

## LA UNIÓN EUROPEA APRUEBA DE MANERA CONDICIONAL ERIVEDGE (VISMODEGIB) PARA EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS BASALES

El carcinoma de células basales (CBC) es el tipo de cáncer de piel más habitual en Europa, Estados Unidos y Australia, constituyendo el 80 % de los casos de carcinoma de piel. La causa más habitual es una excesiva exposición al sol, lo que hace que su incidencia esté aumentando en los últimos años. Las células basales son células normales de la piel, que pueden experimentar cambios cancerígenos dando lugar a una masa tumoral. El tratamiento más habitual es la extirpación por cirugía, cauterización o criocirugía, y la radioterapia. En el 90 % de los casos son de tipo cutáneo, sin embargo, si no se trata o se vuelve a desarrollar en la misma localización tras cirugía o radioterapia, puede avanzar a zonas adyacentes, incluidos órganos sensoriales (oídos, nariz u ojos), huesos u otros tejidos. Dependiendo de la localización del cáncer podría causar desfiguración y el tratamiento con cirugía/radioterapia puede eventualmente poner en peligro la funcionalidad de los órganos sensoriales afectados.

El mecanismo de acción de Erivedge es a través de la inhibición de la vía de señalización Hedgehog. Esta vía regula el crecimiento y desarrollo celular en los primeros estadios de la vida; sin embargo en la edad adulta pierde su funcionalidad. En un 90 % de los casos de CBC la vía Hedgehog está alterada, adquiriendo mutaciones que conducen a una mayor actividad de dicha vía.

Roche anunció el pasado 15 de julio que la Comisión Europea había aprobado de manera condicional Erivedge para el tratamiento de pacientes adultos con CBC que se haya extendido a otras partes del cuerpo, que haya reaparecido en la misma región o bien que los médicos estimen que no puede tratarse por el procedimiento habitual por cirugía o radioterapia.

En declaraciones de Hal Barron MD, Director Médico y Director de Desarrollo Internacional de Roche, "Esta autorización proporciona un nuevo tratamiento a personas con carcinoma basocelular avanzado, para las cuales todavía no existían tratamientos aprobados para reducir las lesiones desfigurantes o potencialmente mortales". Declaró que en los ensayos clínicos se había demostrado que Erivedge disminuye el tamaño tumoral de modo que se mostró complacido de que ahora esté disponible para pacientes de la Unión Europea.

En enero de 2012 Erivedge fue aprobado en Estados Unidos por la FDA (Food and Drug Administration) en el estudio denominado ERI-

VANCE BCC (SHH4476g). Se trata de un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, internacional, con un solo grupo y dos cohortes, abierto, en el que participaron 104 pacientes con CBC avanzado (localmente avanzado en 71 casos y metastático en los 33 restantes). Recibieron 150 mg por vía oral de Erivedge una vez al día, hasta que la progresión de la enfermedad o toxicidad fuesen inaceptables.

El estudio demostró que Erivedge redujo de manera sustancial el tamaño del tumor en el 43 % de los casos de pacientes con CBC localmente avanzado (27/63) y en el 30 % de los pacientes con CBC metastásica (10/33). La duración media de la respuesta es de 7,6 meses.

En cuanto a los efectos adversos del fármaco, se registraron espasmos musculares, alteración del gusto, pérdida de cabello, fatiga y pérdida de peso. En un 25 % de los casos (26 pacientes) se observaron efectos adversos serios de los cuales únicamente un 4 % se relacionaron directamente con la acción del fármaco. Sin embargo, en la actualidad se está llevando a cabo un estudio denominado STEVIE para evaluar de manera más profunda la seguridad de Erivedge. Se trata de un estudio global, con un único brazo, abierto y multicéntrico con pacientes que presentan CBC avanzado. Este estudio pretende incluir un total de 1200 pacientes. Resultados provisionales mostrados en 2013 presentaron un perfil de seguridad similar al obtenido en el estudio ERIVANCE BCC.

Aparte de la aprobación de Erivedge en Estados Unidos, desde Octubre de 2012 ya se ha aprobado en Suiza, Australia, Israel, Korea del Sur, México y Ecuador. En la actualidad Roche está trabajando estrechamente con las autoridades reguladoras para asegurar que Erivedge esté disponible con la mayor premura posible.

El desarrollo de Erivedge fue llevado a cabo por Roche en colaboración con Curis, Inc. Erivedge fue descubierto por Genentech y conjuntamente validado por Genentech y Curis a través de una serie de estudios preclínicos. A través de esta colaboración, Genentech (en Estados Unidos), Roche (países de fuera de Estados Unidos, excepto Japón) y Chugai Pharmaceuticals (Japón) son responsables del desarrollo clínico y comercialización de Erivedge. Curis tiene derecho para recibir beneficios económicos tras la consecución de los objetivos clínicos y reglamentarios especificados, así como royalties tras la comercialización del mismo.

Elisa Navarro  
Instituto Teófilo Hernando

Coordinado por  
Dra. Mercedes Villarroya  
Sánchez  
Instituto Teófilo Hernando  
Departamento de Farmacología  
Facultad de Medicina, UAM  
Avda. Arzobispo Morcillo, 4  
28029 - Madrid  
e.e.: mercedes.villarroya@uam.es

## GLAXOSMITHKLINE ANUNCIA LA APROBACIÓN DE TIVICAY® (DOLUTEGRAVIR) PARA EL TRATAMIENTO DEL VIH-1

Recientemente ha sido aprobado por la FDA un nuevo fármaco, Tivicay® (Dolutegravir) para el tratamiento del VIH-1. Tivicay es un inhibidor de la integrasa indicado para su uso en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento del VIH-1 en adultos y niños mayores de 12 años que pesan al menos 40 kg.

El mecanismo de este nuevo fármaco es el siguiente: al ser un inhibidor de la integrasa, su efecto es bloquear la replicación del VIH mediante la prevención del ADN viral a partir de la integración en el material genético de las células inmunes humanas (células T). Este paso es esencial en el ciclo de replicación del VIH y también es responsable de establecer una infección crónica.

La aprobación de este nuevo fármaco por la FDA vino precedida por la presentación de los datos de cuatro ensayos clínicos pivotaes de fase III que trataron a 2.557 adultos (recibiendo al menos una dosis de Tivicay) que viven con VIH en todo el espectro de tratamiento. En estos ensayos clínicos se incluyen también los datos de los niños de 12 años. Tivicay se utilizó sin un agente para mejorar la farmacocinética. Se puede tomar con o sin comida y en cualquier momento del día.

Este amplio programa de ensayos clínicos de fase III incluyó dos ensayos en pacientes sin tratamiento previo: uno en el que se comparó un régimen basado en Tivicay con una dosis diaria y Raltegravir dos veces al día, y otro en el que se comparó el régimen de Tivicay y Abacavir/Lamivudina una vez al día con Atripla® (Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato) una vez al día.

También se integró a pacientes con tratamientos previos que no incluían un inhibidor de la integrasa, en el que se comparó un régimen de una vez al día de Tivicay con Raltegravir dos veces al día. El cuarto ensayo estudió pacientes tratados previamente con resistencia a múltiples clases de medicamentos para el VIH, incluida la resistencia a los inhibidores de la integrasa, en los que se evaluó la eficacia de Tivicay dos veces al día en la carga viral.

Los Programas de Ensayos Clínicos Fase III fueron los siguientes;

SPRING-2 fue un estudio que evalúa Tivicay una vez al día en comparación con raltegravir dos veces al día en 822 pacientes infectados por el VIH, sin tratamiento previo, en cada caso, en combinación con un tratamiento de dos NRTI de dosis fija. En la semana 48, la proporción de los participantes del estudio que tuvieron carga virológica reprimida (VIH-1 ARN < 50 c/mL) fue del 88 % para el régimen que contenía Tivicay y 86 % para el régimen que contenía Raltegravir, y el cumplimiento de los criterios de no inferioridad del 10 %. La tolerabilidad de Tivicay fue similar a la de Ral-

tegravir, además no hubo reacciones adversas emergentes del tratamiento de intensidad al menos moderada (grados 2 a 4).

SINGLE fue un estudio que evalúa Tivicay una vez al día más Abacavir/Lamivudina frente al único comprimido régimen de Atripla en 833 pacientes infectados por el VIH, sin tratamiento previo. A las 48 semanas, la proporción de participantes del estudio que fueron suprimidos virológicamente (VIH-1 ARN < 50 c/mL) fue del 88 % para el régimen de Tivicay y 81 % para Atripla. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. En general, solo el 2 % de los sujetos en el régimen Tivicay debió suspender el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con el 10 % de los que recibieron el régimen de Atripla.

SAILING era un estudio de evaluación de Tivicay una vez al día en comparación con Raltegravir dos veces al día en 719 pacientes con VIH que fueron fallando en la terapia actual, pero no habían sido tratados con un inhibidor de la integrasa, en cada caso en combinación con un régimen de fondo seleccionado por el investigador que consiste en hasta dos agentes, incluyendo al menos un agente activo. En la semana 24, el 79 % de los pacientes en el régimen que contiene Tivicay tuvieron supresión virológica (VIH-1 ARN < 50 c/mL) frente al 70 % de los pacientes en el régimen que contenía Raltegravir. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. En general, la tolerabilidad de Tivicay fue similar a la de Raltegravir, con eventos adversos que conducen a la retirada del 2 % para el régimen de Tivicay frente al 4 % para el régimen de raltegravir.

VIKING-3 fue un estudio que evalúa Tivicay dos veces al día en 183 adultos infectados por el VIH que actualmente, en la medicación del VIH, eran resistentes a múltiples clases de medicamentos, incluidos los inhibidores de la integrasa (Raltegravir y/o Elvitegravir). En el estudio, los niveles medios de ARN del VIH se redujeron en 1,4 log<sub>10</sub> c/mL después de siete días de tratamiento con la adición de Tivicay a su régimen de fondo. La proporción de los participantes del estudio que posteriormente tuvieron supresión virológica con la adición de Tivicay a su régimen de base fue del 63 % en la semana 24.

La indicación en niños de 12 años y un peso mínimo de 40 kg se basa en una evaluación de la seguridad, farmacocinética y eficacia a través de 24 semanas en un estudio multicéntrico, abierto, en pacientes que no han sido tratados previamente con inhibidores de la integrasa.

Estos nuevos datos de los ensayos clínicos, y este nuevo fármaco aprobado para el VIH-1 hacen que se abra una nueva puerta para el tratamiento del VIH a medida que se ha convertido en una enfermedad crónica.

ViiV Healthcare ha anunciado la presentación de una Solicitud de Autorización de Comercialización (MAA) para Dolutegravir a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y además están llevando aplicaciones reguladoras

en Canadá, Australia y Brasil.

Francisco Javier Martínez Sanz  
Instituto Teófilo Hernando

### LA FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) AUTORIZA EL USO DE LATUDA® (LURASIDONA HCL) COMO TERAPIA ADYUVANTE Y MONOTERAPIA PARA TRATAR ADULTOS CON DEPRESIÓN BIPOLAR

La Food and Drug Administration (FDA), ha autorizado dos nuevas indicaciones de uso de Latuda® (lurasidona HCl) (Sunovion Pharmaceuticals Inc.): 1) como monoterapia, y 2) como terapia adyuvante con litio o valproato, ambos para tratar pacientes adultos con episodios depresivos importantes asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar).

La depresión bipolar se caracteriza por los cambios de humor debilitantes que afectan a aproximadamente 10,4 millones de adultos en Estados Unidos. Se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos; a menudo, los individuos también experimentan al menos un episodio depresivo importante. Los síntomas de un episodio depresivo importante asociados con la depresión bipolar incluyen: estados de ánimo depresivos, pérdida de interés o incapacidad para disfrutar de las actividades, pérdida de peso notable, insomnio, fatiga, sentimientos de inferioridad, poca capacidad para concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte o intentos de suicidio. El trastorno bipolar es la sexta causa de discapacidad en todo el mundo, y está entre las 10 causas principales de discapacidad en Estados Unidos, siendo por lo tanto estas dos autorizaciones un gran hito.

Dos ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados y doble ciego llevados a cabo durante seis semanas, avalaron las dos nuevas indicaciones de LATUDA para tratar pacientes adultos con depresión bipolar, como monoterapia (PREVAIL 2) y también como terapia adyuvante (para contribuir al tratamiento con litio o valproato) (PREVAIL 1). Ambos estudios demostraron que el tratamiento con LATUDA produjo reducciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de la MADRS según el criterio de valoración, en comparación con el placebo, cuyo efecto se pudo observar claramente a partir de la segunda semana de tratamiento. Asimismo, en ambos estudios, los pacientes a los que se les administró LATUDA presentaron mejoras estadísticamente significativas en la sexta semana, según los criterios de valoración secundarios, entre ellos la escala de impresión clínica global para el trastorno bipolar, el índice de respuesta, de remisión, la escala de valoración de la ansiedad, la autoevaluación de depresión y demás índices de funcionalidad, calidad de vida y satisfacción, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$  de incidencia en cada grupo de dosis, y al menos el doble del índice registrado con placebo) registradas en pacientes que recibieron LATUDA como monoterapia fueron: acatisia, síntomas extrapi-

ramidales, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea y ansiedad; el índice de interrupción debido a las reacciones adversas fue del 6% con LATUDA y del 5,4% con placebo. Las reacciones adversas más comunes en el tratamiento adyuvante ( $\geq 5\%$  de incidencia, y al menos el doble del índice con placebo) registradas en pacientes que recibieron LATUDA fueron: acatisia y somnolencia; el índice de interrupción debido a las reacciones adversas fue del 5,8% con LATUDA y del 4,8% con placebo. Los pacientes tratados con LATUDA también presentaron ligeros cambios en el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), el perfil lipídico y el control glucémico.

No se ha establecido la efectividad de LATUDA para su uso a largo plazo, es decir, durante más de 6 semanas, en estudios controlados. Por lo tanto, el médico que elija utilizar LATUDA para períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad del fármaco a largo plazo según cada paciente. Además todavía no se ha establecido la eficacia de LATUDA en el tratamiento de manías asociadas con el trastorno bipolar.

Se ha demostrado que LATUDA es eficaz para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar en un intervalo de dosis de 20 mg/día a 120 mg/día. La dosis máxima recomendada para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar es de 120 mg/día. En el estudio como monoterapia, los pacientes que tomaron 80-120 mg/día de LATUDA no experimentaron mayor eficacia en promedio, en relación con los pacientes que tomaron 20-60 mg/día. Se ha demostrado igualmente que LATUDA es eficaz para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia en un intervalo de dosis de 40 mg/día a 160 mg/día. La dosis máxima recomendada para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia de 160 mg/día.

LATUDA no debe ser administrado junto con inhibidores potentes de la CYP3A4, como ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol o mibefradil. Así mismo, LATUDA no debe ser administrado junto con un inductor potente de la CYP3A4, como por ejemplo, rifampina, avasimibe, la hierba de San Juan, fenitoína y carbamazepina.

Izaskun Buendía  
Instituto Teófilo Hernando

### APROBACIÓN DE UN NUEVO FÁRMACO ORAL POR LA COMISIÓN EUROPEA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que comienza en las células de la sangre en la médula ósea, tejido suave y esponjoso que se encuentra en el interior de la mayoría de los huesos, cuya función es la producción de células sanguíneas.

En el mieloma múltiple las células plasmáticas (importantes componentes del sistema inmune y responsables de la síntesis de anticuerpos) crecen fuera de control en la médula ósea y forman tumores en áreas de hueso sólido.

La gran mayoría de los pacientes con esta enfermedad tienen unas probabilidades muy elevadas de sufrir recaídas o volverse refractarios a los tratamientos. Es por esto que es muy importante la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos que puedan ser utilizados en pacientes que hayan sido tratados sin éxito con otras terapias.

La empresa biofarmacéutica Celgene investiga, desarrolla y distribuye medicamentos innovadores, principalmente para el tratamiento de cánceres y enfermedades del sistema inmunológico. Entre ellos se encuentra la pomalidomida, recomendado para el tratamiento de las recaídas del mieloma múltiple.

La pomalidomida es un derivado de la talidomida, y tiene propiedades anti-angiogénicas e inmunomoduladoras. Fue aprobada en febrero de 2013 por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, bajo el nombre de Pomalyst. En agosto de 2013 recibió la aprobación por la Comisión Europea, y será comercializada en Europa por la empresa Celgene bajo el nombre de "IMNOVID®".

Este fármaco deberá ser administrado en combinación con la dexametasona (potente glucocorticoide usado como antiinflamatorio e inmunosupresor), en pacientes adultos que hayan recibido previamente 2 terapias alternativas, incluyendo tanto la lenalidomida como el bortezomib (dos fármacos empleados actualmente en el tratamiento del mieloma múltiple), y hayan demostrado una progresión de la enfermedad con la última terapia.

"IMNOVID®" está contraindicado durante el embarazo, ya que al tratarse de un derivado de la talidomida podría causar daños severos, e incluso la muerte, en el feto.

Se recomienda el uso profiláctico de anti-trombóticos, ya que puede causar trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

El efecto secundario más común causado por este fármaco es la neutropenia, seguido por la anemia y la trombocitopenia. Además de ello, también han sido descritos efectos como mareos, diarreas, confusión mental, infecciones o neuropatías.

Con esta aprobación Celgene se convierte en una de las pocas empresas que ofrecen tratamientos a lo largo de todas las etapas del mieloma múltiple, desde su diagnóstico, hasta ahora las últimas etapas, en las que los pacientes han agotado ya otras opciones de tratamiento.

Carmen Pérez de Nanclares  
Instituto Teófilo Hernando

#### IDENTIFICADO UN NUEVO RECEPTOR QUE PODRÍA PROPAGAR LOS AGREGADOS PROTEICOS TÓXICOS CARACTERÍSTICOS DE LAS ENFERMEDADES DE ALZHEIMER Y PARKINSON

En la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas se ha observado que ciertas proteínas

pasan de un estado soluble a formar agregados filamentosos que resultan tóxicos para la célula. La atrofia neuronal que éstos ocasionan no se distribuye por el cerebro del paciente al azar sino que sigue un patrón estrechamente vinculado a la conectividad de las células, lo que se ha explicado por un movimiento transcelular del agente tóxico.

El grupo del Dr Diamond de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington ya había demostrado que los agregados de la proteína Tau pueden ser liberados al medio extracelular y una vez allí pasar al interior de la célula vecina induciendo la oligomerización de la proteína Tau soluble de ésta. En otras palabras, una proteína mal plegada (estructura 3D de la cadena de aminoácidos) es capaz de inducir el mal plegamiento de esa misma proteína en su forma nativa (y no tóxica) cuando entran en contacto la una con la otra. Así, el agente neurotóxico (Tau mal plegada) es capaz de esparcirse de una célula a su vecina en un proceso de transporte transcelular que en última instancia resulta fatal para las células implicadas en este transporte.

El hallazgo fundamental que publica la revista de la sociedad americana de ciencias (PNAS por sus siglas en inglés) y cuyo primer autor es Brandon Holmes es que este proceso de propagación se lleva a cabo a través de un receptor llamado Proteoglicano de Heparán Sulfato. Este proteoglicano sirve para disparar un proceso de endocitosis llamado macropinocitosis. Las cadenas de glucosaminoglicanos juegan un papel fundamental en el reconocimiento y se sabe que la proteína priónica, la  $\alpha$ -sinucleína, la proteína Tau y A $\beta$  presentan dominios de unión a heparán sulfato y por ello son capaces de disparar su internalización celular.

Los autores utilizaron abordajes farmacológicos y genéticos para demostrar que si bloqueaban la formación de las cadenas de heparán sulfato del proteoglicano o bien inhibían su sulfatación o incluso añadiendo heparina exógenamente (compitiendo con el heparán sulfato para la unión de los agregados proteicos) la internalización y posterior propagación de las fibrillas de Tau se veían radicalmente disminuidas tanto en experimentos in vitro como en ensayos in vivo.

Este descubrimiento seguro arrojará luz en el diseño de nuevos compuestos cuya diana sea la interrupción de la interacción entre los proteoglicanos de heparán sulfato y la proteína Tau. Bien sea modificando las cadenas de heparán sulfato o con moléculas que se unan a los motivos de unión a heparán sulfato presentes en las distintas proteínas que resultan tóxicas para las neuronas cuando se produce un mal plegamiento y su posterior agregación.

Marcos Maroto  
Instituto Teófilo Hernando

Carmen Pérez de Nanclares  
Instituto Teófilo Hernando