

Evaluación positiva de medicamentos: marzo/abril/mayo 2016

Aparicio Hernández R.^{1a}, García Luque A.^{2a}, Prats Olivan P.^{3b}, Sánchez López P.^{3b}

Sanid. mil. 2016; 72 (3): 200-208; 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 en marzo, abril y mayo de 2016. Se trata de opiniones técnicas positivas previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Ceftazidima y Avibactam, Zavicefta[®], Cloruro de Lutecio (177 Lu), Endolucinbeta[®], Daclizumab, Zinbryta[®], Daratumumab, Darzalex[®], Elbasvir / Grazoprevir, Zepatier[®], Emtricitabina / Rilpivirina / Tenofovir alafenamida, Odefsey[®], Fracción celular enriquecida con CD34+ autólogos que contienen células CD34+ transducidas con vector retroviral que codifica la secuencia humana ADA cADN, Strimvelis[®], Migalastat, Galafold[®], Opicapona, Ongentys[®], Polvo pancreático ,Enzepi[®], Saxagliptina / Dapagliflozina , Qtern[®], Sofosbuvir/Velpatasvir, Eplusa[®], Vacuna antigripal pandémica H5N1 (viva atenuada, nasal), Vacuna antigripal pandémica H5N1 MedImmune[®].

Positive assesment of drugs: March, April and May 2016

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in March, April and May of 2016, and considered of interest to the healthcare profesional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEYWORDS: Ceftazidima y Avibactam, Zavicefta[®], Cloruro de Lutecio (177 Lu), Endolucinbeta[®], Daclizumab, Zinbryta[®], Daratumumab, Darzalex[®], Elbasvir / Grazoprevir, Zepatier[®], Emtricitabina / Rilpivirina / Tenofovir alafenamida, Odefsey[®], Fracción celular enriquecida con CD34+ autólogos que contienen células CD34+ transducidas con vector retroviral que codifica la secuencia humana ADA cADN, Strimvelis[®], Migalastat, Galafold[®], Opicapona, Ongentys[®], Polvo pancreático ,Enzepi[®], Saxagliptina / Dapagliflozina , Qtern[®], Sofosbuvir/Velpatasvir, Eplusa[®], Vacuna antigripal pandémica H5N1 (viva atenuada, nasal), Vacuna antigripal pandémica H5N1 MedImmune[®].

1. CEFTAZIDIMA Y AVIBACTAM (ZAVICEFTA[®])¹⁻¹⁰

Zavicefta[®] es una combinación a dosis fijas de ceftazidima y avibactam, la presentación disponible se encuentra en forma de polvo para concentrado en dilución y administración en perfusión, en cantidad de 2000 mg / 500 mg.

La dosis, vía de administración e intervalo de las inyecciones, se establecen según la gravedad de la infección, estado del paciente y sensibilidad del germen a ceftazidima.

La principal novedad en esta combinación es la introducción de una nueva molécula, el avibactam, un nuevo inhibidor de beta-lactamasas, que evita la hidrólisis de ceftazidima por diferentes clases de beta-lactamasas (clase A, clase C y algunas clase D), aumentando la actividad de ceftazidima frente a enterobacterias resistentes a carbapenemes. La ceftazidima, es un antibiótico beta-lactámico que actúa inhibiendo la formación de los pep-

tidoglicanos en la pared celular bacteriana y en su ausencia no se produce la supervivencia de la bacteria (acción bactericida).

Se ha aprobado la indicación de la combinación ceftazidima y avibactam en las siguientes patologías infecciosas, en adultos:

- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica.
- Infecciones causadas por organismos Gram negativos aerobios en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas.

La aprobación se ha apoyado en distintos ensayos clínicos fase III, en uno de ellos se compara la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam 2000 mg/500 mg versus doripenem en pacientes con infección del tracto urinario complicado, incluyendo pielonefritis, mostrando “no inferioridad” tanto en resolución clínica como microbiológica (merece mención que en España doripenem está revocado). En otro ensayo clínico fase III en pacientes con infecciones de orina complicada o infección intraabdominal complicada se comparó el antibiótico experimental frente a la mejor opción disponible (siendo ésta en un 97% carbapenemes), la curación clínica fue similar en ambos grupos de tratamiento. En otro estudio, se compara la eficacia clínica y microbiológica de ceftazidima-avibactam junto metronidazol versus meropenem en infecciones abdominales complicadas, mos-

¹ MIR.

² Cte. Médico.

³ Cte. Farmacéutico.

^a Servicio de Farmacología Clínica.

^b Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: ruthaphe@gmail.com

Recibido: 12 de julio de 2016

Aceptado: 18 de julio de 2016

trando no inferioridad. Por otro lado, están en marcha ensayos fase III en las indicaciones de neumonía, habiendo demostrado actividad el medicamento frente a patógenos Gram-negativos aislados en pacientes con neumonía, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica. In vitro, ceftazidima/avibactam es activa frente a patógenos Gram negativos, incluyendo enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa*, y señalar que también ha mostrado actividad frente a *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.

Los estudios presentados muestran la posibilidad de una alternativa terapéutica a los carbapenemes, considerados como los antibióticos con mayor espectro en la actualidad, y que por tanto, debemos reservar a situaciones concretas para realizar una buena política de antibióticos.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron test de Coombs directo positivo, náuseas y diarrea.

El 28 de abril del año 2016 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió una opinión positiva, recomendando la concesión de su autorización de comercialización.

2. CLORURO DE LUTECIO (177 LU) (ENDOLUCINBETA®)^{1, 11}

EndolucinBeta® estará disponible como solución de 3–150 GBq de lutecio. El principio activo es cloruro de lutecio (177 Lu), un isótopo radioactivo del lutecio que emite radiación beta y gamma. El efecto de EndolucinBeta® dependerá de la naturaleza del medicamento que sea marcado radiactivamente con él.

Está autorizado como precursor radiofarmacéutico y no está indicado para el uso directo en pacientes. Debe utilizarse únicamente para el marcaje radiactivo de moléculas portadoras que hayan sido desarrolladas y autorizadas para su uso con EndolucinBeta®.

Dado que está destinado para ser administrado después del marcaje radiactivo de las moléculas portadoras, no se dispone de datos clínicos sobre su uso en solitario. Sin embargo, su utilidad clínica ha sido demostrada cuando está ligado a las moléculas portadoras adecuadas, por ejemplo en adquisición de imágenes moleculares y tratamiento de tumores neuroendocrinos.

La exposición a la radiación, como sucede con todos los radionucleidos en uso clínico, puede producir efectos adversos en los pacientes o en personas de su entorno próximo. Estos efectos, incluyendo mutagenicidad y carcinogenicidad, dependerán tanto de las características de la radiación del cloruro de lutecio como de las moléculas portadoras marcadas. En cualquier caso, la determinación de si el riesgo es aceptable, solo podrá evaluarse en futuras solicitudes de autorización de moléculas portadoras que se usarán para el marcaje radiactivo con este principio.

3. DACLIZUMAB (ZINBRYTA®)^{1, 12-14}

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une a CD25 (IL-2R α), evitando la unión de interleuquina-2 al CD25.

La indicación aprobada es el tratamiento de las formas recidivantes de esclerosis múltiple en pacientes adultos.

En los ensayos clínicos ha reducido la tasa de recaídas anuales, así como el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas. En un ensayo clínico fase III se comparó daclizumab subcutáneo en dosis de 150 mg cada 4 semanas con interferón beta-1a, administrado intramuscularmente 30 μ g semanalmente; realizándose un seguimiento hasta la semana 144, se obtuvo un 22% de progresión anual con daclizumab versus 39% con interferón beta-1a, siendo las diferencias significativas.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron elevación de las enzimas hepáticas y daño hepático, alteraciones cutáneas, infecciones, trastornos gastrointestinales y depresión.

4. DARATUMUMAB (DARZALEX®)¹⁵⁻¹⁸

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k, que lleva a cabo su función una vez se une a la proteína CD38, inhibiendo intensamente el crecimiento in-vivo de las células tumorales que expresan CD38.

Daratumumab como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recurrente y refractario que hayan sido previamente tratados con un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador demostrándose progresión de la enfermedad con esta última terapia.

El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) 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.

Daratumumab ha sido evaluado mediante el procedimiento acelerado de la Agencia Europea de Medicamentos y aprobado con una autorización de comercialización condicional. Como parte de esta autorización condicional, el titular de la autorización deberá presentar los resultados de dos ensayos clínicos fase III en los que Darzalex® se administra en combinación con el tratamiento estándar (lenalidomida/dexametasona y bortezomib/dexametasona). Ambos estudios están actualmente en marcha y está previsto que se presenten los resultados en la segunda mitad del 2017. Hasta que los datos definitivos estén disponibles, el CHMP revisará anualmente el balance beneficio/riesgo de Darzalex® para determinar si la autorización de comercialización condicional puede renovarse.

En un ensayo clínico con 106 pacientes tratados con daratumumab se observó respuesta tumoral (parcial o completa) en el 29% de los pacientes, la duración mediana de la respuesta fue de 7,4 meses. En otro ensayo clínico con 42 pacientes tratados con daratumumab, se observó repuesta tumoral en el 36% de los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron las relacionadas con la perfusión y se observaron en el 48% de los pacientes. Otras reacciones adversas frecuentes (en \geq 20% de los pacientes) fueron cansancio, pirexia, tos, náuseas, dolor de espalda, infección de las vías respiratorias altas, anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Darzalex® fue designado como medicamento huérfano el 17 de julio de 2013.

5. ELBASVIR/GRAZOPREVIR (*ZEPATIER*®)¹⁹⁻²¹

Zepatier® combina a dosis fija dos antivirales de acción directa: elbasvir y grazoprevir. Elbasvir es un inhibidor de la proteína NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) mientras que grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C. Ambas proteínas son esenciales para la replicación del virus.

La indicación aprobada es el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos.

Zepatier® ha mostrado tener alta eficacia frente a los genotipos 1 y 4 del VHC cuando se usa con o sin ribavirina, incluyendo a pacientes con cirrosis compensada y enfermedad renal grave, mostrando en este grupo de pacientes eficacia al compararlo con una cohorte histórica.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron fatiga y cefalea.

6. EMTRICITABINA/RILPIVIRINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA (*ODEFSEY*®)^{1,22-27}

Los principios activos de Odefsey® son emtricitabina, rilpivirina y tenofovir alafenamida, en combinación a dosis fija. Emtricitabina y tenofovir alafenamida son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH-1. Al fosforilarse, se incorporan en la cadena viral de ADN, produciendo la interrupción de dicha cadena. La actividad de rilpivirina está mediada por una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa del VIH-1, que según los estudios publicados presenta eficacia equivalente a efavirenz, pero con menos efectos secundarios.

La indicación aprobada es el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos y adolescentes (a partir de 12 años con un peso de al menos 35 kg) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, tenofovir o emtricitabina, y con una carga viral de ARN del VIH-1 ≤ 100.000 copias/ml.

En los ensayos clínicos realizados se ha mostrado que consigue respuesta antirretroviral con un único comprimido al día.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, insomnio y mareos.

7. FRACCIÓN CELULAR ENRIQUECIDA CON CD34+ AUTÓLOGOS QUE CONTIENEN CÉLULAS CD34+ TRANSDUCIDAS CON VECTOR RETROVIRAL QUE CODIFICA LA SECUENCIA HUMANA ADA CADN (*STRIMVELIS*®)^{15,28-30}

Strimvelis® se usa para tratar la inmunodeficiencia combinada grave, en la que se encuentra una deficiencia de la enzima adenosina desaminasa (ADA-SCID), trastorno hereditario raro, que se debe a una mutación en el gen necesario para crear la mencionada enzima., indispensable para mantener la funcio-

nalidad de los linfocitos. Sin un tratamiento eficaz, la supervivencia es inferior a 2 años.

Strimvelis® contiene células que se obtienen a partir de la propia médula ósea del paciente, en concreto el principio activo es la fracción celular enriquecida con CD34+ autólogos que contienen células CD34+ transducidas con vector retroviral que codifica la secuencia humana ADA cADN. Se trata de una modificación genética de modo que incluyan un gen funcional para la enzima ADA. Es un tipo de medicamento de terapia avanzada denominado “producto de terapia génica” en el que se introducen genes en el organismo.

Después de la infusión, las células CD34+ se injertan en la médula ósea repoblando el sistema hematopoyético con células, una parte de las cuales expresa niveles farmacológicamente activos del enzima ADA. Tras el injerto, los efectos del medicamento se espera que duren toda la vida.

La indicación aprobada es la inmunodeficiencia combinada grave por déficit de adenosina desaminasa (ADA-SCID), para quienes un trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante familiar HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico no esté disponible.

Su eficacia y seguridad se estudió a través de un ensayo pivotal (AD1115611) abierto, prospectivo, secuencial y con n=12. Se incluyeron pacientes que carecían de donante de médula ósea adecuada y tratamiento alternativo. Todos los pacientes fueron tratados con Strimvelis®. La variable principal de eficacia fue la supervivencia, resultando una tasa de supervivencia del 100%, con una mediana de seguimiento de 7 años. ADA-SCID es mortal normalmente en los 2 primeros años de vida si no se trata. Entre variables secundarias del estudio, también se observó reconstitución inmunitaria con incremento de células T CD3+ y un subconjunto de células T, así como alguna evidencia de timopoiésis y de función de células T periféricas.

Durante el desarrollo clínico, las reacciones adversas más comunes observadas fueron: pirexia, aumento de las enzimas hepáticas, reacciones autoinmunes como anemia, neutropenia y anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica y trombocitopenia.

El 1 de abril de 2016, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización del medicamento Strimvelis®, destinado al tratamiento de la inmunodeficiencia combinada severa debido a la deficiencia de adenosina desaminasa (ADASCID).

Strimvelis® fue designado como medicamento huérfano el 26 de agosto de 2005.

8. MIGALASTAT (*GALAFOLD*®)^{15,31-33}

El principio activo migalastat, es una proteína “chaperona farmacológica” diseñada para unirse selectiva y reversiblemente a ciertas formas mutantes de la enzima α -Gal A, en aquellos pacientes con mutaciones GLA sensibles a migalastat (definido como mutaciones susceptibles), alteración presente en la enfermedad de Fabry. Al producirse la unión de migalastat, se produce la estabilización de la enzima, lo que facilita su paso a los lisosomas, donde se restaura la actividad enzimática.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de Migalastat se ha investigado a partir de dos estudios pivotaes, con un total de 127

pacientes con enfermedad de Fabry. El primer estudio tuvo un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se realizó en pacientes con enfermedad de Fabry. Uno de los brazos de tratamiento recibió Galafold® 150 mg (n=34) versus placebo (n=33), en total 67 pacientes y de duración 12 meses (dividido en dos periodos). Se analizó como variable de eficacia la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento, siendo definida como una reducción de al menos el 50% de los depósitos de GL-3 en riñón. En el análisis descriptivo de los datos se obtuvo una reducción para Galafold® 150 mg de -40.6% con respecto a placebo -28.1% (p=0.3), por lo que el migalastat no ha resultado ser más eficaz que el placebo en la reducción de los depósitos de GL-3. Sin embargo, en análisis adicionales, en los que se incluyeron sólo los pacientes con “mutaciones GLA susceptibles” se observó una respuesta mejor a Galafold® que al placebo después de 6 meses de tratamiento.

En el segundo estudio se incluyeron 60 pacientes, con diseño aleatorizado, abierto, en el que se quería comparar la eficacia y seguridad de migalastat y terapia de reemplazo enzimático (TRE), en pacientes con enfermedad de Fabry y mutaciones GLA migalastat-sensible, que previamente han sido tratados con TRE. Se compararon dos formas de Galafold® (agalsidasa alfa versus agalsidasa beta) ambos tratamientos suplen la carencia de actividad enzimática. El criterio principal de eficacia fue nuevamente medir el cambio en la función renal, obteniéndose en la estadística descriptiva que migalastat estabiliza la función renal hasta 18 meses en pacientes que han recibido previamente TRE y hasta 30 meses en pacientes que no han recibido TRE previo. También mejora la función cardíaca tras 18 meses de tratamiento en pacientes con TRE previo y tras 30 meses de tratamiento en pacientes que no han recibido TRE previo. Galafold® tan eficaz como el TRE en la estabilización de la función renal.

La indicación aprobada recientemente es en el tratamiento de larga duración de adultos y adolescentes mayores de 16 años con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) y que tengan una mutación susceptible.

La reacción adversa más común observada durante el desarrollo clínico fue la cefalea, que se notificó en más del 10% de los pacientes. También, aunque en menor porcentaje: nasofaringitis, náuseas, fatiga, fiebre, y parestesias. Galafold® debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

EL Comité de la Agencia de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del medicamento decidió su aprobación recomendando la concesión de una autorización de comercialización en la UE, ya que los beneficios son mayores que sus riesgos. A pesar de ello ha manifestado que no ha sido estudiado en un número suficiente de pacientes, sin embargo, la evidencia disponible se considera suficiente para una enfermedad tan rara y con la ventaja de administrarse por vía oral respecto a la infusión venosa del TRE. Fue designado como medicamento huérfano el 22 de mayo de 2006.

9. OPICAPONA (ONGENTYS®)^{1,34-39}

El principio activo es opicapona, un inhibidor periférico, selectivo y reversible de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) de

tercera generación. Aumenta los niveles plasmáticos de L-DOPA cuando se utiliza en combinación con levodopa /inhibidores de la dopa descarboxilasa (iDDC).

La indicación en la que se ha aprobado es en combinación con preparados convencionales de levodopa/inhibidores de la dopa descarboxilasa (iDDC) para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y con fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con estas combinaciones.

Se han realizado varios ensayos clínicos para estudiar su comportamiento farmacocinético y seguridad, en los que de forma global se ha observado una disminución del tiempo en “off” (periodo en el que los pacientes están gravemente limitados por sus síntomas) e incrementa el tiempo en “on” sin discinesia molesta.

El último de los ensayos clínicos realizado, fue un estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en cuatro grupos paralelos de pacientes con enfermedad de parkinson y tratados con dosis estándar de levodopa/carbidopa o levodopa/benserazida (100/25 mg) además de fluctuaciones motoras. Se administró Opicapona una vez al día durante 28 días (fase de mantenimiento) en dosis de 5 mg (n = 10), 15 mg (n = 10) y 30 mg (n = 10) o bien placebo (n = 10). Se realizaron dos pruebas de levodopa, al inicio y después de la fase de mantenimiento. Los sujetos mantuvieron un diario para registrar las fluctuaciones motoras (periodos de ON/OFF) durante todo el estudio. Al comparar dosis de opicapona de 5, 15 y 30 mg con placebo, el área bajo la curva de levodopa (AUC_{0-e}) aumentó 24,7%, 53,9% y 65,6% respectivamente. La inhibición máxima de la COMT (Emax) varió de 52% (5 mg) a 80% (30 mg). El estudio no fue diseñado para detectar diferencias significativas en los fenómenos motores, si bien se observó una disminución de la aparición de fenómenos OFF con comportamiento dosis dependiente representando una reducción del 4,16% con 5 mg (P> 0,05), 29,55% con 15 mg (P> 0,05) y 32,71% con 30 mg (P<0,05).

Los acontecimientos adversos observados con mayor frecuencia durante el desarrollo clínico fueron discinesia, estreñimiento, insomnio, sequedad de boca y mareo.

El 28 de abril de 2016, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió una opinión positiva, recomendando la concesión de su autorización de comercialización.

10. POLVO PANCREÁTICO (ENZEPI®)^{1,40}

El principio activo es “polvo pancreático” conteniendo múltiples enzimas, incluyendo lipasas, amilasas y proteasas, procedente de las glándulas pancreáticas porcinas. Estas enzimas actúan a nivel de duodeno e intestino delgado proximal, catalizando la hidrólisis de las grasas en monoglicéridos, glicerol y ácidos grasos libres, las proteínas en péptidos y aminoácidos, y el almidón en dextrinas y azúcares de cadena corta. Enzeppi® estará disponible como cápsulas duras gastro-resistentes (5.000; 10.000; 25.000 y 40.000 Unidades Ph.Eur).

Se ha aprobado su indicación en el tratamiento de sustitución de las enzimas pancreáticas en los casos de insuficiencia pancreática exocrina debido a fibrosis quística u otras enfermedades (ej.

pancreatitis crónica, tras pancreatectomía o cáncer pancreático). También puede usarse en todas las edades, incluidos niños y lactantes.

Ha mostrado que controla algunas consecuencias de la insuficiencia pancreática exocrina, mejorando la sensación dispéptica tras la digestión y la malabsorción de grasas, proteínas y carbohidratos, que dan como resultado deficiencias nutricionales.

En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Las reacciones adversas graves más importantes relacionadas con medicamentos que contienen enzimas pancreáticas son las reacciones anafilácticas y la colonopatía fibrosante. Las más frecuentemente observadas durante el desarrollo clínico, fueron las reacciones gastrointestinales (dolor abdominal (16%); flatulencia (12%); distensión abdominal (7%); diarrea y vómitos (6%); estreñimiento (5%); náuseas (3%) y el dolor de cabeza (6%).

El 28 de abril de 2016, el Comité de medicamentos Productos de Uso Humano (CHMP) ha adoptado una opinión positiva, resultando la recomendación de concesión de su autorización de comercialización para el territorio europeo.

11. SAXAGLIPTINA / DAPAGLIFLOZINA (QTERN®)^{19, 41-47}

Qtern® combina a dosis fija dos antidiabéticos orales, saxagliptina y dapagliflozina, se presenta en comprimidos recubiertos de 5 mg de saxagliptina y 10 mg de dapagliflozina.

Ambos principios activos se encuentran comercializados de forma individual, encontrándose en indicación conjunta en aquellos pacientes en los que así se precisa. Actualmente se encuentran también comercializados, de forma individual, en combinación con metformina y en distintas presentaciones.

La saxagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La inhibición de la DPP-4 produce un aumento de los niveles de incretinas activas, lo cual se traduce en aumento de la secreción de insulina dependiente de glucosa y además una disminución de la secreción de glucagón. Dapagliflozina es un inhibidor competitivo, reversible, selectivo y activo por vía oral del cotransportador sodio-glucosa (SGLT2) cuya acción es la reducción de la reabsorción de la glucosa a nivel renal produciendo una mayor eliminación de la misma por esta vía.

Esta combinación se ha aprobado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores de 18 años:

- Para mejorar el control glucémico cuando la metformina y/o sulfonilurea y alguno de los dos principios activos de Qtern® administrados de forma aislada no proporcionan un control adecuado de la glucemia.

- En aquellos pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de dapagliflozina y saxagliptina libre.

Para estudiar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Qtern® en pacientes con diabetes mellitus 2 se realizaron varios ensayos clínicos, de entre los que destacan tres de ellos.

En el primero de ellos, doble ciego y aleatorizado, se estudió la triple terapia comparando saxagliptina 5 mg (n=153) vs placebo (n=162) en pacientes diabéticos tipo 2 que recibían dapagliflozina y metformina y presentaban mal control glucémico. Se seleccionaron aquellos pacientes en tratamiento con metformina ($\geq 1,500$ mg / día) durante ≥ 8 semanas y a pesar de ello con cifras

de hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 8,0-11,5% (64-102 mmol/mol). En el reclutamiento recibieron de forma abierta (sin enmascaramiento) dapagliflozina 10 mg/día más metformina de liberación inmediata durante 16 semanas, tras las cuales aquellos pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA1c 7-10,5% [53-91 mmol / mol]) fueron asignados al azar para recibir placebo (n =153) o saxagliptina 5 mg / día (n =162), además de dapagliflozina más metformina de liberación inmediata. La variable principal de eficacia fue el cambio en la HbA1c basal en comparación con cifras de la misma en la semana 24. Se observó una reducción significativamente mayor en la HbA1c a las 24 semanas con la triple terapia, que incluía la saxagliptina (-0,51% [-5,6 mmol / mol]) versus placebo (-0,16% [-1,7 mmol / mol]) (diferencia = -0,35% [IC del 95% -0,52% a -0,18%] y -3,8 [-5,7 a -2,0 mmol / mol], respectivamente; p <0,0001). La terapia triple con la adición de saxagliptina a dapagliflozina más metformina tuvo buena tolerancia, no se observó ningún episodio de hipoglucemia grave y produjo mejoras significativas en la HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con dapagliflozina más metformina.

En otro de los ensayos clínicos, de fase 3, también aleatorizado y doble ciego se comparó la administración de dapagliflozina 10 mg vs placebo, en pacientes diabéticos tipo 2 que recibían saxagliptina y metformina, asociando mal control glucémico. Se llevó a cabo en paciente divididos en dos estratos: aquellos en tratamiento con metformina durante >16 semanas y detección de nivel de HbA1c con cifras en 8,0-11,5% [64 a 102 mmol / mol]) (estrato A) o bien los pacientes en tratamiento con metformina durante y saxagliptina 5 mg / día (DPP-4), con duración >8 semanas y cifras de HbA1c de 7,5- 10,5% [58-91 mmol / mol]) (estrato B). Se consideró como un control glucémico inadecuado cifras de HbA1c entre 7 y 10,5% [53-91 mmol / mol]), siendo asignados al azar para recibir placebo o dapagliflozina 10 mg/día más saxagliptina y metformina. Como en el ensayo anteriormente descrito la variable principal de eficacia fue la evolución de las cifras de hemoglobina glicada basal en comparación con cifras de la misma en la semana 24. El análisis estadístico ha mostrado que la triple terapia (dapagliflozina, saxagliptina y metformina) con respecto de placebo produce una mayor reducción de la HbA1c media (-0,82 vs -0,10% [-9 vs. -1,1 mmol / mol], p <0,0001). De modo que se podría interpretar que añadir dapagliflozina a la saxagliptina más metformina mejora el control glucémico. Durante el desarrollo del estudio se observó buena tolerancia y escasos episodios de hipoglucemia, en ningún caso de presentación grave.

En un tercer ensayo clínico, con diseño similar a los anteriores, aleatorizado y doble ciego se estudió la triple terapia de saxagliptina, dapagliflozina y metformina frente saxagliptina y dapagliflozina en monoterapia con metformina, en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados con metformina. Se seleccionaron aquellos con cifras de HbA1c $\geq 8,0\%$ y $\leq 12,0\%$ (64-108 mmol / mol), siendo asignados al azar para recibir tratamiento con saxagliptina 5 mg / día (SAXA) más dapagliflozina 10 mg / día (DAPA); n = 179), o bien SAXA (5 mg / día) y placebo (n = 176), o DAPA (10 mg / día) y placebo (n = 179); además de metformina de liberación prolongada (MET) $\geq 1,500$ mg / día. La variable principal del estudio fue el cambio de cifras de HbA1c basal y en la semana 24 en los diferentes brazos de tratamientos (SAXA

+ DAPA + MET frente SAXA + MET y MET + DAPA). En la semana 24, el cambio medio ajustado de la HbA1c basal fue de -1,5% (-16.1 mmol / mol) con SAXA + DAPA + MET frente al -0,9% (-9,6 mmol / mol) con SAXA + MET (diferencia de -0,59% [-6.4 mmol / mol], $p < 0,0001$) y -1,2% (-13.1 mmol / mol) con DAPA + MET (diferencia de -0,27% [3,0 mmol / mol], $p < 0,02$).

Durante el desarrollo se observó buena tolerancia a la triple terapia. Las infecciones urinarias y genitales se produjeron en $\leq 1\%$ de los pacientes que recibieron SAXA + DAPA + MET. La hipoglucemia fue poco frecuente, sin episodios de hipoglucemia grave. Del análisis de los datos se extrae que hay un mejor control glucémico con triple terapia con respecto a la terapia doble en pacientes con mal control glucémico, a pesar de tratamiento con metformina previa.

El 26 de mayo de 2016, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento emitió una opinión positiva, recomendando la concesión de la autorización de comercialización.

12. SOFOSBUVIR/VELPATASVIR (EPCLUSA®)^{19,48-54}

Epclusa® combina a dosis fija dos antivirales de acción directa: sofosbuvir y velpatasvir. El metabolito activo es sofosbuvir es un inhibidor de la ARN polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C, la novedad es velpatasvir que actúa como inhibidor de la proteína NS5A del virus. Epclusa® ha mostrado tener alta eficacia contra todos los genotipos del VHC cuando se usa con o sin ribavirina, incluyendo a pacientes con cirrosis descompensada, lo cual se ha estudiado a través de varios ensayos clínicos.

En los ensayos de fase 2, el tratamiento con la combinación de la sofosbuvir y velpatasvir en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 2 ó 3, arrojó resultados muy favorables con altas tasas de respuesta viral sostenida, lo que dio lugar a varios ensayos de fase 3, aleatorizados, abiertos en los que se incluyeron pacientes tratamiento previo para el VHC genotipo 2 ó 3 y también pacientes *naive*, además de pacientes con cirrosis compensada. Un brazo de tratamiento se compuso de pacientes con VHC de genotipo 2 (n=134 pacientes), asignados aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir sofosbuvir-velpatasvir (combinación de dosis fija) una vez al día. El otro brazo de tratamiento, se realizó el mismo tipo de paciente (n=132 pacientes) y se administró sofosbuvir y ribavirina ajustada al peso; ambos brazos recibieron terapia durante 12 semanas. Los resultados observados al final del periodo fueron a favor del grupo sofosbuvir-velpatasvir con una tasa de respuesta viral sostenida del 99% (IC 95%: 96 a 100) superior al grupo sofosbuvir-ribavirina, con una tasa del 94% (IC 95%: 88 a 97) ($P = 0,02$).

En un segundo ensayo, los pacientes con VHC de genotipo 3, se distribuyeron en 2 brazos de tratamiento n=277 pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir sofosbuvir-velpatasvir durante 12 semanas y n=275 pacientes o sofosbuvir-ribavirina durante 24 semanas.

La variable principal de valoración para los dos ensayos fue la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas tras finalización del tratamiento, obteniéndose como resultados en el grupo sofosbuvir-velpatasvir, una tasa de respuesta viral sostenida del

95% (IC95%: 92 a 98) superior a la tasa de 80% (IC 95%: 75 a 85) en el grupo sofosbuvir-ribavirina ($P < 0,001$). Concluyéndose de estos datos que, en pacientes con VHC de genotipo 2 ó 3, con o sin tratamiento previo, incluyendo aquellos con cirrosis compensada, tras de 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir-velpatasvir se observaron tasas de respuesta virológica sostenida, superiores a las presentadas con el tratamiento estándar con sofosbuvir-ribavirina.

Otros genotipos del VHC fueron estudiados a través del siguiente ensayo clínico de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes tratados y no tratados previamente con infección crónica por VHC genotipo 1, 2, 4, 5, 6, incluyendo aquellos con cirrosis compensada (n=624). Los pacientes con genotipo 1, 2, 4 y 6 fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 5:1 para recibir sofosbuvir y velpatasvir (combinación de dosis fija/ una vez al día) o placebo durante 12 semanas. Debido a la baja prevalencia del genotipo 5 en las regiones de estudio, los pacientes con el genotipo 5 no se sometieron a la asignación al azar, siendo asignados al grupo sofosbuvir-velpatasvir. La variable principal de estudio fue una respuesta viral sostenida a las 12 semanas después del final del tratamiento. De los 624 pacientes que recibieron tratamiento con sofosbuvir-velpatasvir, 34% tenían VHC de genotipo 1a, 19% genotipo 1b, 17% genotipo 2, 19% genotipo 4, 6% genotipo 5, y 7% genotipo 6. Un total de 8% de los pacientes eran de color negro, el 19% tenía cirrosis, y el 32% habían sido tratados previamente por el VHC. La tasa de respuesta virológica sostenida entre los pacientes que recibieron sofosbuvir-velpatasvir fue del 99% (IC 95%, de 98 a > 99). Dos pacientes que recibieron sofosbuvir-velpatasvir, ambos con VHC de genotipo 1, tuvieron una recaída virológica. Ninguno de los 116 pacientes que recibieron placebo tuvieron una respuesta virológica sostenida.

En otro ensayo clínico se ha estudiado la combinación sofosbuvir y velpatasvir, pero en aquellos pacientes que presentaban cirrosis descompensada, se trata también de un estudio de fase 3, abierto realizado en pacientes previamente tratados y pacientes *naive*, infectados con los genotipos 1 a 6 que tenían cirrosis descompensada (clasificados como Child-Pugh-Turcotte clase B). Los pacientes fueron asignados al azar en 1:1:1 para recibir sofosbuvir y velpatasvir una vez al día, durante 12 semanas, otro grupo recibiría sofosbuvir-velpatasvir más ribavirina durante 12 semanas, y un tercer grupo en tratamiento con sofosbuvir-velpatasvir durante 24 semanas. Como en los anteriores la respuesta viral sostenida a las 12 semanas tras finalizar tratamiento, fue la variable principal del estudio, obteniéndose que de los 267 pacientes que recibieron tratamiento, 78% tenían VHC de genotipo 1, 4% genotipo 2, 15% genotipo 3, 3% genotipo 4, y menos de 1% genotipo 6; ninguno de los pacientes tenían el genotipo 5. Las tasas de respuesta viral sostenida fueron para el grupo de tratamiento sofosbuvir-velpatasvir, durante 12 semanas del 83% (IC 95%: 74 a 90); en el grupo que recibió 12 semanas de sofosbuvir-velpatasvir más ribavirina, resultó del 94% (IC 95%: 87 a 98); y el 86% (IC del 95%, 77 a 92) entre los que recibieron 24 semanas de sofosbuvir-velpatasvir. El análisis *post hoc* no detectó diferencias significativas en las tasas de respuesta virológica sostenida entre los tres grupos de estudio. Así se puede asumir que el tratamiento con sofosbuvir-velpatasvir con o sin ribavirina durante 12 semanas y con sofosbuvir-velpatasvir durante 24 semanas dio

lugar a altas tasas de respuesta virológica sostenida en pacientes con infección por el VHC y cirrosis descompensada.

Existen algunos ensayos clínicos más con diseño similar en los que los pacientes estudiados son aquellos de genotipo 1 y 3, que han mostrado fracaso terapéutico en terapias con peginterferón y ribavirina, sin cirrosis o con cirrosis compensada, en los que se arrojan resultados a favor de la terapia combinada sofosbuvir-velpatasvir.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron fatiga, cefalea, náuseas e insomnio.

La indicación aprobada es en el tratamiento de la hepatitis C en adultos, para obtener mayor información sobre posología, formas de administración, precauciones, interacciones y propiedades generales de la molécula se remite a la ficha técnica de sofosbuvir, aunque el tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el virus de la Hepatitis C. La concesión de la autorización de comercialización, emitida favorablemente por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento consta a fecha 26 de mayo de 2016.

13. VACUNA ANTIGRI PAL PANDÉMICA H5N1 (VIVA ATENUADA, NASAL) (VACUNA ANTIGRI PAL PANDÉMICA H5N1 MEDIMMUNE®)^{15,55-61}

El principio activo es un virus vivo atenuado, adaptado al frío y sensible a la temperatura; derivado de la cepa A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) y producido en células Vero. El virus contenido en la vacuna es capaz de inducir inmunidad protectora infectando y replicándose en las células que recubren la nasofaringe del paciente.

La vacuna antigripal pandémica H5N1 MedImmune® estará disponible en suspensión para pulverización nasal, en dosis de 0,2 ml (0,1 ml por fosa nasal) y la indicación aprobada es “la profilaxis de la gripe en niños entre 12 meses y menores de 18 años de edad en una situación pandémica declarada oficialmente. De ello se desprende que su uso debe basarse en recomendaciones oficiales.

La dosis es de una pulverización (0,1 ml) en cada fosa nasal. Se recomiendan dos dosis de la vacuna y el niño debe recibir la segunda dosis al menos 4 semanas después de la primera.

Esta vacuna es la versión monovalente de la vacuna tetravalente ya comercializada, su inmunogenicidad, eficacia y seguridad se ha llevado a cabo en tres ensayos clínicos fundamentalmente, en los que se ha observado datos a favor de su capacidad de inducir una respuesta inmune en pacientes *naïve* frente al H5N1, obteniéndose datos de respuesta con memoria inmunológica a partir de las 4 semanas tras la vacunación y cuya duración puede llegar a ser de al menos 4 a 5 años, como ha sido demostrado con la re-exposición posterior a los antígenos H5N1. La inmunidad tras una dosis de refuerzo duró hasta 6 meses y demostró amplia capacidad neutralizante cruzada frente a 4 tipos diferentes de cepas H5N1. Se observaron resultados similares contra otras posibles cepas pandémicas, tales como H7N9 y H7N7. La limitación de los estudios es que se han realizado en adultos, por lo que aunque se espera una respuesta similar en niños, no se conocen con exactitud todos los aspectos en dicha población.

En la población adulta estudiada las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron cefalea y alteraciones a nivel del tracto respiratorio superior, incluyendo congestión nasal y rinorrea.

El perfil de seguridad de la vacuna se considera similar al de Fluenz Tetra® (vacuna estacional contra la gripe de virus vivo atenuado) siendo reacciones adversas muy frecuentes esperadas en niños: disminución del apetito, dolor de cabeza, congestión nasal/ rinorrea y malestar. Siendo reacciones adversas frecuentes esperadas mialgia y pirexia. Existe un estudio de fase IV, realizado en Japón durante la temporada de gripe 2014/2015, duración 1-2 meses, abierto, de un solo brazo, multicéntrico y n=100 sujetos. El estudio fue diseñado para estudiar datos de seguridad y tolerabilidad en niños de 2 a 6 años de edad que apoyarían la aprobación Fluenz Tetra®. La pauta de dosificación recomendada para la administración intranasal fue de 0,2 ml (0,1 ml por fosa nasal). No siendo detectados nuevas señales de seguridad y concluyéndose que la vacuna era segura y bien tolerada.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano emitió un dictamen positivo, recomendando la concesión de su autorización de comercialización el 1 de abril de 2016.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios Abril 2016. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2016/abril/docs/boletin-mensual_abril-2016.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004027/WC500205395.pdf
3. Ficha técnica de Ceftazidima. AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66863/FT_66863.pdf
4. Wagenleher FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. Clin Infect Dis 2016. pii: ciw378. [Epub ahead of print] PMID: 27313268
5. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant enterobacteriaceae or Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomized, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis. 2016 Jun, 16 (6): 661-73.
6. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. Clin Infect Dis. 2016 Jun 1; 62 (11): 1380-9.
7. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. Core Evid. 2014 Jan 24; 9: 13-25.
8. Sader HS, Castnheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime/avibactam tested against Gram-negative bacteria from intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, including those with ventilator-associated pneumonia. Int J Antimicrob Agents. 2015 Jul; 46 (1): 53-9.
9. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2015 Sep; 46 (3): 266-71.
10. Flamm RK, Nichols WW, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against Gram-negative pathogens isolated from pneumonia in hospitalised patients, including ventilated patients. Int J Antimicrob Agents. 2016 Mar; 47 (3): 235-42.

11. Park UJ, Lee JS, Choi KH, Nam SS, Yu KH. Lu-177 preparation for radiotherapy application. *App Radiat Isot* 2016 May 26; 115: 8-12. Di: 10.1016/j.apradiso.2016.05.028.
12. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boydo A, et al. Daclizumab HYP versus interferón beta-1^a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373 (15): 1418-28.
13. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014; 13 (5): 472-81.
14. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 2167-75.
15. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios Marzo 2016. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2016/marzo/boletin-marzo.htm#opiPos>
16. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1551-60.
17. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple mieloma. *N Engl J Med* 2015; 373 (13): 1207-19.
18. De Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD 38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011; 186 (3): 1840-8.
19. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios Mayo 2016. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2016/mayo/docs/boletin-mensual_mayo-2016.pdf
20. et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537-45.
21. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-anive cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 163 (1): 1-13.
22. al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014; 28 (7): 989-97.
23. Mills AM, Cohen C, Dejesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials*. 2013; 14 (5): 216-23.
24. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE studies. *HIV Clin Trials* 2013; 14 (3): 81-91.
25. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efvirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind reandomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60 (1): 33-42.
26. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 238-46.
27. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Jonhson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378 (9787): 229-37.
28. Schimmer J, Breazzano S. Investor Outlook: Rising from the Ashes; GSK's European Approval of Strimvelis for ADA-SCID. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2016 Jun; 27(2):57-61
29. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assesment. STRIMVELIS®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003854/WC500208201.pdf
30. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Initial authorisation STRIMVELIS®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003854/WC500203918.pdf
31. Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, Mehta A, Nicholls K, Barisoni L et al. Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on α -galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Nov 24; 7:91.
32. EMA. Public assessment report. MIGALASTAT. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004059/WC500208435.pdf
33. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Initial authorisation GALAFOLD®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004059/WC500203958.pdf
34. Ferreira JJ, Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T et al. Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2015 May;22(5):815-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25649051>
35. Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Lopes N, Nunes T et al. Effect of opicapone and entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Sep;70(9):1059-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925090>
36. Rocha JF, Santos A, Falcão A, Lopes N, Nunes T, Pinto R et al. Effect of moderate liver impairment on the pharmacokinetics of opicapone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;70(3):279-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24271646>
37. Rocha JF, Almeida L, Falcão A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R et al. Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Nov;76(5):763-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23336248>
38. Almeida L, Rocha JF, Falcão A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Feb;52(2):139-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248072>
39. EMA. Public assessment report. OPICAPONA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002790/WC500209538.pdf
40. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Initial authorisation ENZEPI®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002070/WC500205449.pdf
41. Matthaeci S, Catrinou D, Celiński A, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B et al. Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Nov;38(11):2018-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324329>
42. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Nov;38(11):2009-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26246458>
43. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):376-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352655>
44. Boulton DW, Kasichayanula S, Keung CF, Arnold ME, Christopher LJ, Xu XS et al. Simultaneous oral therapeutic and intravenous ¹⁴C-microdoses to

- determine the absolute oral bioavailability of saxagliptin and dapagliflozin. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;75(3):763-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22823746>
45. AEMPS. Ficha técnica: saxagliptina hidrocloreuro. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf
 46. AEMPS. Ficha técnica: dapagliflozina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004161/WC500198486.pdf
 47. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). QTERN®. Initial authorization. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004057/WC500207276.pdf
 48. oster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2608-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575258>
 49. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2599-607. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571066>
 50. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2618-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26569658>
 51. EMA. Product information: SOFOSBUVIR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
 52. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ et al. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 1;163(11):809-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551263>
 53. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ et al. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 1;163(11):818-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551051>
 54. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EP-CLUSA®. Initial authorization. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004210/WC500207282.pdf
 55. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Pandemic influenza vaccine (H5N1). Initial authorization. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003963/WC500203989.pdf
 56. Van der Velden MV, Aichinger G, Pöllabauer EM, Löw-Baselli A, Fritsch S, Benamara K et al. Cell culture (Vero cell) derived whole-virus non-adjuvanted H5N1 influenza vaccine induces long-lasting cross-reactive memory immune response: homologous or heterologous booster response following two dose or single dose priming. *Vaccine*. 2012 Sep 21;30(43):6127-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884662>
 57. Tambyah PA, Wilder-Smith A, Pavlova BG, Barrett PN, Oh HM, Hui DS et al. Vaccine. 2012 Jan 5;30(2):329-35. Safety and immunogenicity of two different doses of a Vero cell-derived, whole virus clade 2 H5N1 (A/Indonesia/05/2005) influenza vaccine. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080174>
 58. Belshe RB, Frey SE, Graham I, Mulligan MJ, Edupuganti S, Jackson LA et al. Safety and immunogenicity of influenza A H5 subunit vaccines: effect of vaccine schedule and antigenic variant. *J Infect Dis*. 2011 Mar 1;203(5):666-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282194>
 59. Goji NA, Nolan C, Hill H, Wolff M, Noah DL, Williams TB et al. Immune responses of healthy subjects to a single dose of intramuscular inactivated influenza A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) vaccine after priming with an antigenic variant. *J Infect Dis*. 2008 Sep 1;198(5):635-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694338>
 60. Ehrlich HJ, Müller M, Oh HM, Tambyah PA, Joukhadar C, Montomoli E et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2573-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550874>
 61. EMA. CHMP. Procedure Management and Committees Support Division. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002617/WC500196706.pdf