

Evaluación positiva de medicamentos: diciembre 2023, enero y febrero 2024

Villacorta-Sanz P.¹, García-Sánchez S.², Silva-Cuevas M. A.³, García-Luque A.⁴

Sanid. mil. 2024; 80 (1): 37-40, 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 de diciembre 2023 a febrero 2024, 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: Cefepime/enmetazobactam (Exblifep[®]), Danicopan (Voydeya[®]), Efbemalenograstim alfa (Ryzneuta[®]), Exagamglogene autotemcel (Casgevy[®]), Etrasimod (Velsipity[®]), Omaveloxolona (Skyclarys[®]), Retifanlimab (Zynyz[®]), Sparsentan (Filspari[®]), Tislelizumab (Tizveni[®]), Tofersen (Qalsody[®]), Vacuna contra la gripe (Celldemic[®]), Vacuna contra la gripe pandémica (Incellipan[®]).

Positive assessment of drugs: December of 2023, January and February of 2024

SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public from December of 2023 to February of 2024, 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: Cefepime/enmetazobactam (Exblifep[®]), Danicopan (Voydeya[®]), Efbemalenograstim alfa (Ryzneuta[®]), Exagamglogene autotemcel (Casgevy[®]), Etrasimod (Velsipity[®]), Omaveloxolone (Skyclarys[®]), Retifanlimab (Zynyz[®]), Sparsentan (Filspari[®]), Tislelizumab (Tizveni[®]), Tofersen (Qalsody[®]), Influenza vaccine (Celldemic[®]), Influenza vaccine (Incellipan[®]).

CEFEPIME/ENMETAZOBACTAM (Exblifep[®])¹⁻²

Exblifep[®] contiene una combinación de dos principios activos, cefepime y enmetazobactam, antibacterianos para uso sistémico. Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación bactericida que inhibe la síntesis de la pared de peptidoglicano mediante el bloqueo de la actividad transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). Por su lado, enmetazobactam es un inhibidor de betalactamas de espectro extendido que actúa uniéndose a ellas impidiendo la hidrólisis de cefepime.

Exblifep[®] está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc), incluyendo la pielonefritis, para la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo la asociada a ventilación mecánica (NAVM), y para el tratamiento de la bacteriemia asociada a cualquiera de estas infecciones.

Los resultados del ensayo clínico de fase 3 Allium, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, revelaron que Exblifep[®] es tan eficaz como piperacilina/tazobactam en el tratamiento de ITUc, incluida la pielonefritis.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor e inflamación en el lugar de infusión, diarrea, erupción cutánea y dolor de cabeza. Se presenta en polvo de 2 g/0,5 g para concentrado para solución para perfusión.

DANICOPAN (Voydeya[®])³⁻⁵

Voydeya[®] contiene como principio activo danicopan. Se trata de un inhibidor del complemento que se une de forma reversible al factor D, de forma que impide la hemólisis por la vía alternativa de los glóbulos rojos y el depósito de los fragmentos del componente C3 del complemento en estas células, para aliviar los síntomas de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Está indicado en adultos con HPN con anemia hemolítica residual añadido al tratamiento con ravulizumab o eculizumab. Debe ser prescrito por médicos con experiencia en tratamiento de trastornos hematológicos.

Las recomendaciones se basan en los resultados de un estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el cual se incluían 86 pacientes con anemia hemolítica residual en tratamiento con ravulizumab o eculizumab. Al cabo de doce semanas, los pacientes tratados con danicopan mostraron un aumento clínicamente relevante de la hemoglobina frente a los tratados con placebo.

¹ Farmacéutica civil residente. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España

² Farmacéutico civil adjunto. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España

³ Médico civil residente. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España

⁴ Teniente coronel médico. Jefe de Servicio de Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid, España. farmacia_gomezulla@oc.mde.es

Recibido: 14 de febrero de 2024

Aceptado: 20 de febrero de 2024

Doi: 10.4321/S1887-85712024000100007

Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, náuseas, diarrea, artralgias, vómitos y fiebre. Otra de las ventajas de este fármaco es que se presenta como comprimidos recubiertos de 50 o 100 mg para su uso vía oral.

EFBEMALENOGRASTIM ALFA (Ryzneuta®)^{1,6}

Ryzneuta® contiene como principio activo efbemalenogras-tim alfa, que se trata de un factor estimulante de colonias o inmunoestimulante, situado dentro de la clase de factores de crecimiento hematopoyéticos (GCSF), el cual aumenta la producción y diferenciación de neutrófilos activos y maduros a partir de células precursoras de la médula ósea.

Ryzneuta® está indicado para reducir la incidencia de neutropenia febril y la duración de la neutropenia en adultos tratados con quimioterapia citotóxica por neoplasia maligna, exceptuando la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos.

En comparación con placebo, Ryzneuta® mostró una reducción de la duración de la neutropenia grave durante el primer ciclo de quimioterapia, similar a pegfilgrastim (un factor estimulante de colonias pegilado).

Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor musculoesquelético, como dolor óseo y de espalda, artralgia y dolor en las extremidades. La forma farmacéutica será una solución inyectable de 20 mg.

ETRASIMOD (Velsipity®)⁷⁻⁸

Velsipity® contiene estrasimod como principio activo, el cual bloquea el receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), de manera que impide el desplazamiento de los linfocitos al intestino, lo que reduciría la inflamación en el mismo y otros síntomas de la colitis ulcerosa.

Está indicado en pacientes mayores de dieciséis años con colitis ulcerosa activa de moderada a grave cuando el tratamiento estándar o los fármacos biológicos no han funcionado o no pueden ser utilizados.

Velsipity® ha demostrado en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, que incluían a 433 y 354 pacientes, que es más efectivo reduciendo la inflamación y mejorando los síntomas frente a placebo. La variable de eficacia primaria fue la remisión clínica (disminución o desaparición de la enfermedad), medida con el índice Mayo modificado, herramienta de evaluación de actividad en colitis ulcerosa. El análisis principal se realizó a las doce semanas y en uno de los estudios se amplió a las 52 semanas.

Los efectos adversos más frecuentes son linfopenia y dolor de cabeza. No debe administrarse en embarazadas. Se presenta en comprimidos recubiertos con película de 2 mg.

EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL (Casgevy®)^{7,9}

Casgevy® contiene células CD34+ autólogas y células progenitoras (HCBCP) genéticamente modificadas extraídas de la sangre del propio paciente.

Está indicado para el tratamiento de pacientes a partir de doce años con β -talasemia dependiente de transfusiones y anemia de células falciformes (ACF) grave con crisis vasooclusivas recurrentes, para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado y no se dispone de un donante de CMH emparentado histocompatible.

Se evaluó su eficacia en dos estudios abiertos multicéntricos, de un solo grupo, actualmente en curso y en un estudio de seguimiento a largo plazo. Demostró su eficacia en 39 de 42 pacientes con talasemia a los que se les administró Casvegy tras la quimioterapia de acondicionamiento, los cuales mantuvieron niveles de hemoglobina por encima de 9 g/dl sin necesidad de transfusión.

Por otro lado, en pacientes con anemia de células falciformes, demostró ser eficaz en la prevención de las crisis dolorosas de esta patología.

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea, náuseas y vómitos, y dolor musculoesquelético. Está disponible como dispersión para perfusión de $4-13 \times 10^6$ células/ml.

OMAVELOXOLONA (Skyclarys®)^{7,10}

El principio activo de Skyclarys® es la omaveloxolona, cuyo mecanismo de acción no se ha podido determinar completamente, pero que ha demostrado que activa la vía de Nrf2, ayudando a las células a responder al estrés oxidativo.

Skyclarys® está indicado para el tratamiento de pacientes a partir de los dieciséis años con ataxia de Friedreich, ya que los niveles de Nrf2 y su actividad parecen disminuir en estos pacientes.

En el ensayo principal aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se evaluaron la seguridad y eficacia durante 48 semanas en un total de 103 pacientes. Skyclarys® fue más eficaz que placebo en la reducción del deterioro físico, medido mediante una puntuación en la escala de evaluación de la ataxia de Friedreich modificada (mFARS).

Los efectos adversos más frecuentes son aumento de niveles de enzimas hepáticas, dolor de cabeza, disminución de peso, sensación de malestar, vómitos, diarrea, sensación de cansancio, dolor de boca, garganta y espalda, espasmos musculares, gripe y disminución del apetito. Skyclarys® está disponible en cápsulas duras de 50 mg.

RETIFANLIMAB (Zynyz®)^{3,11-12}

Retifanlimab es un agente antineoplásico que se une al receptor PD 1, bloquea su interacción con sus ligandos PD L1 y PD L2, y potencia la respuesta de las células T en el microentorno tumoral.

Está indicado en monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico o localmente avanzado recurrente y que no es susceptible de cirugía curativa o radioterapia. Estará disponible en forma de concentrado de 500 mg para solución para perfusión.

Este medicamento fue designado como medicamento huérfano durante su desarrollo. La EMA revisará la información dis-

ponible hasta la fecha para determinar si se puede mantener la designación de huérfano.

SPARSENTAN (*Filspari*[®])^{3,13,14}

Sparsentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina y la angiotensina. Está indicado para el tratamiento de adultos con nefropatía primaria por inmunoglobulina A (NlgA) con una proteinuria $\geq 1,0$ g/día (o relación proteína/creatinina en orina $\geq 0,75$ g/g).

El fármaco reduce la proteinuria y enlentece la progresión de la enfermedad renal. La endotelina 1 y la angiotensina II son actores centrales en el ciclo patológico de la NlgA y, al inhibir sus receptores, el fármaco puede ayudar a disminuir la progresión de la enfermedad, como se ha observado en un ensayo clínico fase 3, aleatorizado y comparado con irbesartán (estudio PROTECT). Un total de 404 pacientes fueron asignados aleatoriamente a esparsentán (n= 202) o irbesartán (n= 202) y recibieron tratamiento. En la semana 36, el cambio porcentual desde el valor basal en la relación proteínas-creatinina en orina fue estadísticamente significativo mayor en el grupo de esparsentán (-49,8 %) que en el grupo de irbesartán (-15,1 %).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron hipotensión, hiperpotasemia, sensación de mareo y edemas. La reacción adversa grave más frecuente fue la insuficiencia renal aguda. Estará disponible en comprimidos recubiertos con película de 200 mg y 400 mg.

El Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) ha propuesto una autorización condicional para *Filspari*[®]. Este tipo de autorización se concede a medicamentos que satisfacen una necesidad médica no cubierta, cuando el beneficio de su disponibilidad inmediata supera el riesgo de disponer de menos datos de los que habitualmente se requieren en el momento de la autorización. El titular de la autorización de comercialización se compromete a aportar los datos clínicos completos en un plazo de tiempo previamente acordado con el CHMP.

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

TISLELIZUMAB (*Tizveni*[®])^{3,15-18}

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado 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.

Tislelizumab ha demostrado una mejora en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, en tres ensayos clínicos fase 3, aleatorizados, en los que el fármaco (en monoterapia o en combinación) se comparó con quimioterapia (estudios RATIONALE 303, RATIONALE 304 y RATIONALE 307).

Está indicado, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥ 50 % de las célu-

las tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o de ALK, y que tengan CPNM localmente avanzado y no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o que tengan CPNM metastásico.

También está indicado, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso que tengan la enfermedad localmente avanzada y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o que tengan CPNM metastásico.

Por último, está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de tratamiento previo basado en platino. Los pacientes con CPNM con EGFR mutado o ALK positivo deben haber recibido también terapias dirigidas antes de recibir tislelizumab.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia, fatiga y aumento de AST. Estará disponible en forma de concentrado de 100 mg para solución para perfusión.

TOFERSEN (*Qalsody*[®])^{3,19-20}

Tofersen es un oligonucleótido antisentido que se une al ARNm del gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1), lo que provoca su degradación y una reducción de la producción de la proteína SOD1.

Está indicado para el tratamiento de adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), asociada a una mutación en el gen de la SOD1.

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, tofersen mostró una reducción de los niveles de SOD1 en el líquido cefalorraquídeo y los niveles de neurofilamentos de cadena ligera en plasma (un marcador de daño neuronal), con un efecto numéricamente favorable en la escala ALSFRS-R, utilizada para puntuar la capacidad funcional de los pacientes. Los resultados de las variables clínicas secundarias no difirieron significativamente entre los pacientes que recibieron tofersen y placebo.

Qalsody[®] estará disponible en forma de solución inyectable de 100 mg y se administrará por vía intratecal mediante punción lumbar. Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor, fatiga, pirexia, artralgia, mialgia y aumento de los niveles de leucocitos y proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Los efectos adversos relacionados con la punción lumbar fueron frecuentes.

El CHMP ha propuesto una autorización en circunstancias excepcionales. 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 en la fase post-autorización, 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 dichos datos. La autorización se concede sujeta a ciertas obligaciones específicas que debe cumplir el laboratorio y es reevaluada anualmente.

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

VACUNAS CONTRA LA GRIPE (*Celldemic*[®] e *Incellipan*[®])^{3,21-22}

Celldemic[®] e Incellipan[®] son unas vacunas indicadas para la inmunización activa frente al subtipo H5N1 del virus de la gripe A. Estarán disponibles en forma de suspensión inyectable de 7,5 microgramos por dosis de 0,5 ml.

Celldemic[®] está indicada en adultos y niños a partir de seis meses de edad, mientras que Incellipan[®] está indicada para la inmunización activa contra la gripe en caso de pandemia declarada oficialmente.

Ambas vacunas contienen antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa purificados a partir de virus inactivados similares a la cepa A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG 23) producidos en cultivos celulares MDCK y el adyuvante M59C.1.

Producen una respuesta inmunitaria en adultos y niños a partir de tres semanas de edad después de administrar dos dosis de la vacuna con un intervalo entre ellas de tres semanas, medidas por los títulos de inhibición de la hemoaglutinación frente a H5N1.

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos y niños de seis a dieciocho años fueron dolor en el punto de inyección, fatiga, cefalea, malestar general, mialgia y artralgia. En los niños de seis meses a menos de seis años fueron sensibilidad en el punto de inyección, irritabilidad, somnolencia, cambios en los hábitos alimentarios y fiebre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de enero 2024*. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-enero-2024/>
2. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de enero 2024. Opinión positiva de Exblifep[®]*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exblifep>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de febrero 2024*. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-febrero-2024/>
4. EMA. (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de febrero 2024. Opinión positiva de Voydeya[®]*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voydeya>
5. European Medicines Agency (EMA). (2024). *First oral treatment against residual haemolytic anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*. Consultado el 13/03/2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-against-residual-haemolytic-anaemia-patients-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria>
6. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de enero 2024. Opinión positiva de Ryzneuta[®]*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryzneuta>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2023). *Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de diciembre 2023*. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-diciembre-2023/>
8. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Información general sobre Velsipity[®] y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE*. [Consulta: 12 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velsipity>
9. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Información general sobre Casgevy[®] y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE*. [Consulta: 12

de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/casgevy>

10. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Información general sobre Skyclarys[®] y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE*. [Consulta: 12 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyclarys>
11. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de febrero 2024. Opinión positiva de Zynzyz[®]*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynzyz-0>
12. Kang C. (2023) *Retifanlimab: First Approval*. *Drugs*. Jun, 83 (8): 731-737. Disponible en: doi: 10.1007/s40265-023-01884-7. PMID: 37184754.
13. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de febrero 2024. Opinión positiva de Filspari[®]*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/filspari>
14. Heerspink H. J. L., Radhakrishnan J., Alpers C. E., Barratt J., Bieler S., Diva U., Inrig J., Komers R., Mercer A., Noronha I. L., Rheault M. N., Rote W., Rovin B., Trachtman H., Trimarchi H., Wong M. G. y Perkovic V. PROTECT Investigators. (2023) Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet*, May 13, 401 (10388): 1584-1594. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(23)00569-X. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37015244.
15. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de febrero 2024. Opinión positiva de Tizveni[®]*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tizveni>
16. Lu S., Wang J., Yu Y., Yu X., Hu Y., Ai X., Ma Z., Li X., Zhuang W., Liu Y., Li W., Cui J., Wang D., Liao W., Zhou J., Wang Z., Sun Y., Qiu X., Gao J., Bao Y., Liang L. y Wang M. (2021) Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol*, Sep, 16 (9): 1512-1522. Disponible en: doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.005. Epub 2021 May 23. PMID: 34033975.
17. Wang J., Lu S., Yu X., Hu Y., Sun Y., Wang Z., Zhao J., Yu Y., Hu C., Yang K., Feng G., Ying K., Zhuang W., Zhou J., Wu J., Leaw S. J., Zhang J., Lin X., Liang L. y Yang N. (2021) Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, May 1, 7 (5): 709-717. Disponible en: doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0366. PMID: 33792623; PMCID: PMC8017481.
18. Zhou C., Huang D., Fan Y., Yu X., Liu Y., Shu Y., Ma Z., Wang Z., Cheng Y., Wang J., Hu S., Liu Z., Poddubskaya E., Disel U., Akopov A., Dvorkin M., Zheng W., Ma Y., Wang Y., Li S., Yu C. y Rivalland G. (2023) Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol*, Jan, 18 (1): 93-105. Disponible en: doi: 10.1016/j.jtho.2022.09.217. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36184068.
19. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de febrero 2024. Opinión positiva de Qalsody[®]*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qalsody>
20. Miller T. M., Cudkowicz M. E., Genge A., Shaw P. J., Sobue G., Bucelli R. C., Chiò A., Van Damme P., Ludolph A. C., Glass J. D., Andrews J. A., Babu S., Benatar M., McDermott C. J., Cochrane T., Chary S., Chew S., Zhu H., Wu F., Nestorov I., Graham D., Sun P., McNeill M., Fanning L., Ferguson T. A. y Fradette S. VALOR and OLE Working Group. (2022) Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*, Sep 22, 387 (12): 1099-1110. Disponible en: doi: 10.1056/NEJMoa2204705. PMID: 36129998.
21. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de febrero 2024. Opinión positiva de Celldemic[®]*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/celldemic>
22. European Medicines Agency (EMA). (2024). *Reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de febrero 2024. Opinión positiva de Incellipan[®]*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/incellipan>