

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de afamelanotida (Scenesse®) para la prevención de la fototoxicidad en pacientes adultos con protoporfiria eritropoyética.

IPT, 58/2019. V1

Fecha de publicación: 30 de octubre de 2019†

Las porfirias son un grupo de enfermedades hereditarias causadas por la alteración en alguna enzima de la ruta metabólica de síntesis del grupo hemo. El resultado es la acumulación de precursores del grupo hemo, llamados porfirinas, en hígado, médula ósea y piel. La protoporfiria eritropoyética (PPE) pertenece al grupo de porfirias cutáneas. Se ha descrito en Europa una prevalencia media de 1/100.000 que varía entre 1/52.000 en Eslovenia y 1/434.000 en España, considerándose por tanto una enfermedad rara. Afecta por igual a ambos sexos (1,2).

En la mayoría de pacientes, la PPE es consecuencia de una deficiencia parcial del último enzima de la ruta de biosíntesis del grupo hemo (codificado por el gen (*FECH*; 18q21.2-q21.3) acumulándose el sustrato de dicha enzima, protoporfirina IX (PPIX). La PPE es una enfermedad autosómica dominante, cuya expresión clínica está modulada por la presencia del alelo trans hipomórfico IVS3-48C en el gen *FECH*; aunque la herencia recesiva con dos alelos *FECH* mutados también ha sido descrita. En alrededor de un 2% de los pacientes, se ha demostrado que la enfermedad está causada por mutaciones de ganancia de función en el gen aminolevulinico ácido sintetasa 2 (*ALAS2*; Xp11.21); en este caso la enfermedad se denomina protoporfiria dominante ligada al X.

Suele manifestarse en la infancia temprana tras las primeras exposiciones al sol. La rareza de la enfermedad y una clínica similar a otras patologías cutáneas, conlleva que frecuentemente el diagnóstico de PPE se retrase varios años (3,4). La PPE se caracteriza por manifestaciones cutáneas de fototoxicidad dolorosa aguda, con eritema y edema, a veces con petequia, junto con sensaciones de prurito y de ardor sin formación de ampollas, al exponerse a la luz solar o artificial (400-700 nm). Estos episodios presentan una gravedad variable en función de la duración de la exposición y pueden resultar en lesiones crónicas permanentes en la zona de piel expuesta. Como la protoporfirina es una molécula lipofílica excretada por el hígado, los pacientes con PPE están en riesgo de colestiasis con episodios obstructivos, y de enfermedad hepática crónica que puede evolucionar a una insuficiencia hepática aguda que puede ocurrir en menos del 5% de los pacientes.

El diagnóstico se establece detectando el aumento del nivel de protoporfirina en los glóbulos rojos, junto con la detección de protoporfirina en heces y plasma. Es aconsejable investigar la afectación hepática, el nivel de actividad de la ferroquelatasa, realizar análisis genéticos (mutaciones en *FECH*, presencia del alelo trans hipomórfico IVS3-48C, y de mutaciones en el gen *ALAS2*) y estudios familiares.

El manejo incluye evitar la exposición a la luz y protegerse contra la luz visible utilizando vestimenta adecuada (gorro, gafas, guantes, pasamontañas o sombrillas). Dado que la fototoxicidad se presenta en el rango de luz visible se hace necesario utilizar con filtros físicos compuestos por dióxido de titanio u óxido de zinc (5,6).

Para el tratamiento sintomático de las reacciones fototóxicas suelen emplearse analgésicos, anti-histamínicos, corticoides tópicos y aplicación de compresas frías. La escasa exposición solar de estos pacientes hace que asocien un déficit de vitamina D que debe ser tratado. Actualmente, otros tratamientos farmacológicos podrían ser los beta-carotenos administrados por vía oral, la vitamina C o la cisteína, si bien ambos tienen una eficacia limitada y no disponen en España de la indicación autorizada (7, 8, 9, 10).

La PPE es un trastorno de por vida, cuyo pronóstico depende de la evolución de la enfermedad hepática. Sin embargo, la fototoxicidad puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes con PPE.

AFAMELANOTIDA (SCENESSE®)

Scenesse® (afamelanotida) está autorizado para prevenir la fototoxicidad en pacientes adultos con protoporfiria eritropoyética.

La forma farmacéutica autorizada es un implante que se coloca por vía subcutánea cada 2 meses con un número máximo de 4 al año (11).

Scenesse® fue designado huérfano el 8 de mayo de 2008 y recibió una autorización bajo circunstancias excepcionales basándose principalmente en la baja prevalencia de la enfermedad que impide obtener información exhaustiva de los beneficios del medicamento. Debido a esto el titular de autorización deberá presentar datos a largo plazo sobre los beneficios y la seguridad procedentes de un registro de pacientes que lo utilizan en la Unión Europea. También se deberá presentar anualmente la información disponible del uso del medicamento en términos principalmente de seguridad. Se incluye a su vez dentro del plan de gestión de riesgos material educativo y formación sobre el uso de este medicamento. El titular de la autorización ha establecido un Registro Europeo de PPE [European EPP Disease Registry (EEDR)], como parte del estudio no intervencional de seguridad y efectividad posterior a la autorización (PASS-001 / PASS-002) aprobado por el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) (7).

Farmacología (11)

Scenesse® contiene afamelanotida que es un tridecapéptido sintético análogo estructural de la hormona alfa-melanotropina (α -MSH). Afamelanotida es un agonista del receptor de la melanocortina, que se une fundamentalmente al receptor de la melanocortina 1 (MC1R).

Afamelanotida imita la actividad farmacológica de los compuestos endógenos al activar la síntesis de eumelanina mediada por el receptor MC1R.

La eumelanina contribuye a la fotoprotección mediante distintos mecanismos, como:

- absorción intensa de un amplio espectro de UV y luz visible, donde la eumelanina actúa como filtro;
- actividad antioxidante al eliminar los radicales libres, e
- inactivación del anión superóxido y aumento de la disponibilidad de la superóxido dismutasa para reducir el estrés oxidativo.

No se han realizado estudios de determinación de dosis.

La farmacocinética de afamelanotida aún no se ha caracterizado por completo, es decir, su distribución, metabolismo o excreción no están claros. No se dispone de información sobre la farmacocinética

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 14 de noviembre de 2017

de ninguno de sus metabolitos (activos o inactivos). Tras la administración subcutánea del implante, la mayor parte del principio activo se libera en las primeras 48 horas y el día 5 ya se ha liberado el 90 %. Los niveles plasmáticos de afamelanotida se mantienen un cierto número de días. En la mayor parte de los estudios clínicos, los niveles plasmáticos de afamelanotida se encuentran por debajo del límite de cuantificación el día 10.

No se dispone de datos sobre las posibles interacciones o efectos en poblaciones especiales como, por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Eficacia (7)

El programa de desarrollo clínico de Scenesse® se ha compuesto por 5 ensayos clínicos prospectivos en los que se evaluaron la eficacia y seguridad de Scenesse® para la prevención de la fototoxicidad en pacientes con PPE: CUV010, CUV017, CUV030, CUV029 y CUV039, si bien sólo este último se consideró como pivotal para la autorización.

Se llevó a cabo 1 único estudio pivotal (CUV039) de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de afamelanotida. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo llevado a cabo en Estados Unidos.

Se incluyeron mujeres y hombres ≥ 18 años, que presentasen síntomas característicos de las reacciones de fototoxicidad en PPE y con diagnóstico bioquímicamente confirmado de PPE. El estudio tuvo una fase de screening durante 14 días previos al comienzo del mismo, seguido de una fase de tratamiento de 6 meses y un periodo de seguimiento de 6 meses posteriores.

El objetivo primario fue determinar si el tratamiento con afamelanotida permite a los pacientes con PPE la exposición solar sin aparición de dolor y de reacciones de fototoxicidad. Sólo se estudió la exposición a luz solar, no a luz artificial. Como objetivos secundarios se estudió la capacidad de afamelanotida de mejorar la calidad de vida, reducir la sensibilidad a fotoprovocación con una fuente de luz estandarizada (mínima dosis con síntomas), evaluar la seguridad y tolerancia, investigar la reversibilidad de la pigmentación inducida por ésta.

La variable primaria de eficacia fue la duración de la exposición a la luz solar directa entre las 10h y las 18h durante todo el estudio (180 días) en los días en que no se experimentó dolor (escala de Likert=0). Esto se midió mediante un diario que rellenaba el paciente marcando el tiempo que pasaba al sol o a la sombra en periodos de 15 minutos. Asimismo se analizó también el tiempo medio de exposición diaria a la luz solar entre las 10h y las 18h. La población por intención de tratar (ITT) para la medición de la variable primaria incluyó a 89 pacientes (46 en el brazo de afamelanotida y 43 en el de placebo) con una media de edad de aproximadamente 40 años. El 60% fueron hombres vs. el 47% en los brazos de afamelanotida y placebo respectivamente. No hubo diferencias entre grupos en cuanto al fototipo de piel de acuerdo a la escala de Fitzpatrick ni en cuanto a factores de riesgo de cáncer de piel.

Los resultados de la variable primaria se muestran en la tabla 1 a continuación.

Hubo un subconjunto de 15 pacientes que pudieron experimentar más de 60 minutos de luz solar directa cada día. De estos, 12 pertenecían al grupo tratado con afamelanotida. Además, 6 de estos 12 pacientes registraron exposiciones diarias a la luz solar de más de 90 minutos, habiendo sido todos ellos tratados con afamelanotida.

Con respecto a las variables secundarias, en aquellas relativas a la exposición solar no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En aquellas que se relacionaron con la medición de la calidad de vida, ésta se midió con dos cuestionarios diferentes. El primero de ellos fue el Índice de Calidad

de Vida en Dermatología (DLQI) en el que no se observaron mejoras con respecto a la valoración basal, sin diferencias con respecto a placebo. El segundo fue un cuestionario diseñado específicamente para EPP, en este caso sí se observaron mejoras en la calidad de vida con respecto a la situación basal y en comparación con placebo.

El test de fotoprovocación, llevada a cabo en 21 pacientes, mostró un aumento significativo de la tolerancia a la irradiación solar tanto en el dorso de la mano como en la espalda. en determinados días pero no en todos los días de medición. Se observó también un número bajo de reacciones de fototoxicidad en ambos grupos de tratamiento, con una mediana de 1 episodio a lo largo del estudio.

Tabla 1. Estudio CUV039

Variable primaria de eficacia	Afamelanotida (n=46)	Placebo (n=43)
Número total de horas expuestos a luz solar (entre las 10-18h) sin dolor (Likert=0) en los 180 días del estudio		
Mediana	69,4	40,8
Rango	0-650,5	0-224,0
Diferencia estimada (IC95%)	24,0 (0,3-50,3)	
p valor	0,044	
Media diaria de minutos expuestos a luz solar (entre las 10-18h) sin dolor (Likert=0)		
Mediana	25,9	18,1
Rango	0-260,2	0-83,5
Diferencia estimada (IC95%)	8,8 (-0,8-18,5)	
p valor	0,075	

Seguridad (7,11)

El perfil de seguridad se basa en los datos agrupados de estudios clínicos en los que participaron 425 sujetos (voluntarios sanos y pacientes).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron náuseas, experimentadas aproximadamente por el 19% de los pacientes que recibieron este medicamento, cefalea (20%) y reacciones en el lugar del implante (principalmente cambio de color, dolor, hematoma y eritema en el 21% de los pacientes). En la mayor parte de los casos, estas reacciones fueron de intensidad leve.

Los pacientes que recibieron afamelanotida presentaron infecciones tanto víricas como bacterianas con mayor frecuencia que los del grupo placebo (207 vs. 145 pacientes respectivamente) considerándose en la mayoría de los casos (196 vs. 143) no relacionados con el tratamiento

Se observó también con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron afamelanotida cambios en la pigmentación de la piel incluyendo léntigos y efélides. Existe incertidumbre en el papel de afamelanotida en la diferenciación y proliferación de células del linaje melanocítico, si bien no se ha comunicado ningún neoplasma cutáneo relacionado con el tratamiento durante el desarrollo clínico. Aún así se recomienda un examen periódico (cada 6 meses) de la

piel de todo el cuerpo para controlar todas las lesiones pigmentadas y otras anomalías cutáneas.

No hubo efectos adversos inmunológicos tras la exposición a afamelanotida que se atribuyan a la misma.

Se desconoce la seguridad a largo plazo debido a la duración limitada de los estudios, si bien existen algunos datos provenientes de un estudio observacional llevado a cabo en Suiza e Italia. En este estudio se incluyeron 115 pacientes con PPE en tratamiento con afamelanotida durante un período de hasta 8 años (1.023 implantes). Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, siendo el más frecuente náuseas; trastornos del sistema nervioso, siendo la cefalea el más frecuente y por último trastornos generales con la fatiga como efecto adverso más frecuente. 2 pacientes presentaron un nevus melanocítico, no presentando malignidad uno de ellos, el otro no se especifica por los autores (12).

Efectos adversos graves

En total se comunicaron 31 efectos adversos graves en el grupo de afamelanotida, los cuales fueron considerados no relacionados con la medicación. Hubo 4 muertes en el grupo de afamelanotida no relacionadas con el medicamento en estudio.

Seguridad en poblaciones especiales

No se llevaron a cabo estudios en poblaciones especiales.

DISCUSIÓN

Scenesse® está indicado para prevenir la fototoxicidad en pacientes adultos con protoporfiria eritropoyética (11).

Los resultados del único estudio pivotal considerado para la autorización mostraron la superioridad frente a placebo en la variable principal considerada como el número total de horas expuestos a luz solar (entre las 10-18h) sin dolor, obteniéndose una diferencia de 24 horas con relación a los 180 días de duración del estudio. En las variables secundarias relacionadas con la exposición solar no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, lo que hace cuestionar la robustez de los resultados de la variable principal. En la fotoprovocación, llevada a cabo en un número limitado de pacientes, se observó un aumento estadísticamente significativo en la tolerancia a la irradiación de la luz visible tanto en dorso de la mano como en espalda en determinados puntos de la medición, pero no en todos, por lo que la relevancia clínica de este hallazgo es dudosa.

A lo largo del procedimiento se identificaron varias deficiencias. Lo primero que cabe señalar es la retirada de dos estudios presentados inicialmente para la autorización por no cumplir Buenas Prácticas Clínicas y por lo tanto no sirvieron para establecer la eficacia. Como consecuencia de esto se aportó un nuevo estudio (CUV039) realizado en Estados Unidos que fue el considerado como pivotal para la autorización. La definición de la variable principal fue inicialmente definida como el número total de horas expuestos a luz solar (entre las 10-18h) sin dolor en los 180 días del estudio, sin embargo se le requirió al laboratorio que se incluyera también la media diaria de minutos expuestos a luz solar (entre las 10-18h) sin dolor con el fin de poder concretar mejor el posible beneficio en el día a día del paciente.

Se cuestionó el mantenimiento del ciego debido a que afamelanotida produce pigmentación de la piel como un efecto farmacodinámico, lo que podría generar cierto sesgo en los resultados, sobreestimando los resultados. Sin embargo, también se reconoció que el dicho ciego habría sido muy difícil de mantener sin medidas que hubieran imposibilitado el estudio.

También se cuestionó el mantenimiento del ciego porque afamelanotida produce pigmentación de la piel lo que puede sobreestimar los efectos del tratamiento al ser detectado por el paciente. Si se analizan en detalle los resultados de la variable principal se observa que al tener en cuenta la exposición total con respecto a la duración total del estudio (180 días) la diferencia encontrada es de 24 horas pero ésta disminuye considerablemente si se analiza como exposición media por día, con una diferencia sólo de 8,8 minutos diarios de exposición solar sin dolor, perdiendo en este último caso la significación estadística. Si bien se adujo que este tiempo podría aumentar si se considera la exposición solar no directa en zonas de sombra o en días nublados esto no ha sido evaluado en el ensayo clínico.

Como se ha comentado previamente las variables secundarias no apoyan el resultado de la variable principal a favor de afamelanotida. Por otro lado los resultados de la evaluación de la calidad de vida no resultan favorables en la escala DLQI, aunque sí lo son en la escala específica EPP-QoL. Sin embargo, hay que señalar que esta última escala no estaba validada cuando se aplicó a los pacientes. Teniendo en cuenta que la mejora en la calidad de vida para estos pacientes es fundamental, los resultados a favor de afamelanotida mostrados con una escala no validada serían cuestionables.

En cuanto a seguridad los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y síntomas en el lugar de inserción del implante, siendo estos leves. Sin embargo, la razón para el aumento de las infecciones en el grupo que recibió afamelanotida no se ha dilucidado y no se conoce los efectos a largo plazo en la diferenciación y proliferación de células melanocíticas. Asimismo el conocimiento del perfil de seguridad a largo plazo es limitado. En el estudio observacional de Biolcati et al. se aportaron datos de seguridad a largo plazo en 115 pacientes de Suiza e Italia. En este estudio se comunicaron las náuseas, cefalea y fatiga como los efectos adversos más frecuentes (12).

El manejo de los pacientes con PPE se basa principalmente en el manejo de la exposición a la luz para evitar reacciones de fototoxicidad. Actualmente la medida más importante es evitar la exposición a la luz solar y artificial. En el caso de que se produzcan reacciones de fototoxicidad el manejo es sintomático. Otros tratamientos farmacológicos podrían ser los beta-carotenos administrados por vía oral, la vitamina C o la cisteína, si bien tienen una eficacia limitada y no disponen en España de la indicación autorizada (7, 8, 9, 10). Por lo tanto, existe una necesidad no cubierta para el tratamiento de estos pacientes.

Sin embargo, los datos farmacológicos y clínicos con afamelanotida son muy limitados, el efecto en el incremento de tiempo en que los pacientes pueden estar expuestos a la luz solar directa sin presentar dolor es muy modesto y de relevancia clínica dudosa. No se ha evaluado y, por tanto, desconocemos si este efecto podría traducirse en una mejora en las actividades de la vida diaria de los pacientes. Tampoco se ha demostrado de forma concluyente un beneficio en la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, su valor terapéutico añadido en el tratamiento de los pacientes con protoporfiria eritropoyética es incierto.

CONCLUSIÓN

Afamelanotida es el primer tratamiento autorizado en Europa para la prevención de la fototoxicidad en pacientes adultos con protoporfiria eritropoyética.

Los resultados de eficacia del medicamento son muy limitados y están sustentados en un único ensayo en el que se demostró la superioridad frente a placebo. Afamelanotida ha demostrado un efecto modesto en el incremento de tiempo en que los pacientes pueden estar expuestos a la luz solar directa sin presentar dolor (la

diferencia estimada vs placebo en el número total de horas de exposición a luz solar fue de 24 horas (IC 95% 0,3-50,3) durante un periodo de 6 meses; si bien cabe resaltar que dicha diferencia perdió la significación estadística cuando se valoró como media de minutos expuestos a luz solar (entre las 10-18h) sin dolor en un día con una diferencia de 8,8 minutos/día. Los resultados de calidad de vida no fueron favorables en la escala DLQI, aunque sí lo fueron en la escala específica EPP-QoL, si bien esta última no está validada.

En términos de seguridad, afamelanotida ha mostrado un perfil aceptable de toxicidad y tolerancia. Sin embargo, se desconocen los posibles efectos de la estimulación crónica de la síntesis de eumelanina a largo plazo.

Afamelanotida ha sido ha sido designado como un medicamento huérfano y autorizada en circunstancias excepcionales sobre la base de un dossier de registro incompleto. Los datos deberán complementarse con evidencia generada durante la fase de post-comercialización. Hasta el momento actual los datos aportados desde la autorización no han podido arrojar más datos acerca de la eficacia o seguridad de este medicamento y difícilmente se esperan datos completos de eficacia y seguridad debido a la rareza de la condición.

Con todo esto podemos decir que afamelanotida es un medicamento con datos farmacológicos y clínicos muy limitados, que ha demostrado un efecto muy modesto y de relevancia clínica dudosa en el incremento de tiempo en que los pacientes pueden estar expuestos a la luz solar directa sin presentar dolor. No se ha evaluado y, por tanto, desconocemos si este efecto podría traducirse en una mejora en las actividades de la vida diaria de los pacientes. Tampoco se ha demostrado de forma concluyente un beneficio en la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, su valor terapéutico añadido en el tratamiento de los pacientes con protoporfiria eritropoyética es incierto.

Afamelanotida sólo debe ser prescrito por médicos especialistas en centros especializados en el tratamiento de la porfiria y la administración del medicamento solo la realizarán médicos formados y acreditados por el titular de la autorización de comercialización para administrar el implante.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Scenesse® (afamelanotida).

REFERENCIAS

1. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. *The incidence of inherited porphyrias in Europe*. J Inher Metab Dis. 2013;36(5):849–57.
2. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN> (último acceso Noviembre 2017).
3. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. *Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life*. Br J Dermatol. 2006;155(3):574–81.
4. Berbegal L, Romero-Pérez D, Betlloch Mas I. Protoporfiria eritropoyética. Piel. 2017;32(2):92–7.
5. British Association of Dermatologist. *Erythropoietic protoporphyria and X-linked dominant protoporphyria*. Br Assoc Dermatologists. 2014;(258474):1–8. Disponible en: <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=201&itemtype=document> (último acceso Noviembre 2017).
6. Minder EI, Barman-Aksoezen J, Nydegger M, Schneider-Yin X. Existing therapies and therapeutic targets for erythropoietic protoporphyria. Expert Opin Orphan Drugs. 2016;4(6).
7. EPAR SCENESSE. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002548/WC500182309.pdf (último acceso Agosto 2017).
8. Sahil Mittal, Karl E Anderson. Erythropoietic protoporphyria and X-linked protoporphyria. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/erythropoietic-protoporphyria-and-x-linked-protoporphyria?source=search_result&search=protoporfiria%20eritropoy%C3%A9tica&selectedTitle=1~21 (último acceso Agosto 2017).
9. Erythropoietic protoporphyria. Lecha M., Puy H., Deybach JD. Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:19.
10. Protoporfiria eritropoyética. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11304&MISSING%20CONTENT=Protoporfiria-eritropoietica&title=Protoporfiria-eritropoietica (último acceso Agosto 2017).
11. Ficha técnica Scenesse. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002548/WC500182307.pdf (último acceso Agosto 2017).
12. Biolcati G, Marchesini E, Sorge F, Barbieri L, Schneider-Yin X, Minder EI. Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. Br J Dermatol. 2015;172(6):1601–12.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.