

Evaluación positiva de medicamentos: mayo, junio y julio 2023

Sánchez-de-Castro, M.¹, Heinz-Morán, S.², Silva-Cuevas MA.³, Aparicio-Hernández RM.⁴

Sanid. mil. 2023; 79 (3): 191-197, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

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

PALABRAS CLAVE: Atogepant (*Aquipta*[®]); Cabotegravir (*Apretude*[®]); Crisantaspasa (*Enrylaze*[®]); Daprodustat (*Jesduvroq*[®]); Decitabina/Cedazuridina (*Inaqovi*[®]); Dos antígenos F recombinantes estabilizados en prefusión del VRS que representan a los subgrupos VRS-A y VRS-B (*Abrysvo*[®]); Elacestrant (*Orserdu*[®]); Epcoritamab (*Tepkinly*[®]); Ganaxolona (*Ztalmly*[®]); Gefapixant (*Lyf-nua*[®]); Piflufolastat (18F) (*Pylclari*[®]); Ritlecitinib (*Litfulo*[®]); Talquetamab (*Talvey*[®]); Tislelizumab (*Tevimbra*[®]).

Positive assessment of drugs: from May, June and July of 2023

SUMMARY

Review of the drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or by the European Medicines Agency, made public from May to July of 2023, and considered of interest to the healthcare professional. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEYWORDS: Atogepant (*Aquipta*[®]); Cabotegravir (*Apretude*[®]); Crisantaspase (*Enrylaze*[®]); Daprodustat (*Jesduvroq*[®]); Decitabine/Cedazuridine (*Inaqovi*[®]); Two recombinant stabilised RSV prefusion F antigens representing the subgroups RSV-A and RSV-B (*Abrysvo*[®]); Elacestrant (*Orserdu*[®]); Epcoritamab (*Tepkinly*[®]); Ganaxolone (*Ztalmly*[®]); Gefapixant (*Lyfnua*[®]); Piflufolastat (18F) (*Pylclari*[®]); Ritlecitinib (*Litfulo*[®]); Talquetamab (*Talvey*[®]); Tislelizumab (*Tevimbra*[®]).

ATOGEPAANT (AQUIPTA[®])⁽¹⁻⁴⁾

Atogepant es un antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) administrado por vía oral. El CGRP y sus receptores se expresan en regiones del sistema nervioso asociadas con la fisiopatología de la migraña. Los estudios han demostrado que los niveles de CGRP son elevados durante los ataques de migraña y los antagonistas selectivos de los receptores CGRP confieren beneficio clínico en la migraña.

Aquipta[®] está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos cuatro días de migraña al mes.

La aprobación de Aquipta[®] está respaldada por dos ensayos clínicos en fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (Progress y Advance). El criterio de valoración principal en ambos fue la reducción en la media de días mensuales con migraña

(DMM) en comparación con el placebo durante el periodo de tratamiento de doce semanas.

En el estudio Progress se incluyeron 755 pacientes en el análisis de eficacia (atogepant 30 mg dos veces al día n = 253, atogepant 60 mg una vez al día n = 256 y placebo n = 246). El número medio inicial de MMD fue 18,6 (SE 5,1) con 30 mg de atogepant dos veces al día, 19,2 (5,3) con 60 mg de atogepant una vez al día y 18,9 (4,8) con placebo. El cambio desde el inicio en la DMM media a lo largo de doce semanas fue -7,5 (SE 0,4) con 30 mg de atogepant dos veces al día, -6,9 (0,4) con 60 mg de atogepant una vez al día y -5,1 (0,4) con placebo. La diferencia media de mínimos cuadrados con respecto al placebo fue -2,4 con 30 mg de atogepant dos veces al día (IC del 95 %: -3,5 a -1,3; p ajustado < 0,0001) y -1,8 con 60 mg de atogepant una vez al día (-2,9 a -0,8; p ajustado = 0,0009). El estudio demostró que el 40 % de los pacientes tratados con aquipta 60 mg una vez al día lograron al menos una reducción del 50 % en los MMD, en comparación con el 27 % de los pacientes en el grupo de placebo (p = 0,0024).

En el ensayo Advance se asignó aleatoriamente en proporción de 1:1:1 para recibir una dosis diaria de atogepant oral (10 mg, 30 mg o 60 mg) o placebo durante doce semanas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron días de dolor de cabeza por mes, reducción desde el inicio de al menos el 50 % en el promedio de tres meses de días de migraña por mes, calidad de vida y puntuaciones en el *Activity Impairment in Migraine-Diary* (AIM-D). Se incluyeron 873 pacientes en el análisis de eficacia: 214 se trataron con 10 mg de atogepant, 223 con 30 mg, 222 con 60 mg y 214 estuvieron en grupo de placebo. La DMM al inicio del estudio osciló

1. Médico civil adjunto. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España.

2. Médico civil residente. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España.

3. Farmacéutica civil adjunta. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España.

4. Capitán farmacéutico. 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: farmacologia-hcd@mde.es

Recibido: 05 de junio de 2023.

Aceptado: 14 de junio de 2023.

DOI: 10.4321/S1887-85712023000200006.

entre 7,5 y 7,9 en los cuatro grupos. Los cambios desde el inicio a lo largo de doce semanas fueron -3,7 días con 10 mg de atogepant, -3,9 días con 30 mg de atogepant, -4,2 días con 60 mg de atogepant y -2,5 días con placebo. Las diferencias medias con respecto al placebo en el cambio desde el inicio fueron -1,2 días con 10 mg de atogepant (IC del 95 %, -1,8 a -0,6), -1,4 días con 30 mg de atogepant (IC del 95 %, -1,9 a -0,8) y -1,7 días con 60 mg de atogepant (IC del 95 %: -2,3 a -1,2) ($p < 0,001$ para todas las comparaciones con placebo). Los resultados de los criterios de valoración secundarios favorecieron a atogepant sobre placebo con las excepciones de la puntuación AIM-D de rendimiento de actividades diarias y la puntuación AIM-D de deterioro físico para la dosis de 10 mg. Los eventos adversos graves incluyeron un caso de asma y otro de neuritis óptica en el grupo de atogepant de 10 mg.

Los efectos secundarios más comunes fueron náuseas (9 %), estreñimiento (8 %) y fatiga/somnolencia (5 %).

La presentación de Aquipta® estará disponible como comprimidos (10 mg y 60 mg).

CABOTEGRAVIR (APRETUDE®)⁽⁵⁻⁸⁾

Cabotegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de transferencia de cadena de la integración del ADN retroviral, lo que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Apretude® está indicado, en combinación con prácticas sexuales seguras, para la profilaxis preexposición (PrEP) con el fin de reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida por vía sexual en adultos y adolescentes de alto riesgo que pesen al menos 35 kg. Se debe tener una prueba de VIH-1 negativa antes de iniciar Apretude® para la PrEP del VIH-1.

La eficacia y seguridad se han evaluado en dos ensayos clínicos. En ambos, Apretude®, administrado cada dos meses, ha mostrado ser superior al régimen oral diario de tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina (TDF/FTC) en la prevención de la infección por VIH-1.

El primer estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y de no inferioridad para comparar cabotegravir inyectable de acción prolongada en una dosis de 600 mg, administrado por vía intramuscular cada ocho semanas, con TDF-FTC por vía oral diaria en hombres cisgénero en riesgo que tienen sexo con hombres y en mujeres transgénero en riesgo que tienen sexo con hombres. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir uno de los dos regímenes y fueron seguidos durante ciento cincuenta y tres semanas. El criterio de valoración principal fue la infección incidente por VIH. La población que se pretendía tratar incluyó 4566 participantes. Se produjo un incidente de infección por VIH en cincuenta y dos participantes: trece en el grupo de cabotegravir (incidencia 0,41 %) y treinta y nueve en el grupo de TDF-FTC (incidencia 1,22 %) (índice de riesgo 0,34; IC del 95 % 0,18-0,62), lo que corresponde a una reducción del 66 % en las infecciones incidentes por VIH en los participantes del estudio que recibieron CAB en comparación con TDF/FTC. Se informaron reacciones en el lugar de la inyección en el 81,4 % de los participantes del grupo de cabotegravir y en el 31,3 % de los del grupo de TDF-FTC. En los participantes a quienes se les diagnosticó infección por VIH después de la exposición a CAB-LA se observó resistencia a

INSTI y retrasos en la detección de la infección por VIH. No se identificaron problemas de seguridad.

El segundo estudio fue un ensayo de superioridad de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y controlado con activos. Los participantes (mujeres cisgénero no infectadas en riesgo de contraer el VIH) fueron asignados aleatoriamente (1:1) a cabotegravir activo con placebo de TDF-FTC (grupo de cabotegravir) o a TDF-FTC activo con placebo de cabotegravir (grupo de TDF-FTC). A los participantes se les recetaron cinco semanas de producto oral diario seguido de inyecciones intramusculares cada ocho semanas después de un intervalo de carga inicial de cuatro semanas junto con píldoras orales diarias. A los participantes que suspendieron las inyecciones se les ofreció TDF-FTC diario de etiqueta abierta durante cuarenta y ocho semanas. Los criterios de valoración principales del estudio fueron la infección por VIH incidente en la población por intención de tratar y los eventos clínicos y de laboratorio de grado dos o superior. Hubo 3224 participantes (1614 en el grupo de cabotegravir y 1610 en el grupo de TDF-FTC). Se observaron cuarenta infecciones incidentes en 3898 personas-año (incidencia del VIH 1,0 % [IC del 95 %: 0,73-1,40]); cuatro en el grupo de cabotegravir (incidencia de VIH 0,2 % [0,06-0,52]) y treinta y seis en el grupo TDF-FTC (1,85 % [1,3-2,57]; índice de riesgo 0,12 [0,05-0,31]; $p < 0,0001$; diferencia de riesgo -1,6 % [-1,0 % a -2,3 %]). Las tasas de eventos adversos fueron similares en ambos grupos a excepción de las reacciones en el lugar de la inyección, que fueron más frecuentes en el grupo de cabotegravir (38,0 % frente 10,7 %) pero no dieron lugar a la interrupción de la inyección. La incidencia de embarazos confirmados fue de 1,3 % (0,9-1,7) y no se informaron anomalías congénitas en el nacimiento.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron reacciones en el punto de inyección, cefalea, diarrea y aumento de los niveles de transaminasas.

Apretude debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento del VIH. Estará disponible en comprimidos recubiertos con película de 30 mg y en suspensión inyectable de liberación prolongada (600mg).

CRISANTASPASA (ENRYLAZE®)^(5,9,10)

La crisantaspasa es un agente antineoplásico que cataliza la conversión de L-asparagina en ácido L-aspartico y amoníaco. La asparagina está presente en la mayoría de las proteínas y, en su ausencia, la síntesis de proteínas se detiene, lo que inhibe la síntesis de ADN y ARN y, en consecuencia, interrumpe la proliferación celular, especialmente los blastos leucémicos.

Enrylaze® está indicado como parte de un régimen quimioterápico multiagente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LLB) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de un mes) que han desarrollado hipersensibilidad o inactivación silente a la asparaginasa derivada de *E. coli*.

El beneficio de Enrylaze® se basa en la consecución y el mantenimiento de la actividad mínima de la asparaginasa sérica, lo que se ha demostrado que se correlaciona con la disminución de la asparagina sérica. Las recomendaciones detalladas para el uso de este producto se describirán en el resumen de las características del producto (SmPC) que se publicará en el informe público europeo de evaluación (EPAR).

Los efectos secundarios más frecuentes fueron anemia, vómitos, trombocitopenia, neutropenia, náuseas, neutropenia febril, fatiga y pirexia.

Enrylaze® debe ser prescrito y administrado por médicos y personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos anti-neoplásicos. La presentación disponible será solución inyectable/para perfusión (10 mg/0,5 ml).

DAPRODUSTAT (JESDUVROQ®)^(1, 11-13)

Daprodustat es un inhibidor reversible de la prolin-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF) HIF-PH1, PH2 y PH3, lo que estimula la producción de eritropoyetina.

Jesduvroq® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) en adultos en diálisis crónica de mantenimiento al menos cuatro meses. Las limitaciones de uso que se especifican en la ficha técnica son las siguientes: 1) no se ha demostrado que mejore la calidad de vida, la fatiga o el bienestar del paciente y 2) no está indicado para su uso como sustituto de las transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que requieren corrección inmediata de la anemia ni para el tratamiento de la anemia de la ERC en pacientes que no están en diálisis.

El beneficio de Jesduvroq® es su capacidad para corregir los niveles de hemoglobina (Hb) en pacientes dependientes de diálisis, con efectos comparables a los observados con agentes estimulantes de la eritropoyesis.

La eficacia y seguridad se evaluaron en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, ciego al patrocinador y basado en eventos (ASCEND-D). Se incluyeron 2964 adultos con anemia debido a ERC que se estaban sometiendo a diálisis para recibir un daprodustat o un agente estimulante de la eritropoyetina (AEE) inyectable (epoetina alfa si estaban recibiendo hemodiálisis [HD] o darbepoetin alfa si estaban recibiendo diálisis peritoneal [DP]). Los pacientes en HD fueron aleatorizados 1:1 para recibir jesduvroq oral (n = 1316) o epoetina alfa intravenosa (n = 1308), mientras que los pacientes en DP fueron aleatorizados 1:1 para recibir jesduvroq oral (n = 171) o darbepoetina alfa subcutánea (n = 169). Los dos resultados primarios fueron el cambio medio en el nivel de Hb desde el inicio hasta las semanas 28 a 52 (margen de no inferioridad, -0,75 g/dl) y la primera aparición de un evento cardiovascular adverso importante, con un margen de no inferioridad de 1,25. Se observó un cambio medio (\pm SE) en el nivel de Hg desde el inicio hasta las semanas 28 a 52 de $0,28 \pm 0,02$ g/dl en el grupo de daprodustat y de $0,10 \pm 0,02$ g/dl en el grupo de EAA (diferencia, 0,18 g/dl; IC del 95 %: 0,12 a 0,24), que cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado. Durante una mediana de seguimiento de 2,5 años se produjo un evento cardiovascular adverso importante en 374 de 1487 pacientes (25,2 %) en el grupo de daprodustat y en 394 de 1477 (26,7 %) en el grupo de ESA (índice de riesgo, 0,93; IC del 95 %: 0,81 a 1,07) que también cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado. Daprodustat no fue inferior a los AEE con respecto al cambio en el nivel de Hb con respecto a los resultados basales y cardiovasculares. Los porcentajes de pacientes con otros eventos adversos fueron similares en los dos grupos.

Los efectos secundarios más comunes fueron hipertensión, eventos vasculares trombóticos, incluidos eventos cardiovasculares adversos mayores y dolor abdominal. Jesduvroq tiene un warning

sobre un mayor riesgo de eventos vasculares trombóticos que incluyen muerte, ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y coágulos de sangre en los pulmones, las piernas o el sitio de acceso a la diálisis. Las advertencias y precauciones incluyen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, empeoramiento del aumento de la presión arterial y hemorragia gastrointestinal.

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento de la anemia. Estará disponible en forma de comprimidos recubiertos con película (1, 2, 4, 6 y 8 mg).

DECITABINA/CEDAZURIDINA (INAQOVI®)^(5,14,15)

Inaqovi® contiene una combinación fija de dos principios activos, la decitabina y la cedazuridina. La decitabina es un inhibidor metabólico de los nucleósidos que inhibe la acción de las metiltransferasas del ADN, lo que provoca la hipometilación del ADN y la consiguiente diferenciación celular y/o apoptosis. Por otro lado, la cedazuridina es un inhibidor de la citidina deaminasa que aumenta la exposición sistémica a la decitabina.

Es por ello que Inaqovi® está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de diagnóstico reciente no candidatos a la quimioterapia de inducción estándar.

Su aprobación se hizo gracias al ensayo NCT03306264, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y cruzado, donde se comparó la farmacocinética/farmacodinamia de la decitabina/cedazuridina oral con la decitabina intravenosa observándose una eficacia similar a la misma. Los resultados fueron una tasa de respuesta completa del 21 %, una mediana de duración de la respuesta de 5,8 meses y una tasa de respuesta global del 32 %.

El efecto secundario informado con mayor frecuencia fue la trombocitopenia mientras que los efectos secundarios graves más frecuentes fueron la neutropenia febril y la neumonía. Inaqovi® estará disponible en forma de comprimidos recubiertos con película con una dosis de 35 mg/100 mg de decitabina y cedazuridina.

VACUNA CONTRA EL VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS) A Y B. BIVALENTE RECOMBINANTE (ABRYSVO®)^(5,16,17)

La proteína de fusión (F) del RSV puede existir en dos formas antigénicamente distintas: prefusión y posfusión. La prefusión F (preF) es la forma activa de la proteína y es capaz de mediar en la fusión del virus y las membranas de la célula huésped durante la entrada a la célula. Los anticuerpos neutralizantes séricos contra la proteína F se asocian con un riesgo reducido de enfermedad por VSR. Abrisvo® es una vacuna bivalente compuesta por dos glicoproteínas de superficie de fusión del RSV recombinantes (RSV preF A y RSV preF B) seleccionadas para optimizar la protección contra las cepas A y B del VRS. La vacuna RSV preF en la inmunización activa induce una respuesta inmune contra RSV pre F que protege contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por RSV. En la inmunización pasiva, los anticuerpos contra los antígenos del VRS de personas vacunadas durante el embarazo se transfieren por vía transplacentaria para proteger a los bebés menores de seis meses contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior

y la enfermedad del tracto respiratorio inferior grave causada por el VRS.

Está indicado para: 1) protección pasiva frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en los lactantes desde el nacimiento hasta los seis meses de edad tras la inmunización materna durante el embarazo. y 2) inmunización activa de personas de sesenta años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS.

La eficacia y seguridad se basa en datos de dos estudios. (Matisse y Renoir NTC05035212). El primero es un ensayo doble ciego de fase III, multicéntrico, aleatorizado. Los dos criterios de valoración principales de eficacia fueron la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior asociada al VRS con asistencia médica y la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS con asistencia médica en bebés dentro de los 90, 120, 150 y 180 días después del nacimiento. Se consideró que un límite inferior del intervalo de confianza para la eficacia de la vacuna (IC del 99,5 % a los 90 días; IC del 97,58 % en intervalos posteriores) superior al 20 % cumplía el criterio de éxito para la eficacia de la vacuna con respecto a los criterios de valoración principales. En total, 3682 participantes maternas recibieron la vacuna y 3676 recibieron placebo. Se evaluaron 3570 y 3558 lactantes respectivamente. Se produjeron enfermedades graves del tracto respiratorio inferior atendidas médicamente dentro de los noventa días posteriores al nacimiento en seis bebés de mujeres en el grupo de la vacuna y en treinta y tres bebés de mujeres en el grupo de placebo (eficacia de la vacuna, 81,8 %; IC del 99,5 %, 40,6 a 96,3). Diecinueve casos y sesenta y dos casos respectivamente ocurrieron dentro de los ciento ochenta días posteriores al nacimiento (eficacia de la vacuna, 69,4 %; IC del 97,58 %, 44,3 a 84,1). La enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS con asistencia médica ocurrió dentro de los noventa días posteriores al nacimiento en veinticuatro bebés de mujeres en el grupo de la vacuna y en cincuenta y seis bebés de mujeres en el grupo de placebo (eficacia de la vacuna, 57,1 %; IC del 99,5 %, 14,7 a 79,8). Estos resultados no cumplieron con el criterio de éxito estadístico. La vacuna RSVpreF administrada durante el embarazo fue eficaz contra enfermedades graves del tracto respiratorio inferior asociadas al VSR atendidas médicamente en bebés y no se identificaron problemas de seguridad.

El segundo es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo en curso para evaluar la eficacia y seguridad de Abrysvo® en la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS en personas de sesenta años o más. Está previsto que los participantes sean seguidos durante hasta dos temporadas de RSV, aproximadamente veinticinco meses. Los participantes fueron asignados al azar (1:1) para recibir Abrysvo® (n = 17 197) o placebo (n = 17 186). El objetivo principal era la reducción del riesgo relativo del primer episodio de enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS (RSV-LRTD) en el grupo Abrysvo® en comparación con el grupo de placebo en la primera temporada de RSV. El estudio cumplió con los criterios de éxito preespecificados para la demostración de la eficacia para los objetivos principales de prevención de RSV-LRTD con ≥ 2 síntomas y prevención de RSV-LRTD con ≥ 3 síntomas. La mediana de duración del seguimiento de la eficacia fue de siete meses.

Los efectos secundarios más comunes fueron dolor en el punto de inyección, mialgia y cefalea. En mujeres embarazadas también

hubo náuseas y en personas de sesenta años o mayores se añade la fatiga.

Esta vacuna se debe utilizar conforme a las recomendaciones oficiales. Abrysvo® es una solución estéril para inyección intramuscular. La vacuna se suministra como un vial de componente de antígeno liofilizado que se reconstituye en el momento de su uso con un componente diluyente en agua estéril.

ELACESTRANT (ORSERDU®)^(5, 18,19)

El principio activo de Orserdu® es el elacestrant, un antiestrogénico que se une selectivamente al receptor alfa de estrógenos (ER α) y degrada la proteína ER α , interrumpiendo la señalización ER α e inhibiendo así el crecimiento de las células de cáncer de mama ER α -positivas, incluidas las que albergan mutaciones del gen del receptor 1 de estrógenos (ESR1).

Orserdu® está indicado en monoterapia en mujeres posmenopáusicas y en hombres con receptor de estrógenos (RE) positivo y HER2 negativo para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con una mutación activadora ESR1 que han progresado en la enfermedad después de al menos una línea de terapia endocrina incluyendo un inhibidor CDK 4/6.

La aprobación de Orsedu® se basó en los datos del ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, Emerald, en el que se incluyeron 694 pacientes de los cuales 239 recibieron elacestrant y 238 una terapia endocrina basada en un inhibidor de la aromataso o fulvestrant más un inhibidor CDK 4/6. El elacestrant se asoció a una supervivencia libre de progresión estadísticamente significativa (HR = 0,70; IC del 95 %: 0,55 a 0,88. $P = 0,002$) y prolongada en pacientes con cáncer de mama avanzado RE-positivo y HER2-negativo con una mutación ESR1 activadora (HR = 0,50; IC del 95 %: 0,39 a 0,77. $P = 0,0005$), que habían recaído tras, al menos, una terapia endocrina previa en combinación con un inhibidor de CDK4/6.

Los efectos secundarios más frecuentes son mareos, aumento de los niveles de triglicéridos y colesterol, vómitos, fatiga, dispepsia, diarrea, disminución de los niveles de calcio, sodio y potasio, dolor de espalda, aumento de los niveles de creatinina, artralgia, estreñimiento, dolor de cabeza, sofocos, dolor abdominal, anemia y aumento de los niveles de alanina aminotransferasa. Estará disponible en comprimidos recubiertos con película de 86 mg y 345 mg.

EPCORITAMAB (TEPKINLY®)^(5,20,21)

Tepkinly® contiene como principio activo el epcoritamab, un agente antineoplásico que se une simultáneamente al receptor CD20 de la célula B y al CD3 de la célula T, lo que ocasiona la formación de una sinapsis inmunológica con la subsiguiente activación y proliferación de la célula T, la secreción de citoquinas y la liberación de proteínas citolíticas que provocan la lisis de las células B que expresan CD20.

Tepkinly® está indicado en monoterapia en pacientes adultos para el tratamiento de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

La eficacia de Tepkinly® se investigó en el ensayo clínico NCT03625037 multicéntrico, abierto con pacientes con diag-

Evaluación positiva de medicamentos: mayo, junio y julio 2023

nóstico de linfoma B de células grandes (LBCL), incluyendo LBDCG, refractario o en recaída, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. En él participaron 157 pacientes con una mediana de seguimiento de 10,7 meses. Este fármaco consiguió respuestas rápidas, profundas y duraderas. Las tasas de respuesta global y de respuesta completa fueron del 63,1 % (IC del 95 %: 55,0 a 70,6) y del 38,9 % (IC del 95 %: 31,2 a 46,9), respectivamente.

Los efectos secundarios más comunes son el síndrome de liberación de citoquinas, infecciones, neutropenia, fatiga, dolor musculoesquelético, cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, pirexia y reacciones en el lugar de la inyección. Estará disponible como concentrado para solución inyectable de 4 mg/0,8 ml y como solución inyectable de 48 mg.

Se espera que el titular de la autorización de comercialización proporcione datos clínicos completos en una fase posterior. Además, este producto fue designado como medicamento huérfano durante su desarrollo. La EMA revisará ahora la información disponible hasta la fecha para determinar si se puede mantener la designación de huérfano.

GANAXOLONA (ZTALMY®)^(22,23)

La ganaxolona, análogo metílico del neuroesteroide endógeno alopregnanolona, es un esteroide neuroactivo que modula de forma positiva y alostérica los receptores del ácido gammaaminobutírico de tipo A (GABAA) en el SNC al interactuar con un sitio de reconocimiento que es distinto de otros moduladores alostéricos de los receptores GABAA.

Ztalmy® está indicado para el tratamiento adyuvante de las crisis epilépticas asociadas al trastorno por déficit de quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5) en pacientes de dos a diecisiete años de edad y puede continuarse en pacientes de dieciocho años o más.

La eficacia para tratar las crisis epilépticas asociadas al TDC en pacientes a partir de dos años de edad se estableció en un único estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en pacientes de dos a diecinueve años de edad que presentaban confirmación molecular de la variante patógena o probablemente patógena de CDKL5, cuyas crisis epilépticas no se controlaron adecuadamente con al menos dos antiepilépticos concomitantes previos y que padecían un mínimo de dieciséis crisis de tipo primario durante veintiocho días en cada mes durante el periodo de dos meses anterior a la selección. Se incluyó a ciento un pacientes en el estudio (cincuenta y uno con placebo y cincuenta con el fármaco en estudio) con deficiencia de CDKL5 que están tomando al menos otro medicamento para la epilepsia. La variable primaria de la eficacia fue la variación porcentual con respecto al inicio en la frecuencia de veintiocho días de las crisis motoras mayores durante la fase de tratamiento doble ciego de diecisiete semanas. Al inicio, el número medio (DE) de crisis motoras mayores durante veintiocho días fue de 104,8 para placebo y de 117,2 para la ganaxolona. Al final de la fase de mantenimiento de trece semanas, en promedio el DE se redujo en un 29,30 % en el grupo de pacientes tratados con Ztalmy y en un 6,49 % en el grupo tratado con placebo ($p = 0,0283$) (IC del 95 %).

Los efectos secundarios más comunes descritos en los ensayos clínicos fueron somnolencia (29,4 %) y pirexia (23,5 %).

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. Estará disponible como suspensión oral (50 mg/ml)

GEFAPIXANT (LYFNUA®)^(5,24,25)

El principio activo de Lyfnua® es el gefapixant, un antitusígeno antagonista selectivo, no narcótico y periféricamente activo de los receptores P2X3, que son canales iónicos activados por ATP que se encuentran en las fibras C sensoriales del nervio vago en las vías respiratorias. El bloqueo de la señalización del ATP a través de los receptores P2X3 reduce la activación excesiva de los nervios sensoriales y la tos excesiva inducida por el ATP extracelular.

Lyfnua® está indicado en adultos para el tratamiento de la tos crónica refractaria o inexplicable.

En dos ensayos clínicos de fase III (COUGH-1 y COUGH-2) de doble ciego, controlados con placebo y de asignación paralela se evaluó la eficacia y la seguridad de gefapixant en adultos con tos crónica refractaria o tos crónica inexplicable, y se observaron reducciones significativas en la frecuencia de tos en veinticuatro horas en comparación con placebo.

Las reacciones adversas más comunes con fueron la distorsión y la pérdida o reducción del sentido del gusto. Lyfnua® estará disponible en forma de comprimido recubierto de película de 45 mg.

PIFLUFOLASTAT (18F) (PYLCLARI®)^(22, 26-29)

Piflufolastat es un radiofármaco de diagnóstico para detección de tumores. El antígeno prostático específico de membrana (PSMA) es una glucoproteína transmembrana que está sobreexpresada en tejidos tumorales, particularmente en células de cáncer de próstata (CaP), incluyendo metástasis. El flúor (18F) es un radionúclido emisor de positrones que hace posible la tomografía por emisión de positrones (PET). El piflufolastato (18F) es inhibidor del PSMA de molécula pequeña, marcado con flúor 18 de segunda generación, selectivo. Basándose en la intensidad de las señales, las imágenes PET obtenidas usando piflufolastato (18F) indican la presencia de tejidos que expresan PSMA.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Piflufolastat está indicado para la detección de lesiones que expresan el PSMA mediante PET en adultos con CaP en los siguientes escenarios clínicos: 1) estadificación primaria de pacientes con CaP de alto riesgo antes del tratamiento curativo inicial y 2) localización de recurrencias de CaP en pacientes con sospecha de recidiva basada en el aumento de los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA) después del tratamiento primario con intención curativa.

La seguridad y eficacia de piflufolastato (18F) se evaluaron en tres ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos y abiertos en hombres con cáncer de próstata: Osprey, Condor y Python. En el primer estudio en 385 hombres con cáncer de próstata, todos los pacientes recibieron Pylclari® y se sometieron a un PET para verificar la ubicación de las células cancerosas. Después de que tres médicos diferentes hubieran examinado la exploración, los pacientes con cáncer de alto riesgo se sometieron a una cirugía para extirpar la próstata. Entre los 252 pacientes a los que se les extrajo próstata (cohorte A), los resultados del PET tuvieron una mediana de especi-

ficidad del 97,9 % (IC del 95 %: 94,5 %-99,4 %) y una mediana de sensibilidad del 40,3 % (28,1 %-52,5 %, no cumplimiento del criterio de valoración preespecificado); El VPP y el VPN medios fueron 86,7 % (69,7 %-95,3 %) y 83,2 % (78,2 %-88,1 %) respectivamente. En la cohorte B (93 pacientes evaluables), la mediana de la sensibilidad y el valor predictivo positivo para las lesiones extraprostáticas fueron del 95,8 % (87,8 %-99,0 %) y del 81,9 % (73,7 %-90,2 %) respectivamente. Se cumplió el criterio de valoración principal de especificidad, pero no se cumplió el criterio de valoración principal de sensibilidad.

El segundo estudio incluyó a 208 hombres con PSA elevado $\geq 0,2$ ng/ml después de la prostatectomía o ≥ 2 ng/ml por encima del nadir después de la radioterapia. El criterio de valoración principal fue la tasa de localización correcta (CLR). En este estudio, todos los pacientes recibieron Pylclari® y se sometieron a una TEP. La tasa de detección de la enfermedad fue 59 a 66 %. La exploración identificó correctamente la ubicación de la lesión (CRL) en el 84,8 %-87,0 % (límite inferior del IC del 95 %: 77,8-80,4).

El tercer estudio incluyó a 205 hombres con la primera recurrencia bioquímica del CaP después del tratamiento. Estos pacientes recibieron ya sea Pylclari® o 18F-fluorometilcolina (otro medicamento de diagnóstico utilizado para la imagen). 201 pacientes completaron el estudio. El objetivo principal fue comparar las tasas de detección (DR) por paciente. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la seguridad y el impacto en el manejo del paciente (PM). La DR por paciente fue significativamente mayor con Pylclari® (58 % [117/201 pacientes] vs. 40 % [81/201 pacientes], $p < 0,0001$). El PET con piflufolastato (18F) tuvo un impacto en la PM en el 44 % (90/204) de los pacientes frente al 29 % (58/202) para la 18F-fluorometilcolina. Se logró el criterio de valoración principal de este estudio y se confirmó una tasa de detección significativamente mayor de piflufolastato (18F) en hombres con la primera BCR de CaP. En general, no se observaron eventos adversos graves ni relacionados con el medicamento.

Los efectos secundarios más comunes fueron cefalea y disgeusia.

Pylclari® debe utilizarse únicamente en instalaciones de medicina nuclear autorizadas y solo debe manipularlo personal autorizado. La presentación farmacéutica estará disponible como solución inyectable (1000 MBq/ml y 1.500 MBq/ml)

RITLECITINIB (LITFULO®)^(5,30,31)

Ritlecitinib es un inhibidor de la cinasa asociada a Janus (JAK) que inhibe de forma irreversible y selectiva JAK 3 y la tirosina cinasa expresada en la familia del carcinoma hepatocelular (TEC), lo que bloquea la señalización de citoquinas γ -comunes y reduce la actividad citolítica de las células NK y CD8+.

Litfulo® está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en adultos y adolescentes mayores de doce años. Se cree que las vías de señalización mediadas por JAK3 y la familia TEC están implicadas en la fisiopatología de la alopecia areata.

Los beneficios de Litfulo® se evaluaron en un ensayo clínico 2b/3 aleatorizado, y de doble ciego en el que han participado 718 pacientes con alopecia areata. En él se han observado diferencias significativas en el crecimiento del cabello con respecto a placebo.

Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea, acné, infecciones de las vías respiratorias superiores, urticaria, erupciones

cutáneas, foliculitis y mareos. Estará disponible en cápsulas duras de 50 mg.

TALQUETAMAB (TALVEY®)^(5,32,33)

El principio activo de Talvey®, el talquetamab, es un anticuerpo biespecífico dirigido contra el receptor CD3, que se expresa en la superficie de las células T, y el GPRC5D, expresado en la superficie de las células plasmáticas, ambos presentes en el mieloma múltiple maligno.

Talquetamab está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y, aún así, hayan demostrado progresión de la enfermedad con la última terapia.

El beneficio de talquetamab se ha observado en un estudio fase I/II, abierto y con escalada de dosis. En él han participado 232 pacientes con mieloma múltiple o refractario tratados con talquetamab 405 μ g por kilogramo semanalmente y con talquetamab 800 μ g por kilogramo cada dos semanas. Se ha logrado una respuesta parcial o completa en estos pacientes del 70 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 51 a 85) y del 64 % (IC del 95 %, 48 a 78) por dosis respectivamente.

Los efectos secundarios más frecuentes de Talvey® son síndrome de liberación de citoquinas, disgeusia, hipogammaglobulinemia, trastornos ungueales, dolores musculoesqueléticos y anemia. Estará disponible como solución inyectable de 2 mg/ml y 40 mg/ml.

Se espera que el titular de la autorización de comercialización proporcione datos clínicos completos en una fase posterior. Además, este producto fue designado como medicamento huérfano durante su desarrollo. La EMA revisará ahora la información disponible hasta la fecha para determinar si se puede mantener la designación de huérfano.

TISLELIZUMAB (TEVIMBRA®)^(5,34,35)

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado variante IgG4 que potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Tevimbra® está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable localmente avanzado o metastásico tras quimioterapia previa basada en platino.

Un estudio fase III, aleatorizado y abierto, en el que se incluyeron 512 pacientes con carcinoma esofágico de células escamosas avanzado o metastásico ha demostrado una mejora en la supervivencia global en comparación con quimioterapia. El tratamiento con tislelizumab se asoció con una mayor tasa de respuesta objetiva (20,3 % frente a 9,8 %) y una respuesta antitumoral más duradera (mediana de 7,1 meses frente a 4,0 meses) frente a la quimioterapia en todos los pacientes.

La reacción adversa más frecuente de Tevimbra® fue la anemia. Se presenta en forma de concentrado de 100 mg para solución para perfusión.

Este producto fue designado como medicamento huérfano durante su desarrollo. La EMA revisará ahora la información disponible hasta la fecha para determinar si se puede mantener la designación de huérfano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (AEMPS). (2023). *Boletín del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de junio 2023* [en línea]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-junio-2023/>
2. Pozo-Rosich, P. y otros. (2023). Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [en línea]. *Lancet*, 402, art. 10404, pp. 775-785. Doi:10.1016/S0140-6736(23)01049-8.
3. Ailani, J. y otros. (2021). Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine [en línea]. *N Engl J Med.*, 385(8), pp. 695-706. Doi:10.1056/NEJMoa2035908
4. European Medicines Agency. CHMP summary of positive opinion for Aquipta. [Consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/aquipta>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de julio 2023* [en línea]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2023-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-julio-2023/>
6. European Medicines Agency. CHMP summary of positive opinion for Apretude. [Consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/apretude>.
7. Delany-Moretwe, S. y otros. (2022). Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial [en línea]. *Lancet*, 399, art. 10337, pp. 1779-1789. Doi: 10.1016/S0140-6736(22)00538-4.
8. Landovitz, R. J. y otros. (2021). Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med.*, 385(7), pp. 595-608. Doi:10.1056/NEJMoa2101016
9. European Medicines Agency. CHMP summary of positive opinion for Enrylaze. [Consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/enrylaze>.
10. Maese, L. y otros. (2023). Recombinant Erwinia asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia: results from the phase 2/3 AALL1931 study [en línea]. *Blood*, 141(7), pp. 704-712. Doi:10.1182/blood.2022016923
11. Singh, A. K. y otros. (2021). Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis [en línea]. *N Engl J Med.* Doi: 10.1056/NEJMoa2113379
12. European Medicines Agency. CHMP summary of positive opinion for Jesduvroq. [Consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/jesduvroq#opinion-section>
13. Food and Drug Administration (FDA). (2023). Novel Drug Approvals for 2023. Jesduvroq highlights of prescribing information [en línea]. [Consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2023>.
14. Garcia-Manero, G. (2023). Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.*, pp. 1165-1345.
15. European Medicines Agency. Información general sobre Inaqovi y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. [Consulta: 23 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/inaqovi>
16. European Medicines Agency. (2023). *CHMP summary of positive opinion for Abrysvo* [en línea]. [Consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/abrysvo>
17. Food and Drug Administration (FDA). (2023). *Vaccines, Blood & Biologics. Abrysvo Product Information* [en línea]. [Consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abrysvo>
18. Bidard, F. C. y otros. (2022). Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.*, 32(28).
19. European Medicines Agency. Información general sobre Orserdu y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. [Consulta: 23 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/orserdu>
20. Thieblemont, C. y otros. (2023). Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3x-CD20 Bispecific T-Cell – Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma : Dose Expansion in a Phase I / II Trial abstract [en línea]. *J Clin Oncol.*, 41(12), pp. 2238-2247. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.01725>
21. European Medicines Agency. Información general sobre Tepkinly y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. [Consulta: 23 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/tepkiny>
22. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (AEMPS). (2023). *Boletín del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de mayo 2023* [en línea]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-mayo-2023/>
23. European Medicines Agency. (2023). *Human Medicine European public assessment report (EPAR) Ztalmly®* [en línea]. [Consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ztalmly>
24. McGarvey, L. P. y otros. (2022). Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.*, 399, art. 10328, pp. 909-923.
25. European Medicines Agency. Información general sobre Lyfnua y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. [Consulta: 23 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lyfnua>
26. Pienta, K. J. y otros. (2021). A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with 18F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY) [en línea]. *J Urol*, 206(1), pp. 52-61. Doi:10.1097/JU.0000000000001698
27. Morris, M. J. y otros. (2021). Diagnostic Performance of 18F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study [en línea]. *Clin Cancer Res.*, 27(13), pp. 3674-3682. Doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4573
28. Oprea-Lager, D. E. y otros. (2023). [18F]DCFPyL PET/CT versus [18F]fluoromethylcholine PET/CT in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer (PYTHON): a prospective, open label, cross-over, comparative study [en línea]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 50, pp. 3439-3451. Doi:10.1007/s00259-023-06301-5
29. European Medicines Agency. (2023). *Human Medicine European public assessment report (EPAR) Pylclari®* [en línea]. [Consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pylclari#authorisation-details-section>
30. King, B. y otros. (2023). Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*, 401, art. 10387, pp. 1518-1529.
31. European Medicines Agency. Información general sobre Litfulo y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. [Consulta: 23 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/litfulo>
32. Chari, A. y otros. (2022). Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.*, 387(24), pp. 2232-2244.
33. European Medicines Agency. Información general sobre Talvey y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. [Consulta: 23 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/talvey>
34. Shen, L. y otros. (2022). Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.*, 40(26), pp. 3065-3076.
35. European Medicines Agency. Información general sobre Tevimbra y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. [Consulta: 23 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/tevimbra>