

Evaluación positiva de medicamentos: septiembre, octubre y noviembre de 2023

Silva-Cuevas MA.¹, García-Luque A.², Sánchez-de-Castro M.³, Heinz-Morán S.⁴

Sanid. mil. 2023; 79 (4): 272-277, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por comisión de expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de la Agencia Europea del Medicamento hechos públicos en *septiembre, octubre y noviembre de 2023*, y considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Adagrasib (Krazati[®]); Dabrafenib (Finlee[®]); Elranatamab (Elrexio[®]); Fezolinetant (Veoza[®]); Gadopliclenol (Elucirem[®], Vueway[®]); Lebrizumab (Ebglyss[®]); Momelotinib (Omjjara[®]); Palopegteriparatida (Yorvipath[®]); Pegzilarginasa (Loargys[®]); Quizartinib (Vanflyta[®]); Rezafungina (Rezzayo[®]); Rozanolixizumab (Rystiggo[®]); Trametinib (Spexotras[®]); Vacuna contra la gripe zoonótica (h5n1) (Seqirus[®]); Vamorele (Agamree[®]); Zilucoplan (Zilbrysq[®]).

Positive assessment of drugs: August, September and October of 2023

SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in *September, October and November of 2023*, and considered of interest to the healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEYWORDS: Adagrasib (Krazati[®]); Dabrafenib (Finlee[®]); Elranatamab (Elrexio[®]); Fezolinetant (Veoza[®]); Gadopliclenol (Elucirem[®], Vueway[®]); Lebrizumab (Ebglyss[®]); Momelotinib (Omjjara[®]); Palopegteriparatida (Yorvipath[®]); Pegzilarginasa (Loargys[®]); Quizartinib (Vanflyta[®]); Rezafungina (Rezzayo[®]); Rozanolixizumab (Rystiggo[®]); Trametinib (Spexotras[®]); Vacuna contra la gripe zoonótica (h5n1) (Seqirus[®]); Vamorele (Agamree[®]); Zilucoplan (Zilbrysq[®]).

ADAGRASIB (Krazati[®])¹⁻⁴

Adagrasib es un inhibidor irreversible de KRAS G12C (homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten) que se une de manera covalente a la cisteína mutante en KRAS G12C. La inactivación de KRAS G12C bloquea la señalización y supervivencia de las células tumorales, inhibe el crecimiento celular y promueve la apoptosis de manera selectiva en las células tumorales que albergan mutaciones KRAS G12C.

La indicación aprobada es en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con mutación KRAS G12C y progresión de la enfermedad tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo.

Los beneficios y riesgos de este medicamento fueron evaluados en KRYSTAL-1, un estudio de cohortes abierto y de un solo

brazo, en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con la mutación previamente indicada, que hubieran recibido previamente tratamiento con régimen basado en platino y un inhibidor de puntos de control inmunitarios. Se observó una tasa de respuesta del 43 % y una tasa de control de la enfermedad del 80 %. Después de un seguimiento de 12.9 meses, la supervivencia global fue de 11.7 meses. El medicamento también redujo el tamaño de las metástasis cerebrales en el 33 % de los pacientes que las tenían.

Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran: la diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, hepatotoxicidad y anemia. También se registraron eventos adversos graves, destacando la neumonía en un 24 % de los pacientes.

Adagrasib estará disponible en pastillas recubiertas de 200 mg.

DABRAFENIB (Finlee[®])⁴⁻⁸

Dabrafenib es un inhibidor de la proteína quinasa que actúa sobre las quinasas RAF. Las mutaciones oncogénicas del BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK, y están implicadas en la progresión del ciclo celular, la proliferación celular y la detención de la apoptosis. En los gliomas la mutación BRAF más prevalente es la V600E, identificada en el 19 % de gliomas de bajo grado pediátricos y aproximadamente el 5 % de gliomas de alto grado pediátricos.

1. Médico civil residente. Servicio de Farmacología Clínica.

2. Teniente coronel Médico. Jefe Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

3. Farmacéutico civil adjunto. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

4. Residente Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España. Correo electrónico: farmacologia-clinica-hcd@mde.es

Recibido: 4 de diciembre de 2023

Aceptado: 9 de diciembre de 2023

Doi: 10.4321/S1887-85712023000400010

En combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de un año o más con glioma de bajo grado (GBG) con mutación BRAF V600E que requieran terapia sistémica, y para aquellos con glioma de alto grado (GAG) con una mutación BRAF V600E que hayan recibido al menos un tratamiento previo de radioterapia y/o quimioterapia.

Se estudió la eficacia y seguridad en un ensayo clínico fase 2, multicéntrico y abierto, que combinaba dos cohortes de gliomas pediátricos (GBG y GAG). Dabrafenib en combinación con trametinib mostró beneficios significativos, incluyendo una mayor tasa de respuesta global (ORR; 46.6 % vs. 10.8 %) y una supervivencia libre de progresión (PFS; 20.1 vs. 7.4 meses) en comparación con la quimioterapia estándar para los GBG. Para los GAG, se observó una ORR del 56.1 % y una duración de respuesta (DOR) de 22.2 meses en la cohorte de tratamiento de un solo brazo.

Los efectos secundarios más comunes de dabrafenib en combinación con trametinib fueron: fiebre, erupción cutánea, dolor de cabeza, vómitos, fatiga, piel seca, diarrea, hemorragia, náuseas, dermatitis acneiforme, neutropenia, dolor abdominal y tos.

Estará disponible como una pastilla soluble de 10 mg.

ELRANATAMAB (*Elrexfio*[®])⁹⁻¹¹

Elranatamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se dirige al receptor CD3 expresado en la superficie de las células T y al antígeno de maduración de la célula B, expresado en la superficie de las células plasmáticas, incluidas las células malignas de mieloma múltiple.

La indicación terapéutica aprobada de elranatamab es el tratamiento en monoterapia del mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluido un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Respecto al desarrollo clínico del medicamento, destacar que, en un ensayo clínico abierto, fase 2, n=123 pacientes, el 35 % de los pacientes tratados con elranatamab ha mostrado una remisión completa y una remisión parcial el 26 % de los pacientes. Mediana de seguimiento de 14,7 meses.

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron infecciones (69,9 %; grado 3-4: 39,8 %), el síndrome de liberación de citoquinas (48,8 %; grado 3-4: 0 %), neutropenia (48,8 %; grado 3-4: 48,8 %), anemia (48,8 %; grado 3-4: 37,4 %) y otros como fatiga o reacciones en el lugar de la inyección.

La EMA ha concedido una autorización de comercialización condicional para este medicamento, al satisfacer una necesidad médica no cubierta, superando el beneficio, a fecha actual, al riesgo inherente de que aún se requieren datos adicionales.

El medicamento estará disponible como solución inyectable 40 mg/ml.

FEZOLINETANT (*VEOZA*[®])^{9,12-14}

Fezolinetant, es un antagonista no hormonal selectivo del receptor neurokinin-3, que atraviesa barrera hematoencefálica y restaura la sensibilidad normal del centro termorregulador en el hipotálamo.

La indicación aprobada es el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a graves, asociados con la menopausia.

En el desarrollo clínico, hay que destacar dos ensayos clínicos, de similares características (fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, doce semanas de duración), en los cuales fezolinetant mostró reducir la frecuencia y la gravedad de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia.

Los acontecimientos adversos más frecuentes durante el desarrollo clínico fueron diarrea e insomnio.

El medicamento estará disponible como comprimidos recubiertos de 45 mg.

GADOPICLENOL (*Elucirem*[®] y *Vueway*[®])^{9,15-17}

Gadopiclenol, medicamento para uso diagnóstico, es un complejo macrocíclico no iónico de gadolinio, que aumenta la intensidad de la resonancia magnética de los tejidos y mejora el contraste.

La indicación terapéutica aprobada es su uso en adultos y niños a partir de dos años de edad para la obtención de imágenes por resonancia magnética con contraste, para mejorar la detección y visualización de patologías con alteración de la barrera hematoencefálica y/o vascularización anormal de: a) cerebro, la columna vertebral y los tejidos asociados del sistema nervioso central; b) hígado, riñón, páncreas, mama, pulmón, próstata y sistema musculoesquelético.

Solo debe utilizarse cuando la información diagnóstica sea esencial y no esté disponible con la resonancia magnética sin realce.

En el desarrollo clínico, hay que destacar un ensayo clínico aleatorio, n=256, doble ciego, fase 3, que ha mostrado no inferioridad frente a gadobutrol.

Los acontecimientos adversos más frecuentes durante el desarrollo clínico fueron: el dolor/frío en el punto de inyección, cefalea, náuseas, fatiga y diarrea. Al igual que con otros agentes de contraste que contienen gadolinio, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, potencialmente mortales.

Se han autorizado dos medicamentos con el mismo principio activo. Ambos medicamentos estarán disponibles como solución inyectable 0,5 mmol/ml.

LEBRIKIZUMAB (*Ebglyss*[®])^{5, 18-20}

Lebrikizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G4 que se une selectivamente a la interleucina 13 (IL-13), previniendo la formación del complejo de señalización del receptor heterodímero IL-13R α 1/IL-4R α , bloqueando así la bioactividad de IL-13.

Está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave, en adultos y adolescentes a partir de doce años con un peso corporal de al menos 40 kg que sean candidatos a terapia sistémica.

Su eficacia se ha mostrado en dos ensayos de fase 3: ADvocate1 y ADvocate2, consistentes en un período de inducción de dieciséis semanas y un período de mantenimiento de treinta y seis semanas. En el ensayo 1 se aleatorizaron un total de 424 pacientes y en el 2 un total de 427, frente a placebo, la edad media de ambos se situaba en torno a los 35.5 a 35.2 años con 13 a 11 % de adolescentes. Se evaluó la eficacia mediante una puntuación de Evaluación Global

del Investigador (indicando mejoría si se reducía al menos dos puntos respecto a la puntuación inicial) y también se incluyeron como objetivos secundarios una mejora del 75 % en la puntuación del Índice de Área y Severidad del Eccema (respuesta EASI-75) y evaluaciones del picor y de la interferencia del picor con el sueño. En el ensayo 1, el resultado principal se cumplió en el 43.1 % de los 283 pacientes en el grupo lebrizumab y en el 12.7 % de los 141 pacientes en el grupo placebo ($p < 0.001$); una respuesta EASI-75 ocurrió en el 58.8 % y el 16.2 %, respectivamente ($p < 0.001$). En el ensayo 2, el resultado principal se cumplió en el 33.2 % de los 281 pacientes en el grupo lebrizumab y en el 10.8 % de los 146 pacientes en el grupo placebo ($p < 0.001$); una respuesta EASI-75 ocurrió en el 52.1 % y el 18.1 %, respectivamente ($p < 0.001$). Las medidas de picor y la interferencia del picor con el sueño indicaron mejoría con la terapia de lebrizumab.

Los pacientes que respondieron a lebrizumab 250 mg cada 2 semanas (Q2W) al final del periodo de inducción de dieciséis semanas fueron reasignados aleatoriamente 2:2:1 para recibir lebrizumab Q2W, lebrizumab 250 mg cada cuatro semanas (Q4W) o placebo Q2W (retirada de lebrizumab) durante treinta y seis semanas adicionales. Después de cincuenta y dos semanas, la IGA de 0 o 1 con una mejora de ≥ 2 puntos se mantuvo en el 71.2 % de los pacientes tratados con lebrizumab Q2W, el 76.9 % con lebrizumab Q4W y el 47.9 % en el brazo de retirada de lebrizumab. EASI 75 se mantuvo en el 78.4 % con lebrizumab Q2W, el 81.7 % con lebrizumab Q4W y el 66.4 % en el brazo de retirada de lebrizumab en la semana 52.

En cuanto a la seguridad, el evento adverso más frecuente fue la conjuntivitis (en el 7.4 % vs. 2.8 % de los pacientes en el ensayo 1 y en el 7.5 % vs. 2.1 % en el ensayo 2), también se informaron nasofaringitis y conjuntivitis alérgica.

MOMELOTINIB (*Omijara*[®])^{1, 21-23}

Momelotinib es un antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, inhibidor selectivo de la «Janus Associated Kinases» (JAKs), involucrada en la mediación de la señalización de citoquinas y factores de crecimiento relevantes en la hematopoyesis y la función inmune.

La indicación aprobada es el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad, en pacientes adultos con anemia de moderada a grave, que padecen mielofibrosis primaria, mielofibrosis pospolicitemia vera o mielofibrosis posttrombocitemia esencial, y que no han recibido tratamiento con inhibidores de la JAK o han sido tratados con ruxolitinib.

En el desarrollo clínico el medicamento ha mostrado reducciones del 50 % o más en los síntomas relacionados con la enfermedad y del 35 % o más en el volumen del bazo; mayor eficacia al compararlo con danazol y «no inferioridad» respecto a ruxolitinib en pacientes naïve.

Los acontecimientos adversos más frecuentes durante el desarrollo clínico fueron: alteraciones hematológicas como anemia y trombocitopenia, diarrea, dolor de cabeza, mareo, náuseas, fatiga o dolor abdominal.

El medicamento estará disponible como comprimidos recubiertos de 100 mg, 150 mg y 200 mg.

Este medicamento ha sido considerado huérfano durante el desarrollo clínico.

PALOPEGTERIPARATIDA (*Yorvipath*[®])^{5, 24, 25}

Palopegteriparatida, comercializada como Yorvipath[®], es un profármaco de la hormona paratiroidea (PTH 1-34) de acción prolongada, diseñado con la finalidad de mantener niveles sanguíneos de PTH fisiológicos durante un periodo continuado de 24 horas.

Está indicada para el tratamiento de adultos con hiperparatiroidismo crónico.

La aprobación de esta terapia se basa en los datos del ensayo pivotal *PaTHway*, un estudio de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de veintiseis semanas de duración. Durante este ensayo, los participantes ($n=84$) fueron asignados al azar en una proporción de 3:1 para recibir palopegteriparatida una vez al día (inicialmente 18 $\mu\text{g}/\text{día}$) o placebo, ambos administrados junto con la terapia convencional. El 79 % (48/61) de los participantes tratados con palopegteriparatida versus el 5 % (1/21) con placebo alcanzaron el objetivo principal primario (niveles de calcio séricos y urinario en rango normal e independencia de la terapia convencional).

Con relación a los eventos adversos, se notificaron con más frecuencia los siguientes: dolor en el lugar de la inyección (31.1 %), hipercalcemia (9.8 %) y dolor de cabeza (9.8 %).

Estará disponible en soluciones para inyección de 168 $\mu\text{g}/0.56 \text{ ml}$, 294 $\mu\text{g}/0.98 \text{ ml}$ y 420 $\mu\text{g}/1.4 \text{ ml}$.

PEGZILARGINASA (*Loargys*[®])^{9, 26-28}

Pegzilarginasa es la enzima arginasa 1 recombinante humana pegilada, que reduce los niveles de arginina en plasma.

La indicación aprobada es el tratamiento de la deficiencia de arginasa 1, también conocida como hiperargininemia, en adultos, adolescentes y niños a partir de dos años.

En el desarrollo clínico, a través de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo el medicamento ha mostrado reducir las manifestaciones y los síntomas clínicos de la deficiencia de arginasa 1.

Entre los acontecimientos adversos, merece mención las reacciones de hipersensibilidad.

La EMA ha concedido una autorización bajo circunstancia excepcional. Este tipo de autorización se concede, en interés de la salud pública, cuando el solicitante puede demostrar que no va a poder aportar datos completos de eficacia y seguridad, debido a la rareza de la enfermedad para la que el tratamiento está indicado, a la limitación del conocimiento científico en esa área o a consideraciones éticas relacionadas con la recogida de los datos. La autorización se concede sujeta a ciertas obligaciones específicas y es revisada anualmente.

Este medicamento ha sido considerado huérfano durante el desarrollo clínico.

El medicamento estará disponible como solución inyectable para perfusión, 5 mg/ml.

QUIZARTINIB (*Vanflyta*[®])^{5, 29, 30}

Quizartinib es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor FLT3, impide la autofosforilación del receptor, bloqueando así la

señalización subsiguiente y la proliferación celular dependiente de FLT3-ITD.

Está indicado, en combinación con quimioterapia estándar de inducción con citarabina y antraciclinas y quimioterapia estándar de consolidación con citarabina, seguido de terapia de mantenimiento con Vanflyta en monoterapia, para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que sea FLT3-ITD positiva.

La evaluación de eficacia y seguridad se llevó a cabo en un estudio pivotal, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo en pacientes adultos recién diagnosticados de LMA FLT3-ITD-positiva. El estudio logró su objetivo principal al encontrar una diferencia en la supervivencia global (OS) con la adición de quizartinib a la quimioterapia convencional en comparación con el placebo, además mostró una diferencia aproximada del 10 % en la tasa potencial de curación, según lo observado por las mesetas en las curvas de Kaplan-Meier. Sin embargo, no está respaldado por diferencias clínicamente relevantes en los objetivos secundarios.

El tratamiento con quizartinib conlleva incidencias más altas de eventos adversos relacionados con el tratamiento, eventos adversos graves y discontinuaciones/ajustes de dosis del medicamento del estudio debido a eventos adversos en comparación con el placebo. En particular, se informó que la neutropenia y la prolongación del QT eran eventos relacionados que ocurrían con más frecuencia.

REZAFUNGINA (*Rezzayo*[®])^{9,31,32}

Rezafungina es un principio activo de una nueva generación de antifúngicos de uso sistémico, que se administra una vez a la semana. Inhibe selectivamente la enzima fúngica 1,3-β-D-glucano sintetasa, inhibiendo la formación de 1,3-β-D-glucano, componente esencial de la pared del hongo.

La indicación aprobada es el tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos.

En el desarrollo clínico, destaca un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego de no inferioridad, n=199 pacientes frente a caspofungina en la indicación aprobada.

Respecto a los acontecimientos adversos, al menos en un 5 % de los participantes aparecieron pirexia, hipopotasemia, neumonía, choque séptico y anemia. Acontecimientos adversos graves ocurrieron en el 56 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con rezafungina y en el 53 % en el grupo de pacientes en tratamiento con caspofungina.

El medicamento estará disponible como polvo para solución en perfusión 200 mg

ROZANOLIXIZUMAB (*Rystiggo*[®])^{1,33,34}

Rozanolixizumab, es un inmunosupresor, que disminuye la concentración de autoanticuerpos IgG patógenos asociados al tratamiento de la miastenia grave generalizada, en pacientes adultos con anticuerpos anti receptor de acetilcolina (AChR) positivos o contra la tirosina quinasa específica del músculo (MuSK) positivos.

Durante el desarrollo clínico, ha mostrado mejoría clínica, cambio de puntuación en una escala específica de actividades diarias de

miastenia gravis (preintervención y en el día 43 posintervención), al compararlo con placebo.

Los acontecimientos adversos más frecuentes detectados durante el desarrollo clínico fueron cefalea, diarrea y pirexia.

El medicamento estará disponible como solución inyectable 140 mg/ml.

Este medicamento ha sido considerado huérfano durante el desarrollo clínico.

TRAMETINIB (*Spexotras*[®])^{1,35}

Trametinib es un inhibidor reversible, altamente selectivo y alostérico de la quinasa regulada por señales extracelulares mitogénicas 1 (MEK1) y MEK2. Las proteínas MEK son componentes de la vía de señalización de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), que a menudo se activa por formas mutadas de BRAF en los cánceres humanos y está involucrada en la supervivencia de las células cancerosas. Al bloquear la actividad catalítica de las MEK, trametinib inhibe la activación de la vía de señalización ERK.

En combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de un año o más con glioma de bajo grado (GBG) con mutación BRAF V600E que requieran terapia sistémica, y para aquellos con glioma de alto grado (GAG) con una mutación BRAF V600E que hayan recibido al menos un tratamiento previo de radioterapia y/o quimioterapia.

Los resultados del estudio de eficacia y seguridad son los mismos a los ya comentados en Dabrafenib.

Estará disponible como polvo para solución oral que contiene 0,05 mg/ml después de la reconstitución.

VACUNA CONTRA LA GRIPE ZOONÓTICA (H5N1)

(*Seqirus*[®])^{5,36,37}

Es una vacuna antiviral contra la influenza monovalente (antígeno de superficie, inactivado, adyuvado con MF59C.1). Su formulación incorpora antígenos de superficie de la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) purificados del virus de la gripe aviar.

El virus de la influenza de subtipo H5 es el virus de la influenza aviar más ampliamente detectado. Desde 1996, cuando el virus fue identificado por primera vez, ha causado numerosos brotes de enfermedades en aves de corral y aves silvestres en todo el mundo. El virus altamente patógeno de la influenza aviar del subtipo A H5N1 (IAHP) A(H5N1), que causa una alta mortalidad en pollos infectados, es el agente causal de la gripe H5N1, comúnmente conocida como gripe aviar.

Está indicado para la inmunización activa frente a los virus A de la gripe del subtipo H5N1.

La indicación se sustenta en los datos de inmunogenicidad de dos ensayos clínicos realizados en individuos sanos de dieciocho años o mayores tras la administración de dos dosis de una vacuna (Aflunov[®]) que contenía una cepa del subtipo H5N1.

La incidencia de reacciones adversas se ha evaluado en siete ensayos clínicos en sujetos sanos que involucraron a más de 4.300 adultos y ancianos que recibieron la vacuna contra la Gripe Zoonótica (H5N1). Los eventos más comunes (≥1/10) fueron cefalea, mialgias y reacciones locales en el lugar de la inyección.

VAMOROLE (*Agamree*[®])^{9, 38, 39}

Vamorole es un corticosteroide, se une selectivamente al receptor glucocorticoide (acción antiinflamatoria) e inhibe la activación del receptor de mineralocorticoide por aldosterona. Además, tiene una acción estabilizadora de membranas.

La indicación terapéutica aprobada de vamorole es la distrofia muscular de Duchenne, en pacientes a partir de cuatro años de edad. El mecanismo preciso de su efecto terapéutico en la distrofia muscular de Duchenne es aún desconocido.

En el ensayo clínico pivotal (n = 121 pacientes; aleatorizado, doble ciego, controlado), el medicamento ha mostrado que reduce el tiempo que tarda el paciente en ponerse de pie desde la posición supina y que mejora la capacidad de caminar.

Los acontecimientos adversos más frecuentes en el ensayo clínico fueron síndrome cushingoide, vómitos, aumento de peso e irritabilidad.

Durante el desarrollo clínico este medicamento ha sido considerado huérfano.

El medicamento estará disponible como suspensión oral 40 mg/ml.

ZILUCOPLAN (*Zilbrysq*[®])⁵

Zilucoplan, al unirse a la proteína del complemento C5 e inhibir su escisión a C5a y C5b, evita la generación del complejo de complemento terminal, C5b-9. Al evitar esta generación, se cree que reduciría la deposición de C5b-9 en la unión neuromuscular.

Está indicado como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con miastenia gravis generalizada (MMg) con anticuerpos positivos para el receptor de acetilcolina (AChR).

La eficacia y seguridad fue estudiada en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de doce semanas (NCT04115293). El objetivo principal de eficacia fue comparar el cambio desde el inicio entre los grupos de tratamiento en la puntuación total de la escala de Actividades de la Vida Diaria Específicas de la Miastenia Gravis (MG-ADL) después de doce semanas de tratamiento. Se observó que la proporción de respondedores en la escala MG-ADL con al menos una mejora de tres puntos fue mayor para el zilucoplan (73,1 %) en comparación con el placebo (46,1 %) (p <0,001).

Los efectos secundarios más comunes registrados incluyeron reacciones en el lugar de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior y diarrea. Además, se informaron de eventos pancreáticos, como pancreatitis y quistes pancreáticos.

El medicamento estará disponible en soluciones para inyección de 16.6 mg, 23 mg y 32.4 mg.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de noviembre 2023*. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-noviembre-2023/>
2. EMA (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de noviembre 2023. Opinión positiva de Krazati*[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/krazati>

3. U.S. Food and Drug Administration. (2023) *Highlights of prescribing information: KRAZATI (adagrasib)*. Silver Spring (MD), U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/216340s000lbl.pdf
4. Adagrasib Response Remains Strong in NSCLC. (2022). *Cancer discovery*, 12(8), OF1. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2022-0042>
5. AEMPS. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2023*. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-comite-chmp-septiembre-2023/>
6. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2023. Opinión positiva de Finlee*[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/finlee>
7. Clinical Trials. (2020). *Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058>
8. Hargrave, D. et al. & Investigators involved in the high-grade glioma cohort. (2023). Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600-Mutant Pediatric High-Grade Glioma. *Journal of Clinical Oncology*: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 41(33), 5174-5183. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00558>
9. AEMPS. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2023*. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-octubre-2023/>
10. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2023. Summary of opinion Elrexfio*[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/elrexfio>
11. Lesokhin, A. M. et al. (2023). En mieloma múltiple recidivante o refractario: resultados del ensayo de fase 2 MagnetisMM-3. *Nature Medicine*. 29(9), pp. 2259-2267. DOI: 10.1038/s41591-023-02528-9. Epub 2023 de agosto de 15. PMID: 37582952; PMCID: PMC10504075.
12. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2023. Summary of opinion Veoz*[®]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-veoz_en.pdf
13. Johnson, K. A. (2023). Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 108(8), pp. 1981-1997. DOI: 10.1210/clinem/dgad058. PMID: 36734148; PMCID: PMC10348473
14. Lederman, S. et al. (2023). Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 401(10382), pp. 1091-1102. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36924778
15. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2023. Summary of opinion Elucirem*[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/elucirem>
16. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2023. Summary of opinion Vueway*[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vueway>
17. Loevner, L. A. et al. (2023). Efficacy and Safety of Gadopiclenol for Contrast-Enhanced MRI of the Central Nervous System: The PICTURE Randomized Clinical Trial. *Investigative radiology*. 58(5), pp. 307-313. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000944. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36729404; PMCID: PMC10090311.
18. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2023. Opinión positiva de Ebglyss*[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/ebglyss>
19. Lauvelt, A. et al. (2023). Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *The British journal of dermatology*, 188(6), 740-748. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad022>
20. Silverberg, J. I. et al. (2023). Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, 388(12), pp. 1080-1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206714>
21. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de noviembre 2023. Summary of opinion Omjijara*[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/omjijara>
22. Verstovsek, S. et al. & MOMENTUM Study Investigators. (2023). 4 Momelo-

- tinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet*. 401(10373), pp. 269-280. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02036-0. Erratum publicado en *Lancet*. (2023), 401(10386), p. 1426.
23. Mesa, R. A. *et al.* (2017). SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 35(34), pp. 3844-3850. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4418.
 24. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2023. Opinión positiva de Yorvipath®*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/yorvipath>
 25. Khan, A. *et al.* (2023). Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *Journal of Bone and Mineral research* (the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research). 38(1), 14-25. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4726>
 26. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2023. Summary of opinión Loargys®*. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-loargys_en.pdf
 27. Diaz, G. A. *et al.* (2021). Efecto clínico y perfil de seguridad de pegzilarginasa en pacientes con deficiencia de arginasa 1. *J Heredar Metab Dis*. 44(4), pp. 847-856. DOI: 10.1002/jimd.12343.
 28. National Library of Medicine. (2020). Descripción del ensayo clínico pivotal. *Study Details .Efficacy and Safety of Pegzilarginase in Patients With Arginase 1 Deficiency*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03487314>
 29. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2023. Opinión positiva de Finlee®*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vanflyta>
 30. European Medicines Agency. (2023). EPAR-Product Information of Vanflyta®. [Consulta: 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf
 31. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de octubre 2023. Summary of opinión Rezzayo®*. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rezzayo_en.pdf
 32. Thompson, G. R. *et al.* (2023). ReSTORE trial investigators. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 401(10370), pp. 49-59. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02324-8.
 33. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de noviembre 2023. Summary of opinión Rystiggo®*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/rystiggo>
 34. Bril V. *et al.* & MG0003 study team. (2023). Safety and efficacy of rozanolizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurology*. 22(5), pp. 383-394. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00077-7. Erratum publicado en *Lancet Neurology*. (2023) 22(10), pp. e11. PMID: 37059507.
 35. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de noviembre 2023. Opinión positiva de Spexotras®*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/spexotras>
 36. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2023. Opinión positiva de Finlee®*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/zoontic-influenza-vaccine-seqirus>
 37. European Medicines Agency. (2023). *EPAR-Product Information of Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus®*. [Consulta: 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zoontic-influenza-vaccine-seqirus-epar-product-information_en.pdf.
 38. EMA. (2023). *CHMP. Summary of opinión Agamree®*. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-agamree_.pdf
 39. Guglieri, M. *et al.* (2022). Efficacy and Safety of Vamorolone vs. Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 79(10), pp. 1005-1014. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.2480. PMID: 36036925; PMCID: PMC9425287.
 40. EMA. (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de septiembre 2023. Opinión positiva de Zilbrysq®*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/zilbrysq>
 41. U.S. Food and Drug Administration. (2023). *Highlights of prescribing information: ZILBRYSQ (zilucoplan)*. Silver Spring (MD), U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216834s000lbl.pdf