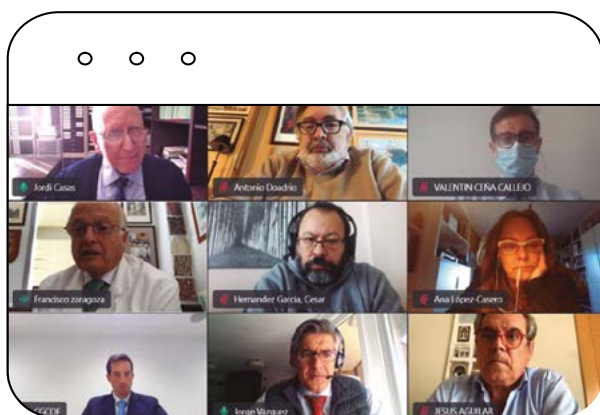


Premios Panorama 2021

El pasado día 8 de noviembre de 2021 se celebró por teleconferencia la reunión de trabajo del Jurado para la concesión de los Premios Panorama 2021, formado en esta ocasión por los siguientes miembros:

- **D. Jesús Aguilar Santamaría.** Presidente del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (Presidente del Jurado).
- **D. Jaime Casas Pla.** Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.
- **D. Valentín Ceña Callejo.** Presidente de la Sociedad Española de Farmacología.
- **D. Antonio L. Doadrio Villarejo.** Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
- **D. Carlos Fernández Moriano.** Coordinador de la revista *Panorama Actual del Medicamento*. Servicios Técnicos - Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (Secretario del Jurado).
- **D. César Hernández García.** Jefe del Departamento de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Dña. Ana Isabel López-Casero Beltrán.** Directora de *Panorama Actual del Medicamento*. Tesorera del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.
- **D. Jorge Vázquez Valcuende.** Vocal Nacional de Industria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.
- **D. Francisco Zaragoza García.** Vocal Nacional de Investigación y Docencia del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.



PAM | Panorama Actual
del Medicamento

Publicación del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos



Los **Premios Panorama valoran el grado de innovación**. Conviene recordar que todos los medicamentos, tanto los no innovadores como los innovadores, tienen utilidad terapéutica en tanto que su autorización por las autoridades sanitarias (AEMPS/EMA) implica que han demostrado rigurosamente su eficacia, su seguridad, su calidad y las condiciones de uso (incluyendo la información contenida en la ficha técnica –sumario de características– y en el prospecto del medicamento). Por tanto, la valoración que se hace en el informe previo a la deliberación del Jurado se refiere a la incorporación, en el grado indicado, de algún elemento innovador con respecto a otros medicamentos autorizados previamente para iguales o similares indicaciones terapéuticas o, en su caso, cubriendo la ausencia de éstas.

Asimismo, debe considerarse que ésta es una evaluación que se practica coincidiendo con la comercialización inicial del medicamento. Se trata, por consiguiente, de una **valoración provisional de la innovación**, realizada en función de la evidencia clínica disponible hasta ese momento; lo cual no prejuzga, en ningún caso, la disponibilidad futura de nuevos datos clínicos o la posible autorización de nuevas indicaciones terapéuticas, así como tampoco la potencial aparición de aspectos desfavorables previamente desconocidos (efectos adversos graves, contraindicaciones, interacciones, etc.).

Se consideran **tres posibles niveles**, adjudicados en función de la naturaleza de la(s) innovación(es) presentes en el nuevo medicamento, siempre en relación al arsenal terapéutico disponible comercialmente en España en el momento de la comercialización:

- **SIN INNOVACIÓN (*)**. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

- **INNOVACIÓN MODERADA (**)**. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.
- **INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)**. Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Se distinguen dos niveles de evidencia científica para los aspectos innovadores de los nuevos medicamentos:

- **Evidencia clínica**: mediante estudios controlados con placebo o comparadores activos, de buena calidad metodológica y específicamente diseñados y desarrollados para demostrar lo que pretende ser un avance o mejora sobre la terapia estándar.
- **Potencialidad**: existencia de aspectos en el medicamento que racionalmente podrían mejorar la terapéutica actual, pero que no han sido adecuadamente demostradas mediante ensayos clínicos, bien por motivos éticos o bien por imposibilidad de realización en el momento de la comercialización del nuevo medicamento: perfil de interacciones, mecanismos nuevos que permiten nuevas vías terapéuticas, nuevos perfiles bioquímicos frente a mecanismos de resistencia microbiana, posibilidad de combinar con otros medicamentos para la misma indicación terapéutica, efectos sobre el cumplimiento terapéutico (por mejoras en la vía, número de administraciones diarias, etc.), mejora de la eficiencia económica, etc.

El rigor de los datos contrastados mediante ensayos clínicos controlados (evidencia clínica) sobre el grado de mejora de los resultados de la intervención con el nuevo medicamento en relación con la terapia estándar es determinante en la valoración global de la innovación, mientras que las potencialidades solo tienen un carácter accesorio en esta valoración. En ningún caso, un medicamento es valorado con un

nivel de innovación importante en función de sus ventajas potenciales, si no aporta otras ventajas demostradas clínicamente. Se analizan cinco aspectos de la innovación: clínica, molecular, toxicológica, físicoquímica y económico-tecnológica, aunque, como ya se ha indicado, la fundamental y determinante es la novedad clínica.

El **periodo analizado** en esta nueva edición de los Premios Panorama transcurre entre el **1 de septiembre de 2020 y el 31 de agosto de 2021**, a partir de los datos recogidos en el Nomenclátor Oficial de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. En estos 12 meses, un total de **29 medicamentos con nuevos principios activos** han sido comercializados por vez primera en España (**Tabla 1**), todos los cuales han sido revisados y evaluados anteriormente, y las correspondientes monografías fueron publicadas en Panorama Actual del Medicamento a lo largo del periodo mencionado.

Tabla 1. Medicamentos con nuevos principios activos comercializados por primera vez en España: Candidatos a Premios Panorama 2021.

Principio activo	Medicamento®	Laboratorio	Grupo Terapéutico	Huérfano Biosimilar	Indicación principal	Autorización	Comercialización	Valoración PAM
LETERMOVIR	PREVMIS	MSD	J05AX18		Profilaxis de reactivación de citomegalovirus	26/02/2018	02/08/2021	
ACALABRUTINIB	CALQUENCE	AstraZeneca	L01EL02		Leucemia linfocítica crónica	18/11/2020	01/08/2021	** 447
CAPLACIZUMAB	CABLIVI	Ablynx NV	B01AX07	*	Púrpura trombocitopénica trombótica adquirida	25/09/2018	01/08/2021	** 447
FOSTAMATINIB	TAVLESSE	Instituto Grifols	B02BX09		Trombocitopenia inmunitaria (TPI) crónica	03/06/2020	27/07/2021	** 447
MOGAMULIZUMAB	POTELIGEO	Kyowa Kirin	L01XC25	*	Micosis fungoide o síndrome de Sézary	05/06/2019	01/07/2021	
MEROPENEM/VABORBACTAM	VABOREM	Menarini	J01DH52		Infección urinaria o intraabdominal complicadas, neumonía intrahospitalaria, bacteriemia asociada a las anteriores, e infecciones por Gram- aerobios	30/06/2020	07/06/2021	* 448
LUSUTROMBOPAG	MULPLEO	Shionogi BV	B02BX07		Trombocitopenia en adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos	01/07/2019	01/06/2021	** 446
NALDEMEDINA	RIZMOIC	Shionogi BV	A06AH05		Estreñimiento inducido por opioides	28/06/2019	01/06/2021	* 446
VORETIGÉN NEPARVOVEC	LUXTURN	Novartis	S01XA27	*	Pérdida de visión debido a una distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica	02/04/2019	01/05/2021	*** 446
BRIGATINIB	ALUNBRIG	Takeda	L01ED04		Cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK+	28/11/2019	01/05/2021	* 445
CICLOSILICATO DE SODIO Y ZIRCONIO	LOKELMA	AstraZeneca	V03AE10	*	Hiperpotasemia en adultos	04/10/2018	01/05/2021	* 445
VACUNA RECOMBINANTE Ad26.COVS-2	COVID-19 Vaccine Janssen	Janssen-Cilag	J07BX03		Profilaxis de la COVID-19	15/03/2021	21/04/2021	** 443
SIPONIMOD	MAYZENT	Novartis	L04AA42		Esclerosis múltiple secundaria progresiva	18/02/2020	01/04/2021	* 445
CONESTAT ALFA	RUCONEST	Pharming Group N.V.	B06AC04		Tratamiento de crisis agudas de angioedema hereditario	28/03/2019	15/03/2021	* 443
VENENO APIS MELLIFERA (ABEJA)	ALUTARD SQ APIS MELLIFERA	ALK ABELLO A/S	V01AA07		Inmunoterapia con alérgenos para pacientes con alergia al veneno de abeja	23/03/2018	01/03/2021	** 444
VENENO VESPULA (AVISPA)	ALUTARD SQ APIS VESPULA	ALK ABELLO A/S	V01AA07		Inmunoterapia con alérgenos para pacientes con alergia al veneno de avispa	23/03/2018	01/03/2021	** 444
AVATROMBOPAG	DOPTLET	Swedish Orphan Biovitrum	B02BX08		Trombocitopenia en adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos	04/05/2020	01/03/2021	** 446
REMDESIVIR	VEKLURY	Gilead	J05AB16		Enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)	10/07/2020	01/03/2021	*** 442
LANADELUMAB	TAKHZYRO	Shire Pharmaceuticals	B06AC05	*	Prevención de crisis de angioedema hereditario	28/03/2019	22/02/2021	** 443
Linfocitos T transducidos con CAR ANTI-CD19 A3B1)4-1BB/CD3ζ en dispersión	ARI-0001	Hospital Clinic de Barcelona	-		Leucemia linfoblástica aguda de células B CD19+ en recaída o refractaria	01/02/2021	-	*** 444

VACUNA RECOMBINANTE ChAdOx1-S	VAXZEVRIA	AstraZeneca	J07BX03		Profilaxis de la COVID-19	29/01/2021	08/02/2021	**	441
APALUTAMIDA	ERLEADA	Janssen-Cilag	L02BB05		Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y metastásico hormonosensible	04/02/2019	01/02/2020	*	441
DAROLUTAMIDA	NUBEQA	Bayer	L02BB06		Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración	04/05/2020	01/02/2020	*	441
LORLATINIB	LORVIQUA	Pfizer	L01XE44		Cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK+	20/06/2019	01/02/2021	**	441
PITOLISANT	WAKIX	Bioprojet Pharma	N07XX11	*	Narcolepsia	03/08/2016	01/02/2020	**	440
VACUNA DE ARNm FRENTE A COVID-19	COVID-19 VACCINE MODERNA	Moderna Biotech	J07BX03		Profilaxis de la COVID-19	08/01/2021	13/01/2020	***	440
BUROSUMAB	CRYSVITA	Kyowa Kyirin Holdings	M05BX05	*	Enfermedad ósea por hipofosfatemia ligada al cromosoma X	11/05/2018	04/01/2020	***	442
VACUNA DE ARNm FRENTE A COVID-19	COMIRNATY	Biontech	J07BX03		Profilaxis de la COVID-19	22/12/2020	27/12/2020	***	440
UPADACITINIB	RINVOQ	Abbvie	L04AA44		Artritis reumatoide	28/01/2020	01/12/2020	*	440

Tras la discusión de los méritos de cada uno de los medicamentos estudiados, en la que participan todos los miembros del Jurado, éste acuerda por unanimidad lo siguiente:

- Atendiendo a los méritos específicos de cada uno de los medicamentos reseñados, se concede *ex aequo* por unanimidad el **Premio Panorama 2021** a:

Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (▼Comirnaty®), de BioNTech/Pfizer

Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (▼Spikevax®), de Moderna

Por ser los dos primeros medicamentos para la profilaxis farmacológica de la COVID-19, desarrollados y autorizados en menos de 1 año desde la identificación del SARS-CoV-2 como agente causal, gracias a procesos adaptativos pioneros en investigación clínica y de revisión de la evidencia por agencias reguladoras. Se trata de las dos primeras vacunas basadas en ARNm indicadas en humanos, una tecnología completamente novedosa que abre un campo farmacoterapéutico muy prometedor por la especificidad de los fármacos, donde ya hay candidatos que se están estudiando frente otras patologías humanas, incluidas las oncológicas.

Ambos medicamentos se basan en nanopartículas lipídicas que encapsulan un ARNm monocatenario (no replicativo y con nucleósidos modificados para aumentar su estabilidad y la eficiencia y duración de la traducción proteica) que

codifica para la traducción transitoria en el ribosoma citoplasmático de las células humanas de la proteína S del SARS-CoV-2, completa y estabilizada en la conformación prefusión. Esta se expresa “anclada” a la membrana plasmática de la célula huésped y, al ser reconocida como antígeno extraño por las células del sistema inmunitario, desencadena una respuesta adaptativa tanto de anticuerpos neutralizantes (mediada por linfocitos B) como de inmunidad celular (mediada por linfocitos T, regulada por Th₁), contribuyendo a la protección frente a la enfermedad ante una exposición futura al virus.

Con una eficacia y seguridad clínicas contrastadas, y confirmadas con su uso masivo posautorización, han conllevado un impacto enormemente positivo en la lucha frente a una pandemia que ha supuesto la mayor crisis sanitaria, social y económica en todo el mundo en décadas.

Las monografías con la evaluación de estos nuevos medicamentos han sido publicadas previamente en el número 440 de *Panorama Actual del Medicamento*. Ambos han sido considerados como opciones que suponen una **innovación importante (***)**, suponiendo una aportación sustancial a la terapéutica estándar. A modo de recordatorio y resumen, se recogen a continuación sus principales aspectos innovadores, con datos referentes a la evidencia disponible en el momento de su comercialización. Es preciso subrayar que, desde entonces, son diversas las evidencias clínicas que han ido apareciendo, muchas de ellas comentadas en esta revista, que han determinado modificaciones en las condiciones de autorización de las vacunas. Así, por ejemplo, a día de hoy ambos medicamentos están autorizados para su uso en niños y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

BNT162b2 (Comirnaty®) y mRNA-1273 (Spikevax®)

son dos nuevas vacunas frente a la COVID-19 en las que el principio activo es un ARNm monocatenario con nucleósidos modificados, codificante para la proteína S del SARS-CoV-2 (variante de cadena completa y estabilizada en una conformación prefusión), formulado en nanopartículas lipídicas que lo protegen de la degradación y permiten una mejor transfección de las células hospedadoras humanas tras la administración intramuscular. La posterior traducción transitoria de la proteína S en el ribosoma citoplasmático permitirá que se exprese en la membrana de células presentadoras de antígenos (principalmente células dendríticas y macrófagos del seno subcapsular) y sea reconocida como antígeno extraño por las células del sistema inmunitario, desencadenando una respuesta adaptativa tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular por linfocitos T, que contribuirán a la protección frente a COVID-19 sintomática ante una futura exposición al SARS-CoV-2.

En base a ello, la vacuna BNT162b2 (Comirnaty®) ha sido autorizada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 en personas de 16 años de edad y mayores en una pauta de 2 dosis intramusculares separadas al menos 21 días, mientras que la vacuna mRNA-1273 (COVID-19 Vaccine Moderna®) está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por SARS-CoV-2 en personas de 18 años de edad y mayores, en pauta de 2 dosis intramusculares con 28 días de separación. Ambos medicamentos deben utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales y siguiendo las líneas de la “Estrategia de vacunación frente a COVID19 en España” del Ministerio de Sanidad.

A pesar de la emergencia de salud pública que representa la pandemia por COVID-19, la dos vacunas han sido rigurosamente evaluadas conforme a los estándares de calidad vigentes en investigación clínica. De hecho, los ensayos pivotaes han sido considerados aceptables por la EMA en base a su diseño (estudios de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y ciegos para el observador) y a la amplitud de la muestra de participantes, por lo cual han obtenido una *autorización condicional de comercialización*. Otorgada a otros medicamentos previamente, se trata ésta de una figura regulatoria que requiere de más información que la *autorización para situaciones de emergencia* que se concede en otras regiones del mundo, y supedita su autorización para una necesidad médica no cubierta (si el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior a la incertidumbre por la limitación de la evidencia) a la obtención de nuevos datos clínicos en un futuro, que serán revisados por la EMA al menos una vez al año, modificando las fichas técnicas si fuera necesario. Además, los plazos de tiempo para ello se han visto significativamente acelerados por la implementación de procesos de evaluación continua (rolling review) de la evidencia clínica conforme ha ido estando

disponible a partir de los estudios en marcha, sin perjuicio de garantizar el cumplimiento de los requisitos de seguridad, eficacia y calidad.

La autorización de la vacuna **BNT162b2** ha derivado de un amplio ensayo con dos brazos de tratamiento que ha enrolado a más de 43.500 participantes de ≥ 12 años, de los cuales más de 21.700 recibieron la vacuna en estudio. Con una mediana de seguimiento de 2 meses en más de 36.600 participantes que recibieron las dos dosis, mostró una eficacia significativamente superior a placebo en términos de la variable principal: en el grupo que recibió la vacuna ($N=18.198$) solo se registraron 8 nuevos casos confirmados de COVID-19 (0,04%) después de ≥ 7 días tras la segunda dosis en sujetos sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, frente a los 162 casos (0,88%) notificados en el grupo placebo ($N=18.325$). Así, la **eficacia** global de la vacuna se estimó en el **95,0%** ($p<0,001$), y fue preciso vacunar a 120 personas para evitar 1 caso de COVID-19 sintomático confirmado. Dicha eficacia fue consistente entre los distintos grupos de edad (rango 90-100%) y no hubo diferencias destacables en los análisis por subgrupos en base a sexo, raza, peso o presencia de comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave. Si bien de los 10 casos de patología grave registrados en el estudio tras la 1ª dosis, 9 se produjeron en el grupo placebo y solo 1 en el grupo que recibió la vacuna, se trata de un análisis post-hoc no pre-especificado que impide concluir sobre la eficacia en prevención de COVID-19 grave, hospitalización, ingreso en UCI o mortalidad.

Por otro lado, el estudio pivotal que condujo a la autorización de la vacuna **mRNA-1273** aleatorizó en dos brazos de tratamiento a más de 30.400 participantes adultos (≥ 18 años), de los que más del 96% recibieron las 2 inyecciones. Con una mediana de seguimiento de 92 días, se confirmó la COVID-19 sintomática de cualquier severidad de inicio ≥ 14 días después de la 2ª

dosis en solo 11 participantes tratados con la vacuna (de 14.134; 0,08%) y sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, frente a los 185 casos registrados en el grupo placebo (de 14.073; 1,31%): la **eficacia** global de la vacuna fue del **94,1%** ($p < 0,001$). Fue preciso vacunar a 81 personas para evitar 1 caso de COVID-19 sintomático confirmado. Además, todos los casos graves (30, incluyendo 9 hospitalizaciones y 1 muerte) se reportaron en el grupo placebo. En este caso, tampoco se detectaron diferencias significativas de eficacia en función de edad, sexo, raza, presencia de comorbilidades, antecedentes de infección por SARS-CoV-2 o incluso a los 14 días tras la primera dosis.

Las principales limitaciones que a día de hoy afectan a los datos disponibles de eficacia de las dos vacunas se refieren a la imposibilidad de concluir sobre el posible efecto en la prevención de COVID-19 grave (incluyendo la posible reducción de hospitalización) o de mortalidad asociada, ni tampoco sobre la duración de la inmunidad conferida (más allá de los 2-3 meses de seguimiento que por ahora se han verificado en los ensayos clínicos), su eficacia frente a la infección asintomática y a la capacidad de transmisión del virus por los vacunados, o sobre la eficacia clínica frente a nuevas variantes del virus surgidas en las últimas semanas en otros países. De igual modo, dado que la población de > 75 años de edad ha sido minoritaria (< 5% del total) en los dos ensayos pivotaes, no se puede aún asegurar

eficacia en este subgrupo (los indicios apuntan a que sí serán eficaces).

Por otra parte, se trata de dos vacunas bien toleradas a corto plazo, con un perfil toxicológico aceptable que se define fundamentalmente por reacciones adversas locales –reactogenicidad– de gravedad leve-moderada y transitorias (desaparecen en 1-3 días), destacando el dolor y, en menor medida, la hinchazón en el punto de inyección, menos frecuentes a mayor edad de la persona. Entre las reacciones adversas sistémicas sobresalen la fatiga, la cefalea y las mialgias o artralgias, si bien la frecuencia de eventos adversos graves es baja y muy similar entre las vacunas y el placebo. Sin embargo, para caracterizar la seguridad a medio y largo plazo aún habrá que esperar a los resultados del seguimiento de los participantes durante 24 meses, previsto en los ensayos clínicos. Otras incertidumbres se refieren a la escasa experiencia de uso en mujeres embarazadas (aunque los estudios en animales no han revelado toxicidad reproductiva) y al desequilibrio en cuanto al número de casos de parálisis de Bell detectados, superior con las vacunas que con placebo.

En definitiva, se trata de las primeras opciones de profilaxis farmacológica frente a la COVID-19 (actualmente no tienen alternativas terapéuticas con la que compararlas), que incorporan una tecnología completamente innovadora en vacunas de uso humano. Por la elevada eficacia que han demostrado (94-95%) para prevenir la COVID-19

sintomática, su buena tolerabilidad y por el impacto potencial que pueden tener en la salud pública a nivel global en una patología causante de una pandemia de elevado impacto sanitario y socioeconómico, que en muchos casos ha afectado a las personas más vulnerables (por ejemplo, adultos mayores residentes en centros sociosanitarios), representan indudablemente una innovación terapéutica disruptiva. El propio proceso de autorización excepcionalmente rápido de estas vacunas constituye un hito por sí mismo: cumpliendo las garantías adecuadas de calidad, seguridad y eficacia, se ha conseguido acortar a pocos meses los plazos de desarrollo y aprobación que, para este tipo de medicamentos, pueden oscilar normalmente entre 5 y 10 años.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Comirnaty® (vacuna de ARNm frente a COVID-19). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Pro-

ductos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica COVID-19 Vaccine Moderna® (vacuna de ARNm frente a COVID-19). 2021. Disponible en: <https://>

cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Comirnaty®. European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/707383/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Moderna®. European Public Assessment

Report (EPAR). 2021. EMA/15689/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández-Moriano C. Vacunas de ARNm (▼Comirnaty® y ▼COVID-19 Vaccine Moderna®) en prevención de COVID-19. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(440): 38-48.