

## **Un innovador antagonista de sigma-1 de primera línea ofrece un perfil de eficacia esperanzador en el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia, el dolor neuropático y el dolor postoperatorio**

- La primera presentación en el 16º Congreso Mundial del Dolor de los estudios clínicos de fase II realizados con el MR309, pone de manifiesto los importantes efectos beneficiosos de un nuevo analgésico en el tratamiento de los pacientes con neuropatía periférica de distintas etiologías.
- El potente y muy selectivo antagonista de sigma-1 ofrece una nueva forma de enfocar el tratamiento de la neuropatía inducida por la quimioterapia y el dolor neuropático.
- Dado que el dolor neuropático es uno de los cuadros clínicos de dolor más difíciles de tratar, el desarrollo clínico de un innovador antagonista de sigma-1 de primera línea refleja el compromiso de Mundipharma para ofrecer tratamientos nuevos e innovadores a los pacientes con dolor.

**Cambridge, Reino Unido, 5 de octubre de 2016** – Los nuevos datos del estudio de fase II presentados por primera vez en el 16º Congreso Mundial del Dolor han demostrado que el innovador antagonista de sigma-1 de primera línea MR309 presenta un prometedor perfil de eficacia en el tratamiento de distintos tipos de neuropatía periférica. En un estudio realizado con pacientes con cáncer colorrectal tratados con las pautas terapéuticas habituales basadas en el oxaliplatino, la proporción de pacientes que desarrollaron síntomas neuropáticos suficientemente graves para limitar sus actividades diarias de cuidado personal fue solo del 3,0% en el grupo MR309, en comparación con el 18,0% en el grupo placebo ( $p=0,046$ ).<sup>1</sup>

La neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (NIQ) es la complicación más prevalente del oxaliplatino y un habitual efecto secundario limitante de la dosis que altera la capacidad funcional y reduce la calidad de vida.<sup>2,3,4,5</sup> A pesar de que se han probado tratamientos neuroprotectores contra la NIQ, hasta la fecha ninguno ha demostrado claramente su eficacia.<sup>6,7</sup> Este es el primer informe sobre la eficacia de un fármaco que actúa específicamente sobre los supuestos mecanismos fisiopatológicos implicados en la neurotoxicidad y el dolor neuropático, y representa un auténtico avance y una innovación en el campo del desarrollo de los analgésicos.<sup>1</sup>

Según el Dr. Harry Smith, director médico de Mundipharma International, “la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia es muy difícil de abordar debido a la actual falta de tratamientos eficaces. Los resultados de este estudio de fase II indican que el MR309 podría utilizarse como tratamiento complementario de las pautas terapéuticas de quimioterapia basada en el oxaliplatino.

Al reducir el riesgo de estos pacientes de desarrollar síntomas neuropáticos graves, el MR309 podría producir una disminución significativa del número de pacientes que tienen que suspender el tratamiento con oxaliplatino”.

En un segundo estudio, realizado con pacientes con dolor neuropático postquirúrgico crónico, se administraron dosis repetidas de MR309 que consiguieron un alivio del dolor clínicamente significativo.<sup>8</sup> El MR309 se relacionó con reducciones estadísticamente significativas de la intensidad media del dolor en 24 horas y del “peor dolor” durante los días 15 a 28, en comparación con el placebo.<sup>8</sup> El porcentaje de pacientes que necesitaron medicación de rescate fue superior en el grupo placebo que en el grupo MR309 en todas las visitas durante el tratamiento del estudio, así como también en la visita del día 35 una vez terminado el tratamiento.<sup>8</sup> En general, los resultados de todos los demás criterios de valoración de eficacia basados en escalas análogas visuales y cuestionarios mostraron mayores reducciones del dolor con el MR309 comparado con placebo.<sup>8</sup>

Los análisis programados por localización de la cirugía mostraron una mejor respuesta al MR309 en los pacientes con dolor quirúrgico no raquídeo, probablemente debido a que el dolor de las operaciones de columna suele ser mixto (y no solo neuropático).<sup>8</sup>

El dolor neuropático es una manifestación clínica caracterizada por la presencia de dolor espontáneo continuo y fulgurante y por una amplificada respuesta al dolor provocada por cualquier estímulo, ya sea nocivo o inocuo.<sup>9</sup> A menudo se acompaña de complicaciones cognitivas, del sueño y del estado de ánimo y puede interferir notablemente en la calidad de vida de los pacientes.<sup>10</sup> Los actuales tratamientos para el dolor neuropático son insatisfactorios, razón por la cual se están investigando nuevos fármacos que actúan sobre novedosas dianas moleculares.<sup>9</sup>

“Mundipharma está comprometida en el desarrollo de nuevos tratamientos para ayudar a los pacientes a sobrellevar mejor su dolor. Está previsto realizar nuevos estudios para avanzar en la investigación del MR309 en el ámbito de la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia, así como respaldar el posterior desarrollo de este innovador fármaco para el tratamiento del dolor neuropático postquirúrgico”, añadió el Dr. Smith.

### **Eficacia en el dolor postoperatorio agudo**

El MR309 también se está investigando como tratamiento del dolor postoperatorio agudo. Un eficaz control de este tipo de dolor es esencial para el cuidado de los pacientes quirúrgicos y para reducir el riesgo de complicaciones postoperatorias.<sup>11</sup>

Habitualmente, el dolor postoperatorio se combate con opioides, que suelen administrarse por vía intravenosa utilizando un sistema de analgesia controlada por el paciente (ACP) que permite el ajuste continuo de las dosis en función de sus necesidades. Sin embargo, los opioides suelen relacionarse con diversos efectos secundarios, como sedación, mareo, náuseas, vómitos, estreñimiento, tolerancia y depresión respiratoria.<sup>12</sup> En este contexto, dado que se ha demostrado que los mecanismos neuropáticos e inflamatorios también están implicados en el dolor postoperatorio, se ha generalizado la adición de otros tipos de analgésicos.<sup>13</sup>

Los primeros estudios preclínicos realizados con el MR309 demostraron que, tras la administración sistémica, este innovador antagonista de sigma-1 resultaba eficaz para potenciar la analgesia de los opioides sin provocar los fenómenos indeseables que suelen asociarse al uso de estos fármacos, como la tolerancia y una anómala sensibilidad extrema al dolor.<sup>14</sup>

Los resultados de un estudio preliminar de fase II realizado con pacientes sometidas a histerectomía programada no neoplásica, presentados por primera vez en el 16º Congreso Mundial del Dolor, mostraron que los efectos analgésicos de la medicación del estudio (MR309 o placebo) se obtuvieron con una cantidad total similar de morfina autoadministrada y de rescate en ambos grupos de tratamiento. En otras palabras, no se observaron diferencias en la cantidad total de morfina administrada a ambos grupos de tratamiento.<sup>15</sup>

La administración del MR309 a las pacientes antes de la intervención quirúrgica registró diferencias en:

- la necesidad de medicación antiemética concomitante<sup>15</sup>
- la reducción de los efectos adversos agudos asociados a los opioides<sup>15</sup>
- la reducción de la intensidad del dolor hasta 24 horas tras la cirugía<sup>15</sup>
- la intensidad del dolor en las pacientes que no se autoadministraron morfina (como ACP) en los 30 minutos siguientes a la intervención<sup>15</sup>

“A partir de estos datos del estudio preliminar de fase II, se deberán llevar a cabo otros estudios con la adecuada capacidad para investigar los efectos de los antagonistas de sigma-1 para el tratamiento del dolor postoperatorio agudo”, concluyó el Dr. Smith.

**-Fin-**

**Notas para los editores:**

***Sobre el MR309***

El MR309 (E-52862) fue descubierto por los Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.U. (ESTEVE), un grupo químico-farmacéutico líder en España con experiencia en investigación inicial y en el descubrimiento de fármacos para el dolor. En mayo de 2016, Mundipharma adquirió la licencia relativa a todos los derechos mundiales del MR309 y asume la responsabilidad de todo el desarrollo, licencia y comercialización del fármaco en todo el mundo.

### **Sobre Mundipharma**

Mundipharma y su red de empresas asociadas independientes son compañías de propiedad privada y alianzas estratégicas (*joint-venture*) que cubren el mercado farmacéutico mundial. Todas ellas apuestan por aportar a los pacientes los beneficios de las nuevas opciones terapéuticas importantes en los principales ámbitos de tratamiento del dolor, aparato respiratorio, adicciones, oncología y enfermedades inflamatorias. Mundipharma, a través de la innovación, el diseño y la adquisición, ofrece importantes tratamientos para atender a las necesidades más acuciantes de los pacientes, los profesionales sanitarios y los sistemas sanitarios de todo el mundo. Para más información, visitar: [www.mundipharma.com](http://www.mundipharma.com)

### **Sobre ESTEVE**

ESTEVE es un grupo químico-farmacéutico líder con sede en Barcelona (España). Desde su fundación en 1929, ESTEVE ha mantenido un firme compromiso con la excelencia en la asistencia sanitaria y ha dedicado todos sus esfuerzos a una I+D innovadora de nuevos medicamentos para las necesidades médicas no cubiertas y se ha centrado en la investigación científica avanzada y de base empírica. ESTEVE cuenta con un fuerte espíritu de colaboración para el descubrimiento, desarrollo y comercialización de fármacos. La compañía trabaja tanto en colaboración como de forma independiente para obtener los mejores tratamientos nuevos y diferenciados para los pacientes que los necesiten. Actualmente, el grupo emplea a 2.300 profesionales y cuenta con filiales y plantas de producción en varios países de Europa, en EEUU, China y Méjico. Para ampliar la información sobre ESTEVE, consultar [www.esteve.com](http://www.esteve.com) y [www.esteve.com/research-development](http://www.esteve.com/research-development).

### **Para más información, contactar con:**

Carolin Prasmo  
[carolin.prasmo@auroracomms.com](mailto:carolin.prasmo@auroracomms.com)  
Tel.: +44 20 7148 3628

Rachel Terry  
[rachel.terry@auroracomms.com](mailto:rachel.terry@auroracomms.com)  
Tel.: +44 20 7148 4186

### **Referencias bibliográficas**

1. Vaqué A, Bruna J, Videla S, *et al.* MR309 (E-52862), a first-in-class sigma-1 receptor antagonist, in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. An exploratory Phase II clinical trial. *IASP* 2016; Yokohama, Japan: Abstract 3287. Poster Number PTH 289
2. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 51-77.
3. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 419-37.
4. Velasco R, Bruna J. Oxaliplatin Neurotoxicity. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2014; 10: 303-12.

- 
5. Mols F, Beijers T, Lemmens V, *et al.* Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2699-707.
  6. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD005228.
  7. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, *et al.* Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1941-67.
  8. Cebrecos J, Galvez R, Albesa N, *et al.* MR309 (E-52862), a first-in-class sigma-1 receptor antagonist, in chronic post-surgical neuropathic pain. An exploratory Phase II clinical trial. *IASP* 2016; Yokohama, Japan: Abstract 3317. Poster Number PTH 291
  9. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807-19.
  10. Nicholson B, Verma S. Comorbidities in Chronic Neuropathic Pain. *Pain Medicine* 2004;5(1):S9-S27.
  11. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362: 1921-8.
  12. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, *et al.* Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11 (2 Suppl): S105-20.
  13. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D, *et al.* Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 11-25.
  14. Vidal-Torres A, de la Puente B, Rocasalbas M, *et al.* Sigma-1 receptor antagonism as opioid adjuvant strategy: enhancement of opioid antinociception without increasing adverse effects. *Eur J Pharmacol* 2013; 711: 63-72.
  15. Sust M, Montes A, Morte A, *et al.* MR309 (E-52862), a first-in-class sigma-1 receptor antagonist, in acute post-operative pain following open abdominal hysterectomy. An exploratory Phase II clinical trial. *IASP* 2016; Yokohama, Japan: Abstract 2738. Poster Number PTH 283