

Premios Panorama 2020

El pasado día 13 de noviembre de 2020 se celebró por teleconferencia la reunión de trabajo del Jurado para la concesión de los Premios Panorama 2020, 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. Antonio L. Doadrio Villarejo.** Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
- **D. Pere Berga Martí.** Vicepresidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.
- **D. Valentín Ceña Callejo.** Presidente de la Sociedad Española de Farmacología
- **Dña. Ana Isabel López-Casero Beltrán.** Tesorera del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (Directora de Panorama Actual del Medicamento).
- **D. Francisco Zaragoza García.** Vocal Nacional de Investigación y Docencia del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.
- **D. Eugeni Sedano Monasterio.** Vocal Nacional de Industria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.
- **Dña. Ana María Herranz Alonso.** Vocal Nacional de Hospitales del Consejo General Farmacéuticos de España.
- **D. Carlos Fernández Moriano.** Editor científico y coordinador de la revista Panorama Actual del Medicamento. Dirección de Servicios Técnicos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (Secretario del Jurado).



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, físico-química y económico-tecnológica, aunque, como ya se ha indicado, la fundamental y determinante es la novedad clínica.

El **periodo analizado** transcurre entre el **1 de septiembre de 2019 y el 1 de septiembre de 2020**, 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 **21 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 2020.

Principio activo	Medicamento®	Laboratorio	GT - ATC	Huérfano Biosimilar	Indicación principal	Autorización	Comercialización	Valoración PAM	Nº PAM
DORAVIRINA	PIFELTRO	Merck Sharp and Dohme	J05AG06		Infección por VIH-1	08/02/2019	01/08/2020	*	437
DACOMITINIB	VIZIMPRO	Pfizer	L01XE47		Cáncer de pulmón no microcítico EGFR+	23/05/2019	01/08/2020	*	436
FREMANEZUMAB	AJOVY	Teva Pharma	N02CD03		Profilaxis de migraña	14/05/2019	08/07/2020	*	436
TRIFAROTENO	AKLIEF	Galderma	D10AD06		Acné vulgar	17/04/2020	24/06/2020	**	435
INOTERSÉN	TEGSEDI	Akcea Therapeutics	N07XX15	*	Polineuropatía en estadio 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtiretina	09/09/2019	01/05/2020	**	434
PATISIRÁN	ONPATTRO	Alnylam Netherlands	N07XX12	*	Polineuropatía en estadio 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtiretina	31/10/2018	01/05/2020	***	434
RISANKIZUMAB	SKYRIZI	Abbvie	L04AC18		Psoriasis en placas	30/05/2019	01/04/2020	*	433
DUPIUMAB	DUPIXENT	Sanofi-Aventis	D11AH05		Dermatitis atópica, asma y rinosinusitis crónica con poliposis nasal	20/10/2017	01/02/2020	***	432
RUCAPARIB	RUBRACA	Clovis Oncology Spain	L01XX55		Cáncer de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal	10/05/2019	01/02/2020	*	432
DURVALUMAB	IMFINTI	Astra Zeneca	L01XC28		Cáncer de pulmón no microcítico	31/10/2018	01/01/2020	**	431
TUROCTOCOG ALFA PEGOL	ESPEROCT	Novo Nordisk	B02BD02		Hemofilia A	07/10/2019	23/12/2019	*	431
IVACAFITOR/TEZACAFITOR	SYMKEVI	Vertex Pharmaceuticals	R07AX31	*	Fibrosis quística	17/01/2019	01/11/2019	**	430
IVACAFITOR/LUMACAFITOR	ORKAMBI	Vertex Pharmaceuticals	R07AX30		Fibrosis quística	07/07/2016	01/11/2019	**	430
DAMOCTOCOG ALFA PEGOL	JIVI	Bayer	B02BD02		Hemofilia A	28/01/2019	01/10/2019	*	431
SUSPENSIÓN CELULAR EN PLASMA AUTÓLOGO	NC1	Hospital Universitario Puerta de Hierro -Majadahonda	-		Lesión medular traumática crónica	29/01/2019	-	***	430
ERENUMAB	AIMOVIG	Novartis	N02CX07		Profilaxis de migraña	28/08/2018	01/11/2019	**	429
GALCANEZUMAB	EMGALITY	Lilly	N02CX08		Profilaxis de migraña	19/12/2018	01/11/2019	**	429
DARVADSTROCEL	ALOFISEL	Takeda	L04	*	Fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn	19/07/2018	01/09/2019	**	429
BINIMETINIB	MEKTOVI	Pierre Fabre	L01XE41		Melanoma no resecable o metastásico	19/10/2018	01/09/2019	*	428
ENCORAFENIB	BRAFTOVI	Pierre Fabre	L01XE46		Melanoma no resecable o metastásico	04/10/2018	01/09/2019	*	428
SONIDEGIB	ODOMZO	Sun Pharmaceutical	L01XX48		Carcinoma basocelular	26/10/2018	01/09/2019	*	428

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

- Atendiendo a los méritos específicos de cada uno de los medicamentos reseñados, se concede por unanimidad el **Premio Panorama 2020** a:

DUPILUMAB (*Dupixent*®), *del laboratorio SANOFI-AVENTIS*

Por representar el primer tratamiento específicamente dirigido a contrarrestar la inflamación tipo 2, mediada por células Th₂, inaugurando una vía terapéutica. Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad α del receptor de la IL-4, impide la señalización mediada por la unión de esa citocina a su receptor tipo I (IL-4R α / γ c) y también por IL-4 e IL-13 a través del receptor tipo II (IL4R α /IL-13R α), e induce prometedores efectos antiinflamatorios. Tras demostrar una significativa superioridad clínica frente a placebo, ha sido autorizado, en pacientes de ≥ 12 años, para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave y como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 no adecuadamente

controlada; patologías de alta prevalencia e impacto socio-económico y curso crónico-recurrente que afectan a población pediátrica y adulta y que, en casos graves, pueden resultar incapacitantes. En dermatitis atópica representa el primer avance en varios años (el primer tratamiento biológico autorizado), emergiendo como una opción interesante de tratamiento sistémico *de novo* en pacientes refractarios a medicación tópica o en aquellos pre-tratados en los que el uso de ciclosporina no es adecuado. En las dos indicaciones, se beneficiarán del fármaco, *a priori*, un elevado número de pacientes con patología severa en los que no se dispone de más opciones terapéuticas.

- Adicionalmente, se concede una **Mención de Honor** a:

PATISIRÁN (*Onpattro*®), *del laboratorio ALNYLAM NETHERLANDS*

Por ser el primer ARN pequeño de interferencia autorizado para el tratamiento de una enfermedad en humanos, cabeza de serie de una vasta clase de fármacos con gran potencial terapéutico en diversas enfermedades, desde la hipercolesterolemia a algunos tipos de cáncer, que supondrán un importante avance en la medicina de precisión en los próximos años. Designado como medicamento huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento de la polineuropatía en estadios 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar (o hereditaria) por transtiretina, una enfermedad rara en la que solo se disponía de una opción farmacológica –tafamidis– y en la que será una prometedora alternativa en los casi dos tercios de pacientes no candidatos a trasplante hepático (que se

mantiene como el estándar de tratamiento en muchos casos); en comparación con tafamidis, amplía, además, el espectro de pacientes que pueden beneficiarse, por incluir también a aquellos con polineuropatía en estadio 2. Actúa mediante su unión específica a una secuencia conservada genéticamente en la región 3' no traducida del ARNm de la proteína transtiretina (TTR), en su forma mutante y salvaje, y a través de la *interferencia de ARN* produce la degradación catalítica de dicho ARNm: determina la inhibición de la síntesis hepática y su secreción a sangre, lo que se traduce en una reducción sustancial de sus niveles séricos circulantes y una mayor estabilización o aclaramiento de los depósitos de TTR amiloidótica y de las manifestaciones de la polineuropatía.

Las monografías con la evaluación de estos nuevos medicamentos han sido publicadas previamente en los números 432 (Dupixent®) y 434 (Onpattro®) de Panorama Actual del Medicamento. Ambos han sido considerados como medicamentos que suponen una **innovación importante** (***), suponiendo una aportación sustancial a la terapéutica estándar. A modo de recordatorio y resumen, se recogen a continuación los principales aspectos innovadores de ambos.

Dupilumab (Dupixent®), de Sanofi-Aventis

Dupilumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humano de administración por vía subcutánea que se une específicamente a la subunidad α del receptor de la interleucina 4 (IL-4R α). Impide así la señalización molecular mediada por la unión de esa citocina a su receptor tipo I (IL-4R α / γ c) y también la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor tipo II (IL-4R α /IL-13R α). Puesto que IL-4 e IL-13 son los principales mediadores de la inflamación tipo 2 –regulada por linfocitos Th2–, dupilumab ejerce efectos antiinflamatorios bloqueando esta ruta de señalización, que juega un papel fundamental en patologías relacionadas con la atopia. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada-grave en pacientes adultos y adolescentes de ≥ 12 años candidatos a tratamiento sistémico, y también como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado), en adultos y adolescentes de ≥ 12 años que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro medicamento.

Los datos conducentes a su autorización en **DA** derivan de tres amplios estudios pivotaes de fase 3, doblemente ciegos y controlados por placebo, que incluyeron pacientes adultos con enfermedad moderada-grave y refractarios a tratamiento tópico; la población estudiada puede considerarse representativa de la población diana a la cual se dirige el fármaco. Dos de esos estudios evaluaron el tratamiento en monoterapia y demostraron la superioridad de dupilumab frente a placebo tras 4 meses de tratamiento, con diferencias significativas en la proporción de pacientes que mejoran clínicamente: un aumento del 27-28% de respondedores según la escala IGA y del 37-44% en la proporción de los que alcanzan EASI-50 (aumentos del 23-28% para EASI-90). Un tercer estudio probó que dupilumab también es significativamente superior a placebo en combinación con un corticoide o inhibidor de calcineurina tópicos, con una eficacia que se mantiene por periodos de tratamiento de hasta 1 año (aumento de respondedores del 24-28% según escala IGA y de 40-48% en el número de pacientes con EASI-50 y de 28-36% con EASI-90).

Los resultados de un estudio controlado en adolescentes (12-17 años) corroboran la eficacia de dupilumab en este grupo etario, con aumentos frente a placebo del 22% y el 28% en la proporción de pacientes respondedores según escala IGA y que alcanzan EASI-75, respectivamente. En general, los efectos en el aclaramiento de la piel con el fármaco se acompañaron de mejorías notables del prurito (del orden del 25-30%), así como de la calidad de vida y los síntomas referidos por el paciente. El beneficio que aporta el fármaco, que parece instaurarse de forma rápida (2 semanas) y se mantiene en el tiempo, se verificó en los distintos subgrupos analizados, independientemente de factores como

edad, sexo, raza o tratamiento de base; de forma interesante, los datos clínicos ponen de manifiesto la consistencia de la eficacia en pacientes con respuesta inadecuada, intolerancia a ciclosporina o en los que dicho fármaco no es aconsejable: tras 4 meses de tratamiento, alcanzaron EASI-75 un 59-69% de los pacientes vs. 18-29% con placebo.

Así pues, dupilumab ha demostrado superioridad frente a placebo en el tratamiento de la DA tanto en pacientes que inician tratamiento sistémico *de novo* tras fracaso del tratamiento tópico como en pacientes pretratados con ciclosporina, el fármaco que la mayoría de guías clínicas establecen de elección para el inicio del tratamiento sistémico (por la amplia experiencia de uso) y el único con eficacia contrastada y autorización para ello en la UE. No obstante, no se dispone de comparación directa de dupilumab con este fármaco (de hecho, la principal limitación de los estudios comentados es la ausencia de comparador activo) y los datos no permiten establecer la eficacia relativa entre ellos, por lo cual, hasta no se demuestre superioridad clínica, parece que ciclosporina¹ se mantiene como el tratamiento de elección a corto plazo –máximo de 1 año– en la DA moderada-grave; a largo plazo los datos son más limitados y controvertidos, por el riesgo de nefrotoxicidad irreversible.

Con respecto a su uso en **asma** grave no controlada como tratamiento adicional (a corticoides inhalados más otro fármaco), la aprobación por la EMA se basó en los resultados de dos estudios controlados y doble ciego de fase 3. Un amplio ensayo de grupos paralelos demostró la superioridad de dupilumab frente a placebo en tratamientos de 1 año de duración, con una notable reducción de la tasa de exacerbaciones graves y mejora de la funcionalidad pulmonar, que en la práctica

1 Ciclosporina ha mostrado superioridad frente a placebo en al menos 5 ensayos clínicos aleatorizados (antiguos y de tamaño reducido) con una media de mejoría clínica de la gravedad, medida por distintas escalas, que oscila entre el 53-95% a corto plazo (10 días a 8 semanas). En la elección de un posible tratamiento a largo plazo, ya que los corticoides están limitados por riesgos de seguridad (cataratas, diabetes, osteoporosis, etc.), se ha propuesto como alternativa el uso de micofenolato o metotrexato, con un perfil toxicológico diferente.

real se puede traducir en menor incidencia de hospitalizaciones y visitas a urgencias por crisis agudas. Esa eficacia, de inicio precoz (2 semanas) y duradera, se confirmó en el conjunto de pacientes incluidos, pero fue más pronunciada en la población con niveles basales elevados de biomarcadores inflamatorios de tipo 2 (altos niveles de eosinófilos en sangre y de FeNO en el aire exhalado). Así, en pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μl , dupilumab redujo el riesgo de exacerbaciones en un 66-67% (tasa de 0,37-0,40 vs. 1,08-1,24 eventos/año con placebo) y duplicó el valor de VEF1 pre-broncodilatador (0,43-0,47 l vs. 0,21-0,22 l con placebo). Valores similares se observaban en pacientes con FeNO ≥ 50 ppb: tasa de 0,33-0,39 exacerbaciones/año (vs. 1,06-1,27 con placebo) y VEF1 pre-broncodilatador de 0,30-0,39 l (vs. 0,19-0,23 l con placebo).

El segundo estudio reveló que en el 70% de los pacientes tratados con dupilumab el asma mejora hasta el punto de que pueden reducir la dosis de corticoides orales (CSO), frente al 42% de los tratados con placebo; de hecho, la mayoría de quienes recibieron el fármaco pudieron reducir a la mitad la dosis de CSO (80% vs. 50% con placebo) y casi la mitad pudieron suprimir por completo el uso de CSO (48% vs. 25% con placebo), manteniendo un buen control del asma. En esta indicación la eficacia del fármaco también fue consistente en los distintos subgrupos analizados, destacando un mayor beneficio en pacientes con ≥ 150 eosinófilos/ μl y con ≥ 25 ppb de FeNO. De forma interesante, los resultados comunicados por los pacientes del control del asma y la calidad de vida en los dos estudios –a través de los cuestionarios ACQ-5 y AQLQ(S)– muestran un aumento notable de la proporción de pacientes respondedores a dupilumab en comparación con placebo.

Por tanto, el nuevo fármaco representará una alternativa terapéutica interesante a otros anticuerpos que se oponen a los efectos de la IL-5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) o la IgE (omalizumab), autorizados para pacientes con alto recuento de eosinó-

filos o demostración de asma alérgica mediada por IgE, respectivamente, pero que no han demostrado eficacia en un amplio rango de pacientes asmáticos cuya enfermedad está mediada por una compleja red de inflamación celular. No se dispone de comparaciones directas e indirectas con estos fármacos, siendo difícil el posicionamiento de su eficacia relativa por el distinto perfil de los grupos de pacientes que se benefician clínicamente de ellos, *a priori* más amplio en el caso de dupilumab. En cualquier caso, su uso como tratamiento adicional se restringe a pacientes con mal control a pesar de dosis altas de CSI (más otro fármaco), pues según las guías actuales, en pacientes tratados con dosis medias se recomienda aumentar dicha dosis antes de iniciar fármacos biológicos; en ese sentido, no implica un cambio sustancial en la terapéutica estándar. No obstante, los CSI no son capaces de normalizar los niveles de biomarcadores de inflamación tipo 2, y un 30% de pacientes con asma grave requieren tratamiento adicional con corticoides orales: en ellos, dupilumab sí puede representar una ventaja sustancial, permitiendo reducir/suprimir su dosis y, con ello, su toxicidad.

En términos de seguridad, dupilumab presenta un **perfil toxicológico** bien definido, relativamente benigno a corto-medio plazo y clínicamente manejable, que determina unas tasas bajas de abandono del tratamiento ($< 6\%$), y que es consistente entre las dos indicaciones y dosis autorizadas del fármaco, con independencia de la edad de los pacientes. En línea con la tolerabilidad de otros fármacos biológicos empleados en patologías con componente inflamatorio, destacan por su frecuencia reacciones adversas como reacciones en el lugar de la inyección (eritema, edema y prurito) e infecciones (conjuntivitis, blefaritis, nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis y herpes oral), que en su mayoría son leves-moderadas y autolimitadas. El riesgo de desarrollo de reacciones alérgicas e inmunogenicidad parece bajo (la aparición de anticuerpos antifármaco en menos del

10% de pacientes no se relacionó con problemas concretos de seguridad o eficacia), si bien los datos de uso a largo plazo del fármaco –periodos de tratamiento de >1 año– son limitados y se requieren futuros estudios para descartar riesgos potenciales de desarrollo de neoplasias malignas.

En definitiva, dupilumab inaugura una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la dermatitis atópica y del asma (a la que previsiblemente se incorporarán otros prometedores fármacos ya en desarrollo clínico, como lebrikizumab), patologías de curso crónico-recurrente que afectan a población pediátrica y adulta y que en determinados casos pueden resultar incapacitantes y tener un elevado impacto socio-laboral. A la innovación mecanística se suma el beneficio clínico superior a placebo demostrado en casos graves-moderados, siendo quizás más relevante su indicación en dermatitis atópica, patología en la cual no se han incorporado avances terapéuticos desde hace mucho tiempo y representa el primer tratamiento biológico autorizado: emerge como una opción adecuada de tratamiento sistémico *de novo* en pacientes refractarios a medicación tópica o en aquellos pre-tratados pero en los que el uso de ciclosporina no se considere adecuado por falta de respuesta, contraindicación o intolerancia.

Patisirán (Onpattro®), de Alnylam Netherlands

Patisirán es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia bicatenario formulado en nanopartículas lipídicas que facilitan su estabilidad y llegada al hígado, donde se une específicamente a una secuencia conservada genéticamente en la región 3'-UTR no traducida del ARNm de la proteína TTR, también tanto en su forma mutante como salvaje, y a través de la *interferencia de ARN* (con mediación de la endonucleasa argonauta-2) produce la degradación catalítica de dicho ARNm. Por tanto, determina una inhibición de la síntesis hepática de la proteína TTR

y de su secreción a sangre, lo que se traduce en una reducción sustancial de los niveles séricos circulantes de la proteína y, con ello, en una mayor estabilización o aclaramiento de los depósitos de TTR amiloidótica y de las manifestaciones de la polineuropatía y cardiomiopatía.

El efecto farmacológico de este fármaco es novedoso en el sentido de que reduce los niveles tanto de la TTR de tipo mutado como salvaje, a diferencia del trasplante hepático ortotópico, que solo reduce la síntesis y niveles circulantes de proteína mutante (el órgano implantado seguirá sintetizando proteína TTR salvaje). Designado por la EMA como **medicamento huérfano**, ha sido autorizado para el tratamiento –por vía intravenosa una vez cada 3 semanas– de la polineuropatía en estadios 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar (o hereditaria) por transtiretina (ATTRh).

La eficacia clínica de **patisirán** ha sido adecuadamente contrastada en un ensayo pivotal de fase 3 (APOLLO), también doble ciego y controlado con placebo (N= 225). Los pacientes adultos con polineuropatía en estadios 1 o 2 por ATTRh tratados con dicho fármaco durante año y medio mostraron una significativa mejoría o estabilización de las manifestaciones en comparación con placebo, revelada por una diferencia de 34 puntos en la escala mNIS+7 (cambio de -6 puntos vs. +28 puntos con placebo; $p < 0,001$) y apreciable ya desde los primeros 9 meses (diferencia de 16,0 puntos frente a placebo); al final del estudio, la proporción de pacientes respondedores según el umbral de mNIS+7 fue ampliamente mayor con patisirán (56% vs. 4%). Su superioridad sobre placebo se confirmó en los resultados de todas las variables secundarias, destacando su efecto, por ejemplo, sobre el cambio en la puntuación del cuestionario Norfolk QoL-DN (diferencia de -21 puntos a favor de patisirán), en la prueba de la

marcha de 10 m o en el índice de masa corporal modificado; además, el análisis por subgrupos demostró que esa eficacia es independiente de factores como edad, sexo, raza, tipo de mutación TTR, tratamiento previo y estadio de la enfermedad.

En términos de seguridad, patisirán es un fármaco bien tolerado, con bajas tasas de interrupción (1,4% vs. 0% con placebo) o retirada (5% vs. 14%) del tratamiento, similares o inferiores a placebo. Aunque los eventos adversos se relacionaron con el tratamiento en la mitad de pacientes (49% vs. 39% con placebo), la gran mayoría fueron limitados en el tiempo y leves-moderados, con escasa incidencia de los graves (2,7% vs. 0%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron edema periférico (30% vs. 22%) y reacciones relacionadas con la perfusión² (19% vs. 9%), entre las que destacan: dolor de espalda, rubefacción, dolor abdominal o náuseas. Patisirán no afecta al recuento de plaquetas ni a la función renal y hepática, y presenta una reducida inmunogenicidad (solo presentaron anticuerpos el 4% de los pacientes), que no altera su perfil beneficio-riesgo. Un estudio abierto de extensión, en desarrollo a día de hoy, aportará una mayor información sobre su seguridad a largo plazo.

El ensayo clínico mencionado tuvo un diseño (tamaño, comparador, variables, etc.) y desarrollo que se considera aceptable por la EMA en el contexto de una enfermedad rara como la ATTRh, que progresivamente conduce a la muerte, lo cual complica la replicación de resultados en un segundo estudio. A la vista de los hallazgos comentados, se considera que la eficacia de patisirán en las manifestaciones clínicas y la calidad de vida de los pacientes con polineuropatía es clínicamente relevante, no así para los pacientes que solo presenten cardiomiopatía. Cabe destacar que ha sido investigado solo en pacientes con polineuropatía

en estadio 1 o 2 (que aún caminan), o sea, no ha demostrado eficacia en los pacientes más graves en estadio 3 (alteración sensorio-motora generalizada, completamente dependientes, postrados en cama o silla de ruedas); pero a diferencia de tafamidis, sí será útil para el tratamiento de pacientes en estadio 2 (afectación de extremidades inferiores y manos, pueden todavía moverse con ayuda).

Aunque está por ver la influencia definitiva sobre la evolución global de la enfermedad a largo plazo (no hay datos sobre el impacto en supervivencia) y sus resultados clínicos puedan ser modestos, no cabe duda de que patisirán aporta un mecanismo de acción novedoso e inaugura una nueva vía terapéutica en el manejo de la ATTRh, potencialmente útil en otros cuadros de amiloidosis asociados al depósito de fibrillas de proteínas anómalamente plegadas. Es, pues, un nuevo tratamiento etiológico modificador del curso de la enfermedad cuya incorporación al mercado en una indicación en la que solo se disponía de una opción farmacológica (tafamidis) –útil además en una población más reducida de pacientes– es ciertamente relevante, especialmente si se considera que hasta dos tercios de los pacientes no son susceptibles de trasplante hepático (que se mantiene como el estándar terapéutico en muchos casos).

No se dispone aún de comparaciones clínicas directas entre las 3 opciones aprobadas para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRh (tafamidis, patisirán e inotersén), lo que suele complicarse en enfermedades raras por los tamaños de muestra y costes asociados. Tampoco se han realizado comparaciones indirectas o meta-análisis que faciliten el posicionamiento de las distintas opciones; algunos autores incluso advierten de la dificultad de que éstos aporten una robustez aceptable (siempre limitada) dada la heterogeneidad entre los estudios

2 Las reacciones relacionadas con la perfusión de patisirán implican la necesidad de medicación previa –con un corticoide, paracetamol y fármacos anti-H1 y anti-H2– para evitarlas o atenuarlas.

pivotal de los tres fármacos que, aunque similares en diseño, tienen diferencias importantes en duración del tratamiento, criterios de selección de pacientes, características basales de los mismos o evaluación de la eficacia (Samjoo *et al.*, 2020).

Teniendo en cuenta, por tanto, que no se puede aún concluir sobre la superioridad de uno u otro fármaco y por ahora se presentan como alternativas de tratamiento con distinto perfil de seguridad y pauta posológica, los resultados divulgados por una reciente revisión de la Cochrane (Magrinelli *et*

al., 2020) y los datos comentados en este artículo podrían sugerir que inotersén y patisirán son más eficaces que tafamidis y pueden emplearse en un abanico más amplio de pacientes; han mostrado eficacia incluso en pacientes pre-tratados con tafamidis, por lo que su uso como 1ª línea condicionaría la posibilidad de emplear tratamientos posteriores en caso de progresión.

Si se compararan, de forma indirecta y no ajustada, los resultados numéricos de los dos nuevos fármacos, inotersén y patisirán, este último parece aportar un mayor beneficio clínico en términos

de estabilización de las manifestaciones de la neuropatía periférica y de la calidad de vida de los pacientes.

Por último, habiéndose aprobado previamente otros oligonucleótidos antisentido (con el mismo fundamento que inotersén) para el tratamiento de otras patologías, el hecho de que patisirán sea el primero de su clase – el primer ARN de interferencia que se autoriza para tratamiento en humanos – hace que represente una mayor innovación terapéutica.

Referencias

Fernández Moriano C. Dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica y asma. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(432): 346-60.

Fernández Moriano C. Inotersén (Tegsedi®) y patisirán (Onpattro®) en amiloidosis transtiretina. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(434): 648-61.

Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T *et al.* Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 4(4): CD012395. DOI: 10.1002/14651858.CD012395.pub2.

Samjoo IA, Salvo EM, Tran D, Amass L, Stewart M, Cameron C. The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36(5): 799-808. DOI: 10.1080/03007995.2020.1725742.

Semana farmacéutica de la alimentación

1ª Edición Online

Inscríbete en:
www.portalfarma.com
Gratuito

Del **24** al **27**
de mayo de 2021
De 15:30h a 17:30h

Programa Preliminar

Lunes,
24 mayo 2021

Mesa Redonda:
**Nuevas tendencias
en la alimentación**

**Ayuno intermitente y
nuevas formas de desayuno**

Rosario Pastor Martín
@CofZam

Universidad Católica de Ávila.
Doctora en Nutrición y Ciencias
de los Alimentos.

**Alimentos bio, eco,
fermentados, 3D,
superalimentos...**

Vicente Brull Mandingorra
@micofvlc

Farmacéutico comunitario.
Dietista Nutricionista. Vocal
de Alimentación del Colegio
de Farmacéuticos de Valencia.

**Alimentación y
sostenibilidad**

Anna Bach Faig
@Bach_Faig

Universitat Oberta de Catalun-
ya. Vocal de Alimentación del
Colegio de Farmacéuticos de
Barcelona.

Martes,
25 mayo 2021

Mesa Redonda:
**Alimentación en
diversas situaciones**

**Alimentación en el
paciente oncológico**

María Puy Portillo Baquedano
@sennutricion

Universidad del País Vasco.
CIBEROBN.
Presidenta de la Sociedad
Española de Nutrición (SEÑ).

**Alimentación y disfagia
orofaríngea**

Carmen Lozano Estevan
@CarmenLozanoEs

Profesora agregada.
Universidad Alfonso X el Sabio.
Vocal de Alimentación del Cole-
gio de Farmacéuticos de Madrid.

**Alimentación post cirugía
bariátrica**

María Jesús Moreno Aliaga
@COF_Navarra

Catedrática de Fisiología.
Universidad de Navarra. CIBE-
ROBN. Vocal de Alimentación
del Colegio de Farmacéuticos
de Navarra.

Miércoles,
26 mayo 2021

Mesa Redonda:
**Microbiota, Probióticos
y Prebióticos**

Microbiota y estilo de vida

Ascensión Marcos Sánchez
CSIC. Presidenta de la Federación
Española de Sociedades de
Nutrición, Alimentación y
Dietética (FESNAD).

**Aplicaciones clínicas de los
probióticos**

Guillermo Álvarez Calatayud
@GuilleCalatayud

Pediatra. Presidente de la
Sociedad Española de Microbiota,
Prebióticos y probióticos.
(SEMiPyP).

**Indicación y Dispensación de
Probióticos/prebióticos en la
Farmacia Comunitaria**

Fermín Jaraíz Arias
@FerminJaraiz

Farmacéutico comunitario.
Dietista Nutricionista. Vocal de
Alimentación del Colegio de
Farmacéuticos de Cáceres.

Jueves,
27 mayo 2021

Mesa Redonda:
**Alimentación
y Covid**

Pendiente de
determinar.