

Artículos de Interés

CONTACT-01: Un ensayo aleatorizado de fase III de atezolizumab + cabozantinib frente a docetaxel para el cáncer de pulmón no microcítico metastásico después de un inhibidor de puntos de control y quimioterapia.

Extraído de Joel Neal, Nick Pavlakis, Sang-We Kim, Yasushi Goto, Sun Min Lim, G. Mountz et al. *Journal of Clinical Oncology*.
<https://doi.org/10.1200/JCO.23.02166>.

Aunque los inhibidores de los puntos de control han mejorado el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), sigue existiendo una necesidad terapéutica para los pacientes cuya enfermedad no responde o que experimentan una progresión de la enfermedad tras la inmunoterapia anti-PD-L1/PD-1.

CONTACT-01 evaluó atezolizumab más cabozantinib frente a docetaxel en pacientes con CPNM metastásico que desarrollaron progresión de la enfermedad tras un tratamiento concurrente o secuencial con anti-PD-L1/PD-1 y quimioterapia con platino.

Este ensayo multicéntrico, abierto, de fase III asignó aleatoriamente a los pacientes 1:1 a atezolizumab 1.200 mg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas más cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 semanas. El criterio de valoración primario fue la supervivencia global (SG).

Ciento ochenta y seis pacientes fueron asignados a atezolizumab más cabozantinib, y ciento ochenta a docetaxel. El seguimiento mínimo de la SG fue de 10,9 meses. La mediana de SG fue de 10,7 meses (IC del 95%: 8,8 a 12,3) con atezolizumab más cabozantinib

y de 10,5 meses (IC del 95%: 8,6 a 13,0) con docetaxel (Hazard ratio (HR) estratificado, 0,88 [IC del 95%: 0,68 a 1,16]; P = 0,3668). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,6 meses (IC del 95%: 4,1 a 5,6) y de 4,0 meses (IC del 95%: 3,1 a 4,4), respectivamente (HR estratificado, 0,74 [IC 95%, 0,59 a 0,92]). Se produjeron acontecimientos adversos (EA) graves en 71 (38,4%) pacientes que recibieron atezolizumab más cabozantinib y en 58 (34,7%) que recibieron docetaxel. Se produjeron acontecimientos adversos de grado 3/4 relacionados con el tratamiento en 73 (39,5%) pacientes que recibieron atezolizumab más cabozantinib y en 58 (34,7%) que recibieron docetaxel. Se produjeron EA de grado 5 en 14 (7,6%) y 10 (6,0%) pacientes de los grupos de atezolizumab más cabozantinib y docetaxel, respectivamente (relacionados con el tratamiento en cuatro [2,2%] y uno [0,6%], respectivamente).

Atezolizumab más cabozantinib tras la progresión de la enfermedad después de inmunoterapia anti-PD-L1/PD-1 y quimioterapia con platino para CPNM metastásico no mejoró la SG en comparación con docetaxel. La seguridad fue coherente con los perfiles conocidos de estos agentes.

Los medicamentos contra el cáncer son la primera causa de lesión hepática inducida por fármacos en un hospital de referencia.

Extraído de Anna Pocerull, Maria José Moreta, David Heitman, Ignasi Olivas, Cristina Collazos, Elia Canga, et al. *Liver Int.* 2024 Feb;44(2):286-292.

La lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) es un trastorno hepático difícil para los hepatólogos. El objetivo del estudio fue evaluar el patrón y las causas de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos en un hospital terciario. Se registraron prospectivamente

todos los pacientes remitidos con sospecha de LHIF desde 2018 hasta 2023. Un total de 106 pacientes cumplieron los criterios diagnósticos (se excluyeron 30 causados por paracetamol; número total 76). El patrón de lesión hepática fue hepatocelular en 55 (72%). Los

fármacos causantes de LHIF fueron antineoplásicos (26%), antibióticos (24%), analgésicos (12%) y drogas recreativas (9%). En cuanto a los resultados clínicos, 39 (51%) requirieron hospitalización y 7 (9%) fueron sometidos a un trasplante de hígado o fallecieron a causa de una lesión hepática aguda. Se identificaron 126 pacientes adicionales con LHIF debido a inhibidores

de los puntos de control inmunitarios que no fueron remitidos a un especialista en enfermedades hepáticas. Los fármacos antineoplásicos se han convertido en la primera causa de LHIF en los hospitales. Se necesita un enfoque multidisciplinar y herramientas educativas específicas para aumentar la concienciación sobre la LHIF entre los diferentes especialistas.

La utilidad de los antagonistas del receptor H2 en la prevención de reacciones relacionadas con la infusión de la quimioterapia con paclitaxel.

Extraído de Corey Tsang BSc Phm, PharmD, ACPR, Jessica Robinson BSc Phm, ACPR, Paul F. Wheatley-Price BSc, MBChB, FRCP (UK), MD, Stephanie Y. Brule MD, et al. 04 September 2023 <https://doi.org/10.1002/cncr.35006>.

Paclitaxel tiene un riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y, a pesar de que no hay evidencia prospectiva, a menudo se administra con premedicación que incluye un corticosteroide, un antagonista H1 y un antagonista H2 (H2RA). Los problemas de suministro de H2RA intravenosos obligaron a eliminarlos como premedicación de rutina. Los autores compararon la incidencia de RRI en pacientes tratados sin H2RA con pacientes que recibieron premedicación estándar con H2RA.

Se revisaron a los pacientes ambulatorios que comenzaron a recibir paclitaxel en el Hospital de Ottawa desde diciembre de 2019 hasta octubre de 2021. Se crearon dos cohortes: pacientes tratados sin premedicación con H2RA (intervención) y aquellos que recibieron H2RA estándar (control). La información demográfica, de tratamiento y de RRI se recopiló retrospectivamente. El criterio de valoración principal fue la tasa de RRI de grado ≥ 2 durante las dos primeras dosis de paclitaxel.

Un total de 182 pacientes fueron tratados sin premedicación con H2RA, en comparación con 184 pacientes de control tratados. Las características iniciales incluyeron: mediana de edad, 63 años; 86% mujeres; y tumor primario 52% mama/24% ginecológico/10% gástrico/esofágico/8% pulmón/6% otro. No hubo diferencias significativas entre las cohortes en las características iniciales. No hubo diferencias en la tasa de RRI de grado ≥ 2 entre las cohortes; 12,1 % (22 de 182; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 7,7 %–17,7 %) para los pacientes tratados sin H2RA, y 15,1 % (28 de 185; IC del 95 %, 10,3 %–21,1 %) para los pacientes de control. La tasa de RRI de grado ≥ 3 también fue similar: 4,4 % en la cohorte de intervención versus 3,8 % en la cohorte de control.

La eliminación de los H2RA de la premedicación de paclitaxel no dio lugar a un aumento de la incidencia de RRI. Se debe reevaluar el uso de H2RA para prevenir las RRI del paclitaxel.

Información Farmacoterapéutica

Un 4,6% de las presentaciones de medicamentos sufren problemas de suministro.

Extraído de AEMPS ICM (CONT), 01/2024.

Según el Informe de Problemas de Suministro de Medicamentos que ha publicado hoy la AEMPS, en el primer semestre de 2023, un total de 1.532 presentaciones de las 32.893 autorizadas presentaban situaciones de escasez.

El número de estas presentaciones de medicamentos se ha incrementado en este semestre, pasando de 1.213 a 1.532, lo que supone un 26,3% más.

De ellas, las de impacto mayor, es decir, las que mayor trastorno causan a los pacientes, se mantienen en

números bajos: representan un 0,48% del total de presentaciones autorizadas.

Al igual que en semestres anteriores, las principales causas que motivaron los problemas de suministro son los problemas de capacidad de la planta, el aumento de la demanda y los problemas de fabricación no derivados de problemas de calidad.

Las presentaciones de medicamentos con problemas de suministro suponen un 4,6% de las 32.893 presentaciones autorizadas, según el Informe de Problemas de

Suministro correspondiente al primer semestre de 2023, publicado hoy por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La disponibilidad de medicamentos constituye una importante preocupación para las autoridades sanitarias por su impacto directo en la resiliencia de los sistemas sanitarios. Así lo constata este informe, que ofrece un análisis en profundidad de estos datos, además de detallar cuáles son las actuaciones que ha emprendido la AEMPS, en coordinación con el resto de instituciones europeas, para identificar estos problemas de manera precoz, adoptar medidas reguladoras para prevenirlos, mejorar las actuaciones para conseguir alternativas terapéuticas, reforzar la comunicación y accesibilidad sobre estos problemas y sus soluciones, y fomentar la participación de los actores que intervienen en la cadena de suministro y los agentes afectados.

Según el informe, el número de estas presentaciones se incrementó de nuevo, pasando de 1.213 presentaciones que había en el último semestre de 2023 a 1.532 en este, lo que supone un 26,3% más. De ellas, las de impacto mayor, es decir, las que mayor trastorno causan a los pacientes, se mantuvieron en números bajos: representan un 0,48% (159) del total de presentaciones autorizadas. Estas presentaciones de medicamentos no tienen una alternativa terapéutica disponible, por lo que la AEMPS debe intervenir para que ningún paciente vea interrumpido su tratamiento.

El primer semestre de 2023, entre otras acciones, realizó 232 autorizaciones de comercialización excepcional, 161 contactos con titulares de autorización de comercialización (TAC), 63 paradas de exportación a terceros países, 43 paradas de exportación a Estados miembro y 41 importaciones de medicamentos extranjeros no autorizados en España. Asimismo, inició tres expedientes sancionadores a los TAC por cesar el suministro de ciertos medicamentos.

En el caso de los problemas de suministro de impacto menor, 790 en este semestre según explica el informe, existen en el mercado otros medicamentos comercializados con el mismo principio activo y la misma vía de administración, por lo que se pueden resolver por sustitución directamente por el farmacéutico en su oficina de farmacia. No obstante, se trata de situaciones que conllevan una molestia y sobrecarga de trabajo a los profesionales sanitarios, por lo que la AEMPS, según recoge el informe, también trabaja para mitigarlos.

Del mismo modo que ocurría en los semestres anteriores, las principales causas que motivaron los problemas de suministro fueron los problemas de capacidad de la planta, con el 33,3%; el aumento de la demanda, con el 24% y los problemas de fabricación no derivados de problemas de calidad, con el 20,4% del total de las notificaciones. De nuevo, la gran parte de las notificaciones por problemas de suministro procedieron de los TAC.

Prevención de los problemas de suministro

La prevención de los problemas de suministro es el pilar fundamental en el que trabaja la AEMPS, junto con el resto de instituciones europeas. A nivel nacional, tal y como detalla el último Informe de Problemas de Suministro, durante el primer semestre de 2023 la Agencia evaluó los planes de prevención que requirió a los TAC de los medicamentos contenidos en el Listado de Medicamentos Estratégicos, la primera lista europea de estas características, que reúne fármacos sin los que el sistema sanitario no podría funcionar.

Con el fin de asegurar su disponibilidad, la AEMPS requirió a los TAC el reporte periódico de datos sobre stock, ventas y previsiones de próximas recepciones de medicamentos, debido a la criticidad de los principios activos que contienen en su composición y por el impacto que su problema de suministro podría causar a los pacientes. Así, la AEMPS monitorizó por ejemplo los medicamentos que contienen como principio activo la atomoxetina, utilizada en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), para conocer la situación global del mercado y prevenir o minimizar el impacto de posibles escaseces.

A nivel europeo, desarrolla un importante papel participando y liderando comités, grupos de trabajo como el Grupo Directivo Ejecutivo sobre Desabastecimiento y Seguridad de Medicamentos (MSSG, por sus siglas en inglés), en el que participa la directora de la AEMPS y que coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Comisión Europea (CE) y la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA), que durante este semestre adoptó medidas coordinadas a nivel europeo con el fin de evitar una posible recurrencia en el invierno 2023-2024 de los problemas de suministro que afectaron a ciertos antibióticos durante el anterior semestre, incluyendo comunicaciones públicas en relación con estos problemas de suministro por parte de la EMA, así como el inicio de un estudio piloto centrado en un grupo de antibióticos. Este estudio busca desarrollar una metodología que permita predecir posibles desajustes entre la demanda y la disponibilidad de estos medicamentos que puedan ocasionar futuros problemas de suministro a nivel europeo durante la siguiente temporada de otoño-invierno.

Adicionalmente, se inició la actividad de un grupo de trabajo en el seno del MSSG, en el que también participa la directora de la AEMPS, con el fin de establecer un mecanismo voluntario de solidaridad entre los Estados miembro que permita mitigar problemas de suministro críticos.

Otra iniciativa destacada es la acción conjunta CHESSMEN, impulsada por la CE para armonizar la identificación y gestión de los problemas de suministro. La AEMPS lidera uno de los ocho paquetes de trabajo

enfocado a determinar las causas raíz que originan estos problemas y armonizar las definiciones utilizadas en los distintos Estados miembro.

Dentro de los grupos de trabajo de la Agencia Europea de Medicamentos, durante este semestre, además de publicar una guía de buenas prácticas para la industria para prevenir los problemas de suministro de medicamentos de uso humano, los técnicos de la AEMPS trabajaron con el resto de colegas europeos en la Lista Europea de Medicamentos Críticos, que incluye principios activos para cubrir una amplia gama de áreas

terapéuticas, vacunas y medicamentos huérfanos para tratar enfermedades raras. El Listado de Medicamentos Estratégicos publicado por la AEMPS, es una de las seis listas nacionales que se han tomado como base para la elaboración de esta lista.

Al tratarse de un problema global, la AEMPS continuó trabajando estrechamente con entidades internacionales de Japón, Canadá o Estados Unidos, con el objetivo de intercambiar información, prevenir y mitigar los problemas de suministro.

