

Cobenfy, un nuevo paradigma en el tratamiento de la esquizofrenia

Adrián Gironda-Martínez y Luis Gandía.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

El pasado 26 de septiembre la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) concedió la aprobación de Cobenfy®, una combinación de xanomelina y trospio que puede suponer un soplo de aire fresco para los pacientes que sufren esquizofrenia.

La esquizofrenia es un trastorno mental grave, de etiología compleja, en la que los pacientes que lo sufren experimentan dificultades para diferenciar lo que es real de lo que no. La fisiopatología de esta enfermedad está asociada a una desregulación de diferentes neurotransmisores, como la acetilcolina, la serotonina y la dopamina, entre otros. El tratamiento clásico de la esquizofrenia se basa desde hace años en dos clases de fármacos: los llamados “antipsicóticos típicos”, que actúan principalmente como antagonistas de los receptores D2 de la dopamina, y los “antipsicóticos atípicos” cuyos mecanismos de acción van desde el agonismo parcial de los receptores de la dopamina, pasando por el antagonismo de receptores 5-HT_{2A} para la serotonina, e incluso antagonistas de los receptores H1 de la histamina o receptores adrenérgicos α1 y α2. Pero, el principal problema que se plantea en el tratamiento de la esquizofrenia es la pobre selectividad que presentan estos fármacos, que conlleva una miríada de efectos adversos que, a su vez, dificultan la adherencia terapéutica por parte del paciente ⁽¹⁾.

Desde hace ya algunos años, la activación por un agonista de los receptores muscarínicos M4 para la acetilcolina, que se expresan preferentemente en el sistema nervioso central, se ha postulado como una posible alternativa terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad. Las primeras evidencias clínicas que apoyaban esta hipótesis surgieron de la mano de la empresa Eli Lilly and Company

con el fármaco xanomelina, que fue descrito primero como un agonista selectivo M1 y más tarde como un agonista preferente de los receptores M1 y M4, sin actividad sobre los receptores de dopamina. Aunque la xanomelina demostró eficacia en ensayos clínicos frente los síntomas psicóticos asociados a la enfermedad de Alzheimer y en el tratamiento de la esquizofrenia, la empresa decidió discontinuar el desarrollo debido a una serie de efectos adversos de tipo colinérgico ⁽²⁻⁴⁾.

En el año 2012, la empresa Karuna Therapeutics adquirió los derechos de xanomelina y decidió retomar su desarrollo con una estrategia muy acertada; evitar los efectos secundarios de naturaleza colinérgica combinándolo con el principio activo trospio, un antagonista muscarínico no selectivo y sin actividad central, típicamente utilizado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva ⁽⁵⁾, que reduce los efectos adversos periféricos de la xanomelina. Karuna Therapeutics presentó los primeros datos de seguridad de esta combinación, denominada KarXT, en un ensayo fase I en el año 2019 ⁽⁶⁾, y los primeros datos de eficacia, en un ensayo clínico de fase II en el año 2021 ⁽⁷⁾. Desde entonces, la empresa ha continuado su desarrollo hasta la completa adquisición de esta por parte de la neoyorquina Bristol Meyers Squibb en marzo de este mismo año ⁽⁸⁾.

KarXT ha demostrado una marcada reducción de efectos adversos periféricos, alrededor del 50% comparado con

los de la xanomelina en monoterapia, en los ensayos de fase I. Su eficacia clínica ha sido demostrada en distintos ensayos de fase II y III (programa EMERGENT) en los que muestra una reducción significativa, comparado con placebo, en los síntomas de esquizofrenia, medidos por la escala para el síndrome positivo y negativo (PANSS, por sus siglas en inglés) ^(9,10). Basándose en estos datos, Karuna Therapeutics solicitó la aprobación de KarXT a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en septiembre del año 2023. Finalmente, y tras su evaluación, el pasado 26 de septiembre la FDA concedió a Bristol Meyers Squibb la aprobación de Cobenfy[®], nombre comercial otorgado a esta combinación, como agonista muscarínico de primera clase para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos ⁽¹¹⁾.

Esta aprobación supone una revolución en el tratamiento de la esquizofrenia, que, desde hace más de tres décadas, no veía renovado su arsenal terapéutico con nuevas aproximaciones farmacológicas. Gracias a ello, ahora estos pacientes y sus médicos disponen de una nueva alternativa para tan devastadora enfermedad para la que, en muchas ocasiones, los pacientes tardan años en encontrar el fármaco que mejor controle sus síntomas.

Las últimas estimaciones de mercado cifran las previsiones de ventas de este nuevo fármaco en aproximadamente dos mil seiscientos millones de dólares para el año 2029. Sin embargo, ya son varias las empresas que cuentan con moléculas en desarrollo con mecanismos de acción similares a Cobenfy[®] y que podrían suponer una gran competencia. De entre ellos, el más avanzado es la emraclidina, desarrollada por la empresa Cerevel Therapeutics, recientemente adquirida por la estadounidense AbbVie. En este caso, la emraclidina actúa como un modulador alostérico positivo del receptor M4, y ha demostrado mejores resultados en la escala PANSS ⁽¹²⁾. Otro ejemplo en desarrollo es el fármaco NBI-1117568, de la empresa Neurocrine Biosciences, un agonista selectivo M4; aunque en este caso los primeros resultados indican que su eficacia sería menor que la de Cobenfy[®] y la de emraclidina ⁽¹³⁾.

Con la aprobación de Cobenfy[®] vuelve a ponerse de manifiesto una característica farmacológica en la que insistimos a los alumnos del tercer curso del Grado en Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid: “no todas las interacciones entre fármacos son malas”. En este caso, una interacción farmacodinámica forzada, una elegante estrategia que favorece la acción central de la xanomelina y a la vez reduce sus efectos adversos a nivel periférico. Un nuevo ejemplo de que a la ciencia médica aún le queda mucho que aportar a la sociedad.

REFERENCIAS

1. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 1 de febrero de 2020;77(2):201-10.
2. Sauerberg P, Olesen PH, Nielsen S, Treppendahl S, Sheardown MJ, Honore T, *et al*. Novel functional M1 selective muscarinic agonists. Synthesis and structure-activity relationships of 3-(1,2,5-thiadiazolyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridines. *J Med Chem*. 1 de junio de 1992;35(12):2274-83.
3. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, *et al*. Effects of Xanomeline, a Selective Muscarinic Receptor Agonist, on Cognitive Function and Behavioral Symptoms in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 1 de abril de 1997;54(4):465-73.
4. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, Lienemann J, Dubé S, Mallinckrodt C, *et al*. Selective Muscarinic Receptor Agonist Xanomeline as a Novel Treatment Approach for Schizophrenia. *AJP*. agosto de 2008;165(8):1033-9.
5. Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Trosipium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. *Clinical Therapeutics*. 1 de mayo de 2005;27(5):511-30.
6. Brannan S, Miller A, Felder C, Paul S, Breier A. T106. KARXT: A M1/M4 PREFERRING MUSCARINIC AGONIST FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA. *Schizophrenia Bulletin*. 9 de abril de 2019;45(Suppl 2):S244.
7. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 24 de febrero de 2021;384(8):717-26.
8. Bristol Myers Squibb Completes Acquisition of Karuna Therapeutics, Strengthening Neuroscience Portfolio [Internet]. [citado 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://news.bms.com/news/details/2024/Bristol-Myers-Squibb-Completes-Acquisition-of-Karuna-Therapeutics-Strengthening-Neuroscience-Portfolio/default.aspx>
9. Kaul I, Sawchak S, Correll CU, Kakar R, Breier A, Zhu H, *et al*. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trosipium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *The Lancet*. 13 de enero de 2024;403(10422):160-70.
10. Kaul I, Sawchak S, Walling DP, Tamminga CA, Breier A, Zhu H, *et al*. Efficacy and Safety of Xanomeline-Trosipium Chloride in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 de agosto de 2024;81(8):749-56.
11. U.S. Food and Drug Administration Approves Bristol Myers Squibb's COBENFY™ (xanomeline and trosipium chloride), a First-In-Class Muscarinic Agonist for the Treatment of Schizophrenia in Adults [Internet]. [citado 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2024/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-Bristol-Myers-Squibbs-COBENFY-xanomeline-and-trosipium-chloride-a-First-In-Class-Muscarinic-Agonist-for-the-Treatment-of-Schizophrenia-in-Adults/default.aspx>
12. Krystal JH, Kane JM, Correll CU, Walling DP, Leoni M, Duvvuri S, *et al*. Emraclidine, a novel positive allosteric modulator of cholinergic M4 receptors, for the treatment of schizophrenia: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b trial. *The Lancet*. 17 de diciembre de 2022;400(10369):2210-20.
13. Neurocrine Biosciences Reports Positive Phase 2 Data for NBI-1117568 in Adults with Schizophrenia | Neurocrine Biosciences [Internet]. [citado 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://neurocrine.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/neurocrine-biosciences-reports-positive-phase-2-data-nbi-1117568>