

# La FDA aprueba un nuevo tratamiento dirigido para el cáncer de mama HR+/HER2- irresecable o metastásico.

Estela Tébar Garcerán.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía de la Universidad de Alicante.

*El 17 de enero de 2025, la FDA aprobó datopotamab deruxtecán (Datroway®, Dato-DXd) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HR+/HER2- irresecable o metastásico previamente tratados. El ADC dirigido a TROP-2 demostró en el ensayo fase III TROPION-Breast01 una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión y un perfil de seguridad más favorable frente a la quimioterapia estándar.*

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y una de las principales causas de mortalidad oncológica femenina. Aunque los avances en cribado, diagnóstico precoz y terapias dirigidas han mejorado la tasa de supervivencia en estadios iniciales, el CM irresecable o metastásico persiste como un escenario clínico de mal pronóstico (1). Su heterogeneidad biológica ha llevado a la clasificación de la enfermedad en subtipos moleculares, definidos principalmente por la expresión de receptores hormonales y el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). El fenotipo receptor hormonal positivo/HER2 negativo (HR+/HER2-) se caracteriza por la expresión de receptores hormonales y por la ausencia de sobreexpresión o amplificación del gen HER2. Este subtipo representa aproximadamente el 65 % de los casos de CM y suele diagnosticarse predominantemente en mujeres posmenopáusicas. La combinación de terapia endocrina con inhibidores de CDK4/6 constituye el tratamiento de primera línea para el CM HR+/HER2-, al mejorar de forma significativa la supervivencia y retrasar la necesidad de quimioterapia (2). Sin embargo, la resistencia adquirida es un fenómeno frecuente que conlleva la progresión de la enfermedad (3).

El 17 de enero de 2025, la FDA aprobó datopotamab deruxtecán-dlnk (Datroway®, Dato-DXd) para el tratamiento del CM irresecable o metastásico HR+/HER2- en pacientes previamente tratados con terapia endocrina o quimioterapia (4). Datopotamab deruxtecán es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés) formado por tres componentes principales: el anticuerpo monoclonal datopotamab, el agente citotóxico DXd y un ligador escindible que conecta ambos. Datopotamab se dirige específicamente contra TROP-2 (antígeno de superficie celular del trofoblasto 2), una proteína transmembrana sobreexpresada en numerosos tumores y con expresión limitada en tejidos sanos. Al unirse a TROP-2 en la superficie de las células malignas, el ADC es internalizado; posteriormente, el ligador es degradado por enzimas lisosomales, lo que permite la liberación intracelular de DXd. Este fármaco, un inhibidor de la topoisomerasa I, se une a dicha enzima y estabiliza el complejo de corte entre la topoisomerasa I y el ADN, lo que origina roturas en la doble cadena, bloqueo de la replicación y, finalmente, apoptosis celular (5).

El ensayo TROPION-Breast01 es un estudio global, multicéntrico, aleatorizado y abierto de fase III (NCT05104866) que comparó

datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) frente a quimioterapia de elección del investigador en pacientes con CM HR+/HER2- irreseccable o metastásico, que habían recibido una o dos líneas previas de quimioterapia tras progresión o intolerancia a terapia endocrina. Los objetivos principales del estudio fueron evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). En el análisis primario, Dato-DXd redujo significativamente el riesgo de progresión o muerte (HR = 0,63; IC 95 %: 0,52–0,76; mediana de SLP 6,9 vs. 4,9 meses;  $p < 0,0001$ ); la SG mostró una tendencia favorable (HR = 0,84; IC 95 %: 0,62–1,14), aunque no alcanzó significación estadística. Respecto a la seguridad, Dato-DXd presentó menos eventos adversos de grado  $\geq 3$  en comparación con la quimioterapia (20,8 % vs. 44,7 %). Los efectos adversos más comunes incluyeron náuseas, fatiga, alopecia y complicaciones pulmonares (6).

## Bibliografía

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.
2. Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S. A., Gelmon, K., Harbeck, N., Lipatov, O. N., Walshe, J. M., Moulder, S., Gauthier, E., Lu, D. R., Randolph, S., Diéras, V., & Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 375(20), 1925–1936.
3. Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*, 5(2), 77–106.
4. Royce, M., Shah, M., Zhang, L., Cheng, J., Bonner, M. K., Pegues, M., Miller, C. P., Leu, L., Price, L. S. L., Qiu, J., Yu, J., Truong, T. M., Dorff, S. E., Yang, Y., Zhang, N., Gutierrez-Lugo, M., Ricks, T. K., Pierce, W. F., Luo, Z., Kappel, D., ... Amiri-Kordestani, L. (2025). FDA Approval Summary: Datopotamab deruxtecan-dlnk for treatment of patients with unresectable or metastatic, HR-positive, HER2-negative breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 10.1158/1078-0432.CCR-25-1388. Advance online publication.
5. DrugBank. (2025). Datopotamab deruxtecan (DB16410). DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB16410>

# Aprobación reciente de ANDEMBRY®(Garadacimab-GXII) por la FDA para la prevención de ataques de angioedema hereditario.

Marta Estalrich Soliveres.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía de la Universidad de Alicante.

*El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara que puede comprometer la calidad de vida e incluso poner en riesgo la supervivencia de los pacientes. La reciente aparición de este nuevo tratamiento, administrado mediante una inyección subcutánea mensual de fácil autoadministración, ofrece la posibilidad de mejorar de forma significativa el control de la enfermedad, al prevenir los ataques que en algunos casos resultan potencialmente mortales.*

El angioedema hereditario (AEH) es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen que codifica el inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH), una proteína clave que participa en vías como la fibrinólisis, la coagulación, el sistema de contacto y el complemento (1). Se distinguen tres tipos principales de AEH: el tipo I, que representa la mayoría de los casos y se caracteriza por deficiencia de C1-INH; el tipo II, asociado a una disfunción de esta proteína; y el tipo III, generalmente dependiente de estrógenos o hereditario, con niveles y actividad normales de C1-INH. Los tipos I y II están vinculados a mutaciones en el gen *SERPING1*, que codifica el C1-INH (2). Los tres tipos se comportan y presentan síntomas similares (3).

En cuanto a su frecuencia, la prevalencia mundial del AEH se estima entre 1 y 2 casos por cada 100.000 personas (aproximadamente 1:50.000–1:100.000), según una revisión sistemática y metaanálisis publicados en 2025 (4). En España, el registro nacional establece una prevalencia mínima de 1,09 por 100.000 habitantes (5), mientras que datos más recientes de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) estiman cifra de 1,1 y 1,6 por 100.000 habitantes.

La sintomatología del AEH se caracteriza por episodios transitorios de hinchazón asimétrica en tejidos subcutáneos y submucosos que afectan a la piel, las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal, generando inflamación en extremidades, cara y estructuras orofaríngeas. La afectación de las vías respiratorias superiores es especialmente grave, ya que puede producir obstrucción y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad. Entre los síntomas prodrómicos destacan el entumecimiento o el hormigueo en las zonas afectadas, y algunos pacientes presentan un eritema marginado que no debe confundirse con lesiones urticariales. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, que suele manifestarse como cólicos o calambres y puede ir acompañado de náuseas, vómitos y diarrea, pudiendo además desarrollar distensión abdominal y ascitis de gran volumen. En ciertos casos, los pacientes presentan hipotensión y taquicardia como consecuencia de la redistribución de líquidos. Los ataques agudos pueden desencadenarse por traumatismos leves, procedimientos médicos, infecciones o estrés emocional, aunque con frecuencia no se identifica un factor precipitante concreto (1).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el AEH tipo I y II se debe a una deficiencia o disfunción de C1-INH, lo que conduce a la activación del sistema de contacto y a la producción continua de calicreína. Este mecanismo provoca la proteólisis incontrolada del cininógeno de alto peso molecular y la liberación excesiva de bradicinina, principal responsable del aumento de la permeabilidad vascular y del edema característico (6). En el tipo III, en cambio, la alteración se relaciona con una mayor activación del factor XII (FXIIa) mediada por la plasmina (2).

En este contexto, la FDA aprobó en junio de 2025 el fármaco Andembry® (garadacimab-gxii), cuyo lanzamiento al mercado por CSL Behring está previsto antes de finalizar el mes de junio, con la indicación de profilaxis de ataques de AEH (7). Garadacimab-gxii, es un anticuerpo monoclonal recombinante, totalmente humano, producido en células de ovario de hámster chino, con un peso molecular aproximado de 148 kDa. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad catalítica del FXIIa, mediante su unión directa al dominio catalítico de esta proteína. Dado que el FXII es el primer factor en activarse en la vía de contacto, su bloqueo interrumpe la cascada calicreína-cininas y reduce la producción de bradicinina, lo que previene la inflamación y el edema característicos de los ataques de AEH (8).

Andembry® se presenta en una jeringa precargada de 1,2 ml que contiene 200 mg garadacimab-gxii, junto con mono hidrocloreuro de arginina (37,9 mg), histidina (3,7 mg), polisorbato 80 (0,24 mg), prolina (19,3 mg) y agua para inyección USP, con un pH de 6,1 (8). El régimen de administración consiste en una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg por vía subcutánea), seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg una vez al mes. La eficacia y seguridad del fármaco se evaluaron en el ensayo clínico VANGUARD (NCT04656418), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con grupos paralelos. En este estudio,

los pacientes tratados mensualmente con garadacimab-gxii mostraron una reducción significativa en la tasa de ataques frente al placebo, con una disminución media del 86,5%, una mediana del 100% y una reducción media ajustada por la tasa basal del 89,2%. Tras seis meses de seguimiento, el 61,5% de los pacientes tratados permanecieron libres de ataques, frente a ninguno en el grupo placebo, y el 74,4% alcanzaron una reducción  $\geq 90\%$  respecto al periodo previo al ensayo. Además, el fármaco mostró un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable, con una incidencia de reacciones adversas  $\geq 7\%$ , siendo las más frecuentes la nasofaringitis y el dolor abdominal (8, 9).

En términos farmacocinéticos, garadacimab-gxii se evaluó tras su administración subcutánea tanto en voluntarios sanos como en pacientes con AEH. El fármaco mostró una biodisponibilidad absoluta del 39% y un tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) de 6 días (rango: 2–15). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos incluyeron una concentración máxima promedio ( $C_{max}$ ) de  $18,4 \pm 7,23 \mu\text{g/mL}$  y un área bajo la curva ( $AUC_{0-\infty}$ ) de  $11470 \pm 4103 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , mientras que la concentración mínima en estado estacionario ( $C_{trough}$ ) se situó entre 8,09 y  $8,69 \mu\text{g/mL}$ . El volumen aparente de distribución fue de  $11,8 \pm 5,17 \text{ L}$ , con una vida media de eliminación de aproximadamente  $17,4 \pm 3,14$  días y una depuración aparente de  $0,02 \pm 0,008 \text{ L/h}$  (8).

En conjunto, Andembry® representa un avance relevante en la profilaxis del AEH, al actuar sobre el FXIIa e interrumpir la producción excesiva de bradicinina, mecanismo clave en la fisiopatología de la enfermedad. Los resultados del ensayo VANGUARD demuestran que este anticuerpo monoclonal ofrece una reducción significativa de la frecuencia de ataques, con una proporción elevada de pacientes libres de episodios durante el seguimiento y un perfil de seguridad favorable. En este contexto, su reciente aprobación por la FDA constituye una opción terapéutica

que podría transformar el manejo clínico de los pacientes con AEH y mejorar de manera sustancial su calidad de vida.

## Bibliografía

1. Wilkerson, R. G., & Moellman, J. J. (2022). Hereditary Angioedema. In *Emergency Medicine Clinics of North America* (Vol. 40, Issue 1, pp. 99–118). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.002>
2. Sinnathamby, E. S., Issa, P. P., Roberts, L., Norwood, H., Malone, K., Vemulapalli, H., Ahmadzadeh, S., Cornett, E. M., Shekoohi, S., & Kaye, A. D. (2023). Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. In *Advances in Therapy* (Vol. 40, Issue 3, pp. 814–827). Adis. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0>
3. Zhang, Y., Tortorici, M. A., Pawaskar, Di., Pragst, I., MacHnig, T., Hutmacher, M., Zuraw, B., Cicardi, M., Craig, T., Longhurst, H., & Sidhu, J. (2018). Exposure-response model of subcutaneous C1-inhibitor concentrate to estimate the risk of attacks in patients with hereditary angioedema. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 7(3), 158–165. <https://doi.org/10.1002/psp4.12271>.
4. Fisch, S. A., Rundle, A. G., Neugut, A. I., & Freedberg, D. E. (2025). Worldwide Prevalence of Hereditary Angioedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International archives of allergy and immunology*, 186(8), 802–810. <https://doi.org/10.1159/000543321>
5. Roche, O., Blanch, A., Caballero, T., Sastre, N., Callejo, D., & López-Trascasa, M. (2005). Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 94(4), 498–503. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61121-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61121-0).
6. Memon RJ, Tiwari V. Angioedema. (Updated 2023 Aug 8) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538489/>.
7. U.S. Food and Drug Administration Approves CSL's ANDEMBRY® (garadacimab-gxii), the Only Prophylactic Hereditary Angioedema (HAE) Treatment Targeting Factor XIIa with Once-Monthly Dosing for All Patients From the Start. (2025, June). CSL. <https://newsroom.csl.com/2025-06-16-U-S-Food-and-Drug-Administration-Approves-CSLs-ANDEMBRY-R-garadacimab-gxii--the-Only-Prophylactic-Hereditary-Angioedema-HAE-Treatment-Targeting-Factor-XIIa-with-Once-Monthly-Dosing-for-All-Patients-From-the-Start>.
8. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ANDEMBRY. (2025, June). chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/761367s000l-bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761367s000l-bl.pdf).
9. CSL's Phase 3 Study Shows First-In-Class Garadacimab Provides Patients with Significant HAE Attack Prevention with Monthly Dosing. (2023). CSL. <https://newsroom.csl.com/News-Releases?item=123049>.

# LYNOZYFIC® (LINVOSULTAMAB-GCPT), una alternativa novedosa en la lucha contra mieloma múltiple en recaída o refractario.

Regla María Medina Gali.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante.

*Lynozyfic® es un medicamento, cuyo principio activo es linvoseltamab, y se usa para tratar adultos con mieloma múltiple que han recaído o no ha respondido a tratamientos previos.*

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de la sangre que afecta a un tipo de glóbulo blanco llamado célula plasmática, son células derivadas de los linfocitos B que viven principalmente en la médula ósea. Su función normal es producir anticuerpos (inmunoglobulinas), que ayudan al cuerpo a combatir infecciones (1,2). El MM es la segunda neoplasia hematológica más frecuente en Europa, con una incidencia estimada de entre 4,5-6,0 casos por cada 100.000 habitantes al año (2,3). Si bien los avances de las últimas dos décadas han permitido alargar la supervivencia de los pacientes, la mayoría terminará recayendo, debido a lo que llamamos mieloma múltiple en recaída o refractario (MMRR) y no es más que un estadio de la enfermedad en el que el cáncer de células plasmáticas vuelve a crecer o deja de responder al tratamiento que se está practicando (3).

Hablamos de recaída cuando la enfermedad vuelve a aparecer tras haber respondido inicialmente a un tratamiento. En esta situación, los análisis muestran un aumento de proteínas monoclonales (pico M), células plasmáticas malignas en médula ósea, o aparecen síntomas como anemia, insuficiencia renal, dolor óseo o hipercalcemia (3). Estos casos suelen aparecer cuando el mieloma no responde a la terapia administra-

da, o progresa en menos de 60 días tras finalizarla. Este tipo de paciente suelen haber recibido varias líneas de tratamiento previas (inmunomoduladores como lenalidomida, inhibidores de proteasoma como bortezomib, anticuerpos anti-CD38 como daratumumab) (1,2,4). Hay que tener en cuenta que estos casos son considerados de alto riesgo porque el mieloma se vuelve más difícil de controlar con terapias estándar. La ciencia, en su afán de búsqueda nuevos tratamientos, ha desarrollado fármacos innovadores como los anticuerpos biespecíficos (3-5), un ejemplo de esto es el Lynozyfic™/linvoseltamab o las terapias CAR-T, que buscan nuevas formas de atacar a las células malignas.

Lynozyfic™ (linvoseltamab-gcpt) es un anticuerpo monoclonal biespecífico, diseñado para unirse simultáneamente al antígeno de maduración de células B (BCMA) presente en células de mieloma múltiple y al receptor CD3 en células T que, al reunir estas células, es capaz de activar la respuesta inmune para destruir las células cancerosas (6). Este medicamento obtuvo una aprobación acelerada en Estados Unidos, fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el 2 de julio de 2025 para adultos con mieloma múltiple refractario o en recaída que hayan recibido al menos cuatro líneas anteriores de tratamien-

to, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38. En la Unión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concedió una autorización condicional en abril de 2025 para su uso como monoterapia en pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario tras haber recibido al menos tres tratamientos previos (3-6). La elección de esta población específica refleja la necesidad clínica de nuevas opciones terapéuticas para personas cuya enfermedad ha dejado de responder a los fármacos disponibles, ya que en estas fases avanzadas el pronóstico es muy limitado y la resistencia terapéutica representa un reto significativo (6,7).

El desarrollo clínico de Lynozyfic™ se sustentó principalmente en el ensayo LINKER-MM1 (NCT03761108) (6-8), un estudio multicéntrico de fase I/II diseñado para evaluar su seguridad y eficacia en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario. Este ensayo incluyó a pacientes fuertemente pretratados y excluyó a aquellos que habían recibido previamente terapias dirigidas contra BCMA, como CAR-T o anticuerpos biespecíficos. Los resultados fueron muy prometedores: la tasa de respuesta objetiva (ORR) alcanzó un 70 %, con un 45 % de pacientes logrando una respuesta completa o mejor. Además, el tiempo medio hasta la primera respuesta fue de menos de un mes (aproximadamente 0,95 meses), lo que indica una actividad antitumoral rápida. En cuanto a la durabilidad, tras un seguimiento de aproximadamente un año, el 89 % de los respondedores mantenían su respuesta a los 9 meses, y el 72 % todavía la mantenía a los 12 meses, cifras que destacan frente a lo observado con terapias previas en esta misma población de alto riesgo. Estos resultados fueron considerados clínicamente significativos y proporcionaron la base para la aprobación acelerada del fármaco. No obstante, como ocurre con todos los medicamentos aprobados bajo esta vía regulatoria, se requiere la confirmación de los beneficios en ensayos adicionales en curso (7-8).

En lo referente a la administración y dosificación, Lynozyfic™ se suministra exclusivamente mediante infusión intravenosa en un esquema de dosis escalonadas conocido como “step-up dosing”, diseñado para reducir el riesgo de efectos adversos graves como el síndrome de liberación de citocinas. El tratamiento se inicia con una dosis de 5 mg el día 1, seguida por 25 mg el día 8, y posteriormente la primera dosis completa de 200 mg el día 15. Tras esta fase inicial, el fármaco se administra de forma semanal desde la semana 4 hasta la semana 13, completando un total de 10 dosis semanales de 200 mg. A partir de la semana 14, el intervalo se amplía y el fármaco pasa a administrarse cada dos semanas. En pacientes que alcanzan una respuesta muy buena parcial o mejor a partir de la semana 24, y que hayan recibido al menos 17 dosis en total, el régimen permite espaciar la administración a una vez cada cuatro semanas. Además, se recomienda el uso de premedicaciones profilácticas (antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides) antes de las infusiones para disminuir la probabilidad de reacciones adversas relacionadas con la infusión. Este esquema flexible busca equilibrar eficacia y tolerabilidad, adaptándose a la evolución de la respuesta clínica del paciente (7,9,10).

Hay que destacar que actualmente están en marcha varios ensayos clínicos en los que se está evaluando el efecto del Lynozyfic™ en mieloma múltiple refractario combinado con otras terapias, por lo que la investigación alrededor de este medicamento no descansa (7).

En conjunto, Lynozyfic™ representa una opción terapéutica innovadora para pacientes con mieloma múltiple en estadios avanzados, combinando un mecanismo de acción novedoso con resultados clínicos alentadores y un esquema de dosificación escalonado que optimiza seguridad y eficacia.

## Bibliografía

1. A BCMAxCD3 bispecific T cell-engaging antibody demonstrates robust antitumor efficacy similar to that of anti-BCMA CAR T cells
2. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. Published online July 7, 2025. doi:10.1038/s41571-025-01041-x
3. Martinez-Lopez, J. et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and disease burden in patients with multiple myeloma in Europe. *Future Oncol*. 19, 2103–2121 (2023).
4. Gozzetti A, Candi V, Papini G, Bocchia M. Therapeutic advancements in multiple myeloma. *Front Oncol*. 2014;4:241.
5. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017;31(11):2443-2448.
6. Bumma, N. et al. Linvoseltamab for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol*. 42, 2702–2712 (2024).
7. Lee, A. Linvoseltamab: First Approval. *Drugs* (2025). <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02207-8>
8. Updated Linvoseltamab Data Showcase Continued Deepening of Responses in Patients With Heavily Pre-Treated Multiple Myeloma. News release. Regeneron. June 16, 2024. Accessed June 17, 2024. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/updated-livoseltamab-data-showcase-continued-deepening>
9. Linvoseltamab BLA for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma accepted for FDA priority review. News Release. Regeneron. February 21, 2024. Accessed June 17, 2024. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/livoseltamab-bla-treatment-relapsedrefractory-multiple-myeloma>
10. Regeneron Ireland DAC. LYNZOZYFIC (livoseltamab): summary of product characteristics. 2025. <https://www.ema.europa.eu/>. Accessed 1 May 2025..

# Sunvozertinib, tratamiento oral para el cáncer de pulmón no microcítico causado por EGFR EX20INS, aprobado por la FDA.

Mateo Ruiz-Conca.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante. Faculty of Health Sciences, U. Europea de Valencia.

*La FDA aprobó de forma acelerada en julio de 2025 el uso de Zegfrovy™ (sunvozertinib), convirtiéndose en el único tratamiento oral para el cáncer pulmonar no microcítico disponible en EE. UU., indicado para pacientes adultos con la enfermedad localmente avanzada o metastásica que presenten mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).*

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones EGFR ex20ins es un subtipo caracterizado por inserciones que inducen una activación aberrante del EGFR. Estas inserciones generan una activación constitutiva del receptor que estabiliza la conformación activa de la tirosina quinasa, promoviendo señalización sostenida a través de las vías PI3K/AKT y RAS/RAF/MEK/ERK. Esto conduce a proliferación celular descontrolada y resistencia a la apoptosis al inhibir mediadores pro-apoptóticos, favoreciendo la supervivencia celular, la oncogénesis y la progresión tumoral en el cáncer de pulmón no microcítico. Por lo tanto, su etiología está vinculada a alteraciones genómicas somáticas más que a factores clásicos como el tabaco. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, no fumadores, personas de origen asiático y pacientes de edad media a avanzada (50–70 años). En cuanto a su incidencia global, los CPNM constituyen en torno al 85% de todos los casos de cáncer de pulmón, de los cuales el 10-15% en Occidente y el 30-40% en Asia, están causados por mutaciones en EGFR. Respecto a la inserción del exón 20, es la tercera mutación con mayor incidencia en CPNM (1-3). Clínicamente, la enfermedad cursa como adenocarcinoma pulmonar con síntomas inespecíficos: tos persistente,

disnea, dolor torácico, hemoptisis, pérdida de peso y fatiga, avanzando a menudo en estadios avanzados o metastásicos. Atendiendo a las opciones terapéuticas, antes de Zegfrovy™, la quimioterapia estándar era la principal opción de tratamiento, mientras que los inhibidores EGFR disponibles no eran efectivos para las inserciones del exón 20, dejando una necesidad médica no cubierta.

En este sentido, Zegfrovy™ (sunvozertinib), desarrollado por Dizal Pharmaceuticals (China), representa un avance significativo en el tratamiento del CPNM con mutaciones en el exón 20 del EGFR. Este medicamento es un inhibidor de la tirosina quinasa diseñado para bloquear de manera irreversible las mutaciones específicas en este exón. La aprobación acelerada por parte de la FDA (4) de Zegfrovy™ (sunvozertinib) se fundamenta en los resultados del ensayo internacional de fase 1/2 WU-KONG1B (NCT03974022), un estudio abierto en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico portadores de mutaciones en el exón 20 del EGFR, cuya enfermedad había progresado tras quimioterapia basada en platino. El estudio incluyó varias cohortes de dosis, administrando sunvozertinib por vía oral en dosis de 200 mg, 250 mg y 300 mg una vez al día, evaluando escalonadamente seguridad,

tolerabilidad y eficacia. La dosis recomendada se estableció en 200 mg una vez al día ingeridos por vía oral con alimentos, basada en la máxima eficacia con un perfil de seguridad. En la cohorte principal de fase 2, se observó una tasa de respuesta objetiva del 46% y una duración media de la respuesta de 11,1 meses. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (68%), toxicidad ocular (13%) y efectos gastrointestinales leves a moderados, con pocos eventos graves. destacando queratitis en el 0,8% de los casos. Se observaron también efectos adversos gastrointestinales, como diarrea y náuseas, y toxicidad hematológica, con disminución de linfocitos en el 2% de los pacientes (5-6). La FDA también aprobó el test Oncomine Dx Express como dispositivo diagnóstico complementario para la detección de mutaciones en el exón 20 del EGFR, facilitando la identificación de pacientes elegibles para el tratamiento con Zegfrovy™ (7). Si bien la aprobación de la FDA solo se basó en WU-KONG1, el estudio WU-KONG6, realizado en China, proporcionó evidencia adicional en población asiática, mostrando una tasa de respuesta objetiva del 61% y una tasa de control de enfermedad del 88%, confirmando la actividad clínica de sunvozertinib en pacientes previamente tratados (8).

A septiembre de 2025, Dizal Pharmaceuticals no ha presentado ninguna solicitud para la aprobación del sunvozertinib por la EMA, por lo que es poco probable que este tratamiento contra el cáncer de pulmón esté disponible en Europa en un futuro próximo. En cambio, se anticipa que Zegfrovy™ estará disponible comercialmente tanto en Estados Unidos como en China a partir de este 2025. Su llegada supone un progreso relevante no solo en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones en el exón 20 del EGFR, sino también en la implementación de terapias dirigidas orales para subtipos de cáncer con pocas opciones terapéuticas. Este logro ofrece una alternativa concreta para pacientes que antes no contaban con tratamientos específicos, con-

solidando a sunvozertinib como una herramienta clave en la oncología de precisión y abriendo nuevas perspectivas en el manejo de mutaciones raras de EGFR.

## Bibliografía

1. Van Sanden S, Murton M, Bobrowska A, et al. Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations in Non-small-Cell Lung Cancer in Europe: A Pragmatic Literature Review and Meta-analysis. *Target Oncol.* 2022;17(2):153-166. doi:10.1007/s11523-022-00868-z
2. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247620. Published 2021 Mar 8. doi:10.1371/journal.pone.0247620
3. Dorta-Suárez M, de Miguel M, Amor-Carro O, Calderón JM, González-Ortega M, Rodríguez-Abreu D. The state of the art of EGFR exon 20 insertions in non-small cell lung cancer: Diagnosis and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2024;124:102671. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102671
4. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to sunvozertinib for metastatic non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations. FDA website. Published 2025. Accessed September 10, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sunvozertinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-egfr-exon-20>
5. Wang M, Yang JC, Mitchell PL, et al. Sunvozertinib, a Selective EGFR Inhibitor for Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *Cancer Discov.* 2022;12(7):1676-1689. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1615
6. Wang M, Xu Y, Huang WT, et al. Sunvozertinib monotherapy in EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Lung Cancer.* 2025;199:108053. doi:10.1016/j.lungcan.2024.108053
7. U.S. Food and Drug Administration. Premarket Approval (PMA) P240040: Oncomine Dx™ Express Test. U.S. Food and Drug Administration. Published July 2, 2025. Accessed September 10, 2025. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf24/P240040A.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf24/P240040A.pdf)
8. Wang M, Fan Y, Sun M, et al. Sunvozertinib for patients in China with platinum-pretreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and EGFR exon 20 insertion mutation (WU-KONG6): single-arm, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(3):217-224. doi:10.1016/S2213-2600(23)00379-X.

# TALETRECTINIB: novedades contra el cáncer de pulmón no microcítico avanzado ROS1-positivo.

Martín Pérez-Leal.

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Valencia. Depto. de Biotecnología. Universitat Politècnica de València.

*La FDA aprobó el 11 de junio de 2025 TALETRECTINIB, bautizado comercialmente como lbtrozi®, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico con reordenamiento ROS1 positivo. El fármaco mostró altas tasas de respuesta objetiva y una actividad intracraneal relevante en los estudios de fase II TRUST-I y TRUST-II, incluyendo pacientes sin tratamiento previo y previamente tratados con otros inhibidores de ROS1.*

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es responsable de aproximadamente el 85 % de los cánceres de pulmón y sigue siendo la principal causa de muerte oncológica a nivel mundial (1). La variante ROS1 positiva constituye entre 1-2 % de los casos, lo que la categoriza como una alteración molecular rara, pero de importancia clínica creciente (2). Estos tumores suelen presentarse en pacientes más jóvenes, con menor historial tabáquico y una alta propensión a desarrollar metástasis cerebrales, que complican el pronóstico y condicionan la elección terapéutica (3).

Los reordenamientos de ROS1 consisten en fusiones génicas que unen el dominio tirosina cinasa de ROS1 con distintos genes asociados (como *CD74*, *SLC34A2*, *EZR*, *TPM3*), produciendo una activación constitutiva independiente de ligando. Esta señalización aberrante actúa como conductor oncogénico y desencadena rutas intracelulares clave: la vía PI3K/AKT/mTOR, que favorece la supervivencia y resistencia a la apoptosis; la MAPK/ERK, que impulsa la proliferación y progresión tumoral; y, en algunos casos, rutas accesorias como JAK/STAT3 y PLCγ/PKC, implicadas en la evasión inmune y migración celular. La dependencia de estas vías convierte al ROS1 fusionado en una diana

terapéutica altamente sensible a inhibidores de tirosina cinasa (4-8). Su identificación mediante técnicas como *Fluorescence In-Situ Hybridization* (FISH), RT-PCR o *Next Generation Sequencing* (NGS) ha sido estandarizada para guiar la terapia dirigida y seleccionar pacientes candidatos a tratamiento con inhibidores específicos de ROS1 (9).

Hasta la fecha, los tratamientos de referencia para el CPNM ROS1-positivo eran crizotinib, entrectinib y más recientemente repotrectinib. Aunque estos inhibidores de tirosina cinasa (TKIs) han demostrado eficacia clínica, presentan limitaciones importantes:

- Resistencia adquirida: uno de los principales mecanismos de fracaso terapéutico es la aparición de mutaciones secundarias en el dominio quinasa de ROS1, especialmente la mutación G2032R, que genera una alteración estructural en la región de unión al ATP, impidiendo el acceso de crizotinib y otros TKIs al sitio activo (2,3).
- Actividad limitada en el sistema nervioso central (SNC): la progresión intracraneal es frecuente en pacientes tratados con TKIs de primera generación debido a su baja penetración en la barrera hematoencefálica (2,10).

- Tolerancia a largo plazo: los TKIs como crizotinib y entrectinib pueden generar toxicidades acumulativas que dificultan su uso prolongado, incluyendo alteraciones hepáticas, visuales, neurológicas y gastrointestinales. Aunque repotrectinib presenta un perfil de seguridad más favorable, se han reportado efectos adversos en más del 50 % de los pacientes tratados (11).

Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de inhibidores de nueva generación como taletrectinib, diseñados para superar mutaciones resistentes, mejorar la penetración en SNC y ofrecer una mayor tolerabilidad en tratamientos prolongados.

El 11 de junio de 2025, la FDA aprobó taletrectinib (Ibtrozi®), desarrollado por Nuvation Bio Inc., para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado o metastásico ROS1-positivo, incluyendo tanto pacientes naïve como aquellos previamente tratados con inhibidores de ROS1 (12). La aprobación se fundamentó en los resultados de dos ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo brazo: TRUST-I (NCT04395677), realizado en China con 103 pacientes naïve y 66 pretratados, y TRUST-II (NCT04919811), de alcance global, con 54 pacientes naïve y 47 pretratados. Los criterios principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DOR), evaluadas por revisión central independiente (12).

Taletrectinib es un inhibidor oral de tirosina quinasa (TKI) de segunda generación, desarrollado para bloquear de forma selectiva las fusiones del gen ROS1, implicadas en la oncogénesis del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Su diseño incorpora mejoras farmacológicas clave respecto a TKIs previos (13):

- Penetración intracraneal mejorada: taletrectinib ha demostrado una actividad significativa en el SNC, lo que lo convierte en una opción eficaz para pacientes con metástasis cerebrales. Esta propiedad lo posiciona por encima de crizotinib y entrectinib, que presentan limitaciones en este aspecto.

- Actividad frente a mutaciones resistentes: mantiene eficacia frente a mutaciones como ROS1 G2032R, una de las más frecuentes tras tratamiento con crizotinib. Taletrectinib ha mostrado actividad preclínica y clínica frente a esta mutación, lo que representa una ventaja terapéutica importante.

- Alta selectividad y menor toxicidad *off-target*: taletrectinib presenta una inhibición más específica de ROS1, con menor actividad sobre ALK y TRK, lo que reduce el riesgo de efectos adversos neurológicos y hepáticos observados con otros TKIs.

La eficacia de taletrectinib se evaluó en los dos estudios internacionales mencionados anteriormente (12): TRUST-I (realizado en China) y TRUST-II (de alcance global). En pacientes naïve (sin tratamiento previo con inhibidores de ROS1), se observaron tasas de respuesta objetiva (ORR) del 90 % en TRUST-I y 85 % en TRUST-II, con una duración media de respuesta (DOR) aún no alcanzada en el momento del análisis, y casos documentados con más de 30 meses de control tumoral. En pacientes pretratados con otros TKIs dirigidos a ROS1, el ORR osciló entre 52 % y 62 %, con un control intracraneal superior al 70 %. En cuanto a la actividad en el SNC, taletrectinib mostró tasas de respuesta intracraneal del 73 % en pacientes naïve y 63 % en pretratados con metástasis cerebrales medibles, lo que representa una ventaja significativa frente a crizotinib y entrectinib.

Taletrectinib ha demostrado ser generalmente bien tolerado en los estudios clínicos (12). Los efectos adversos más frecuentes incluyen elevación reversible de transaminasas hepáticas (ALT/AST), diarrea leve a moderada, hiperuricemia y mialgias con elevación de creatinfosfoquinasa (CPK). También se ha observado prolongación del intervalo QTc, por lo que se recomienda monitorización electrocardiográfica (ECG) durante el tratamiento. Algunos eventos adversos reportados como graves, pero poco frecuentes, son casos de neumonitis intersticial y toxicidad embriofetal, lo que requiere precaución especial en pacientes embarazadas o en edad fértil.

La aprobación de taletrectinib representa un avance significativo en el tratamiento del CPNM ROS1-positivo, al abordar limitaciones clave de los TKIs previos como la resistencia adquirida y la progresión intracraneal. Sus altas tasas de respuesta, actividad sostenida, y eficacia en el sistema nervioso central lo posicionan como una opción preferente en las guías NCCN 2025 para primera línea, especialmente en pacientes con metástasis cerebrales o mutaciones como G2032R. Además, su perfil de seguridad favorable y su selectividad molecular refuerzan su potencial como nuevo estándar terapéutico. Actualmente, taletrectinib se encuentra en proceso de revisión por parte de la EMA y otras agencias regulatorias, con expectativas de aprobación internacional a corto plazo.

## Bibliografía

1. Padinharayil H, Varghese J, John MC, Rajanikant GK, Wilson CM, Al-Yozbaki M, Renu K, Dewanjee S, Sanyal R, Dey A, Mukherjee AG, Wanjari UR, Gopalakrishnan AV, George A. Non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Implications on molecular pathology and advances in early diagnostics and therapeutics. *Genes Dis*. 2022 Aug 23;10(3):960-989.
2. Boulanger MC, Schneider JL, Lin JJ. Advances and future directions in ROS1 fusion-positive lung cancer. *Oncologist*. 2024 Nov 4;29(11):943-956.
3. D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R, Bagby S, Bortoletti C, Traversini M, Ferrari K, Voltolini L, Darlow J, Roviello G. Focus on ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Crizotinib, Resistance Mechanisms and the Newer Generation of Targeted Therapies. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 6;12(11):3293.
4. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863-70.
5. Davies KD, Doebele RC. Molecular Pathways: ROS1 Fusion Proteins in Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 15;19(15):4040-5.
6. Liu X, Li Z, Chen Z, Li Y, Hu Y, Zhang J, et al. Molecular mechanisms of ROS1 fusions in oncogenesis and targeted therapy. *Mol Cancer*. 2023 Feb 1;22(1):44.
7. Sutherland KD, Song JY, Leung E, Gillespie JA, Wang D, Zeng J, et al. Oncogenic fusion proteins and ROS1-mediated signaling in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Aug;17(8):511-24.
8. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1105-11.
9. Muminovic M, Carracedo Uribe CR, Alvarez-Pinzon A, Shan K, Raetz LE. Importance of ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Cancer Drug Resist*. 2023 Jun 9;6(2):332-344.
10. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, Besse B, Goto K, de Langen AJ, Wolf J, Lee KH, Popat S, Springfield C, Nagasaka M, Felip E, Yang N, Velcheti V, Lu S, Kao S, Dooks C, Krebs MG, Yao W, Beg MS, Hu X, Moro-Sibilot D, Cheema P, Stopatschinskaja S, Mehta M, Trone D, Graber A, Sims G, Yuan Y, Cho BC; TRIDENT-1 Investigators. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):118-131. doi: 10.1056/NEJMoa2302299. PMID: 38197815; PMCID: PMC11702311.
11. Yun MR, Kim DH, Kim SY, Joo HS, Lee YW, Choi HM, Park CW, Heo SG, Kang HN, Lee SS, Schoenfeld AJ, Drilon A, Kang SG, Shim HS, Hong MH, Cui JJ, Kim HR, Cho BC. Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020 Jul 1;26(13):3287-3295. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2777. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32269053; PMCID: PMC10283448.
12. FDA approves taletrectinib for ROS1-positive non-small cell lung cancer. U.S. Food and Drug Administration; 2025 Jun 11. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-taletrectinib-ros1-positive-non-small-cell-lung-cancer>.
13. Nagasaka M, Brazel D, Ou SI. Taletrectinib for the treatment of ROS-1 positive non-small cell lung cancer: a drug evaluation of phase I and II data. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024 Feb;33(2):79-84. doi: 10.1080/13543784.2024.2305131. PMID: 38224083.

# TRYPTYR®, el nuevo tratamiento para el ojo seco con origen español.

Lorena Vidal Gil.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía de la Universidad de Alicante.

*Tras su aprobación por la FDA el pasado mayo de 2025, la solución oftalmológica de acoltremón, comercializada bajo el nombre TRYPTYR®, se convierte en el primer agonista de los receptores TRPM8 para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de ojo seco.*

La enfermedad de ojo seco es una patología multifactorial que afecta a la calidad de vida de los pacientes ya que produce una sensación de picazón, escozor u ardor en el ojo, sensibilidad a la luz, visión borrosa y ojos rojos (1). Esta afección, caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal (2) debido a una deficiencia lagrimal cualitativa y/o cuantitativa (1,2), da lugar a hiperosmolaridad provocando inflamación, daño en la superficie ocular (2) y anomalías neurosensoriales (3).

El subtipo 8 del receptor potencial transitorio de tipo melastatina (TRPM8) es clave en la percepción del frío y el dolor que puede activarse por bajas temperaturas, voltaje, presión y también hiperosmolaridad. Además, diferentes estudios demuestran que el receptor de TRPM8 desempeña un papel esencial en los mecanismos de lagrimeo y parpadeo postulándose como una diana farmacológica para el tratamiento del ojo seco (4).

Tryptyr® es el primer agonista del receptor TRPM8 aprobado para el tratamiento del ojo seco que estimula los nervios sensoriales corneales para aumentar la secreción lagrimal (5,6) aunque el mecanismo exacto por el cual activa la señal del nervio trigémino para aumentar esta secreción es todavía desconocido (6,7).

El ensayo clínico en fase II COMET-1 (NCT04498182) evaluó la eficacia y seguridad de acoltremón a 0,0014% y 0,003% aplicando una gota dos veces al día durante 84 días. El estudio, que incluyó 122 pacientes, reveló que a una concentración de 0,003% el fármaco era capaz de aliviar signos y síntomas del ojo seco en comparación con el grupo placebo (3,8).

En los ensayos clínicos en fase III COMET-2 y COMET-3 (NCT05285644 y NCT05360966, respectivamente), realizados en más de 930 pacientes (5), se comparó un grupo de pacientes tratados con 0,003% de acoltremón con un grupo tratado con vehículo durante 90 días. Ambos estudios demostraron mediante la prueba de Schirmer que aquellos pacientes tratados con el fármaco aumentaban su secreción lagrimal de manera igual o superior a 10 mm tras 14 días de tratamiento (42,6% y 53,2% respectivamente) comparado con el grupo control (8,2% y 14,4%). Datos adicionales demostraron que acoltremón comenzó a incrementar la producción de lagrime el día 1 y lo hizo de manera sostenida durante los 90 días del estudio (3). Por último, el ensayo clínico en fase III COMET-4 (NCT05493111), que estudió la producción de lagrime tras un año de tratamiento, demostró un incremento de al menos 10 mm en el test de Schirmer en

el 60% de los pacientes frente a un 0% del grupo placebo (9).

Los resultados obtenidos son altamente relevantes, ya que hasta la fecha los tratamientos disponibles se centraban en reducir la inflamación y la incomodidad ocular. Sin embargo, ningún tratamiento previo había demostrado la capacidad de aumentar la secreción lagrimal. En este contexto, acoltremon se convierte en el primer neuromodulador para el tratamiento del ojo seco (5).

Actualmente, Tryptyr® solución oftalmológica se encuentra disponible como viales de dosis única que permiten la aplicación en ambos ojos de una gota dos veces al día (5,7).

El efecto secundario más frecuente, reportado por 766 pacientes (50%), fue la instilación de dolor en el lugar de aplicación. Además, el fármaco no debe administrarse mientras se utilice lentes de contacto y se recomienda no colocarlas de nuevo hasta pasados 15 minutos de la aplicación (7,9, 10).

Finalmente, cabe destacar que este innovador fármaco tiene su origen en España ya que la molécula acoltremon fue desarrollada en el Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, lo que impulsó la creación, en el año 2013, de la spin-off Avizorex Pharma situada en el Parque científico de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Esta empresa española fue la que realizó los estudios preclínicos y clínicos iniciales del fármaco. En 2019, la spin-off fue adquirida por la farmacéutica Aerie Pharmaceuticals con sede en Estados Unidos que, posteriormente, pasó a formar parte de Alcon, empresa líder en salud ocular (9,11,12).

## Bibliografía

1. National Eye Institute. (2024, December 6). Causes of dry eye. U.S. National Eye Institute. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/dry-eye/causes-dry-eye>
2. Sheppard, J., Shen Lee, B., & Periman, L. M. (2023). Dry eye disease: Identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Annals of Medicine*, 55(1), 241–252. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2157477>
3. Zhou, Y., Zhang, W., & Sun, F. (2025). Acoltremon: The first TRPM8 agonist approved for the treatment of dry eye disease. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 19(3), 210–211. <https://doi.org/10.5582/ddt.2025.01048>
4. Izquierdo, C., Martín-Martínez, M., Gómez-Monterrey, I., & González-Muñiz, R. (2021). TRPM8 channels: Advances in structural studies and pharmacological modulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8502. <https://doi.org/10.3390/ijms22168502>
5. Stevenson, S. (2025, June 7). FDA nod for acoltremon: What its approval means for clinicians and patients. *Ophthalmology Times*. <https://www.opthalmology-times.com/view/fda-nod-for-acoltremon-what-its-approval-means-for-clinicians-and-patients>
6. U.S. Food and Drug Administration. (2025). Acoltremon [Product label summary]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/217370s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217370s000lbl.pdf)
7. Alcon. (2025, May 28). Alcon announces FDA approval of TRYPTYR (acoltremon ophthalmic solution) 0.003% for the treatment of the signs and symptoms of dry eye disease [Press release]. Business Wire. Retrieved from Alcon website
8. U.S. National Library of Medicine. (2024). A Phase 2b study evaluating the safety and efficacy of AR-15512 ophthalmic solution for the treatment of dry eye disease (COMET 1) (NCT04498182). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04498182>
9. Lee, A. (2025). Acoltremon: First approval. *Drugs*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02218-5>
10. Drugs.com. (2025, June 3). Tryptyr: Uses, dosage, side effects & warnings. *Drugs.com*. Retrieved from <https://www.drugs.com>
11. TodoAlicante. (2025, June 13). Aprobado en EE. UU. un medicamento para el ojo seco cuyo origen está en la UMH. *TodoAlicante*. Retrieved from <https://todoalicante.com>
12. Información. (2025, June 13). ¡Lágrimas de alegría!: EE. UU. aprueba un medicamento de la UMH de Elche contra el ojo seco. *Información*. Retrieved from <https://informacion.es>