del LES. Dada la escasez de tratamientos específicamente dirigidos a dianas relacionadas directamente con la patogenia de la enfermedad y teniendo en cuenta el alcance de los efectos adversos asociados al tratamiento crónico con corticosteroides e inmunosupresores, se puede considerar que, aunque de magnitud escasa, la eficacia de anifrolumab resultaría de relevancia clínica. La posibilidad de reducir la dosis de corticoides al introducir el fármaco podría explicar en parte la menor proporción de eventos adversos graves observados en los estudios de fase 3. Si bien sus efectos adversos a largo plazo no se conocen completamente y requieren de seguimiento dado su carácter inmunosupresor, los datos disponibles parecen apuntar a

un perfil toxicológico más benigno que el asociado a las dosis altas de corticoides. Así, anifrolumab se posiciona por el momento como una alternativa a belimumab únicamente en pacientes adultos sin complicaciones renales o neuropsiquiátricas.

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METEX14+

CAPMATINIB

▼TABRECTA® (Novartis) – PAM 464

TEPOTINIB

▼TEPMETKO® (Merck) – PAM 464

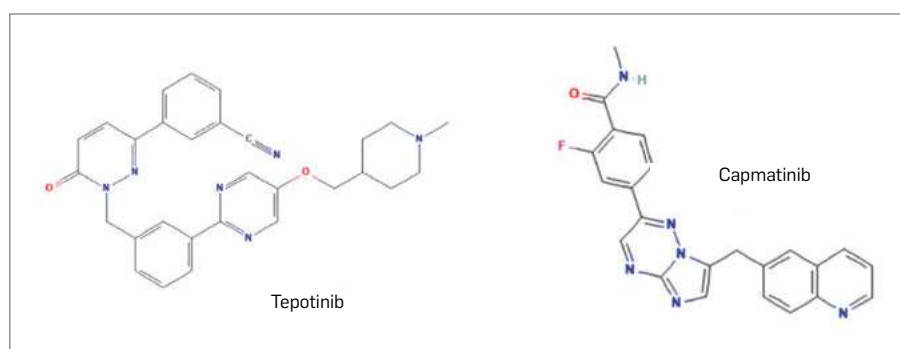
Tepotinib y **capmatinib** son dos nuevos inhibidores selectivos y reversibles del receptor MET que actúan por competición con el ATP. La unión de este receptor con actividad tirosina cinasa con el ligando del factor de crecimiento del hepatocito (HGF) conduce a su autofosforilación y activación, así como a la fosforilación de otras proteínas asociadas a la supervivencia y la proliferación celular. El mecanismo de inhibición de MET ha conducido a su autorización en la UE, en ambos casos con indicación en el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado que presentan alteraciones que producen la omisión del exón 14 del gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (METex14), que requieren un tratamiento sistémico tras tratamiento

previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.

La evaluación de la eficacia y la seguridad clínicas de tepotinib en la indicación aprobada se ha llevado a cabo en un estudio de fase 2 de un solo brazo en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico a partir de las cohortes A (N= 152) y C (N= 139). Con una mediana de seguimiento de 17,4 meses, se observó una TRO (variable principal de eficacia) del 49%, con una respuesta superior en los pacientes tratados en primera línea (54% vs. 44%). El perfil de seguridad de tepotinib parece similar al de otros inhibidores de tirosina cinasa y al de otros fármacos previamente aprobados que inhiben el receptor MET. Prácticamente todos los pacientes incluidos en el estudio pivotal sufrieron algún evento adverso, siendo los más comunes edema periférico (59-66%), náuseas (26-30%) y diarrea (27-28%).

A pesar de las limitaciones de los datos procedentes de un estudio abierto, no aleatorizado y sin brazo de control, con una variable intermedia como variable principal de eficacia, las tasas de respuesta alcanzadas en el estudio pivotal parecen claramente superiores a las obtenidas por las alternativas que constituyen actualmente el estándar de tratamiento en pacientes con CPNM y mutación de omisión del exón 14 del gen MET, por lo que, no es descartable que tepotinib pueda constituir una innovación en el tratamiento de estos pacientes.

En cuanto a capmatinib, su eficacia y la seguridad clínicas fueron evaluadas en un estudio pivotal de fase 2 abierto y de cohortes múltiples en el que partici-



paron pacientes con CPNM sin mutación en EGFR ni ALK y con mutación METex14. Capmatinib permitió obtener una TRO (variable principal de eficacia) superior en los pacientes que no habían recibido tratamiento. El perfil de seguridad de capmatinib se asemeja en buena medida al de tepotinib, siendo el edema periférico el evento adverso más común (el 68% de los pacientes lo sufrieron). En general, más del 98% de los pacientes en el estudio pivotal sufrieron algún evento adverso, siendo el 70% de grado 3 o 4.

El grado de evidencia disponible para concluir sobre la utilidad terapéutica de capmatinib es bajo, al provenir de un estudio abierto y no controlado ni aleatorizado de fase 2 y en el que se ha escogido como variable principal de eficacia una variable intermedia. Sin embargo, las tasas de respuesta fueron elevadas. A pesar de que el tratamiento se asocia con algunos efectos tóxicos, principalmente la aparición de edemas, los datos disponibles apuntan a una eficacia que podría ser superior a la de las alternativas actualmente disponibles. En cualquier caso, la alta incertidumbre asociada a estos datos hace necesario desarrollar nuevos estudios controlados y aleatorizados que aclaren las dudas que por ahora persisten sobre los efectos del fármaco.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

DOSTARLIMAB

▼ JEMPERLI® (GSK) – PAM 465

Dostarlimab es un nuevo anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 dirigido de forma selectiva al receptor de muerte celular programada de tipo 1 (PD-1, por sus siglas en inglés), al cual bloquea impidiendo la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. La actividad de este receptor se relaciona con la inhibición de las acciones efectoras de los linfocitos T, circunstancia que es aprovechada por los tumores para escapar al control inmunitario. Al bloquear la interacción

de PD-1 con sus ligandos, dostarlimab potencia la actividad de los linfocitos T, que incluye citotoxicidad y la producción de anticuerpos y citocinas. En base a este mecanismo, el fármaco ha sido autorizado con indicación en el tratamiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) / inestabilidad de microsátélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

La eficacia de dostarlimab en esta indicación ha sido evaluada en la cohorte A1 (N= 108) de un estudio clínico de fase I multicéntrico, abierto y de un solo brazo en pacientes con tumores sólidos avanzados o recurrentes y escasas alternativas terapéuticas, con el objetivo principal de examinar la actividad antitumoral de dostarlimab, determinada por un comité independiente, siendo las variables principales de eficacia la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) tras un seguimiento de al menos 24 semanas, o menos de 24 semanas en caso de suspensión del tratamiento por toxicidad o progresión de la enfermedad.

La TRO obtenida fue del 43%. En cuanto a la DR, tras una mediana de seguimiento de 16,3 meses el 79% de las pacientes mantuvo la respuesta al menos 6 meses y en este periodo no se alcanzó la mediana de DR. De acuerdo a una estimación de Kaplan-Meier, la probabilidad de mantener la respuesta durante 18 meses es elevada (80%), aunque desciende respecto a la probabilidad a los 6 meses (98%) y a los 12 meses (91%).

La evaluación del perfil de seguridad del fármaco se basó principalmente en los datos de 129 pacientes, expuestas durante una mediana de 26 semanas (49% durante al menos durante 24 semanas). Se observaron eventos adversos en el 95% de las pacientes, y un 48% sufrió eventos de grado ≥ 3 (4% de grado 5). Se reportaron eventos que motivaron la discontinuación permanente del tratamiento en el 12%

de las pacientes; el 24% interrumpió temporalmente el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos más habituales (frecuencia $\geq 20\%$) fueron náuseas (33%), diarrea (28%), anemia (27%), fatiga (25%) y astenia (22%). Aunque la mayor parte de ellos fueron de intensidad leve o moderada, en el caso de la anemia un 15% de las pacientes sufrió eventos de grado 3. La inmunogenicidad es un aspecto importante para los fármacos de esta clase terapéutica. En el estudio pivotal se reportaron 315 casos de anticuerpos antifármaco, que en un 1,3% de pacientes fueron neutralizantes, aunque estos no parecieron tener implicaciones en la eficacia o seguridad de dostarlimab.

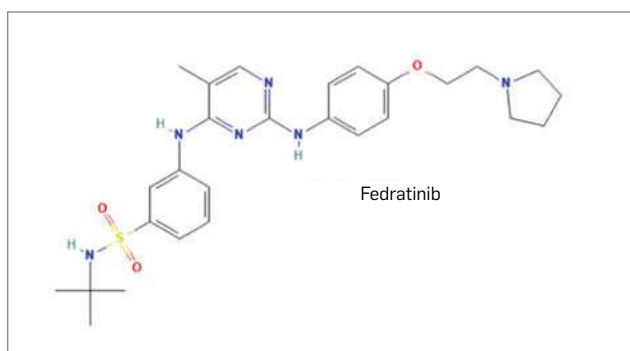
Dostarlimab ha recibido una autorización de comercialización condicional justificada por la escasez de alternativas terapéuticas en segunda línea en el marco del cáncer de endometrio metastásico o avanzado. Con unos resultados de eficacia que, a la espera de datos más amplios y consolidados, parecen superiores a los de los tratamientos hasta ahora disponibles tras el fracaso de la terapia estándar basada en un régimen combinado de carboplatino y paclitaxel, dostarlimab ofrece una opción de tratamiento para una necesidad médica actualmente no cubierta, aunque su incorporación en segunda línea no supone un cambio disruptivo en la terapéutica de este tipo de cáncer.

ESPLENOMEGALIA EN MIELOFIBROSIS

FEDRATINIB

▼ INREBIC® (Bristol-Myers Squibb) – PAM 465

Fedratinib es un nuevo inhibidor de la proteína JAK2 y de la tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3), de tipo natural y mutada. FLT3 es una proteína con actividad tirosina cinasa relacionada con la diferenciación, proliferación y supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas. Las mutaciones que



conducen a su actividad constitutiva promueven la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis. Su actividad inhibidora sobre JAK2 permite reducir la fosforilación y la consiguiente activación de las proteínas activadoras de la transcripción STAT3/5. En base a estas acciones, fedratinib ha sido autorizado y comercializado en un medicamento designado como huérfano, con indicación en el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitopenia esencial que no han recibido inhibidores de la cinasa asociada a Janus (JAK) previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib.

La eficacia de fedratinib fue evaluada en dos estudios pivotaes. El primero de ellos (N= 289) fue un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, en pacientes con mielofibrosis (MF) de riesgo intermedio 2 o alto y esplenomegalia. Su objetivo principal fue la evaluación de la tasa de respuesta (TR) al tratamiento con fedratinib (proporción de pacientes con una reducción del volumen del bazo (RVB) $\geq 35\%$ tras recibir 6 ciclos de tratamiento). Los resultados indican una TR del 37% con fedratinib 400 mg vs. el 1% de los pacientes en el brazo de placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Asimismo, se llevó a cabo un estudio pivotal de fase 2, no aleatorizado, abierto y de un solo brazo en el que se evaluó la eficacia de fedratinib en pacientes sintomáticos de riesgo intermedio 1 y en pacientes de riesgo intermedio 2 o alto con MF, con el

objetivo principal de evaluar la proporción de pacientes con una RVB $\geq 35\%$ al final del ciclo 6 de tratamiento en pacientes previamente tratados con ruxolitinib. En el 48% de los pacientes para los que se disponía de respuesta en cual-

quier momento del estudio se observó una RVB $\geq 35\%$. Sin embargo, debido al diseño de un solo brazo, se realizó una evaluación más conservadora considerando únicamente como respuesta aquellos casos en que el dato correspondía a la evaluación tras el ciclo 6 de tratamiento. En este caso, la TR fue del 36%.

Los eventos adversos más comunes con fedratinib 400 mg en los estudios pivotaes fueron diarrea (68% vs. 16% con placebo), náuseas (62% vs. 16%), anemia (52% vs. 14%) y vómitos (45% vs. 5%). La diarrea (57%), las náuseas (56%), los vómitos (41%) y la anemia (33%) fueron los eventos relacionados con el tratamiento más frecuentes. En cuanto a los eventos adversos de grado 3 o 4, los más comunes fueron anemia (41% vs. 7% con placebo) y trombocitopenia (17% vs. 6%). Tanto la anemia (26%) como la trombocitopenia (12%) fueron asimismo los eventos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento más frecuentemente observados.

Entre las limitaciones de los dos estudios pivotaes destaca su corta duración, motivada por la aparición de casos de encefalopatía, así como la ausencia de comparador activo y la falta de datos respecto a la supervivencia.

Fedratinib no incorpora un nuevo mecanismo de acción, aunque la inhibición dual de JAK2 y FLT3 es una aproximación innovadora en el tratamiento de la MF. Su perfil de eficacia y seguridad parece comparable al de ruxolitinib, con algunas diferencias relacionadas con la mayor selectividad del nuevo fármaco por JAK2. A pesar de las incertidumbres respecto a la duración de la respuesta y al riesgo de aparición de encefalo-

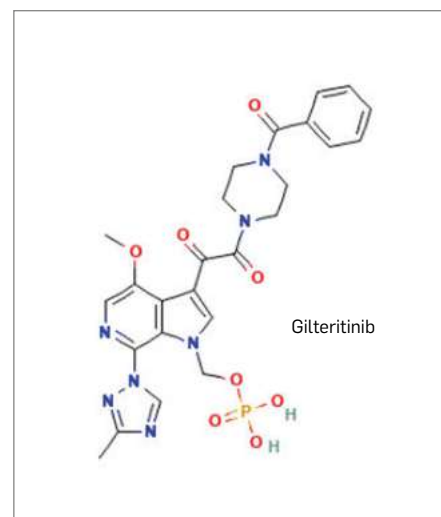
patía, fedratinib se posiciona como la principal alternativa en el manejo de la esplenomegalia asociada a MF en pacientes refractarios o no candidatos a recibir ruxolitinib.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA FLT3+

GILTERITINIB

▼XOSPATA® (Astellas Pharma) – PAM 466

Gilteritinib es un nuevo agente anti-neoplásico que actúa como inhibidor no específico de la proteína cinasa FLT3. FLT3 es un receptor de membrana que regula la diferenciación, proliferación y supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas. Las mutaciones en el gen FLT3 que conducen a una actividad aberrante –constitutiva– de esta tirosina cinasa tienen como consecuencia una proliferación celular descontrolada y resistencia de las células mieloides a la apoptosis. Por la actividad antiproliferativa que ha demostrado el nuevo fármaco al inhibir FLT3, el medicamento, designado como huérfano, ha sido aprobado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con leucemia mieloides aguda recidivante o refractaria (LMA R/R) con mutación FLT3.



En un solo ensayo de fase 3 de adecuado diseño, que comparó gilteritinib frente a quimioterapia –comparador activo– en pacientes con LMA R/R y mutación *FLT3* (N= 371), un tratamiento oral diario con el nuevo fármaco redujo significativamente el riesgo de muerte por cualquier causa en un 36% (HR: 0,637; p= 0,0007), prolongando la mediana de SG en casi 4 meses (9,3 meses vs. 5,6 meses en el brazo de quimioterapia); entre los tratados con gilteritinib una mayor proporción de pacientes estaban vivos tras un año (37% vs. 17%), reportándose también una tasa de remisión completa de más del doble (34% vs. 15%) y una mayor duración de la SLE (mediana de 2,8 vs. 0,7 meses).

No obstante, el perfil toxicológico del nuevo fármaco es importante: la proporción de eventos adversos es muy elevada (99% vs. 98% con quimioterapia), y una gran proporción de ellos consideran relacionados con el tratamiento (83% vs. 65%). Las reacciones adversas más frecuentes asociadas específicamente al fármaco son la elevación de transaminasas hepáticas (25% vs. 4-6%) y la anemia (20% vs. 23%). Un tercio de los eventos son graves, entre los que hay que prestar especial atención a la neutropenia febril (8%), la elevación de transaminasas (3%), neumonía, daño renal agudo y anemia (2% cada uno). Además, se ha advertido del riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible y de síndrome de diferenciación, que aunque han presentado una baja incidencia en los estudios clínicos, pueden ser graves y requerir tratamiento urgente.

La evidencia disponible para gilteritinib es aún limitada y no se dispone de comparaciones directas o indirectas con otros tratamientos alternativos de reciente autorización en LMA, como midostaurina o gemtuzumab ozogamicina, aunque estos cuentan con una indicación diferente. Sin incorporar un mecanismo de acción novedoso en la terapéutica antineoplásica (*FLT3* es también una diana de otros inhibidores de tirosina cinasa como sorafenib, sunitinib o midostaurina, este último indicado en LMA), gilteritinib es el primer

fármaco autorizado específicamente para pacientes con LMA que ha recaído o es refractaria a otros tratamientos, un contexto con mal pronóstico y escasez de alternativas terapéuticas eficaces. La magnitud de la mejora en la supervivencia que ha demostrado frente a la quimioterapia estándar es modesta, pero la administración por vía oral puede suponer también una importante ventaja en relación a la conveniencia para el paciente. En la elección del nuevo fármaco se deberá considerar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo en cada paciente, teniendo en cuenta que su perfil de seguridad se caracteriza por una amplia variedad de eventos adversos. Gilteritinib se sitúa a día de hoy como la opción más eficaz en pacientes con LMA R/R y mutación confirmada en *FLT3*, aunque no va a representar una cura de la enfermedad.

DESENSIBILIZACIÓN PREVIA A TRASPLANTE RENAL

IMLIFIDASA

▼**IDEFIRIX®** (Hansa Biopharma) – PAM 468

La **imlifidasa** es una cisteína proteasa derivada de la enzima degradante de inmunoglobulina G (IgG) de *Streptococcus pyogenes*, que exhibe una notable capacidad para escindir de manera específica las cadenas pesadas de todas las subclases de IgG humanas –sin afectar al resto de inmunoglobulinas–, eliminando sus funciones efectoras dependientes de Fc, tales como la citotoxicidad dependiente del complemento y la celular dependiente de anticuerpos. Ese efecto permite la reducción del nivel de anticuerpos específicos contra donante y ha conducido a que el medicamento, designado como huérfano, haya recibido la *autorización condicional* en el tratamiento por vía intravenosa de desensibilización de pacientes adultos sometidos a un trasplante de riñón hipersensibilizados con prueba cruzada positiva frente a un donante fallecido disponible.

La *autorización condicional* de imlifidasa en esta indicación se ha sustentado en los resultados de cuatro ensayos clínicos de fase 2 no controlados, descriptivos (sin análisis estadístico) abiertos y de un solo grupo. Si se recurre al análisis agregado de los cuatro estudios, por su mayor representatividad, se dispone de datos de eficacia de un total de 46 pacientes que recibieron el fármaco. Los resultados revelan que 39 de los 46 sujetos trasplantados (85%) tenían una prueba cruzada positiva antes del tratamiento con imlifidasa. De los 25 pacientes de que se tienen datos posteriores a la administración, todos salvo uno (96%) consiguieron negativizar esa prueba en las 24 h posteriores a recibir el fármaco. Tras 2 h desde la infusión del fármaco, se constata una probabilidad de que una prueba cruzada se vuelva negativa en el 96% de los pacientes, ascendiendo hasta $\geq 99,5\%$ al cabo de 6 h. A los 6 meses, los 46 pacientes estaban vivos y el 91% tenía un injerto renal funcional; de los 3 casos de pérdida del órgano, no se cree que ninguno se relacione directamente con la administración del fármaco ni con su falta de eficacia.

También se tienen datos a 3 años (n= 20) de un estudio observacional y prospectivo que reflejan una alta tasa de mantenimiento del injerto renal funcional (85%, habiéndose descrito 3 pérdidas del órgano no relacionadas con el tratamiento) y solo un paciente tenía una tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73m² (reducción grave de la función renal).

El perfil de seguridad de imlifidasa está relacionado con el propio mecanismo de hipogammaglobulinemia. Se reporta una tasa notable (35%) de eventos adversos relacionados con el tratamiento, graves en 1 de cada 5 pacientes. Por su frecuencia y gravedad sobresalen como reacciones adversas las infecciones (17%), sobre todo infecciones urinarias, neumonía y septicemia, pero no se puede cuantificar la magnitud de la contribución de imlifidasa a la aparición de estos eventos, pues aparecen en grado similar en trasplantados renales sin desensibilización.

Aunque las incertidumbres en torno a la evidencia disponible (pequeña muestra y corto seguimiento) hacen necesario un estudio poscomercialización que evalúe más ampliamente la eficacia y seguridad del fármaco, imlifidasa incorpora un mecanismo de acción novedoso y aporta un notable beneficio clínico al permitir el trasplante renal en pacientes altamente sensibilizados con anticuerpos específicos contra un donante cadáver. Las alternativas disponibles –usadas fuera de ficha técnica– no permiten una desensibilización rápida, por lo que sin la desensibilización mediada por imlifidasa estos pacientes tendrían una muy baja probabilidad de trasplante y verían muy prolongado su tiempo en lista de espera de donante vivo compatible, con el impacto en calidad de vida y supervivencia que esto supone.

TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA

INEBILIZUMAB

▼UPLIZNA® (*Horizon Therapeutics*) – PAM 465

SATRALIZUMAB

▼ENSPRYNG® (*Roche*) – PAM 465

Inebilizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal de tipo IgG1k dirigido específicamente a bloquear el receptor CD19 presente en las células B precursoras y maduras. El receptor CD19 es esencial para la diferenciación y proliferación normal de los linfocitos B, así como para la producción de anticuerpos de alta afinidad en respuesta a la interacción con un antígeno. En base a este mecanismo, inebilizumab ha sido autorizado en la Unión Europea con indicación en el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) que son seropositivos para los anticuerpos

antiacuaporina-4 de inmunoglobulina G (AQP4-IgG).

La eficacia de inebilizumab ha sido evaluada en un estudio pivotal de fase 2/3 doble ciego, aleatorizado, y controlado con placebo en el que participaron pacientes con diagnóstico de TENMO, siendo la variable principal de eficacia el tiempo hasta el primer brote. Tras seis meses de tratamiento, el tratamiento con inebilizumab redujo el riesgo de sufrir un brote de NMO (HR: 0,27; $p < 0,0001$). En cuanto al perfil de seguridad, la proporción de eventos adversos fue similar en ambos brazos (73%). Los más frecuentes fueron las infecciones del tracto urinario.

Inebilizumab es el primer fármaco específicamente dirigido a CD19 con indicación en el tratamiento de los TENMO. Su uso en monoterapia aporta un beneficio clínico sustancial para unos pacientes con escasas alternativas terapéuticas, aunque persisten incertidumbres sobre la seguridad a largo plazo del fármaco. Sin embargo, el perfil conocido de reacciones adversas parece manejable y su introducción implica una importante novedad en el tratamiento de los pacientes con TENMO, con un amplio potencial para reducir la carga de la enfermedad.

Por su parte, **satralizumab** es un nuevo anticuerpo monoclonal de tipo IgG2 que bloquea específicamente el receptor de la interleucina 6 soluble y de membrana, impidiendo la señalización derivada de su interacción con IL-6, que promueve la supervivencia de las células plasmáticas inmaduras productoras de anticuerpos. Así, satralizumab ha sido autorizado en la Unión Europea en un medicamento con designación huérfana y con indicación en el en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunosupresor para el tratamiento de los TENMO en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con anticuerpos positivos IgG frente a la acuaporina-4.

La eficacia clínica de satralizumab fue examinada en dos estudios pivotaes de fase 3 aleatorizados, doblemente

ciegos y controlados con placebo en los que participaron pacientes con diagnóstico de TENMO, con un tratamiento inmunosupresor establecido en un caso y en monoterapia en otro. La variable principal de eficacia de ambos fue el tiempo hasta el primer brote durante las 24 semanas. Satralizumab permitió en ambos estudios reducir el riesgo de brote en comparación con placebo, con tratamiento inmunosupresor concomitante (HR: 0,38; $p < 0,018$) y en monoterapia (HR: 0,45; $p < 0,018$). En cuanto a la seguridad, la proporción de eventos adversos (87% con placebo vs. 91% con satralizumab) fue comparable entre ambos grupos. Los más frecuentes fueron infecciones del tracto urinario (20% con placebo vs. 17% con satralizumab) y del tracto respiratorio superior (16% vs. 19%).

Satralizumab es el primer fármaco dirigido al bloqueo de los receptores de la IL-6 con indicación en TENMO. La eficacia de satralizumab ha sido contrastada en dos estudios clínicos de fase 3 y frente a eculizumab e inebilizumab extiende la indicación a población adolescente. Satralizumab se sitúa como una alternativa eficaz en la prevención de los brotes asociados a TENMO, con una vía de administración –subcutánea– favorable que puede resultar en una clara mejora de la calidad de vida para estos pacientes.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

PEGCETACOPLÁN

▼ASPAVELI® (*Swedish Orphan Biovitrum*) – PAM 466

Pegcetacoplán es un nuevo inmunosupresor selectivo cuyo mecanismo de acción se fundamenta en la unión al componente C3 y a su fragmento de activación C3b del sistema del complemento, impidiendo el procesamiento por la convertasa de C3 (que produciría C3b), que es un elemento central en la activación de las vías clásica y

alternativa del complemento y se relaciona directamente con la hemólisis extravascular por opsonización de los hematíes; bloqueando ese paso también atenúa la hemólisis intravascular que depende de la formación posterior del complejo de ataque a la membrana. En base a ello, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento por vía subcutánea de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que están anémicos después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses.

Su eficacia clínica ha sido contrastada en un estudio pivotal de fase 3, abierto, aleatorizado y con comparador activo, en que participaron 80 pacientes en tratamiento activo con eculizumab y diagnóstico de HPN y anemia activa. Sus resultados revelan que un tratamiento de 16 semanas con pegcetacoplán por vía subcutánea fue superior a otro con eculizumab por vía intravenosa, asociándose a un cambio significativamente mayor en los niveles de hemoglobina respecto al inicio (incremento de +2,37 g/dl vs. descenso de -1,47 g/dl con eculizumab; $p < 0,0001$). Adicionalmente, el tratamiento con pegcetacoplán se relacionó con una menor necesidad de transfusiones, que fueron evitadas por el 85% de los pacientes (vs. 15% en el brazo de eculizumab), y permitió reducir de manera muy notable el recuento de reticulocitos, una medida indirecta de la anemia hemolítica. De manera interesante, la eficacia del fármaco parece mantenerse en una magnitud similar al menos en tratamientos cercanos al año.

El perfil toxicológico del nuevo fármaco parece relativamente benigno y comparable al de eculizumab, con solo una mayor proporción de reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, eritema -17%- o inflamación -10%-) o de trastornos generales, como los musculoesqueléticos (39% vs. 18%) y los gastrointestinales (37% vs. 23%). En cambio, los eventos hematológicos (hemólisis o anemia) fueron menos incidentes con el nuevo fármaco, lo que podría relacionarse con su superior eficacia en el

control de la enfermedad. Las conclusiones sobre seguridad se ven limitadas por el corto seguimiento y el reducido tamaño muestral, pero cabe destacar el aumento de la frecuencia de infecciones con el tratamiento a largo plazo, que se duplicó desde menos del 30% tras 4 meses hasta el 55% en un periodo de casi un año; aunque la mayor parte de estos eventos fueron de intensidad leve o moderada, es un aspecto relevante de seguridad a la vista del mecanismo de acción de fármaco.

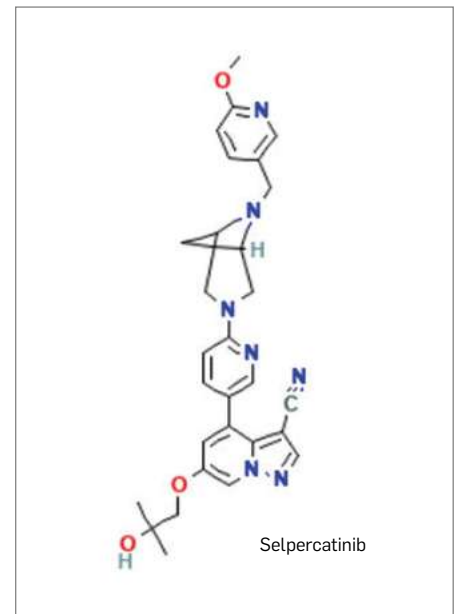
En definitiva, pegcetacoplán incorpora un nuevo mecanismo de acción en su indicación y se sitúa como una opción interesante de tratamiento en pacientes con HPN que se mantienen anémicos tras el tratamiento con un inhibidor de C5 (eculizumab o ravulizumab). En ese contexto de escasas alternativas, será previsiblemente más eficaz que los propios inhibidores de C5 sobre el control de la anemia y no inferior en la evitación de transfusiones, pero persisten ciertas dudas en las agencias reguladoras europeas sobre la calidad de la evidencia para cuantificar el beneficio adicional aportado. Una potencial ventaja del nuevo fármaco frente a las otras alternativas sería su vía de administración, que podría favorecer la autoadministración del medicamento una vez comprobada la tolerancia y tras la debida instrucción al paciente. En cualquier caso, no representa una cura de la enfermedad y se limitará por ahora a una segunda línea de tratamiento, por lo que no va a suponer un cambio radical en la farmacoterapia de los pacientes.

TUMORES SÓLIDOS RET+

SELPERCATINIB

▼RETSEVMO® (Eli Lilly) – PAM 467

Selpercatinib es el primer inhibidor altamente selectivo del receptor tirosina cinasa RET disponible en España, capaz de inhibir su forma nativa y múltiples isoformas del gen mutadas;



también inhibe el dominio cinasa de otros receptores de factores de crecimiento, sobre todo VEGFR(-1 y -3). Es capaz de atenuar el impulso oncogénico debido a las formas mutantes de RET que presentan actividad constitutivamente activada con independencia del ligando, con lo que reduce la proliferación de células tumorales. El medicamento ha recibido la *autorización condicional* para el tratamiento diario por vía oral en monoterapia de adultos con CPNM avanzado y fusión del gen RET+ no tratados previamente con un inhibidor RET, y del cáncer de tiroides avanzado con fusión de RET+ que requiere terapia sistémica tras tratamiento previo con sorafenib y/o lenvatinib; en cáncer medular de tiroides avanzado podrá usarse también en adolescentes de ≥ 12 años, hayan recibido o no tratamiento previo.

Los datos clínicos que han sustentado esa aprobación derivan del estudio aún en marcha LIBRETTO-001, de fase 1/2, abierto y de un solo brazo multicohorte, con pacientes con tumores sólidos avanzados –casi todos metastásicos– en quienes se ha realizado un diagnóstico molecular de alteración genética en RET. Aunque la evidencia es limitada, en CPNM selpercatinib parece alcanzar tasas de respuesta (61-84%) que no se consiguen con quimio y/o inmunoterapia, pero no existen comparaciones directas ni indirectas; ello, unido a la inmadurez de los datos

de supervivencia no permite concluir sobre su superioridad/inferioridad sobre otras opciones, ni en primera ni en posteriores líneas de tratamiento, por lo que podrá considerarse como una alternativa terapéutica más junto a otras disponibles. En cáncer de tiroides con fusión RET+ refractario al tratamiento sistémico con TKIs multicitinasa, no se dispone de alternativas terapéuticas con autorización específica, sino que se suele recurrir exclusivamente al mejor tratamiento de soporte. A pesar también de las incertidumbres, sí parece que la innovación incorporada por selpercatinib en este contexto terapéutico de pobre pronóstico es mayor: la alta tasa de respuesta (74-81%) y una duración importante (por ejemplo, mediana superior a 2 años en el subtipo de cáncer medular), unido a su actividad frente a distintos subtipos histológicos, lo sitúan como una opción interesante tras la evaluación individual del riesgo/beneficio.

En esa evaluación, hay que considerar el perfil toxicológico del fármaco que, aunque importante, parece a priori clínicamente manejable. Una mayoría de pacientes (> 97%) presenta algún evento adverso relacionado con el tratamiento, considerados graves en el 2-12% de los casos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (> 20%) son: sequedad bucal, hipertensión, elevación de transaminasas, fatiga, edema, cefalea y trastornos gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, náuseas y dolor abdominal). Entre los riesgos de especial interés –por su mayor gravedad– sobresalen la hipertensión (13%), el daño hepático con elevación de transaminasas (6-8%) y la prolongación del intervalo QT (3%) con potencial desarrollo de arritmia cardiaca.

Habrà que esperar a la finalización del estudio LIBRETTO-001 y de los ensayos comparativos de fase 3 ya en marcha para ver si se confirman la ventaja en términos de supervivencia y poder concluir con garantías sobre el beneficio clínico que aporta el nuevo fármaco. Sea como fuere, selpercatinib no representa una cura, induce fundamentalmente respuestas parciales (tasas de

respuesta completa en torno al 6-8%), y no parece representar una revolución en el tratamiento de sus indicaciones, pues solo beneficiará a una pequeña proporción de pacientes, habida cuenta de la rara frecuencia de las fusiones oncogénicas de RET.

NEUROFIBROMATOSIS

SELUMETINIB

▼KOSELUGO® (AstraZeneca)
– PAM 467

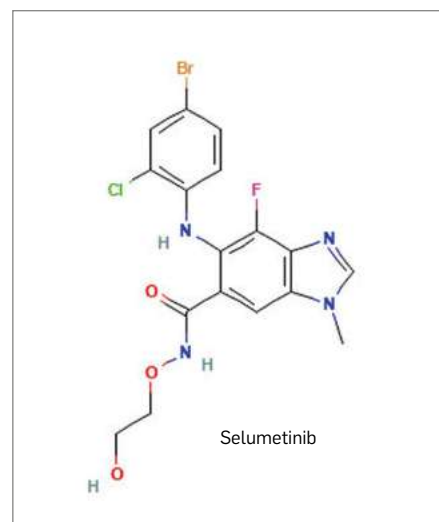
Selumetinib es un nuevo inhibidor oral, selectivo y no competitivo con ATP, de las proteínas cinasa 1 y 2 activadas por mitógenos (MEK1/2), componentes críticos de la ruta de señalización bioquímica RAF-MEK-ERK regulada por RAS, la cual se activa con frecuencia en los cánceres humanos por una variedad de tipos de receptores y estimula la proliferación de las células tumorales y su supervivencia. La actividad inhibitoria del fármaco detiene la señalización por la vía RAF-MEK-ERK, lo que se traduce en un efecto antiproliferativo de células tumorales como las de los neurofibromas (deficitarias de la actividad inhibitoria de neurofibromina-1 sobre RAS). El medicamento, designado como huérfano, ha recibido una autorización condicional de comercialización para el tratamiento de pacientes pediátricos de 3 años en adelante con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) que presenten neurofibromas plexiformes (NFP) sintomáticos e inoperables.

Su autorización se ha sustentado en los datos de un estudio de fase 1/2 de diseño abierto, multicéntrico y de un solo grupo (n= 50), aún en marcha y cuya variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la suma de respuestas completas –desaparición del NFP diana– y de respuestas parciales –reducción $\geq 20\%$ del volumen del NFP tras 3-6 meses en comparación con el valor basal–. Los datos más actua-

lizados reflejan una TRO del 68%, en todos los casos respuestas parciales; la mediana del cambio óptimo respecto al inicio fue de -28% del tamaño del NFP y ninguno de los pacientes tratados experimentó progresión de la enfermedad. Tras un seguimiento superior a 41 meses, no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta, que en casi 2 de cada 3 pacientes respondedores (62%) perduró más allá de los 3 años.

Con respecto a la seguridad del tratamiento, los efectos tóxicos más frecuentes fueron náuseas, vómitos o diarrea, un aumento asintomático en el nivel de creatinofosfocinasa, erupción acneiforme y paroniquia. El perfil toxicológico del nuevo fármaco se considera aceptable y clínicamente manejable, pues la incidencia de eventos adversos de grado 3 es baja (3%), siendo los más frecuentes la diarrea, anemia, fiebre y aumento de creatinofosfocinasa en sangre.

Selumetinib incorpora un mecanismo de acción novedoso en su indicación, para la que no existe actualmente ninguna alternativa farmacológica aprobada. El tratamiento erradicador de los NFP, que afectan aproximadamente a la mitad de pacientes con NF1, se basa en la cirugía, pero este abordaje no siempre es una opción debido a la posibilidad de complicaciones. Los datos disponibles de eficacia en niños y adolescentes apuntan a una mejora en aspectos como la calidad de vida,



la intensidad de dolor o las capacidades motoras. Sin embargo, la eficacia del fármaco podrá ser variable en los distintos pacientes dada la heterogeneidad de las manifestaciones, y por ahora se desconoce si el fármaco incidirá sobre el curso natural de la enfermedad o si afectará al desarrollo de los niños. Existe asimismo incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo y sobre la evolución de los tumores si se discontinúa el tratamiento. A pesar de que se requiere de datos más exhaustivos, selumetinib se erige como la única alternativa terapéutica a la cirugía en casos considerados inoperables, pudiendo facilitar su administración una resección quirúrgica posterior.

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

TAFASITAMAB

▼MINJUVI® (*Incyte Biosciences*) – PAM 466

Tafasitamab es un nuevo anticuerpo monoclonal con modificación en el fragmento cristalizante (anticuerpo de tipo Fcab) selectivo para CD19, receptor expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros. CD19 es un receptor de membrana fundamental en el inicio de la respuesta de las células B a los antígenos, así como en la diferenciación y proliferación de estos linfocitos y en la producción de anticuerpos de alta afinidad en respuesta a la interacción con un antígeno. La unión de tafasitamab al CD19 conduce a la lisis de los linfocitos B a través de mecanismos de citotoxicidad celular y fagocitosis y también induciendo su apoptosis. En base a estos efectos, tafasitamab ha recibido una autorización condicional en un medicamento designado como huérfano, con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para

trasplante autólogo de células madre (TACM), primero en combinación con lenalidomida –TAF+LEN, durante un máximo de 12 ciclos– y posteriormente en monoterapia.

La eficacia y la seguridad clínicas de tafasitamab han sido examinadas en un estudio pivotal de fase 2 abierto y de un solo brazo en el que el nuevo fármaco fue administrado en combinación con lenalidomida en pacientes con LDLBG recidivante o refractario no candidatos a TACM o que habían rechazado esta opción. La variable principal de eficacia en este estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), mientras que la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) fueron variables secundarias. Tras una mediana de 13,2 meses de seguimiento se obtuvo una TRO del 59%, con un 42% de RC y un 17% de RP. Tras un seguimiento de al menos 35 meses, la TRO fue del 57% (40% RC y 17% RP). Por su parte, la DR mediana a los 35 meses de seguimiento fue de 34,6 meses y la SLP mediana fue de 11,6. Tras una mediana de seguimiento de 42,7 meses, la SG mediana fue de 34 meses.

El tratamiento combinado de tafasitamab y lenalidomida se asoció a una elevada proporción de eventos adversos (99%), aunque en su mayoría reversibles y clínicamente manejables. Buena parte de los eventos observados son característicos del tratamiento con lenalidomida, pero también son frecuentes en la monoterapia con tafasitamab (en torno al 90%). Los eventos adversos más comunes fueron las infecciones (73%), los trastornos sanguíneos (65%), los trastornos gastrointestinales (64%) y los trastornos generales y del sitio de administración (58%). Entre los graves, el más preocupante es la neumonía.

En definitiva, estamos ante un nuevo fármaco en el tratamiento del LDCBG que incorpora una novedad mecánica solo relativa: es el primer monoclonal específicamente dirigido frente a CD19, pero esta molécula es también

diana de las terapias CAR-T. Si bien las limitaciones de la evidencia no permiten extraer conclusiones sólidas sobre su posicionamiento hasta que se disponga de los resultados de un estudio clínico con un diseño optimizado, las altas tasas de respuesta obtenidas, consideradas clínicamente relevantes en un marco de enfermedad agresiva y escasez de alternativas, permiten considerar al nuevo fármaco como una innovación interesante, pero que no va a representar una cura y puede verse superado por el uso generalizado de los medicamentos CAR-T en un futuro.

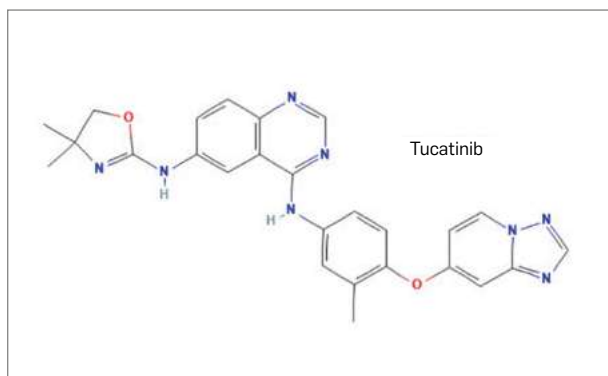
CÁNCER DE MAMA

TUCATINIB

▼TUKYSA® (*Seagen*) – PAM 468

Tucatinib es un nuevo inhibidor de tirosina cinasa antineoplásico selectivo para HER2, un receptor de membrana cuya sobreexpresión en determinados tipos de cáncer, como el de mama, se asocia a un peor pronóstico. La activación del receptor HER2 favorece el crecimiento y la proliferación celular, aumentando también el riesgo de metástasis. En base a este mecanismo, tucatinib ha sido autorizado en la Unión Europea con indicación, en combinación con trastuzumab y capecitabina, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido por lo menos dos pautas de tratamiento anti-HER2 anteriores.

La eficacia de tucatinib ha sido examinada en un estudio pivotal de fase 2 aleatorizado y doble ciego. Se comparó la adición de tucatinib a un régimen combinado con trastuzumab y capecitabina con la adición de placebo a este mismo régimen, con el objetivo de analizar la SLP como variable principal. La mediana de SLP alcanzada tras 10 meses de seguimiento fue superior para el grupo que recibió



tucatinib (7,8 vs. 5,6 meses), con una reducción de aproximadamente el 45% del riesgo de progresión (HR: 0,544; $p < 0,00001$). Además, estos resultados fueron muy similares en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebral, con una SLP de 7,6 vs. 5,4 meses (HR: 0,483; $p < 0,00001$). La SG estimada, variable secundaria en este estudio, fue también superior en el brazo de tucatinib con un seguimiento de 14 meses (21,9 vs. 17,4 meses; HR: 0,662; $p = 0,0048$). Con un seguimiento de 29,6 meses, en un análisis exploratorio se obtuvo el mismo dato de SG en el grupo de tucatinib vs. 12,5 meses con placebo.

En relación al perfil de seguridad del nuevo fármaco, el evento adverso más común fue la diarrea, más frecuente que entre quienes recibieron placebo (82% vs. 54%). Otros eventos adversos frecuentes, también más comunes con tucatinib, fueron eritrodisestesia palmoplantar (65% vs. 53%), náuseas (60% vs. 45%) y fatiga (48% vs. 44%). La hepatotoxicidad se ha considerado, junto con la diarrea, un aspecto de seguridad importante para tucatinib. Aunque los eventos identificados de toxicidad hepática se consideraron por lo general manejables, la frecuencia observada en el régimen con tucatinib fue superior (44% vs. 26%), así como la de eventos de grado ≥ 3 (10% vs. 5%).

Tucatinib cuenta con un mecanismo de acción ya conocido para otros agentes antineoplásicos empleados en cáncer de mama HER2+ (como neratinib o lapatinib). Sin embargo, el nuevo inhibidor de tirosina cinasa se encuentra autorizado en una indica-

ción para la que actualmente no existe un estándar de tratamiento. Específicamente en pacientes con metástasis cerebrales, por ahora no se dispone de alternativas terapéuticas, por lo que el beneficio observado en SLP con tucatinib, aunque de limitada magnitud,

puede considerarse clínicamente relevante. A la espera de disponer de datos más maduros respecto a los aspectos más inciertos sobre la toxicidad del nuevo fármaco –principalmente su potencial hepatotóxico–, se puede concluir que la adición de tucatinib a un régimen combinado con trastuzumab y capecitabina implica una mejora en el abordaje de pacientes altamente pretratadas y con mal pronóstico.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

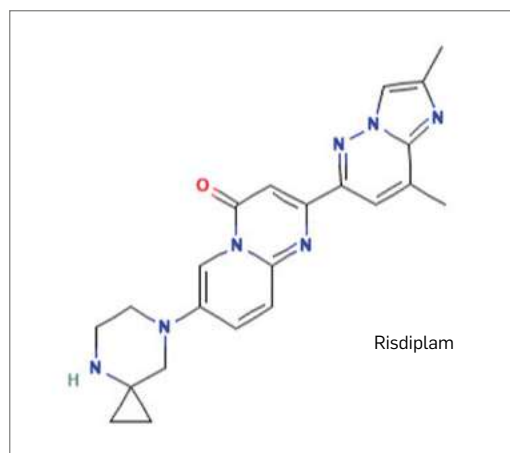
RISDIPLAM

▼EVRYSDI® (Roche) – PAM 463

Risdiplam es un nuevo fármaco de molécula pequeña que actúa como modificador del empalme del pre-ARNm del gen SMN2: facilita la inclusión del exón 7 en la transcripción de ARNm, lo que se traduce en un aumento de la expresión del gen y de la producción de proteína SMN completa, estable y funcional. Ejerce, pues, una acción farmacológica similar al oligonucleótido antisentido nusinersén. Designado como huérfano, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral de pacien-

tes de 2 meses de edad o mayores con atrofia muscular espinal (AME) ligada al cromosoma 5q, con diagnóstico de AME tipo 1, 2, 3 o que tienen entre 1 y 4 copias del gen SMN2.

En pacientes de entre 1 y 7 meses de edad (N= 41) con la forma de aparición temprana de la enfermedad (AME tipo 1), el tratamiento con risdiplam durante 24 meses demostró que el 61% de los pacientes podía mantenerse sentado sin ayuda durante 5 s (variable principal), hecho que no conseguían antes del estudio y que sería imposible sin tratamiento. Además, casi el 76% de los pacientes alcanzó ≥ 40 puntos en la escala CHOP-INTEND, el 93% estaban vivos y el 83% libre de ventilación permanente. El beneficio se comprende porque todos los resultados son superiores a los observados en las cohortes históricas de historia natural: los niños con AME tipo 1 no suelen superar los 2 años de vida, rara vez adquieren hitos de desarrollo motor, ni siquiera parciales, y solo un 8% sobrevive sin ventilación permanente a los 24 meses. Por otra parte, en la población de pacientes pediátricos y adultos con AME de inicio tardío (tipo 2 o 3; N= 180), los hallazgos no son tan concluyentes sobre el efecto del fármaco en la evolución de las capacidades motoras: tras 12 meses se vieron diferencias significativas entre risdiplam y placebo en el cambio respecto al inicio en la puntuación de la escala MFM32 (+1,36 puntos vs. -0,19 puntos), pero no se alcanzó el nivel de relevancia clínica predefinido en una diferencia de 3 puntos entre grupos. Esa modesta eficacia



se mantiene a los 24 meses, pudiendo suponer la adquisición por el paciente de funciones intermedias relevantes para mejorar su independencia (por ejemplo, mejora en la motricidad fina).

Desde el punto de vista de la seguridad, parece un fármaco bien tolerado durante al menos 2 años, con un perfil toxicológico en que sobresalen eventos adversos leves-moderados y relacionados con la patología subyacente (más frecuentes en pacientes con AME tipo 1), destacando por su gravedad las infecciones del tracto respiratorio. Entre las reacciones adversas relacionadas con el fármaco (14%) más frecuentes sobresalen la pirexia, la erupción cutánea, la diarrea y la cefalea. Ninguna de las 7 muertes registradas en los ensayos clínicos se asoció con el nuevo fármaco.

Con la principal ventaja de su uso por vía oral, que puede favorecer una mejor adherencia y superar las limitaciones asociadas a la administración de las otras dos terapias aprobadas en AME (nusinersén y onasemnogén abeparvovec), frente a las que no se dispone de comparaciones directas de eficacia, la evidencia disponible para risdiplam no está exenta de incertidumbres (como su uso a largo plazo), pero apunta a un beneficio clínico sobre la función motora, respiratoria y nutricional, que resulta en una mejora de la supervivencia de los pacientes con AME tipo 1. No obstante, no supone una innovación disruptiva en términos de mecanismo ni constituye un tratamiento curativo (que potencialmente sí puede representar la terapia génica con onasemnogén abeparvovec), situándose, por tanto, como una alternativa más de tratamiento en primera línea de la AME, de especial interés en pacientes en pacientes no candidatos a terapia génica o a administración intratecal.

ACONDROPLASIA

VOSORITIDA

▼VOXZOGO® (*Biomarin*) – PAM 468

Vosoritida es un nuevo fármaco, análogo recombinante del péptido natriurético de tipo C (CNP). El CNP es un factor paracrino que regula de manera positiva la proliferación y diferenciación de los condrocitos, estimulando la formación de hueso. Fisiológicamente, el CNP antagoniza los efectos de la activación del receptor FGFR3, una tirosina cinasa que en la acondroplasia se encuentra activada de manera constitutiva debido a una mutación de ganancia de función en el gen del mismo nombre (FGFR3), promoviendo la apoptosis de los condrocitos y frenando así la formación ósea. En base a este efecto, dirigido específicamente a la etiopatogenia de la acondroplasia, vosoritida ha sido autorizada en un medicamento designado como huérfano, con indicación en el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado.

La eficacia de vosoritida en pacientes de entre 5 y 18 años ha sido evaluada en un estudio pivotal de fase 3 aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, de 52 semanas de duración y que cuenta con un estudio abierto de extensión con una duración de 52 semanas adicionales. En la semana 52 se observó un cambio respecto a la línea de base de 1,35 cm/año en la VCA vs. -0,12 cm/año en el grupo de placebo -variable principal de eficacia-, con una diferencia en la media de mínimos cuadrados respecto a la línea de base frente a placebo de 1,57 cm/año (IC_{95%}: 1,22 - 1,93; p < 0,0001). Tras 52 semanas de tratamiento adicional con vosoritida, en aquellos inicialmente tratados con vosoritida se mantuvo la VCA y aquellos que cambiaron de placebo a vosoritida experimentaron un cambio similar al

de los pacientes inicialmente tratados con el fármaco.

Para el análisis de la eficacia de vosoritida en pacientes de hasta 5 años se dispone de los datos preliminares de un estudio pivotal de fase 2 aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo. Los datos más actualizados del estudio (a fecha de marzo de 2021) indican un cambio medio en la puntuación Z de altura -variable principal de eficacia- en la cohorte pacientes de 24 a 60 meses de edad de +0,34 SDS en la semana 52 (N= 4) y de +0,62 SDS en la semana 104 (N= 3).

El perfil de seguridad de vosoritida parece clínicamente manejable y no refleja aspectos de especial preocupación, teniendo en cuenta que el seguimiento medio (de 13,7 meses) es corto. Los eventos adversos más comunes identificados en el estudio 301 fueron los relacionados con las reacciones en el lugar de inyección (73% vs. 48% con placebo), por ejemplo inflamación (38% vs. 10%) o urticaria (13% vs. 3%). Otros eventos, también más frecuentes con vosoritida, fueron vómitos (27% vs. 20%), artralgia (15% vs. 7%) e hipotensión (12% vs. 5%).

Vosoritida se posiciona como el primer fármaco autorizado con indicación en el tratamiento de la acondroplasia dirigido de manera específica a la diana clave en la etiopatogenia de esta enfermedad rara. Los estudios pivotaes y de extensión han demostrado que vosoritida incrementa la velocidad de crecimiento en pacientes con acondroplasia con un perfil de seguridad aparentemente benigno. Aunque estudios a más largo plazo y la experiencia de uso en condiciones del mundo real deberán confirmar el mantenimiento del efecto y la ausencia de efectos perniciosos sobre el hueso o el cartílago, la incorporación de vosoritida implica un claro avance en el tratamiento de la acondroplasia.

SISTEMA NERVIOSO

INSOMNIO CRÓNICO

DARIDOREXANT

▼QUVIVIQ (*Idorsia Pharm.*) – PAM 469

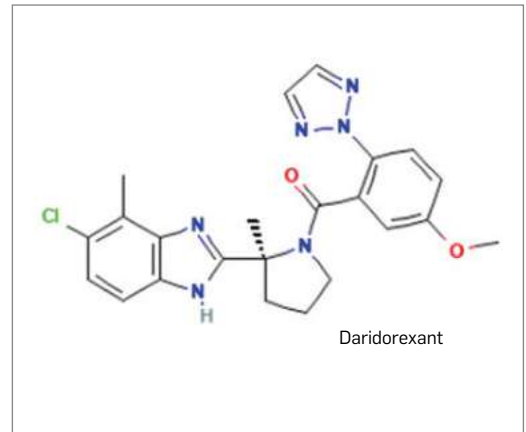
Daridorexant es un novedoso antagonista del receptor de la orexina, que ejerce una acción dual y equipotente sobre los receptores orexina 1 y orexina 2, bloqueando el efecto promotor de la vigilia que los neuropéptidos orexina A y orexina B ocasionan al actuar sobre ellos. Se diferencia, pues, de otros fármacos hipnóticos en que no provoca una inhibición generalizada de la actividad cerebral. Por su capacidad de evitar la activación de los receptores de la orexina y reducir el desencadenante de la vigilia, facilita el sueño sin alterar su estructura normal, siendo esta la base de la autorización del medicamento para el tratamiento por vía oral de pacientes adultos con insomnio caracterizado por presencia de síntomas durante al menos 3 meses e impacto considerable en la actividad diurna.

La eficacia del nuevo fármaco se ha contrastado en dos estudios pivotaes de similar diseño (doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado por placebo). En ellos la pauta recomendada (50 mg/día) ha probado una eficacia significativamente superior frente a placebo en variables objetivas y subjetivas que reflejan convenientemente la severidad del insomnio y su impacto en la funcionalidad diurna. Así, tras un mes de tratamiento, daridorexant redujo significativamente el tiempo de latencia del sueño –que al inicio rondaba 1 h de media– entre 6 y hasta 12 min frente a placebo, con una magnitud del efecto constante tras 3 meses. También en comparación con placebo, el tiempo despierto tras el inicio del sueño –que en el

estado basal superaba la hora y media– se vio reducido en un promedio entre 12 y 23 min, con un efecto sostenido hasta el mes 3. Estos resultados fueron consistentes en los subgrupos evaluables de pacientes, con independencia de factores como la edad, el sexo o la raza.

El perfil de seguridad de daridorexant es aparentemente benigno. La frecuencia de eventos adversos en los dos estudios fue comparable entre ambos brazos de tratamiento: 38% con daridorexant 50 mg/día, 38-39% con daridorexant 25 mg/día y 33-34% con placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea (4-6% vs. 4% con placebo), somnolencia (2-3% vs. 2%) y nasofaringitis. Este perfil de seguridad parece mantenerse constante durante al menos 1 año y también es comparable entre grupos etarios.

Daridorexant es, por tanto, un innovador fármaco que inaugura una vía terapéutica en su indicación. Con un inicio rápido de su efecto farmacológico, reduce el exceso de alerta en la vigilia, habiéndose probado superior a placebo en la inducción y el mantenimiento del sueño, sin afectar a la estructura del mismo ni a la capacidad funcional de la persona al día siguiente. Constituye la primera incorporación al arsenal terapéutico del insomnio en más de dos décadas, y el primero que aborda de manera específica la fisiopatología y ha ganado indicación en insomnio crónico, por ser compatible con un uso a largo plazo (aunque lo ideal es la mínima duración del tratamiento, que debe reevaluarse cada 3 meses). Se prevé, por tanto, que pueda suponer una modificación importante de la terapéutica estándar en pacientes con insomnio crónico (entre el 8% y el 12% de la población). En cualquier caso, su eficacia parece moderada y hay que recordar que se posicionará como una segunda línea de tratamiento tras las intervenciones cognitivo-conductuales.



MIGRAÑA

EPTINEZUMAB

▼VYEPTI (*H. Lundbeck A/S*) – PAM 466

Eptinezumab es un nuevo anticuerpo monoclonal recombinante de tipo IgG1 dirigido a las formas α y β del CGRP humano, a las cuales se une con elevada afinidad (Kd: 4 y 3 pM, respectivamente). El CGRP es un neuropéptido que, al activar a sus receptores, induce vasodilatación en la circulación coronaria, cerebral y sistémica, lo que se relaciona con la patogenia y la sintomatología de la migraña. La alta afinidad y una biodisponibilidad del 100% como consecuencia de la administración intravenosa conducen a un bloqueo rápido de los efectos del CGRP. En base a estos efectos, eptinezumab ha sido autorizado con indicación profilaxis de la migraña en adultos que padecen al menos 4 días de migraña al mes.

La eficacia de eptinezumab fue evaluada en dos estudios clínicos pivotaes con similar diseño: ambos fueron estudios de fase 3, aleatorizados, doblemente ciegos y comparados con placebo. En el primero de ellos participaron pacientes con migraña episódica frecuente (N= 898) y en el segundo, pacientes con migraña crónica (N= 1121). En ambos estudios, el objetivo principal fue la determinación de la eficacia del fármaco en comparación con placebo, en términos del cambio

en la frecuencia de días con migraña entre las semanas 1 y 12.

El nuevo fármaco redujo entre 0,7 y 1,1 días la frecuencia de migraña respecto a placebo en pacientes con migraña episódica, mientras que en los pacientes con migraña crónica esta diferencia fue de entre 2 y 2,6 días. Este resultado se ve apoyado también por variables secundarias de eficacia, como la proporción de pacientes que alcanzan una reducción de los síntomas de al menos un 75% (entre un 22% y un 30% en migraña episódica en la semana 12 vs. el 16% con placebo, y entre el 26% y el 33% en migraña crónica vs. 15% con placebo). Estos resultados suponen un beneficio clínico de modesta magnitud.

Aunque no se dispone de comparaciones directas con otros tratamientos ya autorizados y dirigidos a la misma diana –erenumab, galcanezumab y fremanezumab–, se han llevado a cabo distintos metaanálisis en los que no se han podido encontrar diferencias significativas entre ellos en cuanto a su eficacia. En otra comparación entre topiramato y eptinezumab, éste no fue superior a topiramato con ninguna dosis –30, 100 y 300 mg–, mientras que erenumab, galcanezumab y fremanezumab sí mostraron superioridad en alguna de las dosis estudiadas.

Los datos de seguridad disponibles apuntan a un perfil relativamente benigno para eptinezumab, en consonancia con el perfil de los anticuerpos monoclonales previamente autorizados en esta indicación. A lo largo del desarrollo clínico, el 55% de los pacientes que recibieron alguna dosis de eptinezumab y el 52% de los que recibieron placebo sufrió algún evento adverso. Los eventos adversos más comunes identificados en los estudios pivotaes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (8% con eptinezumab vs. 6% con placebo) y nasofaringitis (7% vs. 6%). Solo una pequeña parte de los eventos adversos observados fueron graves (< 2%) y su frecuencia fue similar en los

grupos de eptinezumab y de placebo. No se produjeron eventos de grado 4 o 5 en los pacientes que recibieron el nuevo fármaco.

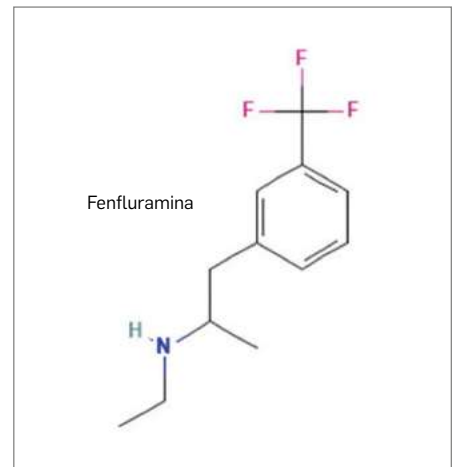
Eptinezumab no aporta un nuevo mecanismo de acción en el tratamiento de la migraña. Sus datos de eficacia, aunque superiores a placebo, no parecen diferir sustancialmente de los conocidos para otros fármacos con los que comparte diana, mecanismo e indicación terapéutica, y por ahora no se dispone de datos que avalen su uso en caso de fracaso de estas alternativas. Por tanto, no parece que eptinezumab vaya a proporcionar un beneficio clínico adicional relevante para los pacientes de migraña en comparación con los tratamientos disponibles.

CRISIS EPILÉPTICAS

FENFLURAMINA

▼FINTEPLA (UCB Pharma) – PAM 467

Fenfluramina (FFA) es un nuevo antiepiléptico que actúa estimulando la liberación de serotonina, lo que produce una activación de los receptores de este neurotransmisor: actúa como agonista sobre los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{1D}. El incremento de los niveles de serotonina a nivel cerebral se ha asociado con un efecto anticonvulsivante y el agonismo sobre los receptores mencionados podría ser el principal responsable del mecanismo de acción del fármaco, aunque el mecanismo preciso no se conoce completamente, y una acción antagonista sobre los receptores glutamatérgicos NMDA también podría contribuir a su eficacia. El medicamento, designado como huérfano, está aprobado con indicación en el tratamiento oral de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut, como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años de edad igual o mayores.



Su eficacia ha sido evaluada en dos estudios clínicos de fase 3 aleatorizados, doblemente ciegos, de grupos paralelos y controlados con placebo en pacientes con síndrome de Dravet (SD), mientras que en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) se dispone de los datos de un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Con un diseño similar, la variable principal de eficacia en los estudios pivotaes fue el cambio en el número de convulsiones durante el periodo de tratamiento respecto al periodo basal. En comparación con placebo, el tratamiento con fenfluramina en SD se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la media de días con episodios de convulsiones durante el periodo de titulación y mantenimiento. La reducción estimada de los episodios de convulsiones frente a placebo fue superior con las dosis más elevadas del fármaco (34% para FFA 0,2 mg/kg/día, 54% para FFA 0,4 mg/kg/día y 64% para FFA 0,7 mg/kg/día). En pacientes con SLG, se alcanzó significación estadística en la variable principal solo con FFA 0,7 mg/kg/día (-27% en la mediana de episodios).

Desde el punto de vista de la seguridad, el nuevo tratamiento se asoció con una mayor proporción de eventos adversos respecto a placebo (95-96% vs. 81-86%). Los eventos adversos más frecuentes entre quienes recibieron FFA durante el periodo doble ciego de los estudios pivotaes fueron: reducción del apetito (34-36%), diarrea (16-24%), pirexia (16-21%), fatiga (13-16%)

y somnolencia (11-16%). La proporción de eventos graves fue similar en los pacientes tratados con FFA (12%) y en los que recibieron placebo (13%), estando los más frecuentes relacionados con la enfermedad de base (estado epiléptico: 5%; convulsiones: 3%).

El mecanismo de acción de fenfluramina en la prevención de las convulsiones asociadas a SD y a SLG, aunque conocido solo parcialmente, constituye una novedad en el abordaje de estas dos encefalopatías. Los efectos demostrados sobre la reducción de los episodios de convulsiones y la proporción de pacientes que alcanzan una reducción de al menos el 50% de estos episodios resulta de relevancia clínica, si bien se requiere de datos más amplios en distintos grupos de la población, especialmente en adultos. Su perfil toxicológico se puede considerar en buena medida similar al de otros fármacos anticonvulsivantes, con ciertos aspectos que requieren de un estrecho seguimiento, como la toxicidad cardiovascular y el efecto sobre el apetito. En todo caso, en el contexto de dos enfermedades de difícil manejo en que el control de las convulsiones resulta problemático a pesar de la politerapia, la introducción de fenfluramina puede contribuir a reducir la frecuencia de episodios y, de este modo, a mejorar la calidad de vida.

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA

VUTRISIRÁN

▼AMVUTTRA (*Alnylam Netherlands*) – PAM 469

Vutrisirán es un nuevo ARN pequeño de interferencia (ARNpi) bicatenario dirigido de manera específica al ARN mensajero de la transtiretina, al cual degrada en el hígado mediante el mecanismo de interferencia del ARN, produciendo una reducción de los niveles séricos de transtiretina (TTR) de tipo natural (*wild-type*) y de

sus variantes mutadas. Esta reducción inhibe la formación de nuevos depósitos de amiloide, directamente relacionados con la patogenia de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh). En base a este mecanismo, vutrisirán, comercializado en un medicamento designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento de esta enfermedad en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

Su eficacia clínica fue examinada en un estudio abierto de fase 3, multicéntrico, internacional y aleatorizado de 18 meses de duración en el que se utilizó patisirán como comparador. Los resultados de vutrisirán en este estudio se compararon con los datos del grupo de placebo de un estudio previo de fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego con el objetivo principal de evaluar la eficacia de vutrisirán en términos de la puntuación mNIS+7 en el mes 18 respecto a la línea de base. El nuevo fármaco se asoció con una mejora estadísticamente significativa en la clínica de la polineuropatía, con una diferencia en la media ajustada por mínimos cuadrados de -28,6 puntos en la escala validada mNIS+7 respecto a placebo ($p=6,5 \times 10^{-20}$). Entre los objetivos secundarios, el principal fue la evaluación de la calidad de vida en comparación con placebo a partir de la escala Norfolk QoL-DN. Hasta el mes 18, los pacientes tratados con el nuevo fármaco se beneficiaron de una mejor calidad de vida, con una diferencia de la media ajustada por mínimos cuadrados de -21,0 puntos en dicha escala ($p=1,8 \times 10^{-10}$). Además, en comparación con patisirán, vutrisirán demostró no inferioridad en la reducción de los niveles de TTR hasta el mes 18 de tratamiento, con una diferencia mediana estimada de 5,3 puntos a favor del nuevo principio activo.

Los datos disponibles respecto a la seguridad del nuevo fármaco no han revelado durante el desarrollo clínico señales especialmente preocupantes, y los eventos adversos identificados pueden relacionarse en la mayor

parte de los casos con la enfermedad subyacente. Cabe destacar, tal y como refleja la ficha técnica del medicamento, una elevada frecuencia de artralgias y dolor en las extremidades. Otros eventos adversos frecuentes (> 10%) fueron caídas, diarrea, edema periférico, infecciones del tracto urinario y mareos, generalmente de intensidad leve o moderada. Los eventos adversos graves fueron menos frecuentes que en los grupos comparadores (26% frente al 43% con patisirán y frente al 40% con placebo).

Con un mecanismo de acción similar al de patisirán, la principal ventaja aportada por vutrisirán parece radicar, a la luz de los datos disponibles, en una mayor conveniencia respecto a la posología –cada 3 meses– y vía de administración –subcutánea–. Los resultados de eficacia del estudio pivotal reflejan que vutrisirán aporta un beneficio significativo en comparación con placebo y una capacidad de reducir los niveles de TTR semejante a la de patisirán. El perfil de seguridad parece manejable, sin que por ahora se hayan podido identificar señales que sugieran una particular preocupación. De este modo, vutrisirán se incorpora como una nueva alternativa en el tratamiento de una enfermedad rara con escasas opciones terapéuticas disponibles.

ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

PATOLOGÍAS MACULARES

FARICIMAB

▼VABYSMO (Roche) – PAM 469

Faricimab es un novedoso anticuerpo con un carácter biespecífico que le permite ejercer una acción dual: por su capacidad de unirse selectivamente y con alta afinidad tanto a la angiopoyetina-2 (Ang-2) como al factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), evita la unión de estos a sus receptores. Así, despliega un efecto sinérgico de inhibición de dos rutas bioquímicas implicadas en la angiogénesis, vascularización, inflamación y la desestabilización de los vasos retinianos en el ojo, procesos estos subyacentes a los problemas de visión asociados a patologías de la retina. En base a ello, el medicamento ha sido aprobado para su administración por vía intravítrea en el hospital a pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad neovascular o exudativa (DMAEn) o alteración visual debida a edema macular diabético (EMD).

Su aprobación en DMAE neovascular se sustentó en dos estudios clínicos de fase 3, multicéntricos, doble ciego y

controlados con comparador activo, en los que un tratamiento con faricimab se probó no inferior a aflibercept con más de 1300 pacientes enrolados. Se cumplió el objetivo primario al hallarse una mínima diferencia entre tratamientos en el cambio frente al inicio de la mejor agudeza visual corregida o MAVC (diferencia de 0 a +0,7 letras vs. aflibercept), con ganancias de 5-6 letras de agudeza visual con faricimab. Las mejoras visuales se mantuvieron al menos hasta la semana 112. Para su uso en edema macular diabético, el beneficio del nuevo fármaco se probó en otros dos ensayos que aleatorizaron a casi 1900 pacientes con un diseño semejante a los de DMAE, si bien incluyeron un brazo adicional de intervalos de dosificación fija –bimensual– de faricimab. Tras un año de tratamiento, el cambio medio de la MAVC era no inferior a aflibercept (diferencia de entre -0,2 a +1,5 letras), con una proporción de pacientes respondedores –mejoría de ≥ 2 niveles en la escala ETDRS DRSS– de casi la mitad (43-46% vs. 36-47% con aflibercept).

El perfil de seguridad de faricimab parece benigno y similar al de otros anti-VEGF, destacando las reacciones adversas asociadas a la propia técnica de administración intravítrea. Con una incidencia de eventos adversos oculares comparable a la de aflibercept (49-54% vs. 45-52%), la mayoría son leves y transitorios; destacan por su frecuencia (< 10%): hemorragia conjuntival, empeoramiento de la

patología, desprendimiento de vítreo, dolor ocular, ojo seco y cataratas. Se notifican casos graves en solo < 3% de los pacientes (como desgarro del epitelio pigmentario, vitritis o uveítis) y la tasa de interrupción o retirada del tratamiento es muy baja. La notable proporción de pacientes con anticuerpos anti-faricimab (10-14%) y su asociación con eventos de inflamación ocular hacen conveniente su seguimiento poscomercialización.

Faricimab no ha demostrado por el momento superioridad frente a ranibizumab ni otras alternativas. Este nuevo fármaco anti-VEGF incorpora cierta novedad a nivel mecánico por su capacidad dual de unión selectiva también a angiopoyetina-2, aspecto para el que la evidencia disponible no ha confirmado que suponga una ventaja en eficacia. Tampoco sobre la reducción de la carga de tratamiento con respecto a otros fármacos anti-VEGF. Los organismos reguladores internacionales que se han pronunciado sobre su posicionamiento en general consideran a faricimab como una alternativa de tratamiento en primera línea que aporta en sus indicaciones un beneficio similar al logrado por aflibercept, ranibizumab o brolucizumab y recomiendan su uso en las mismas condiciones que estos.