

Evaluación positiva de medicamentos: octubre, noviembre y diciembre 2019

Aparicio Hernández, R.¹; García Luque, A.²; Granda Lobato, P.³ y Correa Pérez, A.⁴

Sanid. mil. 2020; 76 (1): 19-24, 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 octubre, noviembre y diciembre de 2019, 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: Brolucizumab (Beovu®); Delafloxacino (Quofenix®); Esketamina (Spravato®); Fostamatinib (Tavlesse®) Glucagón (Baqsimi®); Imipenem/Cilastatina/Relebactam (Recarbrio®); Osilodrostat (Isturisa®); Polatuzumab vedotin (Polivy®); Romosozumab (Evenity®); Siponimod (Mayzent®); Solriamfetol (Sunosi®); Upadacitinib (Rinvoq®); Vacuna para ébola virus zaire (Ervebo®).

Positive assessment of drugs: October, November and December 2019

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in October, November and December of 2019, 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: Brolucizumab(Beovu®); Delafloxacino(Quofenix®); Esketamina(Spravato®); Fostamatinib(Tavlesse®) Glucagón(Baqsimi®); Imipenem/Cilastatina/Relebactam(Recarbrio®); Osilodrostat(Isturisa®); Polatuzumab vedotin(Polivy®); Romosozumab(Evenity®); Siponimod (Mayzent®); Solriamfetol (Sunosi®); Upadacitinib (Rinvoq®); Vacuna para ébola virus zaire (Ervebo®).

BROLUCIZUMAB (BEOVU®) 1-3

Brolucizumab es un agente antineovascularización que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular A, suprimiendo así la proliferación celular endotelial, reduciendo la neovascularización patológica y disminuyendo la permeabilidad vascular. La indicación aprobada es el tratamiento de la degeneración macular neovascular (húmeda) asociada a la edad.

En los ensayos clínicos ha mostrado que protege la agudeza visual, demostrada a lo largo de dos años de tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron la hemorragia conjuntival y el dolor ocular, así como la inflamación intraocular y los eventos oclusivos de la arteria retiniana.

Beovu® estará disponible como solución para inyección (120 mg/ml).

DELAFOXACINO (QUOFENIX®) 4-6

El principio activo es el delafloxacino, un antibacteriano para uso sistémico que inhibe la topoisomerasa bacteriana IV y

1. Médico adjunto civil. Servicio de Farmacología Clínica. 2. Teniente Coronel Médico. Servicio de Farmacología Clínica. 3. Teniente Farmacéutico. Residente primer año Servicio de Farmacia Hospitalaria. 4. Farmacéutico civil. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España.

Correo electrónico: ruthaphe@gmail.com; rapaher@mde.es; farmacologiaclinica-hcd@mde.es

doi: 10.4321/S1887-85712020000100004

la ADN girasa (topoisomerasa II), que son enzimas necesarias para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

La indicación aprobada es el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos en adultos cuando se considera inapropiado el uso de otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento inicial de estas infecciones.

En los ensayos clínicos ha mostrado ser tan eficaz como vancomicina más aztreonam administrados por vía intravenosa.

Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones fúngicas, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de los niveles de transaminasas, picor y reacciones en el sitio de la inyección/perfusión.

Quofenix® estará disponible como polvo para concentrado para solución en perfusión (300 mg) y en comprimidos (450 mg).

ESKETAMINA (SPRAVATO®) 4,7-13

La esketamina es el enantiómero S de la ketamina. Este psicoanaléptico es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato, lo que produce un aumento transitorio de la liberación de glutamato que a su vez estimula el receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico y causa posteriormente aumentos de la señalización neurotrófica, lo que podría contribuir al restablecimiento de la función sináptica en regiones cerebrales implicadas en la regulación del estado de ánimo y del comportamiento emocional. Su efecto antidepresivo podría deberse al restablecimiento de la neurotrans-

misión dopaminérgica en las regiones cerebrales implicadas en la recompensa y la motivación, así como en la disminución de la estimulación de regiones cerebrales implicadas en la anhedonia.

Su eficacia y seguridad se ha estudiado a través de 5 ensayos clínicos de fase III (3 a corto plazo=4 semanas; 2 a largo plazo) aleatorizados, doble ciego y con control activo en pacientes con depresión resistente al tratamiento definida por los criterios DSM-5 y sin respuesta a al menos dos tratamientos con antidepresivos orales a una dosis y duración adecuadas en el episodio depresivo mayor actual. En total se incluyeron 1833 pacientes entre 18 y 86 años, de los que 1601 recibió en algún momento esketamina spray. Los ensayos clínicos a corto plazo, TRANSFORM-1 (T-1) y TRANSFORM-2 (T-2) con respecto a TRANSFORM-3 (T-3) se diferenciaban fundamentalmente en el grupo etario estudiado: de 18 a < 65 y $\geq$ 65 años, respectivamente. La dosis utilizada en los brazos de tratamiento y para cada estudio fue variable en T-1 y T-2, iniciaron con 56 mg u 84 mg de esketamina más un antidepresivo oral diario de nuevo inicio o un antidepresivo oral diario de nuevo inicio (basado en tratamiento previo y a criterio del investigador) más pulverizador nasal de placebo en el día 1, con ajuste posterior si se requería y manteniendo el tratamiento 4 semanas. En T-3 la única diferencia es que se inició con 28 mg de esketamina, con un ajuste posterior a 56 mg u 84 mg. La variable principal de eficacia fue el cambio de la puntuación total de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) desde el valor basal al día 28. La reducción resultó estadísticamente significativa: Para la dosis fija de 56 mg (diferencia de medias de mínimos cuadrados: -4,3; IC del 95%:-7,8 a -0,8) y para 84 mg(-1,2; IC95%:-4,7 a 2,3). Para dosificación flexible (56 mg u 84mg) (-3,5; IC95%: a -6,7 a -0,3) en T-2 y en T-3 (-2,9; IC95%:-6,5 a 0,6). Se definió la respuesta como la reducción $\geq$ 50 % de la puntuación total de la MADRS respecto al valor basal de la fase de inducción, obteniéndose que la proporción de pacientes de los estudios T-1, T-2 y T-3 que mostraron respuesta a esketamina fue mayor que la del pulverizador nasal de placebo. La remisión fue definida como una puntuación total de la MADRS $\leq$ 12, obteniendo para ese criterio una mayor proporción de pacientes, en el brazo de tratamiento de esketamina. En cuanto a los ensayos clínicos a largo plazo, SUSTAIN-1 y SUSTAIN -2, se ha observado el mantenimiento de la eficacia antidepresiva en un ensayo de prevención de recaídas para la variable principal “tiempo hasta la recaída” en SUSTAIN-1 (n=705, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y con control activo).

La agencia europea lo ha aprobado en la indicación: “en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), está indicado para adultos con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio de moderado a grave depresivo actual.

Spravato® destaca particularmente por la vía de administración y estará disponible como solución en spray nasal (28 mg), lo que permite la administración por el propio paciente.

Entre las reacciones adversas con esketamina tiene especial relevancia la disociación, mareos, cefalea, disgeusia, somnolencia, hipoestesia, vértigo, náuseas y vómitos, todas ellas con una frecuencia $\geq$ 1/10.

Y habiéndose notificado como frecuentes ($\geq$ 1/100 a < 1/10): estado de ánimo eufórico, agitación, ansiedad, ilusión, irritabilidad, crisis de angustia, alteración de la percepción del tiempo, alucinaciones (incluye visuales), desrealización, deterioro mental, temblor, letargo, disartria, parestesia, sedación... La valoración sobre el beneficio de esketamina en pacientes con un trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento debe ser realizado por un psiquiatra.

FOSTAMATINIB (TAVLESSE®) ¹⁴⁻¹⁶

Fostamatinib bloquea la tirosina quinasa del bazo, y por lo tanto inhibe la transducción de la señal de los receptores de células B y de los receptores activadores de Fc, que juegan un papel clave en las respuestas celulares mediadas por anticuerpos. Fostamatinib reduce la destrucción de las plaquetas mediada por anticuerpos. La indicación aprobada es la púrpura trombocitopénica inmunitaria en pacientes adultos que son refractarios a otros tratamientos.

Tavlesse® ha mostrado que aumenta y mantiene el recuento de plaquetas y reduce el riesgo de hemorragia.

Los efectos adversos más frecuentes fueron mareos, diarrea, náuseas, evacuación intestinal frecuente, hipertensión y anomalías de la presión sanguínea y de la función hepática.

Tavlesse® estará disponible como comprimidos recubiertos con película (100 mg y 150 mg).

GLUCAGÓN (BAQSIMI®) ^{4,17-19}

El principio activo de Baqsimi® es el glucagón, una hormona pancreática que incrementa la concentración de glucosa al estimular la descomposición del glucógeno y la liberación de glucosa desde el hígado. La indicación aprobada es la hipoglucemia grave en adultos, adolescentes y niños de 4 años y mayores con diabetes mellitus.

En los ensayos clínicos ha mostrado que restablece los niveles de glucosa en sangre en sujetos hipoglucémicos. Los efectos adversos más frecuentes fueron la aparición de lagrimeo, irritación de las vías respiratorias superiores, náuseas, cefalea y vómitos.

Baqsimi® estará disponible como polvo nasal (3 mg).

IMIPENEM/CILASTATINA/RELEBACTAM (RECARBRIO®) ^{1, 20,21}

Los principios activos de Recarbrio® son imipenem, cilastatina y relebactam, una combinación a dosis fijas de un carbapenem antibacteriano que inhibe la formación de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, un inhibidor de la dehidropetidasa renal que limita el metabolismo renal del carbapenem, y un nuevo inhibidor de la beta-lactamasa que impide que ciertas clases de beta-lactamasas (clases A y C, pero no las clases B y D) hidrolicen el carbapenem, restaurando así su actividad antibacteriana contra ciertas bacterias resistentes.

La indicación aprobada es el tratamiento de infecciones debidas a organismos aerobios gramnegativos en adultos con op-

ciones de tratamiento limitadas. En los ensayos clínicos ha mostrado su capacidad para tratar de manera efectiva infecciones del tracto urinario complicadas e infecciones intraabdominales complicadas. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas, dolor de cabeza, vómitos y alteraciones enzimas hepáticas. Entre los efectos adversos graves destacar las reacciones alérgicas, convulsiones y diarreas graves como las causadas por *Clostridium difficile*. Recarbrio® estará disponible como polvo para solución para perfusión (500 mg/500 mg/250 mg).

OSILODROSTAT (ISTURISA®) ^{14,22-28}

Su principio activo es osilodrostat, actúa a nivel de las glándulas suprarrenales inhibiendo la enzima 11-beta-hidroxilasa (CYP11B1), implicada en la transformación del 11-desoxicortisol en cortisol (etapa final), y por tanto inhibiendo su síntesis.

Su eficacia y seguridad se ha estudiado a través de un ensayo clínico multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, en el que se inició tratamiento con osilodrostat durante 26 semanas seguido de un periodo de 8 semanas en el que los pacientes fueron aleatorizados a recibir osilodrostat o placebo, en proporción 1:1. Se incluyeron n=137 pacientes de 18 a 75 años con enfermedad de Cushing con un valor de cortisol libre en orina 1.5 veces el límite superior de la normalidad. Se diseñó con 4 periodos, el primero de ellos tuvo como objetivo la titulación de la dosis según la tolerabilidad y la respuesta individual durante 12 semanas (dosis inicial de 2 mg hasta 30 mg/2 veces al día). Una vez alcanzada la dosis individualizada en el segundo periodo se consideró como periodo de tratamiento (semana 13 a la 26). Estos dos periodos fueron abiertos. El tercer periodo (semana 26 a 34), con un diseño doble ciego los pacientes fueron aleatorizados a la retirada (1:1, para continuar con osilodrostat o para cambiar a placebo). En el cuarto periodo (semana 34-48) todos los pacientes recibieron tratamiento con osilodrostat (diseño abierto), siempre y cuando continuaran obteniendo beneficio a criterio del investigador. A posteriori, se añadió un periodo de extensión opcional (los participantes tuvieron que volver a dar consentimiento) y se continuó hasta la semana 72, sin interrupción del medicamento del estudio. El objetivo principal fue comparar la tasa de respuesta completa al final de la semana 34 entre pacientes asignados al azar al tratamiento con osilodrostat continuo versus placebo, a través de la variable principal definida como un valor de cortisol medio libre en orina menor o igual al límite superior de la normalidad en la semana 34. La tasa de respuesta completa en el brazo de osilodrostat fue mayor en que en el brazo de placebo, 86.1% (IC 95%: 70.5, 95.3) y 29.4% (IC 95%: 15.1, 47.5), respectivamente y arrojando una odds ratio de osilodrostat versus placebo = 13.7 (IC 95%: 3.7, 53.4). Se continúa investigando la molécula a través de al menos dos ensayos clínicos más que aún no se han finalizado.

Todo ello ha motivado la aprobación en la indicación “tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos”. Isturisa® estará disponible como comprimidos recubiertos con película (1 mg, 5 mg y 10 mg). En relación con la seguridad los efectos adversos más frecuentemente observados fueron: trastornos gastrointestinales, fatiga, cefalea, edema y, como efecto adverso común más grave, la insuficiencia suprarrenal. Fue

designado por el Comité de Medicamentos Huérfanos (EMA) como medicamento huérfano para el tratamiento del síndrome de Cushing el 15 de octubre 2014. Ha sido revisado el 9 de enero de 2020 concluyéndose que sigue cumpliendo los criterios y que debe continuar en el registro comunitario de medicamentos huérfanos.

POLATUZUMAB VEDOTIN (POLIVY®) ^{14,29-32}

El principio activo es polatuzumab vedotin, un conjugado de anticuerpos dirigido al CD79b que preferentemente libera un potente agente antimitótico (monometil auristatina E o MMAE) a las células B, lo que desencadena la muerte de las células B malignas.

Su eficacia y seguridad se ha estudiado a través de un ensayo clínico de fase Ib/II, internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado con una n=80 pacientes diagnosticados de linfoma difuso de células B grandes que habían sido previamente tratados. Se aleatorizaron 1:1 (Polatuzumab + bendamustina+ rituximab versus bendamustina y rituximab únicamente) durante seis ciclos de 21 días. La variable principal fue la tasa de respuesta completa al final del tratamiento (6-8 semanas después del día 1 del 6º ciclo o el último tratamiento del estudio) evaluado a través de PET-TC por un Comité de Revisión Independiente. El porcentaje de respondedores en el grupo que recibió polatuzumab fue del 40%(n=16) frente al 17,5% (n=7) en el grupo que no lo recibió con una diferencia en la tasa de respuesta de 22.5 (IC95%:2.6; 40.2) con p=0.0261 y por tanto concluyendo que polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab, obtiene tasas más altas de respuesta completa en comparación con bendamustina – rituximab únicamente. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron infecciones por neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia, neuropatía, mareos, tos, trastornos gastrointestinales, fatiga, pirexia, astenia, escalofríos y reacciones relacionadas con la perfusión. Finalmente el Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización, al satisfacer una necesidad médica no cubierta, considerando que su inmediata disponibilidad supone un beneficio para la salud pública y es superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales Polivy® fue designado medicamento huérfano el 16 de abril de 2018.

La indicación aprobada es en combinación con bendamustina y rituximab en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes recidivante/refractario, que no son candidatos para el trasplante de células madre hematopoyéticas. Estará disponible como concentrado para solución para perfusión (140 mg).

ROMOSUZUMAB (EVENITY®) ^{4, 33,34}

Romosozumab actúa inhibiendo la acción de la esclerosina, una proteína señalizadora del metabolismo óseo, aumentando así la formación ósea y disminuyendo la resorción ósea.

La indicación aprobada es el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas.

En los ensayos clínicos ha mostrado que disminuye el número de fracturas osteoporóticas, incluyendo las fracturas vertebrales y no vertebrales, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave y con alto riesgo de fracturas. En el ensayo clínico pivotal mujeres postmenopáusicas con osteoporosis recibieron romosozumab 210 mg subcutáneo o placebo mensualmente durante 12 meses, seguido de denosumab 60 mg subcutáneo cada 6 meses en ambos grupos hasta los 12 meses. Se produjo un incremento de la densidad mineral ósea (columna vertebral y cadera) del 13% versus 7% en el grupo placebo, reduciendo el riesgo de fracturas. Los estudios de extensión de este ensayo clínico mostraron que los pacientes que recibían romosozumab en el primer año tenían menos riesgo de fractura vertebral en el segundo año, concluyendo ser beneficioso el uso de este medicamento previo a la terapia antireabsortiva. Los efectos adversos más frecuentes fueron la nasofaringitis y la artralgia, siendo los eventos cardiovasculares graves un riesgo identificado. Evenity® estará disponible como solución para inyección (105 mg).

SIPONIMOD (MAYZENT®)^{14,35-37}

El principio activo es siponimod, un inmunosupresor selectivo que actúa como modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P), se une selectivamente a dos de los cinco receptores de S1P, llamados S1P1 y S1P5 y actúa como antagonista funcional en los receptores S1P1 de los linfocitos. Su acción evita la progresión de las células T desde los ganglios linfáticos hacia el sistema nervioso central y limitando la inflamación a nivel del sistema nervioso central que se produce en la esclerosis múltiple.

La eficacia y seguridad se ha investigado a través de dos ensayos clínicos. EXPAND es un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes (n=1651) con evidencia documentada de progresión en los 2 años previos sin evidencia de recaída en los 3 meses previos y con puntuación en la escala de discapacidad EDSS de 3.0 a 6.5. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a siponimod 2 mg una vez al día o placebo. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada determinada como al menos un aumento de 1 punto desde el inicio en la escala EDSS (aumento de 0,5 puntos para pacientes con EDSS inicial de 5.5 o más) mantenido durante 3 meses. La proporción de pacientes con confirmación de progresión de discapacidad en el brazo de siponimod (n=1105) fue del 26,3% frente al 31,7% en grupo que recibió el placebo (n=546), con una reducción del riesgo del 21%(p=0.0134). El otro ensayo clínico fue un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo cuyo objetivo principal fue la búsqueda del rango de dosis (se evaluó a través de la curva de respuesta a diferentes regímenes y la evolución de lesiones objetivadas por resonancia magnética). Estos ensayos clínicos han mostrado que siponimod reduce la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva activa. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron cefalea, hipertensión y aumento de los niveles de enzimas hepáticas. Estará disponible como comprimidos recubiertos con película (0,25 mg y 2 mg)

La indicación aprobada es en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva con enfermedad activa evidenciada por recaídas o características de imagen de actividad inflamatoria

SOLRIAMFETOL (SUNOSI®)^{14,38,39}

Solriamfetol es un psicoanaléptico, inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina. La indicación aprobada es la mejora de la vigilia y la reducción de la somnolencia diurna en pacientes adultos con narcolepsia (con o sin cataplexia). Sunosi® está indicado para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño cuya somnolencia diurna excesiva no ha sido tratada satisfactoriamente con el tratamiento primario de la apnea obstructiva del sueño, como la presión positiva continua en las vías respiratorias. Solriamfetol ha mostrado que mejora el estado de vigilia de los pacientes y reduce su somnolencia diurna. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, náuseas, disminución de apetito, nasofaringitis, boca seca y ansiedad. Sunosi® estará disponible como comprimidos recubiertos con película (75 mg y 150 mg).

UPADACITINIB (RINVOQ®)^{14,40-44}

El principio activo es el upadacitinib, un inmunosupresor y un inhibidor selectivo y reversible del JAK. El upadacitinib inhibe preferentemente la señalización por JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que señalizan por parejas de JAK2.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de upadacitinib se evaluó a través de cinco ensayos clínicos (SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND) de fase III aleatorizados, doble ciego y multicéntricos en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave. Todos los estudios incluyeron extensiones a largo plazo de hasta 5 años. En todos ellos la eficacia observada con upadacitinib 15 mg una vez al día fue similar, por lo general, a la observada con upadacitinib 30 mg una vez al día. En todos los ensayos clínicos se ha observado que upadacitinib reduce los síntomas de la artritis reumatoide. Para más detalles sobre los ensayos clínicos se recomienda consultar el informe de evaluación de la EMA. En cuanto a seguridad: los efectos adversos graves más frecuentes fueron las infecciones graves y los más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, náuseas, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre y tos.

Indicación aprobada: tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FÁRMACOS).

Rinvoq® estará disponible como comprimidos de liberación prolongada (15 mg) y puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con metotrexato.

VACUNA PARA VIRUS EBOLA ZAIRE (ERVEBO®) 4, 45, 46

El principio activo de Ervebo® es un virus vivo atenuado recombinante de la estomatitis vesicular, con la eliminación de la glicoproteína de la envoltura de la estomatitis vesicular, reemplazada por la glicoproteína de superficie del Ébola virus Zaire. Esta vacuna proporciona una inmunización activa contra el virus del Ébola Zaire mediante la inducción de una respuesta inmunitaria que ayuda a proteger contra la enfermedad. El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización al satisfacer una necesidad médica no cubierta, en la medida en que, el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales.

En los ensayos clínicos ha mostrado prevenir la enfermedad por el virus del Ébola confirmada en laboratorio, basándose en los datos de eficacia clínica recopilados en individuos con riesgo de infección durante un brote de Ébola en África occidental.

Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de inyección (dolor, inflamación y eritema), cefalea, pirexia, mialgia, fatiga y artralgia. En un ensayo fase 3, doble ciego controlado con placebo en voluntarios sanos se estudiaron acontecimientos adversos (a nivel local y regional) presentados del día 1 al 42 tras la vacunación, ampliándose el tiempo de seguimiento a 6 meses en los acontecimientos adversos clasificados como graves. Fiebre se observó en el 20,2% de los participantes, siguiendo en frecuencia: artralgias (17,1%), artritis (5,1%) y rash (3,8%). Se notificaron 21 acontecimientos adversos graves y 2 muertes, que fueron valorados por los investigadores como no relacionados con la vacuna. Los autores concluyen que la vacuna fue en general bien tolerada, y que apoya su uso en personas de alto riesgo de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. Boletín mensual diciembre 2019. Disponible en: Boletín mensual de diciembre: https://www.aemps.gob.es/informa/boletinesAEMPS/boletinMensual/2019/diciembre/docs/boletin-mensual-MUH_diciembre-2019.pdf?x62693
2. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020; 127: 72-84.
3. EMA. Product Information Brolocizumab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf
4. AEMPS. Boletín mensual octubre 2019. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/octubre/docs/boletin-mensual-MUH_octubre-2019.pdf?x48411
5. EMA EPAR-Public assessment report Quofenix®. 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quofenix>
6. O'Riordan W, McManus A, Teras J, Poromanski I, Cruz-Saldariagga M, Quintas M, et al. A comparison of the efficacy and safety of intravenous followed by oral delafloxacin with vancomycin plus aztreonam for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: a phase 3, multinational, double-blind, randomized study. *CID* 2018; 67: 657-66.
7. EMA.Product Information Spravato®. Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_es.pdf
8. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Oct 1;22(10):616-630.
9. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):139-148.
10. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):428-438.
11. Canuso, CM, Singh, JB, Fedgchin, M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2018;175:620-630.
12. Slomski A. Esketamine Nasal Spray Effective in Treatment-Resistant Depression. *JAMA*. 2019 Jul 23;322(4):296.
13. Janssen Research & Development LLC. A long-term, safety and efficacy study of intranasal esketamine in treatment-resistant depression (SUS-TAIN-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02497287>. Acceso el 24 febrero, 2020.
14. AEMPS. Boletín mensual noviembre 2019. Disponible en: Boletín mensual de noviembre: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2019-boletinMensual/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-noviembre-de-2019/#nuevosMed>
15. Bussell JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol* 2019; 94: 546-53.
16. Bussell JB, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Treilinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 2018; 93: 921-30
17. EMA/CHMP/542297/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-baqsimi_en.pdf
18. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, Zhang S, Reiner BJ, Piché CA et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19: 1007-13.
19. Seaquist ER, Dulude H, Zhang XM, Rabasa-Lhoret R, Tsoukas GM, Conway JR et al. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 1316-20.
20. EMA/CHMP/662007/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-recarbrio_en.pdf
21. FDA. Información sobre Recarbrio®. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/drug-trial-snapshot-recarbrio>
22. EMA. Public assessment report Isturisa®. Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/isturisa-epar-public-assessment-report_en.pdf
23. EMA. Public Summary of opinion on Orphan-designation. Isturisa®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141345>
24. Orphan Maintenance Assessment Report. EMA. Isturisa®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/isturisa-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
25. Creemers SG, Feelders RA, de Jong FH, Franssen GJH, de Rijke YB, van Koetsveld PM, et al. Osilodrostat Is a Potential Novel Steroidogenesis Inhibitor for the Treatment of Cushing Syndrome: An In Vitro Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3437-3449.
26. Fliseriu M, Pivonello R, Young J, Hamrahian AH, Molitch ME, Shimizu C, et al. Osilodrostat, a potent oral 11 β -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*. 2016 Apr;19(2):138-48.
27. ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier NCT02697734. A Phase III, Multi-center, Randomized, Double-blind, 48 Week Study With an Initial 12 Week Placebo-controlled Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Osilodrostat in Patients With Cushing's Disease. Consultado el 26/02/2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02697734>

28. ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier NCT02468193.A Phase II, Open-label, dose titration, multi-center Study to assess the safety/tolerability and efficacy of osilodrostat in patients with all types of endogenous Cushing's syndrome except Cushing's disease. Consultado el 26/02/2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02468193>
29. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, Assouline S, Sehn LH, Flinn I, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):704-15.
30. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol.* 2019 May;6(5):e254-e265.
31. EMA. Public summary opinion orphan designation polatuzumab vedotin Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2013-public-summary-opinion-orphan-designation-polatuzumab-vedotin-treatment-diffuse-large-b-cell_en.pdf
32. EMA. Public assessment report Polivy®. Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf
33. EMA. Summary positive opinion Evenity®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-evenity_en.pdf
34. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, et al. FRAME study: the foundation effect of building bone with 1 year of Romo-sozumab leads to continued lower fracture risk after transition to Denosumab. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1219-1226
35. EMA. Public assessment report Mayzent®.Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf
36. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273.
37. Connick P, De Angelis F, Parker RA, Plantone D, Doshi A, John N, et al. UK Multiple Sclerosis Society Clinical Trials Network. Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial (MS-SMART): a multiarm phase IIb randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2018 Aug 30;8(8):e021944.
38. EMA. Public assessment report Sunosi®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf
39. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corser BC, Emsellem H, Plazzi G et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019; 85:359-70.
40. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Jun 23;391(10139):2513-2524.
41. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512.
42. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet.* 2019 Jun 8;393(10188):2303-2311.
43. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Nov;71(11):1788-1800.
44. EMA. Public assessment report Rinvoq®. Disponible en :https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf
45. EMA/615676/2019 EMEA/H/C/004554. 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ervebo-epar-medicine-overview_en.pdf
46. Halperin SA, Arribas JR, Rupp R, Andrews CP, Chu L, Das R, et al. Six-month safety data of recombinant vesicular stomatitis Virus-Zaire- Ebola virus envelope glycoprotein vaccine in a phase; 3 double-blind, placebo-controlled randomized study in healthy adults. *J Infect Dis* 2017; 215 (12): 1789-98.