

Tirbanibulina

en queratosis actínica

▼KLISYRI® (Almirall)

Pablo Caballero Portero* y Carlos Fernández Moriano**

* Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos

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

Resumen

Tirbanibulina es un nuevo agente quimioterápico de uso tópico que actúa uniéndose de forma directa a la tubulina; provoca así la disagregación de los microtúbulos y la interrupción del ciclo celular y la apoptosis, en especial de aquellas células con mayor capacidad proliferativa. Además, induce la detención del ciclo celular en fase G2/M, activa diferentes vías apoptóticas intrínsecas y extrínsecas y parece inducir la expresión del gen supresor de tumores p53, interrumpiendo la señalización de la tirosina-cinasa Src. En base a estas acciones, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento tópico de la queratosis actínica (QA) no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado 1 de Olsen) de la cara o del cuero cabelludo en adultos.

Su eficacia y seguridad clínicas han sido evaluadas adecuadamente en dos estudios pivotales de fase 3, idénticos en diseño, que aleatorizaron a más de 700 pacientes con QA de grado 1. En ellos, un tratamiento de 5 días consecutivos con tirbanibulina en crema al 1% sobre lesiones de cara o cuero cabelludo reveló que el fármaco es superior a un vehículo inactivo (placebo) en términos de la tasa de remisión total de las lesiones –aclaramiento completo– en el día 57 de seguimiento, alcanzando diferencias estadísticamente significativas y favorables a tirbanibulina (49% vs. 9% con placebo). Sin embargo, en el seguimiento posterior de un año se observó que hasta un 73% de los respondedores en primera instancia presentaba lesiones recurrentes o nuevas (solo un 27% mantenía aclaramiento completo del campo tratado). En general, la tasa de remisión total fue mayor en los pacientes con lesiones faciales que en aquellos con lesiones en el cuero cabelludo.

Caballero Portero P, Fernández Moriano C. Tirbanibulina (Klisyri®) en queratosis actínica. Panorama Actual Med. 2023; 47(460): 42-50

Con respecto a la seguridad, los eventos adversos descritos con el uso de tirbanibulina en los ensayos pivotales fueron en su práctica totalidad de carácter leve o moderado y no requirieron la discontinuación del tratamiento en ningún caso. Las reacciones adversas más comunes fueron las reacciones cutáneas locales, como descamación (>90%) y prurito (>80%). Además, se detectó una incidencia ligeramente mayor de tumores cutáneos en el grupo de tirbanibulina (2,8% vs. 2% con placebo) en el periodo de seguimiento, por lo que es necesario obtener más datos a largo plazo sobre el potencial cancerígeno del fármaco en la zona de aplicación.

Por la ausencia de comparaciones directas entre tirbanibulina y el resto de tratamientos tópicos autorizados, no es posible establecer la eficacia ni la seguridad relativas, posicionándose el nuevo fármaco como una nueva alternativa de tratamiento, con un mecanismo de acción novedoso en la indicación (aunque otros fármacos antineoplásicos actúan también por la vía de la disagregación de los microtúbulos, como vinblastina), para aquellos pacientes con QA múltiples o que requieran tratamiento del campo de cancerización, no candidatos por contraindicación, intolerancia o falta de eficacia a la terapia fotodinámica o al resto de tratamientos tópicos. Por ahora, no se puede concluir sobre su balance beneficio-riesgo en casos más avanzados de QA (grados Olsen II o III) o sobre la posibilidad de re-tratamiento tras las recidivas (bastante frecuentes), por lo que no parece que aporte un cambio sustancial en la terapéutica de la QA, incluso a pesar de su buena tolerabilidad y la corta pauta de administración, que podrían permitir una mejor adherencia en comparación con otros tratamientos.

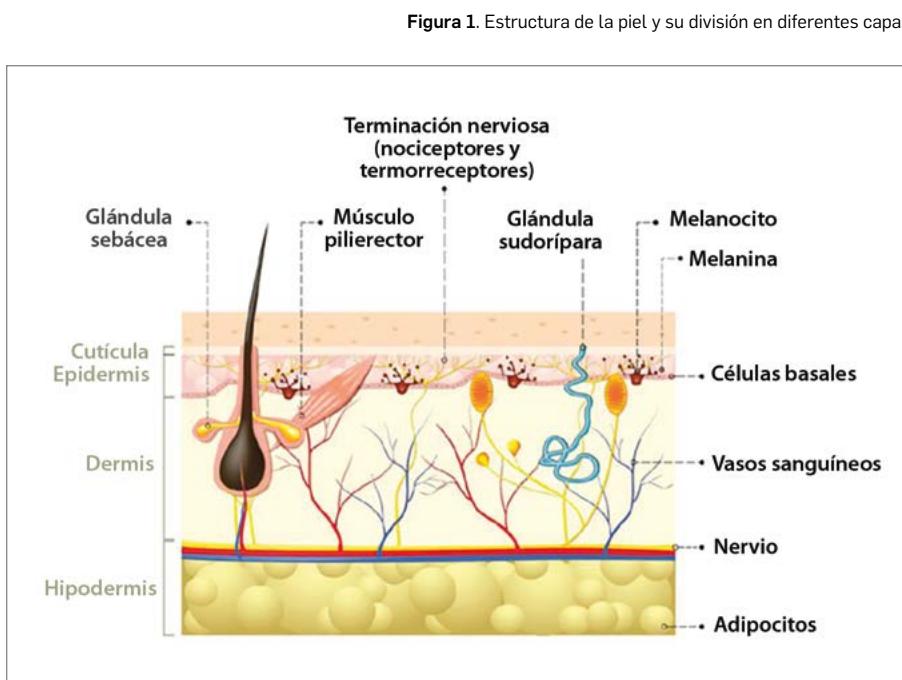
Aspectos fisiopatológicos

La **queratosis actínica** (QA), también conocida como queratosis solar o queratosis senil, es un tipo de lesión maligna de la piel ocasionado como consecuencia de una proliferación excesiva de los queratinocitos epidérmicos.

La piel está compuesta por tres capas (**Figura 1**) que son, de más externa a más interna: epidermis, dermis y tejido adiposo subcutáneo o hipodermis. La epidermis está compuesta por distintos tipos celulares, como los queratinocitos, que constituyen la población celular mayoritaria de esta capa, los melanocitos o las células de Langerhans. Los queratinocitos que presentan una mayor tendencia fisiológica a la proliferación son los basales, es decir, aquellos que se encuentran en la zona más profunda de la epidermis. No obstante, los queratinocitos situados en capas superiores a la basal también son capaces de entrar en mitosis si reciben las señales adecuadas, de tipo hormonal o a través de mitógenos, que aparecen en respuesta a una pérdida de función de la barrera cutánea, frente a una descamación excesiva o frente a daños en la integridad de la epidermis, como una herida.

Los queratinocitos, durante su desarrollo, tienden a ascender en la piel hasta llegar a la zona más externa, donde se convierten en células muertas denominadas corneocitos, que realizan una importante función barrera. En condiciones fisiológicas normales, los corneocitos se desprenden a un ritmo sincronizado con la proliferación de queratinocitos.

La exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV), especialmente a la radiación UVB, induce mutaciones en los queratinocitos que provocan que estas células proliferen de manera descontrolada. Así, la QA es un proceso proliferativo que habitualmente se ha definido como una **lesión premaligna**, pero que actualmente tiende a considerarse como un carcinoma



in situ (a veces considerada como un tipo de cáncer cutáneo no melanoma).

Clínicamente, se observan lesiones queratósicas sobre una base eritematosa, de tacto rugoso (ásperas o escamosas), de tamaño habitualmente menor de 1 cm de diámetro, aunque pueden ser de mayor tamaño e incluso, no ser individuales y ser múltiples y confluyentes; por lo general son manchas de color rosado o rojizo (**Figura 2**) que, en ocasiones, causan picor, punzadas o dolor, pudiéndose mostrar inflamada y enrojecida la parte afectada de la piel y a su alrededor. Las lesiones suelen aparecer en regiones cutáneas que presentan signos de daño solar crónico (telangiectasias, alteraciones del pigmento, atrofia, arrugas, etc.), siendo así más comunes en cara, orejas, dorso de las manos y brazos, aunque también pueden aparecer en otras áreas expuestas al sol.

Además, es habitual que se desarrolle más de una mancha, que tiende a crecer lentamente a lo largo de meses, pudiendo resultar asintomáticas e incluso imperceptible para el paciente; aunque algunas desaparecen por sí solas, pueden reaparecer. El principal

Figura 2. Manifestación típica de la queratosis actínica.



riesgo de las lesiones de QA es que, si no se tratan, pueden evolucionar a un carcinoma de células escamosas, también denominado carcinoma epidermoide (CE), con alto riesgo de hacer metástasis y de mortalidad. Se ha estimado que alrededor del 60% de los CE cutáneos se desarrollan sobre una QA previa.

La QA es la patología más frecuente entre los subtipos de cáncer cutáneo no melanoma. La enfermedad afecta en mayor medida a hombres (ratio frente a mujeres de 1,5-2,5:1) y, dado que la exposición crónica a la luz solar se considera la causa principal, la incidencia aumenta con la edad. Se estima que aproximadamente un 34% de los hombres y un 18% de las

mujeres mayores de 70 años presenta QA¹. Las personas con la piel clara (tipo I o II en la escala Fitzpatrick²) muestran un mayor riesgo de desarrollar este tipo de lesiones.

El diagnóstico de la QA es clínico y en ocasiones se requiere la realización de una biopsia cutánea para descartar la presencia de un CE invasivo. El diagnóstico temprano es fundamental para evitar la progresión a un CE invasivo, debiendo tener presente en el diagnóstico diferencial las distintas características del carcinoma basocelular³.

La clasificación más extendida de la QA es la clasificación de Olsen, que establece una gradación de la enfermedad en función de la severidad de las lesiones observables en: a) grado I: QA leve en que las lesiones apenas son visibles, pero son reconocibles al tacto (similar al papel de lija); b) grado II: QA moderada en que se observan fácilmente lesiones moderadamente engrosadas que son reconocibles a la vista y palpables al tacto; y c) grado III: QA severa en que las lesiones están muy engrosadas, muy queratósicas. Puesto que resulta imposible saber qué QA va a progresar hacia un CE invasivo (los datos del riesgo de progresión de una lesión de QA individual oscilan entre un 0% y un 0,53% por año), la recomendación general es que todas las manifestaciones de QA deben tratarse.

Las medidas de **prevención** se orientan a limitar la exposición a la radiación UV, evitando la exposición en las horas en las que los rayos del sol inciden de manera más perpendicular (entre las 12.00 h y las 17.00 h aproximadamente), utilizando ropa que cubra la piel y permaneciendo a la sombra en la medida de lo posible. Se recomienda el uso de crema fotoprotectora con un factor de protección elevado (30 o superior). Conviene

evitar el uso de cabinas de bronceado, que emite radiación UVA y UVB, con una exposición que puede ser hasta tres veces superior a la que ocurre al aire libre a mediodía (Lozano, 2015).

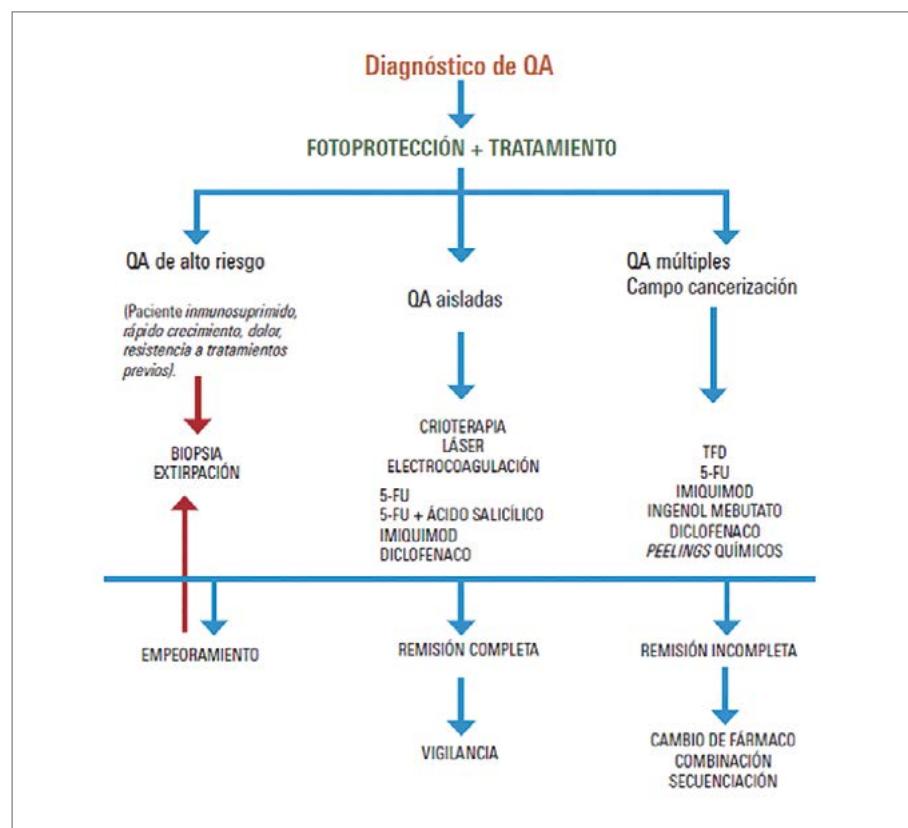
Desde el punto de vista del **tratamiento**, actualmente se recomienda abordar todo el campo de cancerización, lo que implica tratar no únicamente la lesión sino también la piel de alrededor, donde pueden existir daños que predispongan al desarrollo de un CE pese a que no presenten cambios visibles. Las opciones terapéuticas frente a la QA pueden dividirse en función de la zona de acción en dos categorías: aquellos que van dirigidos frente a la lesión, que habitualmente implican procedimientos quirúrgicos, y aquellos que se dirigen frente al

campo de cancerización (tratamiento de campo), que suelen consistir en la administración tópica de ciertos medicamentos (**Figura 3**).

Entre los **tratamientos dirigidos de manera específica a la lesión**, podemos destacar:

- Crioterapia: es una técnica rápida y económica consistente en la aplicación de nitrógeno líquido en dos ciclos. Tiene el inconveniente de que puede resultar dolorosa para el paciente, pudiendo aparecer tras el tratamiento la piel enrojecida y con costras e incluso ampollas; en ocasiones, la piel puede quedar más clara o hipopigmentada. A su favor juega la posibilidad de combinarla con un tratamiento de campo.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la queratosis actínica. TFD: terapia fotodinámica; 5-FU: 5-fluorouracilo. Tomada de (Vargas *et al.*, 2017).



1 La prevalencia de QA presenta un amplio rango de variabilidad a nivel mundial: se estima que entre un 10% y un 25% de los adultos que viven en zonas de clima templado presentan al menos una lesión de QA, proporción que alcanza el 40-60% en los países próximos al ecuador y con fototipos claros.

2 La escala de Fitzpatrick clasifica la piel en seis fototipos en función de su tonalidad y de su capacidad de bronceado, siendo los tipos I y II los de piel más clara y los de mayor dificultad para el bronceado.

3 El carcinoma basocelular (CBC) es un tipo de cáncer de piel que, como la QA, se relaciona con la exposición crónica a la radiación UV y que, por tanto, suele presentarse en las mismas zonas del cuerpo que ésta; de hecho, el subtipo superficial del CBC puede confundirse con la QA, aunque éste no suele ser rugoso ni queratósico y presenta un color más rosado. Se trata de un tipo de cáncer con baja capacidad metastásica y que responde bien al tratamiento. Por el contrario, el carcinoma epidermoide (CE) presenta mayor capacidad invasiva y puede ser difícil de diferenciar de una QA.

- Electrocirugía y curetaje: se diferencian en el tipo de bisturí, que en el primer caso es eléctrico. El procedimiento es doloroso y precisa anestesia. También pueden combinarse con un tratamiento de campo.
- 5-fluorouracilo al 0,5% en combinación con ácido salicílico al 10%: es un tratamiento tópico destinado a las lesiones individuales en QA de grado I o II. El tratamiento puede aplicarse de manera simultánea en hasta 10 lesiones, con una aplicación diaria durante un máximo de 12 semanas. Es habitual la irritación en la zona de aplicación.

Un problema frecuente especialmente relacionado con el uso de los tratamientos dirigidos específicamente a la lesión es la alta tasa de recidivas durante el primer año, que es el periodo más habitual de seguimiento en los estudios.

Por otra parte, los tratamientos dirigidos frente al campo de cancerización son:

- Diclofenaco al 3% en gel de ácido hialurónico al 2,5%: la utilidad de un antiinflamatorio no esteroideo como diclofenaco en QA parece estar relacionada con la reducción de la prostaglandina E2. Se administra 2 veces al día durante un máximo de

12 semanas. Puede producir eritema, descamación, picor e incluso dermatitis de contacto.

- Imiquimod tópico al 3,75% y al 5%: actúa favoreciendo la respuesta inmunitaria por inducción principalmente del interferón alfa. La crema al 3,75% se administra en dos ciclos de tratamiento de 2 semanas, separados por un ciclo de 2 semanas sin tratamiento. Al 5% se administra 3 veces por semana durante 4 semanas. Puede producir eritema, picor, costras e inflamación en la zona de aplicación.
- Terapia fotodinámica con un fotosensibilizante tópico (con ácido 5-aminolevulínico o con 5-aminolevulínato de metilo): se realiza en el ámbito hospitalario. Tras la aplicación del fotosensibilizante, las lesiones se exponen a una luz emitida a una longitud de onda específica. Los fármacos fotosensibilizantes serán captados por las células metabólicamente más activas, formando protoporfirina IX, que es fotosensible. Con la exposición a la luz se produce una reacción fototóxica que destruye esas células. Es un tratamiento doloroso.
- Cremas con 5-fluorouracilo al 5%: se administran una o dos veces al

día durante un máximo de 4 semanas. Es irritante y puede producir también eritema y costras.

El principal problema asociado a los tratamientos tópicos es la baja adherencia por parte de los pacientes. Se estima que aproximadamente el 90% de los pacientes no cumple la pauta prescrita (EMA, 2021), lo cual va en detrimento de la eficacia del tratamiento. Esto se puede relacionar con los efectos adversos que producen los fármacos utilizados y con la duración del tratamiento, que en la mayor parte de los casos se alarga durante varias semanas o meses y en ocasiones implica pautas complejas de administración. En este sentido, se debe tener en cuenta que la enfermedad aparece generalmente a edades avanzadas, por lo que a estos factores se pueden unir otros que dificultan la adherencia, como la polimedication y el deterioro de las capacidades cognitivas. Por tanto, a pesar de que, como se puede observar, existe una amplia disponibilidad de tratamientos para la QA, se puede considerar que el abordaje de la enfermedad muestra amplias posibilidades de mejora.

Acción y mecanismo

Tirbanibulina es un nuevo agente quimioterápico antimicrotúbulos de uso tópico. Actúa uniéndose de manera directa a la tubulina, disgregando los microtúbulos y provocando así la interrupción del ciclo celular y la apoptosis de las células, especialmente de aquellas con mayor capacidad proliferativa. En ensayos en líneas celulares se ha podido comprobar induce la detención del ciclo celular en fase G2/M y produce la activación de diferentes vías apoptóticas intrínsecas y extrínsecas; además, parece inducir la expresión del gen supre-

sor de tumores p53 e interrumpir la señalización de la tirosina-cinasa Src. En base a ello, tirbanibulina ha sido autorizada para el tratamiento tópico de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado 1 de Olsen) de la cara o del cuero cabelludo en adultos.

La inhibición de la señalización por Src parece fundamental para explicar el efecto antiproliferativo del nuevo fármaco. Src es una tirosina-cinasa relacionada con la progresión del ciclo celular por interacción con pro-

teínas nucleares que intervienen en el ciclo, así como con proteínas reguladoras de la apoptosis, la migración celular, la transformación y la transducción de señales mitógenas a nivel de la membrana plasmática. En líneas celulares, tirbanibulina ha probado su capacidad de inhibir el potencial de señalización de Src, impidiendo así la formación de un complejo con la cinasa de adhesión focal FAK, que interviene en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (Schlesinger *et al.*, 2022). Si bien el mecanismo por el que se produce esta

inhibición no está totalmente esclavizada, se ha hipotetizado que podría producirse una inhibición directa a través de una unión fármaco-Src, pero también se podría producir una inhibición indirecta ejercida mediante la disrupción del tráfico celular como consecuencia de la disgregación de los microtúbulos.

En ensayos *in vitro* se ha podido comprobar también que el tratamiento con tirbanibulina lleva a una hiperfosforilación de Bcl-2⁴, a la activación de las vías apoptóticas intrínseca y extrínseca iniciadas por las caspasas 8 y 9 y a la activación de la caspasa 3, fundamental en la ejecución del proceso de muerte celular. Estos mecanismos se producen

de manera preferente en las células con mayor tasa de proliferación, lo que implica una mayor selectividad del fármaco por las células tumorales.

Aspectos moleculares

Tirbanibulina estructuralmente es la N-bencil-2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida y se corresponde con la fórmula molecular $C_{26}H_{29}N_3O_3$. Su masa molecular es de 431'53 g/mol. La sustancia pura es un polvo cristalino blanco o blanquecino, no higroscópico, soluble en dimetilsulfóxido e insoluble en agua. Se trata de una sustancia quiral y carente de estereocentros (**Figura 4**), para la cual sí se han identificado tres polimorfos, aunque en el proceso industrial de síntesis se produce la forma termodinámicamente más estable.

Según se ha indicado, la actividad de tirbanibulina se relaciona con su

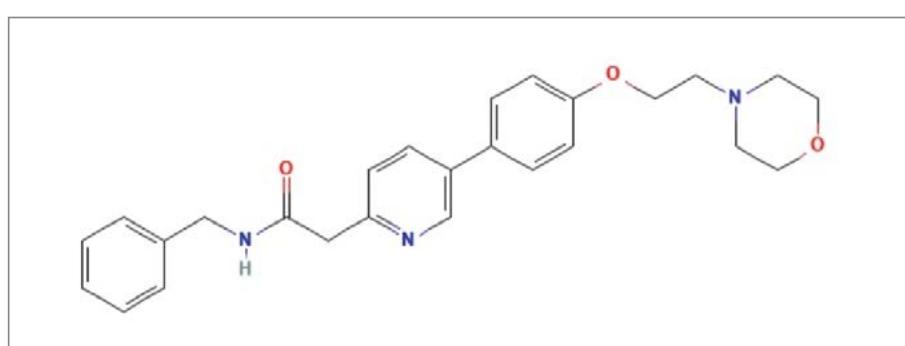


Figura 4. Estructura química de tirbanibulina.

capacidad de inhibir a la tubulina. Esta inhibición parece conseguirse mediante la unión al sitio de la colchicina en la interfase del dímero α,β -tubulina y a través de la formación de puentes

de hidrógeno entre la β -tubulina y la amida y la piridina de tirbanibulina (Wang *et al.*, 2021).

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad del nuevo fármaco han sido contrastadas adecuadamente en dos ensayos pivotales de fase III –estudios KX01-AK-003 (en adelante, **003**) y KX01-AK-004 (en adelante, **004**– con un diseño idéntico: doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado por placebo (vehículo sin principio activo). Cada estudio incluyó 351 participantes (702 en total) con QA en cara o cuero cabelludo, quienes fueron asignados al azar (1:1) a los dos brazos de trata-

miento, administrándoseles tira-ban-bulina en crema al 1% o un placebo equivalente durante 5 días consecutivos y en un área corporal de 25 cm². Constaron de dos fases: una primera de tratamiento y seguimiento, con 5 visitas médicas hasta el día 57, y una segunda fase de seguimiento de 12 meses, solo para los pacientes en remisión total tras la primera fase.

Ambos estudios, aunque independientes entre sí, tuvieron los mismos

criterios de inclusión y exclusión. Los participantes debían presentar un área afectada de hasta 25 cm² (contigua) en la que hubiera entre 4 y 8 lesiones típicas, visibles y diferenciadas de QA⁵; además, en caso de estar en edad fértil debían comprometerse a usar métodos anticonceptivos de alta eficacia antes, durante y después del estudio. Se excluyeron sujetos que usaban tratamientos concomitantes para la QA de tipo cosmético o quirúrgico, así como farmacoterapia

4 Bcl-2 es una familia de proteínas con función antiapoptótica, que regulan la muerte celular a través del control de la permeabilidad de la membrana mitocondrial. La hiperfosforilación produce su inactivación, favoreciendo así el proceso de apoptosis.

5 Aunque no fue un criterio de inclusión, en la práctica todos los participantes en los estudios pivotales presentaban OA de grado I en la escala de Olsen.

en las 2 semanas anteriores al inicio. La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 70 años, el 85% fueron hombres, dos tercios presentaban lesiones faciales y un tercio, lesiones en el cuero cabelludo.

Los dos estudios también compararon objetivo principal de eficacia, a saber, la comparación entre tratamientos en el control de la enfermedad en términos de ausencia total de lesiones en el día 57 de seguimiento. Como variables secundarias se evaluaron la seguridad (reacciones locales de la piel y efectos adversos), la tasa de respuesta parcial (disminución $\geq 75\%$ del número de lesiones) y la tasa de recidiva a los 12 meses en los participantes en remisión completa en todas las lesiones.

Los resultados (Blauvelt *et al.*, 2021) de la variable primaria mostraron un efecto positivo de tirbanibulina frente a placebo (**Tabla 1**). En el estudio 003, el 44% de los pacientes que recibieron tirbanibulina presentó una remisión total de las lesiones en el día 57, frente al 5% de los pacientes tratados con el placebo. Se observa una mayor tasa de remisión total cuando las lesiones estaban presentes en el área facial respecto a su ubicación en cuero cabelludo (50% vs. 30%). No obstante, el resultado favorable para el tratamiento con tirbanibulina fue estadísticamente significativo en todos los casos ($p < 0,0001$). Los resultados del estudio 004 fueron similares: una mayor tasa de remisión total en el brazo de tirbanibulina (54% vs. 13% en el grupo de placebo), con un porcentaje de respuesta también mayor en los pacien-

tes con lesiones faciales respecto a las de cuero cabelludo (61% vs. 41%).

Adicionalmente, en el conjunto de pacientes que mostró una remisión $\geq 75\%$ del número de lesiones (68% en el estudio 003 y 76% en el estudio 004) también fue mayor la proporción de éxito en las lesiones faciales, con aproximadamente un 80% de pacientes en el brazo de tirbanibulina frente al 20% en el brazo del placebo ($p < 0,0001$) en el día 57 de seguimiento. Sin embargo, entre aquellos que continuaron a la fase de seguimiento de 1 año (76 en el estudio 003 y 96 en el estudio 004), se vio una alta incidencia de recidivas (77% y 72% en los estudios 003 y 004, respectivamente), siendo estas más frecuentes en los pacientes con lesiones en el cuero cabelludo (88% y 83%, respectivamente).

Tabla 1. Resumen de los principales resultados de los estudios pivotales (Blauvelt *et al.*, 2021).

ESTUDIO	KX01-AK-003		KX01-AK-004	
	Tirbanibulina 1%	Placebo	Tirbanibulina 1%	Placebo
Brazo de tratamiento				
Pacientes aleatorizados	175	176	178	173
Remisión total	44%	5%	54%	13%
Remisión parcial	68%	16%	76%	20%
Cambio en el número de lesiones (mediana en el día 57)	-4,4	-1,5	-4,9	-1,9

Cabe destacar que se realizó un análisis agrupado de los datos de eficacia de los dos estudios pivotales, el cual también arrojó una diferencia estadísticamente significativa a favor de tirbanibulina frente al placebo ($p < 0,0001$), tanto en el caso de los pacientes tratados en el área facial como en los tratados en el cuero cabelludo.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la base de la evidencia disponible deriva también de los dos citados estudios, complementaria a la generada en hasta un total de 9 ensayos clínicos, en los que más de 1.300 personas –sujetos sanos y pacientes con QA– han recibido el nuevo fármaco.

Los efectos adversos más comúnmente reportados en los ensayos clínicos fueron dolor en la zona de aplicación (10% con TIRBA1% vs. 3% con placebo) y prurito en la zona de aplicación (9% vs. 6%). Estas reacciones locales se consideraron relacionadas con el tratamiento.

La mayor parte de las reacciones adversas reportadas fueron de intensidad leve o moderada. En los estudios 003 y 004 se observaron eventos adversos graves en tres pacientes tratados con TIRBA1% y en siete pacientes a los que se administró placebo hasta el día 57 de seguimiento. De ellos, solo el prurito localizado se consideró relacionado con el tratamiento y se observó en un

paciente ($< 1\%$). En cuanto a los efectos adversos de intensidad moderada, que se dieron en el 3% de los pacientes, solo se consideró un caso de evento adverso relacionado con el tratamiento (dolor en el sitio de aplicación). Todos los eventos adversos relacionados con el tratamiento se resolvieron por completo y ningún paciente se vio obligado a suspender el tratamiento como consecuencia de estos.

Debido a las propias características de la enfermedad tratada y a la naturaleza del tratamiento, el cáncer de piel se consideró como un evento adverso de especial interés. Más del 40% de los pacientes de los estudios 003 y 004 tenían un historial previo

de cáncer de piel, siendo los más comunes el CBC, el CCE y el melanoma.

Se reportaron 23 casos de cáncer de piel en 19 pacientes, de los cuales 22 ocurrieron fuera del área de tratamiento y ninguno se consideró relacionado con el tratamiento, siendo la frecuencia de aparición similar en el brazo de TIRBA1% y en el brazo de placebo. Dado que el periodo de seguimiento, de hasta 12 meses, es demasiado breve para evaluar de manera exhaustiva la seguridad de tirbanibulina en cuanto a su potencial carcinogénico, se puede presuponer que en la mayor parte de los casos se trataba de neoplasias preexistentes al inicio del tratamiento.

También se consideraron eventos de especial interés las reacciones locales de la piel. Las reacciones más frecuentes fueron el eritema y la descamación, especialmente en el brazo de TIRBA1% y en las primeras dos semanas de seguimiento (frecuencia máxima del 94% para el eritema y del 86% para la descamación, ambas en el día 8 de seguimiento).

En cuanto al análisis estratificado por subgrupos, la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue similar en los mayores y en los menores de 65 años (15% vs. 17%, respectivamente, en el brazo de TIRBA1% y 10% en el brazo de placebo en ambos subgrupos). Tampoco hubo

diferencias relevantes de seguridad al tener en cuenta el sexo de los participantes ni la localización del tratamiento (cara o cuero cabelludo).

Es preciso subrayar que la exposición sistémica tras el tratamiento tópico con tirbanibulina es baja, y por sus características farmacocinéticas no cabe esperar interacciones relevantes con otros medicamentos.

Aspectos innovadores

Tirbanibulina es un nuevo agente quimioterápico de uso tópico. Su eficacia antineoplásica se fundamenta en una unión directa a la tubulina que provoca una disrupción a nivel de los microtúbulos presentes en el citoplasma y, así, consigue la interrupción del ciclo celular y la apoptosis de las células, especialmente en aquellas con mayor capacidad proliferativa. En estudios *in vitro* se ha comprobado que el nuevo fármaco induce la detención del ciclo celular en fase G2/M y produce la activación de diferentes vías apoptóticas intrínsecas y extrínsecas; además, parece inducir la expresión del gen supresor de tumores p53 e interrumpir la señalización de la tirosina-cinasa Src. En base a estas acciones, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento tópico de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado 1 de Olsen) de la cara o del cuero cabelludo en adultos.

Su aprobación se fundamentó en los similares resultados clínicos de dos estudios pivotales de fase 3, de diseño adecuado (y casi idénticos).

En ellos, el tratamiento con una crema de tirbanibulina al 1% durante 5 días se mostró significativamente superior en eficacia a un placebo en pacientes con QA en cara o cuero cabelludo y un área corporal de 25 cm² (N= 702). De acuerdo a los resultados del análisis agrupados de los dos estudios pivotales, la proporción de pacientes que alcanzó la remisión total de las lesiones al día 57 fue del 49% (vs. 9% con placebo), siendo más frecuente esa respuesta entre quienes presentaban lesiones faciales (56%) que en aquellos que presentaban lesiones en el cuero cabelludo (36%). Todos estos resultados alcanzaron significación estadística ($p < 0,0001$). Con el nuevo tratamiento una proporción importante de pacientes logró tasas de remisión de $\geq 75\%$ del número de lesiones (72%), verificándose también en su conjunto una mejoría mayoritaria de las lesiones faciales (80% de pacientes con mejoría en el brazo de tirbanibulina frente al 20% en el brazo del placebo). Sin embargo, entre los que continuaron a la fase de seguimiento, se observó que la proporción de recurrencia o aparición de lesiones nuevas dentro

del área de aplicación tras un año era del 73% (AEMPS, 2023).

Por otra parte, el perfil toxicológico de tirbanibulina por vía tópica parece benigno, siendo un tratamiento bien tolerado. Los eventos adversos más frecuentes durante el tratamiento durante los ensayos pivotales fueron en general de carácter leve o moderado y no requirieron la discontinuación del tratamiento en ningún caso. Por su frecuencia, destacan entre las reacciones adversas ciertas reacciones locales en la piel, como la descamación y el prurito, con una alta incidencia ($> 90\%$ y $> 80\%$, respectivamente). Se debe mencionar que, si bien el periodo de seguimiento no permite establecer una relación causa-efecto entre el tratamiento con tirbanibulina y la progresión de las lesiones de QA a determinados carcinomas no-melanoma, durante los ensayos clínicos se reportaron 23 casos de cáncer de piel, aunque solo uno de ellos se desarrolló en el área de tratamiento. Se comprende, pues, que por las propias características fisiopatológicas de la QA se requieren datos adicionales de seguridad

a más largo plazo⁶ del tratamiento antineoplásico con tirbanibulina.

Entre las principales limitaciones de la evidencia disponible sobresale la exclusión en los estudios pivotales de pacientes con QA de grado II-III en la escala de Olsen, que serían los de mayor riesgo oncológico, no pudiéndose concluir sobre el beneficio-riesgo de tirbanibulina en esta población. Tampoco hay datos comparativos directos frente a un fármaco activo. No obstante, una revisión sistemática (comparación indirecta de robustez limitada) en la que se compararon los resultados disponibles para los tratamientos habitualmente utilizados en el abordaje de la QA (Heppt *et al.*, 2022) sugirió que la eficacia de tirbanibulina parece similar a la de otros tratamientos considerados eficaces en la remisión de las lesiones, también usados por vía tópica, como imiquimod al 5% o al 3,75%, 5-FU al 5% o la terapia fotodinámica, y superior al tratamiento con diclofenaco al 3%. En cambio, se observa en el tratamiento con tirbanibulina al 1% un mejor perfil de

seguridad que con el resto de tratamiento, con eventos adversos en general leves y con una frecuencia muy baja de eventos adversos graves. Las reacciones locales graves de la piel fueron un evento adverso menos frecuente en los estudios de tirbanibulina que con otros tratamientos de uso habitual, como imiquimod tópico y 5-FU al 5%. Esto, unido a la brevedad del tratamiento (5 días) puede ser considerado como una de las principales ventajas de tirbanibulina frente a los tratamientos de campo actualmente disponibles en QA, que suelen asociarse a problemas en términos de adherencia.

En definitiva, tirbanibulina se incorpora al arsenal terapéutico frente a la QA introduciendo algunos aspectos novedosos, pero también con ciertas limitaciones. Por un lado, a pesar de que el mecanismo de acción –inhibición de los microtúbulos– no supone una innovación disruptiva, pues ya se dispone de fármacos antimicrotúbulos con potencial en otras indicaciones oncológicas, sí que incorpora un perfil farmacodinámico distinto al resto de

tratamientos de campo usados actualmente en QA. Sin poder concluir sobre su superior o inferior eficacia respecto a otras alternativas tópicas, y a pesar de que su corta pauta posológica y su buena tolerabilidad, la incertidumbre sobre su potencial carcinogénico a largo plazo, la alta tasa de recaídas y el hecho de que no se haya evaluado el perfil beneficio-riesgo de un posible re-tratamiento o en pacientes con enfermedad más grave determinan que no pueda ser considerado una cura y todo apunta a que no supondrá por ahora un cambio sustancial en la terapéutica de la QA⁷.

⁶ El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo un estudio de fase 4 a largo plazo, cegado y con control activo, de seguridad y de re-tratamiento con el objetivo de determinar la incidencia de progresión de QA a CE y para evaluar la seguridad y eficacia del re-tratamiento, debido a que en los estudios pivotales se excluyó la posibilidad de volver a tratar a los pacientes en caso de recidiva.

⁷ El Ministerio de Sanidad ha restringido la financiación del medicamento a aquellos pacientes con queratosis actínica múltiples o que requieran tratamiento del campo de carcinización, no candidatos por contraindicación, intolerancia o falta de eficacia a la terapia fotodinámica o al resto de tratamientos tópicos.

Valoración

Tirbanibulina

▼Klisyri® (Almirall)

Grupo Terapéutico (ATC): D06BX03. ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERÁPICOS PARA USO DERMATOLÓGICO. OTROS QUIMIOTERÁPICOS.

Indicaciones autorizadas: tratamiento tópico de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado 1 de Olsen) de la cara o del cuero cabelludo en adultos.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Klisyri® (tirbanibulina). 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211558001/FT_1211558001.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de tirbanibulina (Klisyri®). 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-089-2022-Klisyri.pdf>.

Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tyring S, Forman S et al.

Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med.* 2021; 384(6): 512-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2024040.

European Medicines Agency (EMA).

Klisyri®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/397273/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/klisyri-epar-assessment-report_en.pdf.

Hepp MV, Dyukhha I, Graziadio S, Salido-Vallejo R, Chapman-Rounds M, Edwards M.

Comparative Efficacy and Safety of Tirbanibulin

for Actinic Keratosis of the Face and Scalp in Europe: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022; 11(6): 1654. DOI: 10.3390/jcm11061654.

Lozano Olivares J (coord. gral.). Queratosis actínica. Pautas de actuación y seguimiento. Organización Médica Colegial. 2015.

Schlesinger T, Stockfleth E, Grada A, Berman B. Tirbanibulin for Actinic Keratosis: Insights into the Mechanism of Action. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022; 15:2495-506. DOI: 10.2147/CCID.S374122.

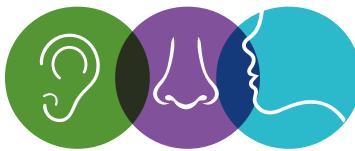
Vargas Díez E, Marín Palomo A. Terapéutica farmacológica en el cáncer cutáneo. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 395-412.

Wang L, Zheng Y, Li D, Yang J, Lei L, Yan W et al. Design, Synthesis, and Bioactivity Evaluation of Dual-Target Inhibitors of Tubulin and Src Kinase Guided by Crystal Structure. *J Med Chem.* 2021; 64(12): 8127-41. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01961. Erratum in: *J Med Chem.* 2022 Sep 8;65(17):11889.

PROGRAMA FORMATIVO
2022 - 2023
Actividad formativa
Online



CURSO



ORL

en Farmacia Comunitaria

Del 3 may al 28 jun 2023

Plazo de inscripción:
abierto hasta el 26 de abr 2023



¡Inscríbete!
farmaceuticos.com



2ª Edición

OBJETIVOS

Los objetivos de este curso son:

- Facilitar al farmacéutico formación práctica para el desarrollo de una Atención Farmacéutica de calidad, actualizando su conocimiento sobre las principales patologías otorrinolaringológicas (ORL) y su tratamiento.
- Promover el Servicio de Indicación en síntomas menores o autolimitados relacionados con patologías ORL para cuya resolución se pueden dispensar medicamentos que no requieren receta.
- Apoyar la labor del farmacéutico como educador sanitario en la promoción de la salud y la prevención de enfermedades y consolidar su participación activa en la detección de problemas de salud de alta incidencia en la población, y especialmente de situaciones otorrinolaringológicas de riesgo que deben remitirse al médico.
- Favorecer la comunicación entre el médico y el farmacéutico en la atención al paciente.

PROGRAMA

- 1.- Trastornos del oído.
- 2.- Rinitis y sinusitis.
- 3.- Faringitis y laringitis.

Material

Contenido en formato vídeo, PDF, autoevaluaciones, mapas mentales y casos prácticos.

Dirigido a farmacéuticos

Duración de la actividad formativa: 20 horas.

Cuota de inscripción:

Colegiado: 14€ | No colegiado: 40€

Con el patrocinio de:

REIG JOFRE
TRADITION OF INNOVATION

* Solicitud de acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha 27/10/2022.