



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Descripción y valoración de la integración clínica de la innovación farmacoterapéutica en la Unión Europea y Estados Unidos durante 2025. Datos, claves y perspectivas**Description and assessment of the clinical integration of pharmacotherapeutic innovation in the European Union and the United States during 2025. Data, key points and perspectives**

Santiago Cuéllar Rodríguez

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

ORCID: 0000-0002-8099-9226

e-mail: santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com

Recibido el 2 de enero de 2026; aceptado el 7 de enero de 2026

Disponible en Internet el 30 de enero de 2026

PALABRAS CLAVE

Farmacología
Innovación
Evaluación y autorización de medicamentos
Reposicionamiento terapéutico
Investigación clínica
Unión Europea (UE)
Estados Unidos de América (EEUU)

RESUMEN

Durante 2025 se han autorizado 95 medicamentos que incluyen nuevos fármacos, 63 en la UE (de los que 15 no están aún autorizados en EEUU), 50 en EEUU (28 no están aún autorizados en la UE) y 18 fueron autorizados al mismo tiempo durante 2025 en la UE y EEUU; de los 95 nuevos fármacos, un 34 % son biotecnológicos y un 8 % son terapias avanzadas (génica, celular somática o ingeniería tisular); la mitad (49 %) fueron calificados como huérfanos. Destacan numéricamente los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (42 %) y los antiinfecciosos para uso sistémico (12 %). El 76 % de los nuevos fármacos autorizados en 2025 incorporan algún grado de innovación. En la Unión Europea se autorizaron en 2025 o estaban en curso un total de 1.716 ensayos clínicos (777, un 45 % del total localizados en España); 1.318 (518 en España; 39 %) estaban ya en curso (con reclutamiento activo o ya finalizado de participantes). En Estados Unidos, el número de ensayos clínicos autorizados o en curso durante 2025 era de 3.350. Adicionalmente, en la UE el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA recomendó un total de 89 extensiones de indicaciones terapéuticas, para un total de 77 medicamentos, de los que un 52 % correspondieron a medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores y un 22 % a antiinfecciosos para uso sistémico.

ABSTRACT

During 2025, 95 medicines, including new drugs, were authorized: 63 in the EU (15 of which are not yet authorized in the US), 50 in the US (28 of which are not yet authorized in the EU), and 18 were authorized

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

**PALABRAS CLAVE**

Pharmacology
Innovation
Evaluation and authorization of medicines
Therapeutic repositioning
Clinical research
European Union (EU)
United States of America (USA)

simultaneously during 2025. Of the 95 new drugs, 34% are biotechnological and 8% are advanced therapies (gene, somatic cell, or tissue engineering); half (49%) were classified as orphan drugs. Antineoplastic and immunomodulatory agents (42%) and anti-infectives for systemic use (12%) stand out numerically. 76% of the new drugs authorized in 2025 incorporate some degree of innovation. In the European Union, a total of 1,716 clinical trials were authorized or underway (ongoing) in 2025 (777, 45% of the total, located in Spain). 1,318 (518 in Spain; 39%) were already on going (with active or completed participant recruitment). In the United States, the number of clinical trials authorized or ongoing in 2025 was 3,350. Additionally, in the UE the EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommended a total of 89 extensions of therapeutic indications, for a total of 77 medicines, of which 52% were antineoplastic and immunomodulatory medicines and 22% were anti-infectives for systemic use.

1. INTRODUCCIÓN

Llamamos *innovación* en el ámbito farmacoterapéutico a cualquier mejora contrastada científicamente y en un grado significativo, de uno o varios aspectos o parámetros de interés de los nuevos medicamentos disponibles para su uso generalizado en las condiciones legalmente autorizadas. Entre ellos, cabe destacar la efectividad y la seguridad clínicas comparadas, la disponibilidad o la facilidad de uso de nuevos medicamentos o procedimientos terapéuticos curativos, paliativos, preventivos o diagnósticos (1). Además, esto se puede aplicar también a medicamentos previamente autorizados, bien sea por ser objeto de una nueva indicación terapéutica o presentar un mecanismo farmacológico alternativo a los actualmente empleados, una nueva vía de administración, una formulación o una posología más estable, manejable, adherente, efectiva o segura; también cuando es objeto de un nuevo procedimiento que suponga una optimización de las condiciones de uso que implique menos contraindicaciones, precauciones o interacciones, y en general una mejora relevante en la gestión del riesgo.

De acuerdo con lo anterior, *evaluar un medicamento* significa analizar sistemáticamente todos sus aspectos relevantes, especialmente en lo relativo a calidad (procedimiento de pro-

ducción, pureza, estabilidad, etc.), efectividad comparada mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados, seguridad (incluyendo la farmacovigilancia y los planes de riesgos), información aneja (rigor científico y amplitud), disponibilidad y asequibilidad para el destinatario final: el paciente. Y para ello es imprescindible *medir* -comparar homogéneamente con la mejor referencia estándar- el impacto de tales aspectos dentro del contexto actual científico, clínico, social, regulatorio y económico; porque solo una medición metodológicamente rigurosa permite:

- documentar y divulgar verazmente la amplitud y el grado de la innovación en el ámbito farmacoterapéutico;
- determinar y valorar los factores que condicionan y limitan la incorporación de medicamentos innovadores o de nuevas indicaciones terapéuticas;
- establecer la repercusión sobre el avance del conocimiento científico de los mecanismos farmacológicos;
- acreditar el impacto real sobre seres humanos, los animales y el entorno natural; acotando los beneficios reales y potenciales para los pacientes individuales, así como para la sociedad y el ecosistema, sobre los efectos previsibles sobre el sistema público de salud y otras prestaciones sociales.



2. MEDICAMENTOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS EN LA UE Y EEUU DURANTE 2025

A partir de los registros oficiales de las agencias regulatorias responsables de la autorización de medicamentos de la Unión Europea, la *European Medicines Agency (EMA)* (2), y de Estados Unidos, la *Food & Drug Administration (FDA)* (3), hemos procedido a recopilar y revisar las nuevas autorizaciones realizadas a lo largo del año 2025. Sin embargo, ambos procesos no son completamente iguales, más allá de que los dos requieren la presentación de una solicitud debidamente documentada que soporte la validez científica, técnica y jurídica del medicamento en cuestión. Así, mientras que la autorización por la FDA de EEUU tiene un carácter ejecutivo, en la Unión Europea la autorización definitiva no corresponde a la EMA, sino a la Comisión Europea (CE). Lo que hace la EMA, en su caso, es transmitir a la CE un dictamen científico y clínico favorable que es adoptado por el CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la propia EMA, como una *recomendación* para la concesión de una autorización de comercialización. La CE es, por tanto, la autoridad responsable de la autorización para el conjunto de los Estados miembros de la Unión Europea, un proceso administrativo que, salvo condiciones excepcionales o de emergencia, dura 60 días (o más, en algunos casos); dicha autorización queda oficialmente reflejada en el *Union Register of medicinal products* de la CE (4). Sin embargo, las decisiones sobre el precio, la financiación pública y, en su caso, el tipo de reembolso se toman en cada Estado miembro, teniendo en cuenta el posible papel o uso de este medicamento en el contexto del sistema nacional de salud de dicho país, todo lo cual condiciona la disponibilidad real del medicamento en cada Estado. Sobre estas premisas y a partir de la información científica y administrativa oficial que acompaña a cada nuevo medicamento autorizado, hemos elaborado este informe.

Durante 2025 se han autorizado 95 medicamentos que incluyen nuevos fármacos, 63 en la UE (de los que 15 no están aún autorizados en EEUU), 50 en EEUU (de los que 28 no están aún autorizados en la UE) y 18 fueron autorizados en la UE y EEUU al mismo tiempo durante 2025; de los 95 nuevos fármacos, 55 son sintéticos estándar (58 %), 32 son biotecnológicos (34 %) y 8 son terapias avanzadas (génica, celular somática o ingeniería tisular) (8 %). Asimismo, 47 son medicamentos calificados como huérfanos (49 %), 16 recibieron la autorización tras un proceso acelerado de evaluación (17 %) y 43 fueron objeto de una revisión prioritaria (45 %). Los nuevos medicamentos autorizados se distribuyen en los siguientes grupos terapéuticos:

- **A. Tracto alimentario y metabolismo: 6 (6 % del total)**
- **B. Sangre y órganos hemoformadores: 7 (7 %)**
- **C. Sistema cardiovascular: 7 (7 %)**
- **D. Dermatológicos: 5 (5 %)**
- **G. Sistema genitourinario y hormonas sexuales: 1 (1 %)**
- **H. Preparados hormonales sistémicos (excluyendo hormonas sexuales e insulinas): 2 (2 %)**
- **J. Antiinfecciosos para uso sistémico: 11 (12 %)**
- **L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores: 39 (41 %)**
- **M. Sistema músculoesquelético: 1 (1 %)**
- **N. Sistema nervioso: 7 (7 %)**
- **P. Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes: 0 (0 %)**
- **R. Sistema respiratorio: 4 (4 %)**
- **S. Órganos sensoriales: 3 (3 %)**
- **V. Varios: 2 (2 %)**



A. Tracto Digestivo y Metabolismo

A05. Terapia Biliar

Resmetirom (*Rezdiffra*®). Autorizado condicionalmente en la Unión Europea, y en Estados Unidos para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica no cirrótica con fibrosis hepática de moderada a avanzada (estadios de fibrosis F2 a F3) (12). Es un agonista parcial del receptor beta de la hormona tiroidea (THR-β), la forma principal de THR en el hígado. Su estimulación en el hígado reduce los triglicéridos intrahepáticos, mientras que las acciones de la hormona tiroidea fuera del hígado, incluyendo corazón y hueso, están mediados en gran medida a través de THR-α. Carece de antecedentes farmacológicos; es el primer fármaco aprobado específicamente para el tratamiento del hígado graso con fibrosis.

Seladelpar (*Livdelzi*®). Autorizado condicionalmente y con revisión prioritaria en la Unión Europea para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que han tenido una respuesta inadecuada al AUDC, o como monoterapia en pacientes que no pueden tolerar el AUDC (17); autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, también de forma acelerada y mediante revisión prioritaria. Es un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas delta (PPARδ). La actividad farmacológica que es potencialmente relevante para los efectos terapéuticos incluye la inhibición de la síntesis de ácidos biliares a través de la activación de PPARδ, que es un receptor nuclear expresado en la mayoría de los tejidos, incluido el hígado. La activación de PPARδ por seladelpar reduce la síntesis de ácidos biliares a través de la regulación negativa dependiente del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) de CYP7A1, la enzima clave para la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol. Seladelpar es el segundo medicamento autorizado, tras elafibranor, para el tratamiento de la CBP

en pacientes con respuesta inadecuada al AUDC o que no lo toleran; sin embargo, solo seladelpar ha mostrado una reducción del prurito estadísticamente significativa.

A10. Fármacos para la diabetes

Teplizumab (*Teizeild*®). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea, con revisión prioritaria, para retrasar la aparición de la diabetes tipo 1 (DT1) en estadio 3 en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad o mayores con DT1 en estadio 2 (24); comercializado en Estados Unidos. Teplizumab está constituido por un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a CD3 (antígeno de superficie presente en los linfocitos T) y retrasa la aparición de la diabetes tipo 1 en estadio 3, posiblemente implicando la señalización agonista parcial y la desactivación de los linfocitos T autorreactivos de las células beta pancreáticas, provocando un aumento de la proporción de linfocitos T reguladores y de linfocitos T CD8+ agotados en sangre periférica. Tanto los linfocitos T-CD4 como los T-CD8 juegan un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad, siendo responsables de la destrucción de las células β productoras de insulina a través de mecanismos efectores por parte de las células Th1 o mediante destrucción directa, en el caso de los linfocitos T citotóxicos. Actualmente no existen tratamientos autorizados para retrasar o curar la diabetes tipo 1, por lo que teplizumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-CD3 aprobado en la UE y EEUU para el uso en DT1, aunque previamente existía un anticuerpo monoclonal de origen murino anti-CD3 (muromonab), que se utilizaba -actualmente en desuso- en la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped en el trasplante de órganos.

A16. Otros productos para el metabolismo

Doxecitina + Doxribtimina (*Kygevvi*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada,



mediante revisión prioritaria y designado como terapia innovadora para el tratamiento de la deficiencia de timidina cinasa 2 (TK2d) en adultos y pacientes pediátricos con una edad de inicio de los síntomas igual o anterior a los 12 años (25); no disponible aún en la Unión Europea. La deficiencia de timidina cinasa 2 (TK2d), también conocida *Defecto de Mantenimiento del ADN Mitocondrial Relacionado con TK2* o *Síndrome de Agotamiento del ADN Mitocondrial 2 (MTDPS2)*, es una rara enfermedad mitocondrial genética hereditaria que afecta la capacidad orgánica para producir y reparar el ADN mitocondrial (ADNmt) y que afecta principalmente a los músculos. La administración del medicamento permite incorporar nucleósidos pirimidínicos (desoxicitidina y desoxitimidina), al ADN mitocondrial del músculo esquelético con el fin de restaurar su número de copias. No existen antecedentes farmacológicos del medicamento y hasta ahora la enfermedad carecía de tratamiento etiológico.

Elamipretida (Forzinity®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras, para mejorar la fuerza muscular en pacientes adultos y pediátricos con síndrome de Barth que pesen al menos 30 kg (11); no disponible aún en la Unión Europea. El síndrome de Barth es una forma extremadamente rara de enfermedad mitocondrial debida a un error congénito del metabolismo de los fosfolípidos como consecuencia de mutaciones en el gen *TAZ* presente en el cromosoma X, que afecta principalmente a varones (debido a que solo tienen una copia X, frente a las dos de las mujeres), que provoca miocardiopatía dilatada, miopatía esquelética, neutropenia, retraso en el crecimiento y aciduria orgánica. El gen *TAZ* codifica para la proteína tafazzina, una enzima (aciltransferasa) que cataliza la remodelación del fosfolípido cardiolipina situado en la membrana interna de la mitocondria; la elamipretida es un un aglutinante selectivo de la cardiolipina

anómala localizada en la membrana mitocondrial interna, mejorando la morfología y la función mitocondrial. Se trata de la primera terapia aprobada para una enfermedad mitocondrial.

Sepiapterina (Sephience®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia en pacientes adultos y pediátricos con fenilcetonuria (13); no autorizado aún en EEUU. Se trata de un precursor natural del cofactor enzimático BH4 (tetrahidrobiopterina), un cofactor crítico de la fenilalanina hidroxilasa (PAH). Actúa como una doble chaperona farmacológica (sepiapterina y BH4, cada una con su propia afinidad de unión a la variante de PAH), incluyendo variantes de PAH que se encuentran comúnmente en la fenilcetonuria y que se sabe que son insensibles a BH4, para mejorar la actividad de la enzima PAH defectuosa, logrando una alta concentración intracelular de BH4. Al mejorar la estabilidad conformacional de la enzima PAH mal plegada y aumentar las concentraciones intracelulares de BH4, la sepiapterina es capaz de reducir eficazmente los niveles de fenilalanina en sangre. Su antecedente inmediato es la sapropterina, una versión sintética de la 6R-BH4 natural, cofactor de las hidroxilasas de fenilalanina, tirosina y triptófano.

B. Sangre y Órganos Hematopoyéticos

B02. Antihemorrágicos

Concizumab (Alhemo®). Autorizado en la Unión Europea y en Estados Unidos para la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII) con inhibidores del FVIII y de 12 años de edad o mayores; o con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del factor IX (FIX) y de 12 años de edad o mayores (16). Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI). El TFPI es un inhibidor del factor Xa (FXa). La unión de conci-



zumab al TFPI evita la inhibición del FXa por parte del TFPI. El aumento de la actividad del FXa prolonga la fase de inicio de la coagulación y permite que se genere suficiente trombina para una hemostasia eficaz. Concizumab actúa independientemente del FVIII y el FIX y es, actualmente, la única opción profiláctica autorizada para su administración por vía subcutánea en pacientes con hemofilia B con inhibidores.

Fitusiran (Qfitlia®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y por vía rápida para la profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con hemofilia A o B, con o sin inhibidores del factor VIII o IX (15); no disponible en la Unión Europea. Es un ácido ribonucleico de interferencia pequeño (siRNA) bicatenario, en el que la cadena sentido está conjugada con un complejo de N-acetilgalactosamina triantenaria (GalNAc; una estrategia química utilizada para promover la captación del fármaco por el hígado); provoca la degradación del ARN mensajero (ARNm) de la proteína antitrombina (SERPINC1) mediante la interferencia con el ARNm, lo que reduce los niveles plasmáticos de antitrombina, como mecanismo para promover la síntesis de trombina y reequilibrar la hemostasia (y prevenir hemorragias) en pacientes con hemofilia A o B. Se puede administrar con menos frecuencia que otras opciones existentes para la misma indicación.

B05. Sustitutos sanguíneos y soluciones para perfusión

Dorocubicel + células CD34- de cordón umbilical (Zemcelpro®). Medicamento de terapia avanzada (celular somática), constituido por células madre (pluripotenciales) de la sangre del cordón umbilical de un donante, algunas de las cuales han sido cultivadas y multiplicadas (dorocubicel). Autorizado en la Unión Europea condicionalmente, como medicamento huérfano y con revisión prioritaria

para el tratamiento de adultos con neoplasias hematológicas, pudiendo utilizarse en pacientes que requieren un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TCMH) tras un acondicionamiento mieloablativo (quimioterapia o radioterapia) y para quienes no se dispone de otro tipo de células de un donante adecuado (13); no disponible actualmente en Estados Unidos. Al aumentar el número de células, *Zemcelpro®* aumenta la eficacia de las células madre de una pequeña unidad de sangre del cordón umbilical. Las neoplasias hematológicas son cánceres frecuentemente diagnosticados y la única opción de tratamiento potencialmente curativo para varios de ellos es el alotrasplante de células madre hematopoyéticas, que implica el uso de células madre donadas para reemplazar las células de la médula ósea del receptor y formar nueva médula ósea que produzca células sanguíneas sanas.

Aminoácidos de cadena no ramificada (Maapliv®). Autorizado en condiciones excepcionales en la Unión Europea, como medicamento huérfano, para el tratamiento de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) que se presenta en forma de episodios agudos de descompensación en pacientes desde su nacimiento que no son aptos para formulaciones orales o enterales libres de aminoácidos de cadena ramificada (12); no autorizado previamente en Estados Unidos. El medicamento consiste en una solución para uso parenteral constituido por una combinación de aminoácidos exenta de aminoácidos de cadena ramificada (AACR), formada por 7 aminoácidos esenciales y 9 no esenciales como sustratos fisiológicos para la síntesis de proteínas. En combinación con suplementos de carbohidratos y lípidos, previene o revierte el catabolismo proteico y promueve el anabolismo en pacientes con descompensación de la EOOJA (*maple syrup urine disease, MSUD*), reduciendo así los niveles de alfa-cetoácidos. Se desconoce el impacto del tratamiento con *Maapliv®* en la mejora de los síntomas o en otros aspectos del estado clínico.



B06AC. Medicamentos empleados en el tratamiento del angioedema hereditario

Donidalorsen (*Dawnzera*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano para prevenir ataques de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o mayores (12); previamente disponible en la Unión Europea. Es un oligonucleótido antisentido (ASO) dirigido a precalicreína unido covalentemente a un ligando que contiene tres residuos de N-acetil galactosamina (GalNAc) para facilitar la penetración del ASO en los hepatocitos. El donidalorsen provoca la degradación del ARNm de PKK mediada por la ribonucleasa H1 (RNasa H1) mediante su unión a dicho ARNm, lo que resulta en una reducción de la producción de la proteína PKK (precalicreína), una proenzima de la calicreína plasmática, lo que produce la liberación de bradisinina, un potente vasodilatador que causa inflamación y dolor en el AEH. En pacientes con AEH, la deficiencia o disfunción del inhibidor de C1 (C1-INH) provoca una actividad plasmática excesiva de la calicreína, la generación de bradisinina y episodios de angioedema. Podría ofrecer algunas ventajas sobre los fármacos actualmente disponibles, tales como una dosificación menos frecuente y un nuevo mecanismo de acción.

Sebetralstat (*Ekterly*®). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos como medicamento huérfano para el tratamiento de los ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más (12). Es un inhibidor competitivo y reversible de la calicreína plasmática, una serina proteasa que escinde el cininógeno (HK) de alto peso molecular, liberando bradisinina, la cual aumenta la permeabilidad vascular mediante la activación de los receptores de bradisinina, lo que causa edema. Sebetralstat inhibe la escisión del HK y reduce la producción de bradisinina, tratando así los síntomas clínicos de un ataque agudo episódico de AEH. Sebetralstat también inhibe el mecanismo de retroalimentación positiva del sistema calicre-

ína-cinina por la calicreína plasmática, reduciendo así el factor XIIa (la calicreína se produce a partir de la procalicreína plasmática o factor Fletcher, por acción del factor XIIa) y la generación adicional de calicreína plasmática. Antecedentes farmacológicos: berotralstat (*Orladeyo*®).

Garadacimab (*Andembry*®). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad (15). Es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio catalítico del factor XII activado (FXIIa y BFXIIa) e inhibe su actividad catalítica. La inhibición del FXIIa, el primer factor activado en el sistema de contacto, previene los ataques de angioedema hereditario (AEH) al bloquear la activación de precalicreína a calicreína y la generación de bradisinina, que se asocia con la inflamación y la hinchazón en los ataques de AEH. Garadacimab se considera una opción terapéutica al mismo nivel que otras actualmente disponibles (lanadelumab, los inhibidores de la C1 esterasa y berotralstat) para la profilaxis a largo plazo del angioedema hereditario.

C. Sistema Cardiovascular

C01. Terapia Cardíaca

Acoramidis (*Attruby*® en EEUU; *Beyontra*® en UE). Autorizado como medicamento huérfano en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento de adultos con miocardiopatía debida a amiloidosis mediada por transtiretina (ATTR-CM) de tipo salvaje (wATTR-CM) o hereditaria (hATTR-CM) para reducir la muerte y la hospitalización relacionadas con problemas cardíacos (16). Es un estabilizador selectivo de la transtiretina (TTR), una proteína plasmática, tetramérica, cuya función es la de transportar tiroxina y proteína ligada al retinol. Acoramidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina y retarda la disociación del tetrámero de TTR en sus monómeros cons-



tituyentes, el paso limitante de la velocidad en la amiloidogénesis. Aunque hay otros estabilizadores de la TTR, como el tafimidis, no han sido autorizados para esta indicación específica, por lo que acoramidis se considera una nueva opción terapéutica para estos pacientes.

Aficamten (Myqorzo®). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática en pacientes adultos (33); no comercializado en Estados Unidos. Es un inhibidor reversible de la miosina cardíaca; se une directamente al dominio motor de la miosina cardíaca e impide que ésta entre en el estado generador de fuerza, lo que disminuye la contractilidad cardíaca reduciendo la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Mavacamten (*Camzyos®*), previamente autorizado, tiene el mismo mecanismo de acción e indicación terapéutica que el aficamten, pero este último tiene una semivida de eliminación más corta, lo que permite una dosificación más sencilla y segura, y da lugar a menos interacciones con las enzimas CYP; sin embargo, algunos análisis indirectos sugieren cierta superioridad del mavacamten en la reducción del gradiente y la mejora de la clase funcional, aunque ambos fármacos reducen eficazmente la obstrucción y mejoran los síntomas.

C08. Bloqueadores de canales de calcio

Etripamilo (Cardamyst®). Autorizado en Estados Unidos para la conversión de episodios sintomáticos agudos de taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) a ritmo sinusal en adultos (40); no disponible aún en la Unión Europea. Es un inhibidor de la entrada de calcio de tipo L (bloqueador de canales lentos o antagonista de iones de calcio) a través de la membrana celular de las células del nódulo auriculoventricular (AV), así como del músculo liso arterial y de las células contráctiles del miocardio; al interrumpir la reentrada en el

nódulo auriculoventricular (AV), el etripamilo puede restaurar el ritmo sinusal en pacientes con taquicardia supraventricular paroxística (TSVP). Su precedente farmacológico es el verapamilo (*Manidon®*), aunque presenta la ventaja de permitir una cómoda autoadministración en aerosol nasal al inicio de los síntomas sin supervisión médica, restaurando rápidamente el ritmo cardíaco normal, lo que es crucial en una emergencia y permite ahorrar recursos asistenciales, ofreciendo una opción no invasiva frente a los medicamentos intravenosos; todo ello con un perfil de seguridad benigno, sin que se haya asociado con un aumento significativo de bradiarritmias graves u otros problemas cardíacos sistémicos relevantes.

C09. Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina

Atrasentan (Vanrafia®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada y mediante revisión prioritaria para reducir la proteinuria en adultos con nefropatía primaria por inmunoglobulina A (NlgA) con riesgo de progresión rápida de la enfermedad, generalmente una relación proteína-creatinina en orina (UPCR) $\geq 1,5$ g/g (14); no disponible en la Unión Europea. Es un antagonista del receptor de endotelina tipo A (ET_A) con una selectividad >1800 veces mayor que para el receptor de tipo B. Se cree que la endotelina (ET)-1 contribuye a la patogénesis de la NlgA a través del receptor ET_A. Antecedentes farmacológicos: sparsentan (*Filspari®*).

C10. Agentes modificadores de lípidos

Plozasiran (Redemplo®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, por vía rápida y designado terapia innovadora, como complemento de la dieta para reducir los triglicéridos en adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) (26); no disponible aún en la Unión Europea. El plozasiran



es un ARN interferente pequeño (ARNip) que degrada el ARNm de la apolipoproteína C-III (apoC-III) mediante interferencia de ARN. Contiene un ligando unido covalentemente con tres residuos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) para facilitar su captación por los hepatocitos. La apolipoproteína C-III (apoC-III), sintetizada en el hígado, eleva los niveles de triglicéridos al ralentizar su descomposición y eliminación. Al actuar sobre la apoC-III mediante un silenciamiento sostenido, plozasiran logra reducciones significativas en los niveles de triglicéridos en pacientes con SQF, una enfermedad grave y poco frecuente que provoca niveles extremadamente altos de triglicéridos. Plozasiran es el primer ARNip autorizado en esta indicación.

Olezarsen (Tryngolza®). Autorizado como medicamento huérfano en la Unión Europea, como complemento a la dieta en pacientes adultos para el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) confirmado genéticamente (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Se trata de un oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm de la apolipoproteína C-III (apoC-III), conjugado con un ligando que contiene tres residuos de N-acetilgalactosamina (GalNAc3) para facilitar la incorporación a los hepatocitos. El olezarsen se une al ARNm de apoC-III, lo que conduce a la degradación del ARNm y a una reducción de la proteína apoC-III sérica, lo que se traduce en un aumento de la depuración de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el plasma. Antecedentes farmacológicos: mipomersen (*Kynamro®*) y volanesorsen (*Waylivra®*).

Lerodalcibep (Lerochol®). Autorizado en Estados Unidos como complemento a la dieta y el ejercicio para reducir el LDL-C en adultos con hipercolesterolemia, incluida la hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH) (41); no disponible aún en la Unión Europea. Es una proteína recombinante de fusión que combina albúmina humana con un dominio de unión a PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*), denominada *adnectina*

que se une a la PCSK9 circulante, impidiendo que interactúe con los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la superficie de las células hepáticas. Sus precedentes farmacológicos son alirocumab (*Praluent®*) y evolocumab (*Repatha®*), aunque la estructura de proteína de fusión de pequeño tamaño del lerodalcibep, en comparación con la de los anticuerpos monoclonales citados, permite una cómoda administración subcutánea y menor frecuencia (una vez al mes), así como una mayor estabilidad a temperatura ambiente (hasta 3 meses), lo que elimina la necesidad de refrigeración.

D. Dermatológicos

D03. Preparaciones para el tratamiento de heridas y úlceras

Beremagen geperpavec (Vyjuvek®). Medicamento biológico de terapia avanzada (génica), constituido por un vector vivo basado en virus del Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), que ha sido modificado genéticamente para expresar la proteína de colágeno humano tipo VII (COL7). Autorizado en EEUU como medicamento huérfano, por vía rápida, mediante revisión prioritaria y también autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de heridas en pacientes de 6 meses de edad y mayores con epidermólisis ampollosa distrófica (EAD) con mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (*COL7A1*) (22). La EAD es un trastorno genético que afecta el tejido conectivo en la piel y las uñas y es el resultado de mutaciones en el gen *COL7A1*. Este gen codifica el colágeno tipo VII (COL7), una proteína esencial que se organiza en haces largos y delgados que forman fibrillas de anclaje que mantienen unidas la epidermis (piel) y la dermis, lo cual es esencial para mantener la integridad de la piel. Cuando *COL7A1* es deficiente, las capas de la piel pueden separarse, causando la formación de ampollas y de heridas dolorosas y debilitantes. Beremagen geperpavec permite administrar copias norma-



les del gen *COL7A1* en las heridas; es la primera terapia génica aprobada para esta enfermedad.

Prademagen zamikeracel (Zebaskyn®). Medicamento de terapia avanzada, constituido por células autólogas aisladas de biopsias cutáneas de pacientes con mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (*COL7A1*), transducidas ex vivo con un vector retroviral incompetente para la replicación (RVV) que contiene el gen *COL7A1* completo. Las láminas celulares resultantes, modificadas genéticamente, expresan la proteína funcional del colágeno VII (C7). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, por vía rápida y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de heridas en pacientes adultos y pediátricos con epidermólisis ampollosa distrófica recesiva (14); no disponible en la Unión Europea. *Zevaskyn®* consiste en células del propio paciente, modificadas genéticamente mediante transducción de RVV para expresar el gen *COL7A1* y producir la proteína C7. Estas células se transforman en láminas celulares para su aplicación tópica en heridas. Beremagen geperpavec y prademagen zamikeracel representan las primeras terapias génicas para la epidermólisis ampollosa distrófica, como alternativa a los tratamientos sintomáticos, el trasplante de médula ósea y las terapias de reemplazo de proteínas.

D10: Preparaciones antiacné

Clascoterona (Winlevi®). Autorizado en la Unión Europea -tras un procedimiento de reevaluación por la EMA- para el acné vulgar facial (11); comercializado previamente en Estados Unidos. Es un inhibidor del receptor de andrógenos, antagonizando los efectos de estos en los sebocitos humanos primarios, lo que reduce la producción de sebo y la acumulación de mediadores inflamatorios, conocidos impulsores de la patogénesis del acné. Existen numerosos antecedentes farmacológicos (fármacos antiandrogénicos) en esta indicación.

D11AH: Agentes para la dermatitis (excluidos los corticosteroides)

Nemolizumab (Nemludio®). Autorizado en Estados Unidos mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de adultos con prurigo nodular (17); autorizado en 2025 en la Unión Europea. Es un anticuerpo que inhibe la señalización de IL-31 al unirse selectivamente al receptor de IL-31, una citocina natural que está involucrada en el prurito, la inflamación, la disregulación epidérmica y la fibrosis. Nemolizumab ofrece una respuesta rápida al prurito, ideal para casos refractarios con un perfil de seguridad favorable; algunos estudios recientes muestran mejoras sostenidas en la piel y el picor durante periodos de hasta dos años.

Delgocitinib (Anzupgo®). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento del eccema crónico de manos de moderado a grave en adultos para los que los corticosteroides tópicos son inadecuados o inapropiados (17). Es un inhibidor de las cinasas Janus (JAK) que se dirige a la actividad de los cuatro miembros de la familia JAK de enzimas (JAK1, JAK2, JAK3 y tirosinacinas 2 o TYK2). En células humanas, la inhibición de la vía JAK-STAT por delgocitinib atenúa la señalización de varias citocinas proinflamatorias, como las interleucinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y el interferón (IFN)- α , lo que disminuye la respuesta inmunitaria e inflamatoria en células relevantes para la patología del eccema crónico de manos. Es un tratamiento con un perfil de seguridad más favorable que otras opciones actuales, como la alitretinoína.

G. Sistema genitourinario y hormonas sexuales

Elinzanetant (Lynkuet®). Autorizado en la UE y EEUU para el tratamiento de síntomas vasomotores (sofocos) de moderados a graves



asociados con la menopausia o con la terapia endocrina adyuvante relacionada con el cáncer de mama (11). Es un antagonista selectivo de los receptores de neurocinina 1 y 3 (NK1R/NK3R). Al bloquear la señalización de estos receptores, elinzanetant normaliza la actividad neuronal implicada en la termorregulación y la regulación del sueño en el hipotálamo; la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) está modulada por neuronas hipotalámicas que expresan kisspeptina, neurocinina B (NKB) y dinorfina. La NKB, codificada por el gen *TAC3* en humanos, estimula la secreción neuronal de gonadorelina (GnRH) activando el receptor de neurocinina 3 (NK3R), de ahí que los antagonistas de NK3R, como el elinzanetant, pueden reducir la pulsatilidad de GnRH y los niveles de gonadotropinas y estradiol en mujeres; además, la sustancia P (codificada por el gen *TAC1*) que actúa en el receptor de NK1 (NK1R) estimula la actividad neuronal de la GnRH y la liberación de la hormona luteinizante (LH) en humanos, por lo que el antagonismo del NK1R también puede conducir a una disminución de los niveles de gonadotropinas y estradiol. Existen numerosos antecedentes farmacológicos parcialmente relacionados con el elinzanetant, como aprepitant (*Emend*®), rolapitant (*Varuby*®) y netupitant (*Akinzeo*®), todos ellos antagonistas del NK1R indicados en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia, pero no para el tratamiento de los síntomas vasomotores de origen hormonal.

H. Preparados hormonales sistémicos (excluyendo hormonas sexuales e insulinas)

H01: Hormonas y análogos del lóbulo anterior de la hipófisis

***Paltusotina* (Palsonify®).** Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de adultos con acromegalia que tuvie-

ron una respuesta inadecuada a la cirugía y/o para quienes la cirugía no es una opción (11); no disponible en la Unión Europea. La paltusotina tiene una actividad agonista selectiva sobre el receptor 2 de somatostatina (SSTR2) y presenta poca o nula afinidad hacia otros subtipos de SSTR; debido a ello, suprime la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1); este último es el principal responsable de las alteraciones características de la acromegalia en tejidos como los huesos y los órganos. Antecedente farmacológico: pegvisomant (*Somavert*®).

H03: Terapia tiroidea

***Tiratricol* (Emcitate®).** Autorizado como medicamento huérfano en la Unión Europea para el tratamiento de la tirotoxicosis periférica en pacientes con deficiencia del transportador 8 de monocarboxilato (MCT8) (síndrome de Allan-Herndon-Dudley, SAHD) desde el nacimiento (15); no disponible en Estados Unidos. Es un metabolito circulante natural de la hormona tiroidea activa (T3), que sigue la misma vía de degradación posterior (desiodación y conjugación) y eliminación a través de la bilis y la orina. El tiratricol se une con gran afinidad a los receptores de hormona tiroidea TR α y TR β y ejerce efectos biológicos similares a los de la T3, aunque con una especificidad tisular diferente. El tiratricol puede entrar en células dependientes de MCT8 sin un transportador de MCT8 funcional, a diferencia de la T3 y la T4; por lo tanto, el tiratricol puede sustituir a la T3 en los tejidos dependientes de MCT8 y restablecer la actividad normal de las hormonas tiroideas en todos los tejidos. Hasta ahora, el manejo del SAHD consistía principalmente en medidas de soporte; el tiratricol puede mejorar diversas características (como peso corporal bajo o la taquicardia) en pacientes varones pediátricos y adultos.



J. Antiinfecciosos para uso sistémico

J01: Antibacterianos de uso sistémico

Aztreonam + Avibactam (Emblaveo®). Combinación de un antibiótico monobactámico (aztreonam) y un inhibidor de betalactamasas (avibactam) autorizada en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento en pacientes adultos de infección intraabdominal complicada (IIAc), neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) e infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis (18). Tanto aztreonam como avibactam ya estaban previamente autorizados, pero no formando esta combinación, que puede tener utilidad frente a enterobacterias multirresistentes, incluyendo algunas productoras de metalobetalactamasas.

Gepotidacina (Blujepa®). Autorizado en Estados Unidos mediante revisión prioritaria para el tratamiento de pacientes mujeres adultas y pediátricas de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kilogramos (kg) con infecciones del tracto urinario no complicadas causadas por los siguientes microorganismos susceptibles: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, complejo *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus faecalis* (15); no disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor de las topoisomerasas de tipo II, incluidas la topoisomerasa bacteriana II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV, impidiendo así la replicación del ADN bacteriano. Es el primer antibacteriano con este mecanismo de acción (cabeza de serie).

Zoliflodacina (Nuzolve®). Autorizado en Estados Unidos por vía rápida, mediante revisión prioritaria y designado como producto calificado para enfermedades infecciosas, para el tratamiento de la gonorrea urogenital sin complicaciones en adultos y niños mayores de 12 años que pesen al menos 34 kg (39); no disponible en la Unión Europea. Inhibidor de las topoisomerasas de tipo II, incluidas la topoi-

somerasa bacteriana II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV, impidiendo así la replicación del ADN bacteriano. Autorizada muy poco después de su precedente farmacológico -la gepotidacina (*Bujepa®*)- la zoliflodacina parece ser activa frente a cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes tanto a ceftriaxona como a azitromicina.

J05: Antivirales de uso sistémicos

Lenacapavir (Yeytuo®). Autorizado en la Unión Europea mediante evaluación acelerada para la profilaxis preexposición (PrEP) en combinación con prácticas sexuales seguras, con el fin de reducir el riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) de transmisión sexual en adultos y adolescentes con alto riesgo de infección, considerando que facilitará la adopción y el cumplimiento del tratamiento de la PrEP, ya que solo debe administrarse dos veces al año mediante inyección subcutánea; no autorizado previamente en Estados Unidos para esta indicación. Es un inhibidor selectivo multifase de la función de la cápside del VIH-1 que se une directamente a la interfaz entre las subunidades proteicas de la cápside (CA), inhibiendo la replicación del VIH-1 al interferir en múltiples pasos fundamentales del ciclo de vida vírico. El lenacapavir fue autorizado previamente (2022) como *Sunlenca®*, tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos, pero solo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 multirresistente, no para la profilaxis preexposición (12).

J06: Inmunoglobulinas

Clesrovimab (Enflonsia®). Autorizado en Estados Unidos y Unión Europea para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en neonatos y bebés que nacen durante o entran en su primera temporada de VRS (13). Es un anticuerpo monoclonal de tipo neutralizante con una



triple sustitución de aminoácidos (M252Y/S254T/T256E) en la región Fc, lo que aumenta la unión al receptor Fc neonatal y prolonga la semivida sérica. El clesrovimab proporciona inmunidad pasiva, dirigiéndose al dominio extracelular de la proteína de fusión (F) del VRS para prevenir la fusión de las membranas viral y celular, así como la entrada del virus. El clesrovimab se une a un epítipo conservado en el sitio antigénico IV de la proteína F y se une a la glucoproteína F prefusión y pos-fusión del VRS A. Su antecedente farmacológico es el nirsevimab (*Beyfortus*®).

Sipavibart (*Kavigale*®). Autorizado en la Unión Europea mediante evaluación acelerada para la profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg y que estén inmunodeprimidos debido a una enfermedad o que reciban tratamientos inmunosupresores (15); no disponible en Estados Unidos. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano recombinante que proporciona inmunización pasiva al unirse al dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula (*spike protein receptor binding domain*, RBD) de SARS-CoV-2. Sipavibart posee acción prolongada, con sustituciones de aminoácidos para aumentar la semivida del anticuerpo y para reducir la función efectora del anticuerpo y el posible riesgo de enfermedad incrementada dependiente de anticuerpos. Sipavibart se une al RBD de la proteína de la espícula RBD de SARS-CoV-2 (BA.2) bloqueando su unión al receptor ACE2 humano y, en consecuencia, la entrada del virus en la célula. En el momento de la aprobación, existía una necesidad insatisfecha de medicamentos para prevenir la COVID-19 en personas inmunodeprimidas, que podrían tener una menor respuesta a la vacunación. En estas personas, sipavibart demostró ser eficaz para prevenir la COVID-19 sintomática causada por las variantes del SARS-CoV-2 que circulaban en el momento del estudio.

Vacuna Tos ferina (recombinante, acelu-lar, adsorbida) (*VacPertagen*®). Autorizado en la Unión Europea para la inmunización de

refuerzo contra la tos ferina para personas de 12 años de edad o mayores, y como protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia tras la inmunización materna durante el embarazo (27); no comercializado en Estados Unidos. El medicamento está constituido por dos antígenos purificados de la tos ferina: la toxina pertúsica recombinante (PT) y la hema-glutinina filamentosa (FHA), que inducen tras una única dosis un aumento en la respuesta de anticuerpos específicos contra la PT y la FHA; los anticuerpos maternos se transfieren a los lactantes nacidos de mujeres vacunadas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. Presenta ventajas como su capacidad para ser utilizada como dosis de refuerzo en adolescentes, adultos, neonatos y embarazadas; aunque existen otras vacunas acelulares frente a tos ferina, están en combinación con otros antígenos bacterianos (difteria y tétanos) y, además, la combinación de dos antígenos frente a la bacteria ofrece una protección actualizada y supone avance en la prevención de esta enfermedad.

Vacuna neumococo polisacárida conju-gada 22-valente (*Capvaxive*®). Constituida por polisacáridos capsulares purificados de *Streptococcus pneumoniae* serotipos 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B (des-O-acetilado antes de la conjugación), 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F y 35B conjugados individualmente con la proteína transportadora CRM197. Autorizada en Estados Unidos de forma acelerada, así como en la Unión Europea, para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* antes indicados (18). La protección contra la enfermedad neumocócica inva-siva se confiere principalmente mediante la destrucción opsonofagocítica frente a 22 sero-tipos de *S. pneumoniae* induciendo una amplia protección contra múltiples serotipos, algunos de los cuales no están cubiertos por otras va-cunas neumocócicas, y la generación de una respuesta inmunitaria robusta en adultos a riesgo.



Zapomeran (Kostaive®). Autorizado en la Unión Europea para la inmunización activa destinada a prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 en personas de 18 años o más (15); no disponible en Estados Unidos. Es un ARNm autoamplificado que codifica la proteína espicular del SARSCoV-2, que está diseñado para producir copias adicionales de ARNm dentro de las células huésped después de la inyección intramuscular, para lograr una expresión mejorada del antígeno de la proteína espicular. Esto da lugar a anticuerpos neutralizantes y respuestas inmunitarias celulares al antígeno espicular, lo que contribuye a la protección contra la COVID-19. Las vacunas con ARN autoamplificable codifican una *replicasa* específica que fabrica múltiples copias del ARNm inoculado en la misma célula. Aunque se cuestionó inicialmente este mecanismo desde el punto de vista de la seguridad, se ha constatado que el proceso de autoamplificación del ARNm es transitorio y no genera partículas infecciosas.

Vacuna COVID-19 mARN (mNexpike®). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por SARS-CoV-2 en personas de 12 años de edad y mayores (34); no comercializado previamente en Estados Unidos. Es una vacuna contra la COVID-19 que contiene un ARNm que codifica solo algunas partes de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, concretamente el dominio N-terminal unido a la membrana y el dominio de unión al receptor, que son capaces de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la proteína de la espícula. *Mnexpike®* es una nueva versión de *Spikevax®* que ofrece una protección comparable o incluso ligeramente mejor pero con menos cantidad de ARNm, lo que puede resultar en una mejor tolerabilidad y una logística de almacenamiento más sencilla.

Vacuna Chikungunya recombinante (Vimkunya®). Autorizada en la Unión Europea mediante evaluación acelerada para la prevención de la enfermedad causada por el

virus Chikungunya (CHIKV) en personas de 12 años de edad y mayores (15); disponible también en Estados Unidos. Está constituida por partículas similares a virus purificadas (VLP) que consisten en proteína de la cápside (C) de CHIKV y proteínas de envoltura E1 y E2, derivadas de la cepa CHIKV Senegal 37997. Implica un riesgo menor que las vacunas vivas atenuadas y requiere solo una única administración, lo que simplifica el esquema de vacunación; asimismo, está indicada para adolescentes a partir de 12 años y adultos, cubriendo un amplio rango de población en riesgo.

L. Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores

L01EB: Antineoplásicos inhibidores de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Sunvozertinib (Zegfroy®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada y designado terapia innovadora para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (12); no disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor de la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que se une a las mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR y las inhibe en concentraciones similares a las del EGFR de tipo salvaje. Su antecedente farmacológico es el mobocertinib (*Exkivity®*).

Lazertinib (Lazcluze®). Autorizado en Estados Unidos mediante revisión prioritaria para el tratamiento de primera línea, en combinación con amivantamab, de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución del exón 21 *L858R* (17); también autorizado en la Unión



Europea. Es otro inhibidor de la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que inhibe en este caso las deleciones del exón 19 del EGFR y las mutaciones de sustitución *L858R* del exón 21 en concentraciones más bajas que el EGFR de tipo salvaje. Reduce el riesgo de progresión del cáncer de pulmón de células no microcíticas (CPCNM) con mutación EGFR en los exones 19 y 21, especialmente al superar la resistencia adquirida a otros tratamientos como el osimertinib y muestra una alta penetración en el cerebro, lo que puede ser beneficioso para tratar metástasis cerebrales.

Aumolertinib (*Aumseqa*®). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea, en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 (*L858R*); así como para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado con mutación EGFR *T790M* positiva (35); no comercializado en Estados Unidos. Es un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR con las mutaciones sensibilizantes: deleción del exón 19 del EGFR (*Ex19Del*) y *L858R*, y mutación de resistencia al EGFR (EGFR *T790M*). Inhibe la señalización a través de la vía EGFR/PI3K/AKT, lo que resulta en una reducción de la proliferación y la inducción de autofagia y apoptosis. Aumolertinib es un inhibidor de tirosina cinasas (ITK) de tercera generación, con una alta eficacia en mutaciones activadoras del EGFR y a la mutación de resistencia *T790M*, superando la resistencia a ITK de primera y segunda generación, lo que es crucial para tratar metástasis cerebrales, un problema común en CPCNP. Está estrechamente relacionado farmacológica y clínicamente con el lazertinib.

L01EE: Antineoplásicos inhibidores de la cinasa activada por mitógeno (MEK)

Avutometinib + Defactinib (*Avmapki fakzynja co-pack*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario seroso de bajo grado recurrente (LGSOC) con mutación *KRAS* que hayan recibido terapia sistémica previa (14); no disponible en la Unión Europea. Es una combinación de avutometinib, un inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK), que inhibe la proliferación de líneas celulares mutantes *BRAFV600E* y *KRAS*; por su parte, defactinib es un inhibidor de la cinasa de adhesión focal (FAK), con actividades antiangiogénicas y antineoplásicas. Avutometinib y defactinib tienen una acción sinérgica, ya que bloquean dos vías de señalización diferentes que permiten el crecimiento tumoral; avutometinib inhibe una vía principal, mientras que defactinib bloquea una vía de respaldo que las células cancerosas intentan activar para sobrevivir. Esta estrategia es particularmente útil en cáncer de ovario seroso de bajo grado recurrente, donde ha demostrado una alta tasa de respuesta tumoral, superior a la de tratamientos previos.

Mirdametinib (*Ezmekly*®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento en monoterapia de neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Es un inhibidor de las cinasas 1 y 2 de la proteína cinasa activada por mitógeno (MEK1/2). Las proteínas MEK1/2 son reguladores ascendentes de la vía de la cinasa relacionada con la señal extracelular (ERK). Su antecedente farmacológico es el solumetinib (*Koselugo*®).



L01EH: Antineoplásicos inhibidores de la tirosina cinasa del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)

Sevabertinib (*Hyrnuo*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamoso localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen mutaciones activadoras del dominio de tirosina quinasa HER2 (28); no disponible en la Unión Europea. Sevabertinib es un inhibidor reversible de la cinasa del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). También presenta actividad contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Inhibe la fosforilación de HER2 y la señalización descendente en células cancerosas con alteraciones de HER2, así como la proliferación de células cancerosas que sobreexpresan HER2 de tipo silvestre o presentan mutaciones de HER2. Zongertinib (*Hernexeos*®) es su precursor farmacológico en la misma indicación, aunque sevabertinib actúa como un inhibidor dual de HER2 y EGFR, lo cual es relevante para su efectividad, especialmente en células cancerosas que dependen de ambas vías de señalización para crecer, como es el caso de HER2 y el EGFR con mutaciones activadoras, incluyendo inserciones en el exón 20, que a menudo son difíciles de tratar con otros inhibidores de tirosina cinasa disponibles.

Zongertinib (*Hernexeos*®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada, por vía rápida y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamoso no reseccable o metastásico, cuyos tumores tienen mutaciones activadoras del dominio de tirosina cinasa HER2 (*ERBB2*) que han recibido terapia sistémica previa (12); no disponible aún en la Unión Europea. Entre sus

antecedentes farmacológicos cabe citar a tucatinib (*Tukysa*®), lapatinib (*Tyberb*®) y neratinib (*Nerlynx*®), aunque ninguno de ellos está indicado en CPCNP.

L01EL: Antineoplásicos inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK)

Rilzabrutinib (*Wayrilz*®). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica (PTI) que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo (11). Es un inhibidor covalente reversible de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Rilzabrutinib media su efecto terapéutico en la PTI mediante inmunomodulación, inhibiendo la activación de los linfocitos B e interrumpiendo la fagocitosis de células recubiertas de anticuerpos por el receptor Fcγ (FcγR) en el bazo y el hígado. Su precedente farmacológico en esta misma indicación es el fostamatinib (*Tavlese*®).

L01EM: Antineoplásicos inhibidores de la fosfatidilinositol-3-cinasa (Pi3K)

Inavolisib (*Itovebi*®). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento en combinación con palbociclib y fulvestrant de pacientes adultas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutación de PIK3CA, receptor de estrógeno positivo (RE+) y HER2 negativo (Her2-), tras una recurrencia durante o en los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento endocrino adyuvante (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) con actividad inhibidora selectiva contra PI3Kα. Induce la degradación de la subunidad alfa catalítica de PI3K mutada p110α (codificada por el gen *PIK3CA*), inhibiendo la fosforilación del objetivo descendente AKT, reduciendo la proliferación celular e induciendo la apoptosis en líneas celulares de cáncer de mama con mutación de *PIK3CA*. La combinación de inavolisib con palbociclib y



fulvestrant aumenta la inhibición del crecimiento tumoral en comparación con cada tratamiento solo o con las combinaciones dobles. Su antecedente farmacológico es el alpelisib (*Piqray*®).

L01EX: Antineoplásicos inhibidores de otras proteína cinasas

Taletrectinib (*Ibtrozi*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, por vía rápida y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con ROS1 positivo (13); no autorizado en la UE. Es un inhibidor de la tirosina cinasa ROS1, incluyendo mutaciones de resistencia a ROS1. También tiene efectos inhibidores sobre las cinasas del receptor de tropomiosina (TRK) TRKA, TRKB y TRKC. Las proteínas de fusión que incluyen dominios ROS1 pueden impulsar el potencial tumorigénico mediante la hiperactivación de las vías de señalización posteriores, lo que conduce a una proliferación celular sin restricciones. Taletrectinib tiene como antecedente farmacológico inmediato al repotrectinib, pero representa un avance superando potencialmente a los tratamientos existentes en términos de eficacia y capacidad para tratar metástasis cerebrales.

Repotrectinib (*Augtyro*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico positivo para ROS1; recientemente ha sido autorizado en la Unión Europea (20).

Vimseltinib (*Romvimza*®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de pacientes adultos con tumor de células gigantes tenosinovial (TGCT) sintomático asociado con un deterioro de la función física clínicamente relevante y en quienes se han agotado las opciones quirúrgicas o inducirían una morbilidad o discapacidad

inaceptable (12); también autorizado en Estados Unidos. Es un inhibidor selectivo de la cinasa que inhibe el receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1R), impidiendo la autofosforilación de CSF1R, la señalización inducida por la unión del ligando CSF1 y la proliferación de células que expresan CSF1R. Aunque hay otros inhibidores de cinasas indicados en TGCT, vimseltinib es el primero con este mecanismo de acción, por lo que constituye una nueva opción alternativa.

L01FD: Antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpos inhibidores de HER2

Zanidatamab (*Zihera*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, por vía rápida, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de adultos con cáncer de vías biliares previamente tratado, irreseccable o metastásico HER2 positivo (IHC 3+) (16); autorizado recientemente en la Unión Europea. Se trata de un anticuerpo humanizado biespecífico dirigido a HER2, que se une a dos sitios extracelulares de HER2, dando como resultado la internalización que conduce a una reducción del receptor en la superficie de la célula tumoral. Induce citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, dando como resultado la inhibición del crecimiento tumoral y la muerte celular. Zanidatamab ha demostrado una tasa de respuesta significativamente superior a la quimioterapia sola en el cáncer de las vías biliares avanzado, generando respuestas duraderas.

L01FF: Antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpos inhibidores de PD-1/PD-L1

Serplulimab (*Hetronifly*®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de primera línea, en com-



binación con carboplatino y etopósido, de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) (15); no disponible en Estados Unidos. Es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T e implicado en el control de la respuesta inmunitaria de estos. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citocinas. Serplulimab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo sus respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. Su principal beneficio se observa en pacientes con enfermedad avanzada o diseminada, donde las opciones de tratamiento son limitadas.

Penpulimab (Penpulimab Akeso®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, por vía rápida y designado terapia innovadora para el tratamiento de primera línea, en combinación con cisplatino o carboplatino y gemcitabina, de adultos con carcinoma nasofaríngeo no queratinizante recurrente o metastásico (14); no disponible en la Unión Europea. Penpulimab es un anticuerpo monoclonal humanizado se une a un epítipo en el sitio de N-glicosilación del PD-1 humano (receptor de muerte programada 1), en el residuo N58, bloqueando su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando así la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. Su estructura Fc modificada permite que no interactúe con los receptores Fcγ y, por lo tanto, no induce funciones efectoras de las células inmunitarias (macrófagos) (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, liberación de citocinas dependiente de

anticuerpos), todo lo cual puede contribuir a una menor incidencia de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario; además, los beneficios del tratamiento se observaron consistentemente en varios subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con diferentes niveles de expresión de PD-L1, por lo que proporciona una nueva alternativa terapéutica para pacientes con opciones limitadas.

L01FX: Antineoplásicos. Otros anticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpos y fármacos

Catumaxomab (Korjony®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en adultos con carcinomas positivos para la molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), que no son candidatos a terapia sistémica contra el cáncer (15); no disponible en Estados Unidos. Anticuerpo monoclonal trifuncional dirigido específicamente contra la EpCAM y el antígeno CD3. El antígeno EpCAM se expresa en la mayoría de los cánceres, especialmente en los carcinomas. El CD3 se expresa en los linfocitos T maduros como componente del receptor de los linfocitos T. El tercer lugar de unión funcional en la región Fc del catumaxomab permite su interacción con las células inmunitarias accesorias a través de los receptores Fc-gamma. Debido a las propiedades de unión de catumaxomab, las células tumorales, las células T y las células inmunitarias accesorias se encuentran muy próximas; en consecuencia, se induce una inmunorreacción concertada frente a las células tumorales que incluye diferentes mecanismos como la activación de los linfocitos T, la destrucción mediada por los linfocitos T a través del sistema perforina/granzima, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad dependiente del complemento y la fagocitosis. Esto provoca la destrucción de las células tumorales de la cavidad peritoneal, eliminando así una de las principales causas de la ascitis maligna. Ha demostrado clínica-



mente que prolonga significativamente el tiempo hasta la próxima paracentesis, tiene un efecto localizado con toxicidad sistémica minimizada debido a su administración por vía intraperitoneal y, al activar las células inmunes, puede inducir potencialmente un efecto de memoria inmunológica (efecto vacuna), combatiendo las células cancerosas a largo plazo; dado que el EpCAM se expresa en una gran variedad de carcinomas epiteliales (ovario, estómago, colon, páncreas), presenta un amplio potencial para otras indicaciones. En la Unión Europea fue el primer anticuerpo trifuncional autorizado y el único fármaco aprobado específicamente para el tratamiento de la ascitis maligna.

Tisotumab vedotina (Tivdak®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada para el tratamiento del cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia (15); autorizado también en la Unión Europea. Es un conjugado de fármaco-anticuerpo dirigido al factor tisular (TF) compuesto por un anticuerpo humano anti-TF conjugado con el agente disruptor de microtúbulos monometil auristatina E (MMAE) a través de un enlazador vc (valina-citrulina) escindible por proteasa. El factor tisular (TF) presente en la superficie celular actúa como iniciador primario de la cascada de coagulación sanguínea extrínseca. La actividad anticancerígena de tisotumab vedotina se debe a la unión del conjugado (ADC) a las células cancerosas que expresan TF, seguida de la internalización del complejo ADC-TF y la liberación de MMAE a través de la escisión proteolítica. MMAE interrumpe la red de microtúbulos de células en división activa, lo que conduce a la detención del ciclo celular y la muerte celular apoptótica. Su mecanismo es innovador y permite una actividad antitumoral muy selectiva en la indicación autorizada.

Datopotamab deruxtecan (Datroway®). Autorizado en Estados Unidos y Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico, positivo para el receptor hormonal (HR), ne-

gativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+ /ISH-), que hayan recibido terapia endocrina previa y quimioterapia para la enfermedad irreseccable o metastásica (15). Conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) compuesto por un anticuerpo monoclonal humanizado anti-Trop2 IgG1, unido covalentemente a deruxtecan (Dxd), un inhibidor de la topoisomerasa I derivado del exatecan, mediante un enlazador tetrapeptídico maleimida escindible por proteasas. Después de unirse a Trop2 (Transductor de señal de calcio asociado a tumores-2) en las células, incluidas las células tumorales, datopotamab deruxtecan experimenta internalización y escisión intracelular del enlazador por enzimas lisosomales. Tras su liberación, el inhibidor de la topoisomerasa I (Dxd) permeable a la membrana nuclear provoca daño del ADN y muerte celular apoptótica. La topoisomerasa I está implicada en el desenrollamiento de las hebras de ADN, proceso previo a la replicación y transcripción del ADN. La enzima actúa uniéndose a regiones específicas de la cadena de ADN, rompiendo una de las hebras del ADN; por decirlo de otro modo, la topoisomerasa I libera la energía torsional en la hélice de ADN durante la replicación y transcripción induciendo rupturas de cadena única. Posteriormente, la enzima vuelve a soldar la cadena tras haberla desenrollado. Determinados fármacos antineoplásicos, como el deruxtecan, se unen al complejo ADN-topoisomerasa I y lo estabilizan; aunque este fenómeno permite el primer paso de la acción enzimática, sin embargo impide el segundo, la reconstrucción de la hebra de ADN y, con ello, queda paralizada la síntesis de nuevas moléculas de ADN. Las células neoplásicas parecen presentar elevados niveles de actividad topoisomerasa I, superiores a los de las células normales. Datopotamab deruxtecan representa un cierto avance terapéutico que mejora la eficacia y la calidad de vida de las pacientes al ofrecer una alternativa superior



a la quimioterapia en ciertos contextos de cáncer de mama avanzado o metastásico.

Telisotuzumab vedotina (Emrelis®). Autorizado en Estados Unidos mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamoso, localmente avanzado o metastásico, con alta sobreexpresión de la proteína c-Met [$\geq 50\%$ de células tumorales con tinción fuerte (3+)] que hayan recibido una terapia sistémica previa (14); no disponible en la Unión Europea. Está constituido por un anticuerpo humano conjugado con vedotina; el telisotuzumab es un anticuerpo bivalente dirigido contra el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR, también denominado c-MET o tirosina-proteína cinasa Met, una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen MET), al que se une con alta afinidad e inhibe la señalización de c-Met; por su parte, la vedotina ejerce una acción tóxica en el interior de las células sobre las que se fija selectivamente el telisotuzumab. Es el primer y único tratamiento aprobado para esta población específica, que a menudo tiene un pronóstico desfavorable y pocas opciones terapéuticas.

Belantamab mafodotina (Blenrep®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para mieloma múltiple en recaída o refractario, en combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo, y en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo incluyendo lenalidomida (10); autorizado también en la Unión Europea en 2025 para esta indicación terapéutica, que es diferente a la previa autorización de comercialización condicional concedida en 2020 pero no renovada en 2024. Es un conjugado de anticuerpo con toxina; el belantamab es un anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado IgG1k específico para el

antígeno de maduración de células B (BCMA) que está conjugado con mafodotina, un derivado de la auristatina E (maleimidocaproil monometil auristatina F, cys-mcMMAF), un agente disruptor de microtúbulos que ejerce una acción tóxica en el interior de las células sobre las que se fija selectivamente el belantamab; una vez en el interior de la célula tumoral, la mafodotina se libera alterando la red de microtúbulos, lo que conlleva a una parada del ciclo celular y a la apoptosis. El anticuerpo también potencia el reclutamiento y la activación de células inmunes efectoras, destruyendo las células tumorales por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis. La mafodotina está estrechamente relacionada química y toxicológicamente con la vedotina (monometil Auristatina E), presente en varios conjugados de anticuerpo-toxina ya comercializados (telisotumab vedotina, tiso-tumab vedotina, enfortumab vedotina, polatuzumab vedotina, etc.). La aportación del belantamab mafodotina en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen una reducción significativa del riesgo de progresión o muerte en comparación con otros tratamientos, así como una mejora en la tasa de respuesta completa y en la profundidad de la respuesta del paciente; también ha demostrado una mayor tasa de respuesta en enfermedad mínima residual negativa y una mayor duración de la respuesta, y en algunos casos se utiliza como alternativa a otros tratamientos como el bortezomib.

Linvoseltamab (Lynozyfic®). Autorizado en la Unión Europea condicionalmente para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluidos un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento (14); también está disponible en Estados Unidos. Anticuerpo humano biespecífico que se une al CD3, un antígeno de los linfocitos T asociado con el complejo receptor de



linfocitos T, y al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), el cual se expresa en la superficie de las células malignas del linaje B del mieloma múltiple, así como en los linfocitos B en la última etapa de maduración y en las células plasmáticas. La interacción simultánea con ambas ramas de linvoseltamab da lugar a la formación de una sinapsis entre el linfocito T y la célula que expresa BCMA, que a su vez produce la activación de los linfocitos T y la generación de la respuesta de linfocitos T citotóxicos policlonales, que da como resultado la lisis redirigida de las células diana, incluidas las células malignas del linaje B del mieloma múltiple. Actúa como un puente, uniendo simultáneamente los linfocitos T a las células del mieloma múltiple al dirigirse a los antígenos CD3 y BCMA, respectivamente, lo que permite que el sistema inmunitario reconozca y destruya las células cancerosas de manera más efectiva; ha mostrado una alta tasa de respuesta objetiva en ensayos clínicos y supone una opción valiosa para pacientes en los que han fracasado múltiples opciones de tratamiento.

L01XM: Antineoplásicos inhibidores de la isocitrato deshidrogenasa (IDH)

Vorasidenib (*Voranigo*®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento en monoterapia de astrocitomas u oligodendrogliomas de Grado 2 predominantemente no realzados con una mutación *IDH1 R132* o *IDH2 R172* en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años y con un peso de al menos 40 kg que solo se sometieron a una intervención quirúrgica y no necesitan de inmediato radioterapia o quimioterapia (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Es un inhibidor de la enzima isocitrato deshidrogenasa-1 y 2 (IDH1 e IDH2), tanto a las variantes de tipo salvaje y mutante de IDH1, incluidas R132H, como las variantes de tipo salvaje y mutante de IDH2. Reduce hasta en un 95 % las concentraciones tumorales de 2-hidroxiglutarato (2-HG) en pacientes

con gliomas con mutación IDH1 o IDH2. Los tumores con alteraciones de IDH1 e IDH2 ocurren en la población pediátrica como los gliomas de grado bajo (grado 2 de la OMS), los gliomas de grado alto (3 y 4), y los oligodendrogliomas con codeleción de 1p y 19q. El beneficio más destacado es un retraso significativo en el crecimiento del tumor, con datos clínicos que muestran un retraso sustancial de la progresión del glioma; es el primer tratamiento dirigido específicamente a la causa genética de estos tumores, que son las mutaciones IDH y se administra por vía oral; a diferencia de muchos otros medicamentos oncológicos, el vorasidenib penetra eficazmente la barrera hematoencefálica y llega al cerebro en cantidades terapéuticas.

L01XL: Terapia celular y genética antineoplásica

Etuvetidigen autotemcel (*Waskyra*®). Autorizada en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de pacientes de 6 meses de edad o mayores con síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) que tienen una mutación en el gen WAS para quienes el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado y no hay disponible un donante de células madre hematopoyéticas emparentado compatible con el antígeno leucocitario humano (HLA) (29); no comercializado en Estados Unidos. Medicamento de terapia avanzada (celular somática) constituido por una población enriquecida de células madre hematopoyéticas CD34+ autólogas modificadas genéticamente para expresar la proteína WAS funcional y transducidas ex vivo con un vector lentiviral. Estas células se implantan y repueblan el compartimento hematopoyético, diferenciándose y produciendo progenitores linfoides y mieloides biológicamente activos, cuya progenie expresa la proteína WAS. Se trata de la primera terapia avanzada para el síndrome de Wiskott-Aldrich, una inmunodeficiencia primaria con patrón de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X,



causada por mutaciones en el gen que codifica la WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*), un regulador clave de la señalización y la reorganización del citoesqueleto en las células hematopoyéticas; afecta a 1-10/1.000.000 de recién nacidos.

Obecabtagen autoleucel (Aucatzyl®). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos de 26 años de edad o más con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (LLA B) recidivante o refractaria (r/r) (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Medicamento de terapia avanzada (génica) a base de células T autólogas modificadas genéticamente para ser dirigidas a CD19 que comprende las células T del propio paciente que se transducen con un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19, compuesto por un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-CD19 murino unido a los dominios coestimuladores 4-1BB y CD3-zeta. Se pueden considerar sus antecedentes farmacológicos al lisobactagen miraleucel (*Breyanzi®*) y al brexucabtagen autoleucel (*Tecartus®*).

L01XX: Otros agentes antineoplásicos

Nogapendekina alfa inbakicept (Ank-tiva®). Autorización recomendada condicionalmente por la EMA en la Unión Europea para el tratamiento, en combinación con *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), de pacientes adultos con cáncer de vejiga no músculo invasivo que no responde al BCG y que presenta carcinoma *in situ* (CIS), con o sin tumores papilares (36); comercializado previamente en Estados Unidos. Medicamento constituido por un complejo soluble de nogapendekina alfa (una variante humana de IL-15N72D) unida a inbakicept (un dominio *sushi* dimérico de IL-15R α humano/proteína de fusión IgG1 Fc humana). Nogapendekina alfa inbakicept es un agonista del receptor de IL-15 en la superficie de las células T CD4⁺ y CD8⁺ y de las células NK. La unión de nogapendekina alfa inbakicept a su receptor da como resultado la proliferación y

activación de células NK, CD8⁺ y T de memoria sin proliferación de linfocitos T_{reg} inmunosupresores. *Anktiva®* representa un avance significativo en la inmunoterapia del cáncer de vejiga resistente a BCG, con un mecanismo de acción novedoso mediante la activación de las células T asesinas, que da lugar a respuestas duraderas.

Belzutifan (Welireg®). Autorizado condicionalmente en la Unión Europea para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con carcinoma renal de células claras avanzado, que ha progresado después de recibir dos o más líneas de tratamiento que incluyeron un inhibidor de PD-(L)1 y al menos dos tratamientos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF); y tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con enfermedad de Von Hippel-Lindau, que requieren tratamiento para un carcinoma de células renales localizado, hemangioblastomas del sistema nervioso central o tumores neuroendocrinos pancreáticos asociados a la enfermedad, y para quienes los procedimientos localizados no son adecuados (15); disponible en Estados Unidos. La proteína VHL (*Von Hippel-Landau*) es codificada por el gen del mismo nombre, un gen supresor tumoral que ayuda a controlar la división y la multiplicación de las células, así como otras funciones celulares importantes. Se ha encontrado este gen mutado en casi todos los pacientes con la enfermedad de Von Hippel-Lindau, de carácter hereditario que a veces causa cáncer de riñón y tumores en el encéfalo, la médula espinal, el ojo, el oído, la glándula suprarrenal, el páncreas u otras partes del cuerpo. El belzutifan es un inhibidor del factor de transcripción inducible por hipoxia 2 alfa (HIF-2 α). Con niveles normales de oxígeno, la proteína VHL determina la degradación de HIF-2 α . La alteración de la función de la proteína VHL provoca la acumulación de HIF-2 α . En consecuencia, el HIF-2 α se transloca al núcleo y regula la expresión de genes asociados a la



proliferación celular, la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Belzutifán se une al HIF-2 α y, en condiciones de hipoxia o alteración de la función de la proteína VHL, bloquea la interacción HIF-2 α -HIF-1 β , lo que reduce la transcripción y la expresión de los genes diana del HIF-2 α . Es la cabeza de serie de este tipo de medicamentos y ha demostrado ser eficaz en tumores asociados a la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL).

Dordaviprona (Modeyso®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, por vía rápida, mediante revisión prioritaria y con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o mayores con glioma difuso de la línea media que alberga una mutación *H3 K27M* con enfermedad progresiva después de una terapia previa (12); no disponible en la Unión Europea. La dordaviprona es un activador de la proteasa caseinolítica mitocondrial P (ClpP); también inhibe el receptor de dopamina D2. Los gliomas difusos de la línea media con mutación *H3 K27M* se asocian con la pérdida de la trimetilación de *H3 K27*. La dordaviprona activa la respuesta integrada al estrés, induce apoptosis y altera el metabolismo mitocondrial, lo que conduce a la restauración de la trimetilación de la histona *H3 K27*. Carece de antecedentes farmacológicos y representa la primera aprobación de una terapia sistémica para esta indicación.

Ziftomenib (Komzifti®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o refractaria con una mutación *NPM1* susceptible que no cuentan con otras opciones de tratamiento satisfactorias; no disponible en la Unión Europea. Ziftomenib interrumpe la interacción proteína-proteína entre el supresor tumoral menina (MEN1) y las oncoproteínas MLL (metiltransferasas específicas de lisina re-

ordenadas). La interacción menina-MLL es un regulador positivo esencial de la expresión de genes como *HOXA9* y *MEIS1*, que participan en el desarrollo de la LMA. El bloqueo de la interacción menina-MLL induce la diferenciación terminal de los blastos de LMA al reducir la transcripción de los promotores de la LMA *HOXA9* y *MEIS1*. La proteína de leucemia de linaje mixto (MLL) es una histona metiltransferasa crítica para la regulación epigenética de la transcripción génica. Muchas leucemias agudas, incluyendo la mieloblástica, la linfoblástica y la de linaje mixto, se caracterizan por la presencia de proteínas de fusión MLL quiméricas que resultan de translocaciones cromosómicas del gen *MLL* ubicado en el cromosoma 11. Las proteínas de fusión MLL adquieren la capacidad de regular la transcripción de numerosos oncogenes, incluyendo *HOX* y *MEIS1*, lo que resulta en una mayor proliferación celular y una menor diferenciación celular, lo que finalmente conduce a la leucemogénesis. Aunque tiene como antecedente farmacológico más inmediato al revumenib (*Rebulforj®*), otro bloqueador de la menina, éste ha sido autorizado para la leucemia mieloide aguda con mutación *KMT2A*, mientras que el ziftomenib es el primer y único tratamiento autorizado que ha sido diseñado específicamente para la LMA con mutación del gen *NPM1* en recaída o refractaria, con bajo riesgo de mielosupresión, que se administra por vía oral y que ofrece una opción de tratamiento viable para pacientes cuya enfermedad ha recaído o no responde a terapias previas, quienes a menudo tienen opciones de tratamiento muy limitadas y un pronóstico incierto.

Nirogacestat (Ogsiveo®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de pacientes adultos con tumores desmoides progresivos que precisan tratamiento sistémico (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Se trata de un inhibidor reversible no competitivo de la gamma



secretasa que bloquea la activación proteolítica del receptor *Notch*. Cuando este receptor *Notch* se encuentra desregulado, puede activar vías que contribuyen al crecimiento de tumores desmoides. Este tipo de tumores, que suelen ser benignos, están constituidos por tejidos blandos que se forman en el tejido fibroso (conjuntivo), localizándose más habitualmente en brazos, piernas o abdomen, aunque también pueden presentarse en la cabeza y el cuello. La vía de señalización *Notch* desempeña un papel clave para regular el destino celular, crecimiento, proliferación y la muerte celular programada durante el desarrollo y especialmente en procesos proliferativos de la neurogénesis y mantenimiento de nichos de células pluripotenciales. Carece de antecedentes farmacológicos y, de hecho, es el primer y único tratamiento oral autorizado para esta indicación.

Imetelstat (Rytelo®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano para el tratamiento de pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo a intermedio con anemia dependiente de transfusiones que requieren 4 o más unidades de glóbulos rojos durante 8 semanas y que no han respondido o han perdido la respuesta o no son elegibles para recibir agentes estimulantes de la eritropoyesis (18); autorizado actualmente en la Unión Europea. Se trata de un oligonucleótido inhibidor de la telomerasa humana que se une a la región del componente de ARN de la telomerasa humana, inhibiendo la actividad enzimática de la telomerasa y lo que previene la unión de los telómeros. El imetelstat reduce la longitud de los telómeros, así como la proliferación de células madre y progenitoras malignas, e induce su muerte celular apoptótica. Es el primer inhibidor de la telomerasa aprobado y, dado su mecanismo, abre nuevas vías para el tratamiento de otros tipos de cáncer ya que, según se ha constatado, hay un aumento de la actividad de la telomerasa y de la expresión del ARN de la transcriptasa in-

versa de la telomerasa humana en los síndromes mielodisplásicos y en cuadros con células pluripotentes y progenitoras malignas.

L02BA Antineoplásicos Antiestrógenos

Imlunestrant (Inluriyo®). Autorizado en Estados Unidos por vía rápida para el tratamiento de adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de estrógeno positivo (RE+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) y mutación en *ESR1*, cuya enfermedad progresó después de al menos una línea de terapia endocrina (11); disponible en la Unión Europea. Es un antagonista del receptor de estrógeno que se une al RE α , induciendo la degradación de éste con la subsiguiente inhibición de la transcripción génica dependiente del RE y la proliferación celular en células de cáncer de mama RE+. Entre sus antecedentes farmacológicos se pueden citar a fulvestrant (*Faslodex®*) y elacestrant (*Orserdu®*).

L03: Inmunoestimulantes

Sargramostim (Imreplis®). Autorizado en la Unión Europea en condiciones excepcionales para el tratamiento de personas con síndrome hematopoyético de radiación aguda (SRA-H) tras la exposición aguda a dosis mielosupresoras de radiación (13); en Estados Unidos el sargramostim está comercializado como *Leukine®*, aunque no para la misma indicación que la autorizada ahora en la Unión Europea. Se trata de una forma recombinante del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) humano, que induce la división y diferenciación de las células progenitoras parcialmente comprometidas en las vías granulocito-macrófago, que incluyen neutrófilos, monocitos/macrófagos y células dendríticas de origen mieloide. También es capaz de activar granulocitos y macrófagos maduros. Es un factor multilínea y, además



de sus efectos dosis-dependientes sobre el linaje mielomonocítico, puede promover la proliferación de progenitores megacariocíticos y eritroides. En el momento de la autorización, no existían tratamientos autorizados para el subsíndrome hematopoyético de radiación aguda, una enfermedad potencialmente mortal.

Zopapogen imadenovec (Papzimeos®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de adultos con papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) (11); no disponible en la Unión Europea. Zopapogen imadenovec es medicamento de terapia avanzada (génica) basado en un vector adenoviral no replicante diseñada para expresar un antígeno de fusión que comprende regiones seleccionadas de proteínas de los tipos 6 y 11 del virus del papiloma humano (VPH). No tiene antecedentes farmacológicos; es el primer tratamiento autorizado para la PRR, una enfermedad rara causada por la infección persistente de los tipos 6 y 11 del VPH, que provoca el crecimiento de tumores benignos en las vías respiratorias, más comúnmente en la laringe.

L04: Inmunosupresores

Remibrutinib (Rhapsido®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras, como tratamiento de la urticaria crónica espontánea en pacientes adultos que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H₁ (10); no disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), que es expresada en mastocitos, basófilos, linfocitos B, macrófagos y trombocitos, participando en la señalización intracelular a través del receptor Fc épsilon-1 (FcεR1), los receptores Fc gamma (FcγR) y el receptor de antígeno de linfocitos B (BCR). Re-

mibrutinib también inhibe las cinasas relacionadas con BTK, la proteína tirosina cinasa tec (TEC) y la tirosina cinasa no receptora BMX (BMX). Remibrutinib inhibe la desgranulación de mastocitos y de basófilos, impidiendo la liberación de histamina y de otros mediadores proinflamatorios mediada por IgE o IgG patógenas dirigidas contra FcεR1 o IgE. Aunque hay otros inhibidores de la BTK autorizados en la UE y EEUU, el remibrutinib es el primero de este grupo que ha sido autorizado para la urticaria crónica espontánea.

Sibeprenlimab (Voyxact®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para reducir la proteinuria en adultos con nefropatía por inmunoglobulina A primaria (IgAN) con riesgo de progresión de la enfermedad (31); no disponible en la Unión Europea. Es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G2 (IgG2) que bloquea el ligando inductor de proliferación A (*Proliferation Inducing Ligand*, APRIL). La nefropatía por inmunoglobulina A (IgAN) es una enfermedad renal grave producida por el depósito en los riñones de una forma anormal del anticuerpo inmunoglobulina A (IgA), causando inflamación que puede provocar proteinuria y un deterioro progresivo de la función renal. La IgAN carece hasta ahora de tratamiento específico; sibeprenlimab recibió la aprobación acelerada debido a la reducción de la proteinuria, aunque todavía no se ha establecido si ralentiza realmente el deterioro de la función renal a largo plazo.

Vilobelimab (Gohibic®). Autorizado en la Unión Europea en condiciones excepcionales para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) inducido por el SARS-CoV2 que reciben corticosteroides sistémicos como parte del tratamiento estándar de elección y que reciben ventilación mecánica invasiva, con o sin oxigenación por membrana extracorpórea (15); disponible en Estados Unidos. Es un anti-



cuerpo monoclonal quimérico humano/ratón, inhibidor específico del componente C5a del complemento humano soluble. El complemento puede ser activado directamente por el SARS-CoV-2, y los niveles elevados de C5a están asociados con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad.

Teprotumumab (*Tepezza*®). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de adultos con enfermedad ocular tiroidea de moderada a grave (13); previamente autorizado en Estados Unidos. Es un anticuerpo monoclonal humano que actúa como inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R), bloqueando su activación y señalización; podría bloquear la activación autoinmune de los fibroblastos orbitarios, inhibiendo potencialmente el desarrollo y la progresión de la enfermedad ocular tiroidea (enfermedad ocular de Graves). Es el primer y único tratamiento aprobado que aborda la causa subyacente de la enfermedad.

Nipocalimab (*Imaavy*®). Autorizado en la Unión Europea como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de la miastenia grave generalizada (gMG) en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años que son positivos para el anticuerpo anti-receptor de acetilcolina (AChR) o anti-tirosina quinasa muscular específica (MuSK) (11); comercializado previamente en Estados Unidos. Anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente el receptor Fc neonatal (FcRn), al que se une con alta afinidad para bloquear su función. El FcRn prolonga la semivida de la inmunoglobulina G (IgG) al unirse a esta y a la albúmina, reciclándolas y evitando su degradación lisosomal intracelular; la inhibición de la interacción FcRn-IgG acelera el catabolismo de la IgG, reduciendo sus concentraciones circulantes, incluidos los autoanticuerpos patogénicos, y atenuando las respuestas celulares inflamatorias mediadas por estos. Aunque se han empleado otros anticuerpos monoclonales en esta indicación, como rituximab (un anti-CD20) y eculizumab (anti-c5 del sistema del

complemento), el nipocalimab presenta un mecanismo diferente y, con ello, amplía el número de opciones terapéuticas disponibles.

Fumarato de tegomilo (*Riulvy*®). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 13 años y mayores con esclerosis múltiple remitente-recurrente (12); no disponible en Estados Unidos. El fumarato de tegomilo actúa a través del principal metabolito activo, el fumarato de monometilo, activando la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2), regulando al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes, como la NAD(P)H deshidrogenasa quinona 1 (NQO1). Ello reduce significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios (TH1, TH17) y fomenta la actividad antiinflamatoria (TH2). Su evidente precursor farmacológico es el fumarato de dimetilo (*Tecfidera*®).

M. Sistema músculoesquelético

Givinostat (*Duvyzat*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, por vía rápida, mediante revisión prioritaria y con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras, para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes de 6 años de edad y mayores (19); autorizado en la Unión Europea (EMA) de forma condicional. Inhibidor de la histona desacetilasa de clases I y II (HDAC) y varias citocinas proinflamatorias, lo cual reduce la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF), de la interleucina 1 α y β y de la interleucina 6. Es el primer tratamiento no esteroideo aprobado para todos los pacientes con DMD, con independencia de la mutación genética subyacente.

N. Sistema Nervioso

N02: Analgésicos

Suzetrigina (*Journavx*®). Autorizado en Estados Unidos por vía rápida, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en adultos (15); no disponible aún en la Unión Europea. Es un bloqueador selectivo del canal de sodio dependiente de voltaje NaV1.8, pero no de otros canales de la serie NaV1. El canal NaV1.8 se expresa en neuronas sensoriales periféricas, incluidas las neuronas ganglionares de la raíz dorsal. Al inhibir selectivamente los canales NaV1.8, la suzetrigina inhibe la transmisión de señales de dolor a la médula espinal y al cerebro. Es la cabeza de serie de un nuevo tipo de analgésicos que, a diferencia de los opioides, no actúan sobre los receptores cerebrales relacionados con la adicción -lo que representa un avance crucial en el manejo del dolor- y modulan la señal de dolor en el sitio donde se emite (acción periférica), lo que reduce los efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central.

Diflunisal (*Attrogy*®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (amiloidosis hATTR) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o estadio 2 (12); inicialmente comercializado como analgésico en Europa y Estados Unidos en la década de 1980, actualmente ya no lo está en la Unión Europea, mientras que en Estados Unidos está presente en varios medicamentos genéricos pero no con la indicación ahora autorizada en la UE. El diflunisal estabiliza el tetrámero de transtiretina (TTR), impidiendo su disociación en monómeros de TTR, responsables de la amiloidosis por TTR.

N06A: Antidepresivos

Zuranolona (*Zurzuvae*®). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la depresión en mujeres adultas después del parto (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Es un modulador alostérico de los receptores GABA (A) y su antecedente farmacológico más inmediato es la brexanolona (*Zulresso*®).

N06C: Fármacos antidemencia

Donanemab (*Kisunla*®). Autorizado en Estados Unidos por vía rápida, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer sintomática temprana) que son heterocigotos para la apolipoproteína E $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$) o no portadores con patología amiloide confirmada (12); su solicitud de autorización en la Unión Europea fue rechazada inicialmente por el CHMP (EMA), pero tras un procedimiento de reevaluación emitió un dictamen positivo recomendando la autorización de comercialización. Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el beta-amiloide con piroglutamato N-terminal. Las especies de beta-amiloide (A β) modificadas con piroglutamato (pE) truncadas en el extremo N (A β pE3) tienen un mayor potencial de agregación y una elevada propensión a formar oligómeros tóxicos, aparentemente relacionados con la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Ralentiza la progresión del deterioro cognitivo en las primeras etapas del Alzheimer al eliminar las placas de proteína beta-amiloide en el cerebro; sin embargo, presenta limitaciones importantes tales como el riesgo de anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide (ARIA), que pueden manifestar inflamación o sangrado en el cerebro y que ocasionalmente puede ser grave o incluso mortal. Entre sus antecedentes farma-



cológicos cabe citar a lecanemab (*Leqembi*®) y aducanemab (*Adulhelm*®).

N07XX: Otros medicamentos para el sistema nervioso

Eplontersen (*Wainua*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (TTR) en adultos (20); autorizado en la Unión Europea. Es un oligonucleótido antisentido (ASO) unido covalentemente a un ligando que contiene tres residuos de N-acetil galactosamina (GalNAc) para permitir la entrega del ASO a los hepatocitos. Provoca la degradación del ARNm de TTR mutante y de tipo salvaje mediante la unión al ARNm de TTR, lo que da como resultado una reducción de la proteína TTR sérica y los depósitos de proteína TTR en los tejidos. Es un medicamento diseñado específicamente para abordar la causa subyacente de la amiloidosis al reducir la producción de la proteína TTR, lo que puede ralentizar o detener la progresión de la enfermedad; representa una nueva opción de tratamiento para una enfermedad progresiva y grave, para la cual las opciones pueden ser limitadas, aunque su uso autorizado se centra en pacientes con polineuropatía en los primeros estadios.

Deutetrabenazina (*Austedo XR*®). Autorizado la Unión Europea y Estados Unidos como medicamento huérfano para el tratamiento en adultos de la corea asociada con la enfermedad de Huntington y de la discinesia tardía (23). Es un análogo deuterado de la tetrabenazina en la que se han sustituido seis átomos de hidrógeno (H) por otros tantos de deuterio (D). Produce la eliminación reversible de monoaminas (dopamina, serotonina, norepinefrina e histamina) de las terminales nerviosas. Los principales metabolitos circulantes de la deutetrabenazina son inhibidores reversibles del transportador de la monoamina vesicular de tipo 2 (VMAT2), lo que provoca una disminución de la captación de monoaminas en las

vesículas sinápticas y el agotamiento de las reservas de monoamina. Tienen un perfil de seguridad más favorable y un régimen de dosificación más sencillo que la tetrabenazina.

Levacetilleucina (N-acetil-L-leucina) (*Aq-neursa*®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), en combinación con miglustat o como monoterapia en pacientes que no toleran miglustat, en adultos y niños de 6 años o más y con un peso de al menos 20 kg (12); autorizado previamente en Estados Unidos. La levacetilleucina es una forma modificada del aminoácido leucina, que desempeña un papel vital en la síntesis de proteínas, el crecimiento muscular y la regeneración tisular. Actúa sobre los procesos subyacentes de la disfunción neurológica, corrigiendo el metabolismo energético y mejora la producción de ATP, la principal fuente de energía para los tejidos y células cerebelosos. No existen tratamientos curativos para la NPC; solo miglustat es el único medicamento autorizado para tratar la NPC y se ha demostrado que ralentiza la progresión general de los síntomas neurológicos en los pacientes, aunque no se ha estudiado suficientemente su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

R. Sistema Respiratorio

Depemokimab (*Exdensur*®). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea y autorizado en Estados Unidos como tratamiento de mantenimiento complementario para el asma grave con inflamación tipo 2 caracterizada por recuento de eosinófilos en sangre en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que no están controlados adecuadamente a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados en dosis altas más otro controlador del asma; asimismo, está indicada en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales como terapia complementaria con corticosteroides intranasales para el tratamiento



de pacientes adultos para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporcionan un control adecuado de la enfermedad (37). Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 5 (IL-5), una citocina clave en la inflamación de origen eosinofílico, lo que permite reducir exacerbaciones y mejorar la función pulmonar en enfermedades como el asma grave y la rinosinusitis con pólipos nasales. Aunque existen precedentes farmacológicos como mepolizumab (*Nucala*®), reslizumab (*Cinqaero*®) y benralizumab (*Fasenra*®), depemokimab tiene la ventaja de su administración semestral (en lugar de cada 4/8 semanas con sus precedentes) y de su excelente tolerabilidad, equiparable a la del placebo.

Nerandomilast (*Jascayd*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en pacientes adultos (10); no disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) que hidroliza e inactiva el AMPc con selectividad por la isoenzima PDE4B frente a PDE4A, PDE4C y PDE4D. El nerandomilast ejerce una inhibición antifibrótica e inmunomoduladora de la PDE4B, eleva los niveles intracelulares de AMP y reduce la expresión de factores de crecimiento profibróticos y citocinas inflamatorias, sobreexpresados en la FPI. Aunque hay antecedentes farmacológicos -otros inhibidores de las PDE4- comercializados (apremilast, roflumilast), ninguno de ellos está indicado en fibrosis pulmonar idiopática; de hecho, es el primer medicamento autorizado para esta indicación desde hace más de diez años, tras pirfenodina (*Esbriet*®, 2011) y nintedanib (*Ofev*®, 2014).

Brensocatib (*Brinsupri*®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada para el tratamiento de la bronquiectasia no asociada a fibrosis quística (BNFQ) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores (12); disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor competitivo y reversible de la dipeptidil peptidasa 1 (DPP1). La DPP1 activa las

serina proteasas proinflamatorias de los neutrófilos (NSP) durante la maduración de los estos en la médula ósea, las cuales participan en la patogénesis de la inflamación de la BNFQ mediada por neutrófilos. La inhibición de la DPP1 por brensocatib reduce la actividad de las NSP, entre ellas la elastasa, la catepsina G y la proteinasa 3. No tiene antecedentes farmacológicos próximos y su principal ventaja consiste en la posibilidad de ser una terapia específica para la bronquiectasia al abordar la inflamación de los neutrófilos y reducir la obstrucción mucosa.

Venzacافتor + Tezacافتor + Deutivacافتor (*Alyftrek*®). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento de la fibrosis quística (mucoviscidosis) en pacientes de 6 años de edad y mayores que tienen al menos una mutación *F508del* u otra mutación sensible en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (16). El vanzacافتor y el tezacافتor se unen a diferentes sitios de la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el tráfico de formas mutantes seleccionadas de CFTR (incluido *F508del*-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR entregada a la superficie celular en comparación con cada molécula sola. El deutivacافتor potencia la probabilidad de apertura del canal (o activación) de la proteína CFTR en la superficie celular. El efecto combinado de vanzacافتor, tezacافتor y deutivacافتor es un aumento de la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular, lo que resulta en un aumento de su actividad.

S. Órganos Sensoriales

Revakinagen taroretcel (*Encelto*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de adultos con telangiectasia macular idiopática tipo 2 (*MacTel*) (14); no disponible en la Unión Europea. Medicamento de terapia avanzada (génica) constituido por células encapsuladas



alogenicas que contiene células epiteliales pigmentarias de la retina alogenicas que expresan el factor neurotrópico ciliar humano recombinante (rhCNTF) (línea celular NTC-201-6A), para su colocación intravítrea quirúrgica. *Encelto*® secreta factor neurotrópico ciliar humano recombinante (rhCNTF), uno de varios factores neurotróficos producidos endógenamente por neuronas y células gliales de soporte. El CNTF exógeno parece actuar inicialmente sobre la glía de Müller para desencadenar una cascada de eventos de señalización que podrían promover la supervivencia de los fotorreceptores. El tipo 2 es la forma más común de telangiectasia macular, en que los vasos sanguíneos se dilatan y presentan fugas, lo que causa inflamación de la mácula; en ocasiones, se pueden formar nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina y también romperse o presentar fugas y con el tiempo, puede producirse cicatrización sobre la mácula, lo que afecta gravemente la visión. *Encelto*® es la primera terapia aprobada para la telangiectasia macular tipo 2, que consigue frenar la pérdida de visión.

Aceclidina (Vizz®). Autorizado en Estados Unidos para el tratamiento de la presbicia (presbiopía) en adultos (12); no disponible aún en la Unión Europea. Es un agonista muscarínico colinérgico que estimula los receptores muscarínicos ubicados en el músculo liso. Es un miótico predominantemente selectivo de la pupila que interactúa con el iris con mínima estimulación del músculo ciliar; provoca la contracción del músculo esfínter del iris, lo que produce un efecto estenopeico que amplía la profundidad de foco para mejorar la visión. Se trata de un antiguo medicamento ampliamente utilizado en oftalmología para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma, especialmente el glaucoma de ángulo cerrado; su antecedente farmacológico es la pilocarpina.

Acoltremón (Tryptyr®). Autorizado en Estados Unidos para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco (14); no disponible en la Unión Europea. Se trata de

un agonista selectivo del canal de calcio TRPM8 (Miembro 8 de la subfamilia M del canal catiónico Potencial del Receptor Transitorio), responsable de la sensación de frío producida por el mentol. Se ha demostrado que la estimulación del termorreceptor TRPM8 activa la señalización del nervio trigémino, lo que aumenta la producción basal de lágrimas. Presenta un mecanismo de acción novedoso mediante el que ayuda al ojo a producir lágrimas de forma natural.

V. Varios

Aloinjerto acelar de nervio (Avance®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada para discontinuidades o rupturas de los nervios sensoriales (≤ 25 mm); asimismo, esta autorizado para discontinuidad nerviosa sensorial periférica >25 mm y discontinuidad nerviosa mixta y motora, aunque la aprobación definitiva para estas dos últimas indicaciones está condicionada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos clínicos confirmatorios (32). Medicamento de terapia avanzada (ingeniería tisular) constituido por un andamiaje nervioso acelar estéril derivado de tejido nervioso periférico de cadáver humano para implantación quirúrgica, aunque conservando el andamiaje tridimensional del nervio periférico nativo, incluyendo los tubos endoneurales, el perineuro, el epineuro y la microvasculatura de la matriz extracelular. El procesamiento elimina componentes celulares y no celulares, incluyendo células, grasa, sangre, restos axónicos y glicosaminoglicanos. *Avance*® proporciona señales estructurales y bioquímicas para la regeneración axonal, donde la señal estructural la proporcionan los tubos endoneurales intactos y la señal bioquímica es proporcionada por las proteínas de la membrana basal de los tubos endoneurales (formados por colágeno, laminina, fibronectina y proteoglicanos). La laminina que recubre los tubos endoneurales de *Avance*® es



bioactiva, favoreciendo la migración de las células de Schwann, las interacciones con los conos de crecimiento axónico y la extensión de las neuritas. *Avance*® puede reparar las deficiencias en los nervios dañados y contribuir a la restauración de la función nerviosa, cubriendo una importante necesidad médica, dado que las opciones de tratamiento actuales - como los autoinjertos - presentan limitaciones, ya que requieren la extracción de tejido nervioso sano de otra parte del cuerpo del paciente. Sin embargo, según la Organización Nacional de Trasplantes (38), en comparación con los conductos nerviosos, *Avance*® tiene la desventaja de necesitar mantener el aloinjerto acelular congelado hasta su implantación y la necesidad de sutura de extremo a extremo (al igual que ocurre con el autoinjerto); la regeneración de los nervios periféricos después de la lesión depende de múltiples parámetros, como el diámetro del nervio y la anchura del espacio nervioso, la duración del tiempo transcurrido entre la lesión y el tratamiento, la edad del paciente, y las comorbilidades que afectan los sistemas nervioso y circulatorio, concluyendo que el uso de *Avance*® para la reparación de nervio periférico es un tratamiento no inferior a otros tratamientos utilizados.

Antígenos derivados de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6/rCFP-10) (Siiltibcy®). Autorizado en la Unión Europea como ayuda diagnóstica para la detección de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, incluida la enfermedad, en adultos y niños de 28 días o más (15); no disponible en Estados Unidos. Medicamento biológico constituido por un antígeno quimérico formado por las proteínas CFP10 y ESAT6; CFP10 es codificada por el gen *esxB* y juega un papel en la virulencia de la bacteria, con la peculiaridad de no estar presente en muchas de las micobacterias no tuberculosas. Por su parte, ESAT6 es un antígeno temprano codificado por el gen *esat-6*; esta proteína también juega un papel en la virulen-

cia de la bacteria formando un complejo de secreción 1:1 con la proteína CFP10. La presentación intradérmica de los antígenos al sistema inmunitario induce una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado en las personas portadoras de la bacteria, que se manifiesta como una induración en el lugar de la inyección. Los antígenos *rdESAT-6* y *rCFP-10* son altamente específicos para *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que no reacciona de forma cruzada con la vacuna BCG u otras micobacterias no virulentas, reduciendo los resultados falsos positivos. Representa una alternativa a otras pruebas ampliamente utilizadas, pero *Siiltibcy*® es más fácil de usar que la QFT (*Quantiferon-TB Gold in-Tube*®) y aunque es menos sensible que el derivado purificado de la tuberculina (PPD), presenta una mayor especificidad en personas previamente vacunadas con la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Por ello, resulta especialmente útil en poblaciones donde se aplica la vacuna BCG, ya que su resultado no se ve afectado por el estado de vacunación previa del individuo, a diferencia de la prueba cutánea de tuberculina tradicional (PPD o *Mantoux*). Es seguro y adecuado para su uso en niños a partir de las 4 semanas de edad; es una prueba cutánea simple cuyos resultados se visualizan fácilmente, lo que permite un diagnóstico relativamente sencillo y rápido.

3. ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS DURANTE 2025

Para comprender el auténtico valor de la innovación farmacoterapéutica es fundamental considerar no solo los aspectos mecanísticos farmacológicos, sino también la medición de los efectos reales de los medicamentos sobre la salud de los pacientes; es decir, los resultados clínicos. Como en cualquier ámbito de la ciencia, la parte experimental de la farmacología en los seres humanos es imprescindible,



como ocurre con las especies animales implicadas en la farmacoterapia veterinaria. Por ello, resulta interesante no solo enumerar y valorar los nuevos medicamentos autorizados en la Unión Europea y Estados Unidos, sino también analizar el volumen de investigación centrada en los ensayos clínicos realizada durante 2025.

Actualmente, la información relativa a los ensayos clínicos autorizados o en curso en cualquier país de la UE deben trasladarse por imperativo legal, desde el 31 de enero de 2023, al sistema de información de ensayos clínicos *CTIS (Clinical Trials Information System)* gestionado por la EMA (6). Según datos procedentes de CTIS, a los largo del año 2025 se autorizaron o estaban en curso un total de 1.716 ensayos clínicos, de los que 777 (45 %) están localizados en España (muchos de los cuales también lo están en otros países); en concreto, 398 (259 en España; 65 %) fueron autorizados pero no se iniciaron aún, mientras que 1.318 (518 en España; 39 %) estaban en curso (con reclutamiento activo o ya finalizado de participantes).

Según el tipo o fase del estudio, los ensayos clínicos que **estaban en curso** (*on going*) en la Unión Europea durante 2025 eran:

- **Fase 1. Farmacología humana:** Estudian los efectos tras la primera administración, la bioequivalencia u otras cuestiones básicas; suelen incluir pocos participantes (algunas decenas), que pueden ser voluntarios sanos: 359 (128 en España; 36 % de la UE). Algunos ensayos integran al mismo tiempo las fases 1 y 2.
- **Fase 2. Exploración terapéutica.** Primeros análisis de la eficacia y la seguridad con las dosis exploradas; suelen incluir unos pocos centenares (100-300) de participantes: 551 (220 en España, 40 %). Algunos incluyen fases 1-2 o 2-3 integradas.
- **Fase 3. Confirmación terapéutica.** Confirman la efectividad (eficacia comparada) y la seguridad del medicamento en varios cientos o incluso miles de participantes, con el objetivo de obtener datos clínicos

solventes que permiten hacer una solicitud de autorización de comercialización ante las agencias reguladoras de medicamentos (EMA, AEMPS, FDA, etc.): 416 (205 en España; 49 %). Algunos incluyen fases 2-3 o 3-4 integradas.

- **Fase 4. Uso terapéutico.** Estudios a largo plazo con medicamentos ya autorizados para estudiar posibles reacciones adversas poco frecuentes o conocer posibles beneficios adicionales: 169 (35 en España; 21 %). Algunos implican fases 3-4 integradas.

Los ensayos clínicos en curso relativos a **medicamentos huérfanos** en la Unión Europea durante 2025 eran 246 (119 en España; 48 %), lo que supone el 19 % del total de los ensayos clínicos en curso en la UE durante 2025 (y el 23 % de los realizados en España). Por su parte, los ensayos clínicos de **bajo nivel de intervención** (aquellos que investigan el uso de medicamentos ya autorizados conforme a los términos de su autorización) eran 144 (30 en España; 21 %), lo que supone un 11 % del total de la UE durante 2025 (y el 5,8 % de los realizados en España).

España ocupa un lugar sobresaliente en la investigación clínica en la Unión Europea; de hecho, es el país de la UE en el que estaban en curso un mayor número de ensayos clínicos en 2025, con 518 (39 %) del total de 1.318 de la Unión Europea, por delante de Francia (487; 37 %), Alemania (449; 34 %) e Italia (366; 28 %).

Existe una cierta preocupación en la Unión Europea sobre lo que se percibe en algunos sectores como una actividad investigadora clínica mejorable en términos comparativos con otras zonas, principalmente Estados Unidos y China. Por ello, la Comisión Europea, junto con los Directores de las Agencias Nacionales de Medicamentos de los países de la UE (HMA, *Heads of Medicines Agencies*) y la EMA establecieron conjuntamente dos nuevos objetivos para los ensayos clínicos, con el fin de convertir a la Unión Europea en un destino más atractivo para la investigación clínica y mejorar la oportunidad de los pacientes de acceder a me-



dicamentos innovadores. Por ello, en los próximos cinco años las autoridades esperan incorporar 500 ensayos clínicos multinacionales adicionales a las cifras actuales y lograr que al menos dos tercios (67%) de los ensayos clínicos comiencen a reclutar pacientes en un plazo no mayor de 200 días naturales a partir de la fecha de presentación de la solicitud, en comparación con solo el 50% de los ensayos clínicos que actualmente cumplen ese plazo. Para ello, han aprobado la iniciativa Aceleración de Ensayos Clínicos en la UE (*Accelerating Clinical Trials in the EU, ACT EU*), que se centra en varias áreas clave: un mapa de ensayos clínicos para ayudar a los pacientes a encontrar ensayos clínicos que estén reclutando participantes en su zona, programas piloto de asesoramiento a patrocinadores de ensayos clínicos para ayudarles a diseñar ensayos de impacto y a presentar solicitudes de autorización exitosas, apoyo a la implementación de la guía revisada de Buenas Prácticas Clínicas (*ICH E6 R3*), y ayuda y asesoramiento a patrocinadores no comerciales para que realicen más ensayos multinacionales (42).

En Estados Unidos, el número de ensayos clínicos en curso durante 2025 era de 3.350, según *ClinicalTrials.gov*, un sitio web y una base de datos en línea incluido en la *National Library of Medicine*, aunque a diferencia de CTIS de la Unión Europea, en Estados Unidos la agencia reguladora oficial de medicamentos FDA no revisa ni aprueba la seguridad y los métodos de todos los estudios incluidos en *ClinicalTrials.gov*, sino que los *National Institutes of Health (NIH)* y otras agencias oficiales implicadas solo aprueban aquellos estudios en los que ellas mismas participan o financian (7). Además, *ClinicalTrials.gov* no incorpora necesariamente a todos los estudios de investigación clínica realizados en Estados Unidos, ya que son los patrocinadores e investigadores los responsables de incluir, de forma voluntaria, los registros y la información.

4. NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS PARA MEDICAMENTOS PREVIAMENTE AUTORIZADOS

En el ámbito de la sanidad y, en particular en la biomedicina, la reevaluación continua ha permitido ver con actitud diferente lo que aparentemente se sabía. La búsqueda e investigación de nuevas aplicaciones para fármacos ya aprobados y en uso clínico -e incluso para compuestos que no llegaron en su momento a las fases de investigación clínicas- es denominado como “reposicionamiento”, que permite disponer de fármacos con un perfil de seguridad ya conocido, lo que supone un importe ahorro de tiempo, de costes y, en ocasiones, es la única vía para el desarrollo de terapias para enfermedades raras, bajo la forma de indicaciones *huérfanas*. De hecho, se estima que una parte sustancial de los fármacos conocidos pueden tener nuevos usos terapéuticos y que los medicamentos actualmente en uso clínico podrían utilizarse hasta numerosas aplicaciones diferentes de aquellas para las que fueron aprobados originalmente (8).

Con el fin de examinar cuál es la actividad innovadora actual también en el ámbito de las nuevas indicaciones para medicamentos previamente autorizadas en la Unión Europea, hemos procedido a recopilar sistemáticamente y estudiar los contenidos de todas los resúmenes de las reuniones plenarias del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA (9) realizadas entre enero y diciembre de 2025, en las que se hicieron un total de 89 recomendaciones positivas de extensión de indicaciones terapéuticas, para un total de 77 medicamentos procedentes de 42 laboratorios.

Por grupos terapéuticos, los correspondientes al de *Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores (L)* cubren el 52 % (46) de las nuevas indicaciones autorizadas, seguido de los *Antiinfecciosos para uso sistémico (J)*, con el 22 % (20). Durante 2025 se han autorizado tres extensiones de indicación terapéutica para un mismo medicamento en el caso de Acalabrutinib (*Calquence®*), Durvalumab (*Im-*



finzi®), Tislelizumab (*Tevimbra*®) y Guselkumab (*Tremfya*®); asimismo, se autorizaron dos nuevas indicaciones para Selumetinib (*Koselugo*®), Nivolumab (*Opdivo*®), Lisocabtagen Maraleucel (*Breyanzi*®) e Inebilizumab (*Uplizna*®). Globalmente, para el conjunto de medicamentos que recibieron la aprobación de nuevas indicaciones terapéuticas en 2025, transcurrió un promedio de 6,3 años desde su autorización inicial en la UE.

5. CONCLUSIONES

Durante 2025 se han autorizado 95 medicamentos que incluyen nuevos fármacos, 63 en la UE (de los que 15 no están aún autorizados en EEUU), 50 en EEUU (de los que 28 no están aún autorizados en la UE) y 18 fueron autorizados al mismo tiempo durante 2025; de los 95 nuevos fármacos, 55 son sintéticos estándar (58 %), 32 son biotecnológicos (34 %) y 8 son terapias avanzadas (génica, celular somática o ingeniería tisular) (8 %). Asimismo, 47 son medicamentos calificados como huérfanos (49 %), 16 recibieron la autorización tras un proceso acelerado de evaluación (AA) (17 %) y 43 fueron objeto de una revisión prioritaria (PR) (45 %). Destacan numéricamente los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (39; 42 %) y los antiinfecciosos para uso sistémico (11; 12 %).

Sin embargo, no todos los nuevo fármacos incorporan avances terapéuticos significativos. A los efectos de esta revisión, consideramos como una **innovación relevante** la de aquellos nuevos medicamentos que, habiendo demostrado favorablemente su efectividad y su seguridad clínicas, carecen de antecedentes farmacológicos o terapéuticos efectivos en las indicaciones autorizadas, o bien suponen una mejora sustancial en los resultados clínicos (efectividad o seguridad relativas con un estándar); de acuerdo con nuestro análisis, 26 de los 95 nuevos medicamentos (27 %) encajan en esta categoría. Asimismo, algunos otros medicamentos **aportan mejoras modestas pero significativas**, relativas a mecanismos

farmacológicos alternativos, a la aparición, duración o persistencia de los efectos terapéuticos, a la forma y vía de administración, a la logística (estabilidad y conservación) o a mejoras para facilitar el seguimiento y el control terapéutico; así, 46 nuevos medicamentos (48 %) aportan alguna mejora. En definitiva, 72 de los 95 nuevos fármacos autorizados en 2025 (76 %) han incorporado algún grado de innovación:

A. Tracto Alimentario y Metabolismo:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Doxecetina + doxribtina (*Kygevvi*®). Elamipretida (*Forzinity*®). Resmetirom (*Rezdiffra*®). Teplizumab (*Teziield*®).

APORTA ALGUNAS MEJORAS: Seladelpar (*Livdelzi*®).

B. Sangre y Órganos Hematopoyéticos:

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Concizumab (*Alhemo*®). Donidalorsen (*Dawnzera*®). Dorocubicel + células CD34- de cordón umbilical (*Zemcelpro*®). Fitusiran (*Qfitlia*®).

C. Sistema Cardiovascular:

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Acoramidis (*Attruby*®). Aficamten (*Myqorzo*®). Etripamilo (*Cardamyst*®). Plozasiran (*Redemplo*®). Lero-dalcibep (*Lerochol*®).

D. Dermatológicos:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Beremagene Geperpavec (*Vyjuvek*®). Prademagene zamikeracel (*Zebaskyn*®).

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Delgocitinib (*Anzupgo*®). Nemolizumab (*Nemludio*®).

G. Sistema Genitourinario:

APORTA ALGUNAS MEJORAS: Elinzanetant (*Lynkuet*®).

H. Preparados hormonales sistémicos:

APORTA ALGUNAS MEJORAS: Tiratricol (*Emcitate*®)

J. Antiinfecciosos para uso sistémico:

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Aztreonam + Avibactam (*Emblaveo*®). Gepotidacina (*Blujepa*®). Lenacapavir (*Yeytuo*®). Sipavibart (*Kavigale*®). Vacuna Chikungunya recombinante (*Vimkunya*®). Vacuna Neumococo polisacárida conjugada 22-valente (*Capvaxine*®). Vacuna Tos ferina (recombinante, acelular, adsorbida) (*VacPertagen*®). Zapomeran (*Kostaive*®). Zoliflodacina (*Nuzolvence*®).



L. Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Avutometinib + Defactinib (*Avmapi fakzynja co-pack*®). Belzutifan (*Welireg*®). Catumaxomab (*Korjuny*®). Dordaviprona (*Modeyso*®). Etuvetidigen Autotemcel (*Waskyra*®). Linvoseltamab (*Lynozyfic*®). Mafodotina (*Blenrep*®). Nirogacestat (*Ogsiveo*®). Nogapendekina alfa inbakicept (*Anktiva*®). Sargramostim (*Imreplys*®). Sibe-prelimab (*Voyxact*®). Telisotuzumab vedotina (*Emrelis*®). Teprotumumab (*Tepezza*®). Vora-sidenib (*Voranigo*®). Ziftomenib (*Komzifti*®). Zopapogen imadenovec (*Papzimeos*®).

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Aumolertinib (*Aum-seqa*®). Belantamab mafodotina (*Blenrep*®). Datopotamab deruxtecan (*Datroway*®). Imetelstat (*Rytelo*®). Lazertinib (*Lazcluze*®). Nipocalimab (*Imaavy*®). Penpulimab (*Penpulimab Akeso*®). Remibrutinib (*Rhapsido*®). Repotrectinib (*Augtyro*®). Serplulimab (*Hetronifly*®). Sevabertinib (*Hyrnuo*®). Taltrectinib (*Ibtrozi*®). Tisotumab vedotina (*Tivdak*®). Vimseltinib (*Romvimza*®). Zanidatamab (*Zihera*®). Zongertinib (*Herne-xeos*®).

M. Sistema músculoesquelético:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Givinostat (*Duvyzat*®)

N. Sistema Nervioso:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Suzetrigina (*Journavx*®).

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Deutetrabenazina (*Austedo XR*®). Eplontersen (*Wainua*®). Levacetilleucina (N-acetil-L-leucina) (*Aqneursa*®).

R. Sistema Respiratorio:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Brensocatib (*Brinsu-pri*®).

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Depemokinab (*Ex-densur*®). Nerandomilast (*Jascayd*®). Venzacftor + Tezacftor + Deutivacftor (*Alyftrek*®).

S. Órganos Sensoriales:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Revakinagen taroretcel (*Encelto*®).

APORTA ALGUNAS MEJORAS: Acoltremon (*Tryptyr*®).

V. Varios:

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Aloinjerto acelular de nervio (*Avance*®). Antígenos derivados de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6/rCFP-10) (*Siiltibcy*®).

Para comprender el valor de la innovación farmacoterapéutica es fundamental considerar no solo los aspectos mecanísticos farmacológicos, sino también la medición de los efectos reales de los medicamentos sobre la salud de los pacientes; es decir, los resultados clínicos. Por ello, resulta interesante analizar también el volumen de investigación centrada en los ensayos clínicos realizada lo largo de 2025. En este sentido, según datos procedentes de CTIS (*Clinical Trials Information System*), en la Unión Europea se autorizaron en 2025 o estaban en curso un total de 1.716 ensayos clínicos, de los que 777 (45 %) están localizados en España (muchos de los cuales también lo están en otros países, por tratarse en estudios multinacionales); en concreto, 398 (259 en España; 65 %) fueron autorizados pero aún no se iniciaron, mientras que 1.318 (518 en España; 39 %) estaban ya en curso (con reclutamiento activo o ya finalizado de participantes). Los ensayos clínicos en curso relativos a medicamentos huérfanos fueron 246 (119 en España; 48 %), lo que supone el 19 % del total de los ensayos clínicos en curso en la UE durante 2025 (y el 23 % de los realizados en España). Por su parte, los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención (aquellos que investigan el uso de medicamentos ya autorizados conforme a los términos de su autorización) eran 144 (30 en España; 21 %), lo que supone un 11 % del total de la UE durante 2025 (y el 5,8 % de los realizados en España). Cabe mencionar que España ocupa un lugar sobresaliente en la investigación clínica en la Unión Europea; de hecho, es el país de la UE en el que mayor número de ensayos clínicos estaban en curso en 2025, con 518 (39 %) del total de 1.318 de la Unión Europea, por delante de Francia (487; 37 %), Alemania (449; 34 %) e Ita-



lia (366; 28 %). En Estados Unidos, el número de ensayos clínicos en curso durante 2025 era de 3.350, según *ClinicalTrials.gov*.

Adicionalmente, la búsqueda e investigación de nuevas aplicaciones terapéuticas *-reposicionamiento-* para medicamentos ya autorizados y en uso clínico permite disponer de fármacos con un perfil de seguridad ya conocido, lo que supone un importante ahorro de tiempo de costes de desarrollo y, en ocasiones, es la única vía para el desarrollo de terapias para enfermedades raras, bajo la forma de indicaciones *huérfanas*. En este sentido, a lo largo de 2025, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA recomendó un total de 89 extensiones de indicaciones terapéuticas, para un total de 77 medicamentos, de los que un 52 % correspondieron a medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores y un 22 % a antiinfecciosos para uso sistémico.

6. REFERENCIAS

1. Zaragoza García F, Cuéllar Rodríguez S. Valoración de la innovación terapéutica: importancia y medida. En: "Innovación y Regulación en Biomedicina: obligados a entenderse"; Del Llano Señarís JE, ed. Fundación Gaspar Casal; Madrid (España). ISBN: 978-84-697-2531; pp. 237-272 (2017).
2. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
3. US Food & Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs>
4. European Commission (EC). Public Health - Union Register of medicinal products. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_index_inn.htm
5. Cuéllar Rodríguez S. La investigación clínica en España (2020-2024): tendencias y perspectivas. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(479): 1338-1350. <https://www.farmacuticos.com/pam/revision/la-investigacion-clinica-en-espana-2020-2024-tendencias-y-perspectivas/>
6. European Medicines Agency (EMA). Clinical Trials Information System (CTIS). <https://euclinicaltrials.eu/?lang=en>
7. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>
8. Cuéllar Rodríguez S. Reposicionamiento terapéutico: importancia de las nuevas indicaciones terapéuticas autorizadas para antiguos medicamentos. *An Real Acad Farm.* 2024; 90(2): 239-256. <https://doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.02.06>
9. European Medicines Agency (EMA). Extensions of marketing authorisations: questions and answers. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/variations-including-extensions-marketing-authorisations/extensions-marketing-authorisations-questions-answers>.
10. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados en octubre de 2025 en la UE y EE. UU. *Panorama Actual Med.* 2025; 49(488): 1267-1270. [DOI:10.63105/49.488.8](https://doi.org/10.63105/49.488.8)
11. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados en septiembre de 2025 en la UE y EE. UU. *Panorama Actual Med.* 2025; 49(487): 1126-1131. [DOI:10.63105/49.487.7](https://doi.org/10.63105/49.487.7)
12. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados en julio y agosto de 2025 en la UE y EE.UU. *Panorama Actual Med.* 2025; 49(486): 986-999. [DOI:10.63105/49.486.8](https://doi.org/10.63105/49.486.8)
13. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados en junio de 2025 en la UE y EE.UU. *Panorama Actual Med.* 2025; 49(485): 832-836. <https://www.farmacuticos.com/pam/nuevos-medicamentos/medicamentos-en-la-union-europea-y-estados-unidos/medicamentos-novedosos-autorizados-en-junio-de-2025-en-la-ue-y-ee-uu/>
14. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (2º trimestre de 2025). *An Real Acad Farm.* 91(2): 227-242. <https://doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.07>



15. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2025). An Real Acad Farm. 2025. 91(1): 151-166.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.01.07>
16. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (4º trimestre de 2024). An Real Acad Farm. 2024. 90 (4): 527-544.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.07>
17. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (3º trimestre de 2024). An R Acad Farm. 2024; 90(3): 369-384.
[DOI:10.53519/analesranf.2024.90.03.06](https://doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.03.06)
18. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados recientemente por ema y fda (2º trimestre de 2024). An Real Acad Farm Año. 2024; 90(2): 279-292.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2024.02.08>
19. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2024). An Real Acad. Farm. 2024; 90(1): 149-155.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.09>
20. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por la EMA y la FDA (4º trimestre de 2023). An Real Acad Farm. 2023; 89(4): 491-505.
[Doi:10.53519/analesranf.2023.89.04.09](https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.09)
21. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (3º trimestre de 2023). An Real Acad Farm. 2023; 89(3): 395-406.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.03.11>
22. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (2º trimestre de 2023). An Real Acad Farm. 2023; 89(2): 225-237.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.21.10>
23. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2023). An Real Acad Farm. 2023; 89(1):127-134.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.01.07>
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Teizeild. CHMP Opinion.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/teizeild>
25. Food & Drug Administration (FDA). Kygeevi. Highlights of prescribing information. (2025)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219792s000lbl.pdf
26. Food & Drug Administration (FDA). Redemplo. Highlights of prescribing information. (2025)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219947s000lbl.pdf
27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). VacPertagen. CHMP Opinion. (2025).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vacpertagen>
28. Food & Drug Administration (FDA). Hyrnuo. Highlights of prescribing information.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219972s000lblCorrected.pdf
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Waskyra. CHMP opinion. (2025).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waskyra>
30. Food & Drug Administration (FDA). Komzifti. Highlights of prescribing information. (2015)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208019lbl.pdf
31. Food & Drug Administration (FDA). Voyxact. Highlights of prescribing information. (2025)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761434s000lbl.pdf
32. Food & Drug Administration (FDA). Avance. Highlights of prescribing information. (2025) <https://www.fda.gov/media/18997>
33. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Myqorzo. CHMP Opinion. (2025)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myqorzo>



34. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). mNexpike. CHMP Opinion. (2025) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mnexpike>
35. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Aumseqa. CHMP Opinion. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aumseqa>
36. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Anktiva. CHMP Opinion. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/anktiva>
37. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Exdensur. CHMP Opinion. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exdensur>
38. Organización Nacional de Trasplantes. informe de Avance® Nervegraft para reparación de nervio periférico. Ministerio de Sanidad (España). (2023). <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/12/Informe-Axogen-Reparacion-Nervio-Periferico.pdf>
39. Food & Drug Administration (FDA). FDA Approves Two Oral Therapies to Treat Gonorrhea. (2025) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-two-oral-the-rapies-treat-gonorrhea>
40. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves drug for type of abnormally fast heart rhythm. (2025) <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-type-abnormally-fast-heart-rhythm>
41. Food & Drug Administration (FDA). Novel Drug Approvals for 2025. (2025) <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025>
42. European Medicines Agency (EMA). New targets for clinical trials in Europe. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-targets-clinical-trials-europe>

Si desea citar nuestro artículo:
Descripción y valoración de la integración clínica de la innovación farmacoterapéutica en la Unión Europea y Estados Unidos durante 2025. Datos, claves y perspectivas
Santiago Cuéllar Rodríguez
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp.431-468
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.10>