

Evaluación positiva de medicamentos: septiembre, octubre y noviembre 2016

Aparicio Hernández R.^{1a}, García Luque A.^{2a}, López Honduvilla FJ.^{3b}, Sánchez Jimenez FJ.^{3b}

Sanidad mil. 2017; 73 (1): 31-39, 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 (AEMPS) o de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) hechos públicos en septiembre, octubre y noviembre de 2016. Se trata de opiniones técnicas positivas previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Ácido obeticólico, Ocaliva[®], Edotreótida, Somakit TOC[®], Empagliflozina/Linagliptina, Glyxambi[®], Etelcalcetide, Parsabiv[®], Folitropina delta, Rekovelle[®], Insulina Asparta, Fiasp[®], Insulina glargina/ Lixisenatida, Suliqua[®], Ixazomib, Ninlaro[®], Lonococog Alfa, Afstyla[®], Mercaptamina hidrocloreuro, Cystadrops[®], Olaratumab, Lartuvo[®], Palbociclib, Ibrance[®], Tenofovir alafenamida, Vemlidy[®], Venetoclax, Venclyxto[®].

Positive assessment of drugs: September, October and November 2016.

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in September, October and November of 2016, 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.

KEY WORDS: Ácido obeticólico, Ocaliva[®], Edotreótida, Somakit TOC[®], Empagliflozina/Linagliptina, Glyxambi[®], Etelcalcetide, Parsabiv[®], Folitropina delta, Rekovelle[®], Insulina Asparta, Fiasp[®], Insulina glargina/ Lixisenatida, Suliqua[®], Ixazomib, Ninlaro[®], Lonococog Alfa, Afstyla[®], Mercaptamina hidrocloreuro, Cystadrops[®], Olaratumab, Lartuvo[®], Palbociclib, Ibrance[®], Tenofovir alafenamida, Vemlidy[®], Venetoclax, Venclyxto[®].

ÁCIDO OBETICÓLICO (OCALIVA[®])¹⁻³

El ácido obeticólico, es un ácido biliar semisintético, actúa activando el receptor X farnesoide (FXR), reduciendo así la producción de bilis en el hígado, y por tanto, la exposición a niveles tóxicos de ácidos biliares.

La indicación aprobada es la “colangitis biliar primaria” en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos con una respuesta inadecuada a AUDC o en monoterapia en adultos intolerantes a AUDC.

En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce la fosfatasa alcalina y los niveles de bilirrubina en adultos con “colangitis biliar primaria”. Es probable que esto conduzca a un beneficio clínico en los pacientes tales como: retraso en el desarrollo de fibrosis hepática, cirrosis, trasplante hepático y muerte. No obstante, esto debe ser demostrado mediante el seguimiento posautorización, en el que se basa su autorización condicional.

Nevens F et al, condujeron un ensayo clínico fase III, doble ciego, controlado con placebo, de 12 meses de duración, en el que se aleatorizaron n=217 pacientes intolerante o con inadecuada respuesta al AUDC, a tres grupos de tratamiento: a) 10 mg de ácido obeticólico, b) 5 mg de ácido obeticólico con ajuste a 10 mg si era posible y c) placebo. La variable principal de valoración fue “niveles de fosfatasa alcalina menores de 1,67 veces el límite superior del rango normal, con una reducción de al menos el 15% basal, y nivel de bilirrubina total normal”. De n=216 pacientes que recibieron al menos una dosis de ácido obeticólico o placebo, 93% recibieron también AUDC. Un 46% del grupo en tratamiento con 10 mg de ácido obeticólico alcanzó con éxito la variable principal estudiada versus un 47% en el grupo en tratamiento entre 5-10 mg de ácido obeticólico versus 10% en el grupo placebo, siendo las diferencias significativas. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en medidas no invasivas de fibrosis hepática entre los grupos de tratamiento activo y el grupo placebo a los 12 meses de tratamiento.

Entre las reacciones adversas que aparecieron con mayor frecuencia en el desarrollo clínico destacar picor y sensación de cansancio (síntomas comunes de la enfermedad); aunque el prurito apareció con mayor frecuencia en los grupos en tratamiento con ácido obeticólico (68% grupo 10 mg vs 56% grupo entre 5-10 mg vs 38% grupo placebo). Por otro lado señalar que la proporción de eventos adversos graves fue 16% en el grupo 5-10 mg de ácido obeticólico, 11% en el grupo 10 mg de ácido obeticólico y 4% en el grupo placebo.

En el desarrollo clínico también se ha observado un aumento de las enzimas alanina amnotransferasa y aspartato aminotrans-

¹ MIR.

² Cte. Médico

³ Tcol. Farmacéutico

^a Servicio de Farmacología Clínica.

^b Servicio de Farmacia Hospitalaria.

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

Instituto Mixto de Investigación Biosanitaria de la Defensa (IMIDEF). Madrid. España.

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

Recibido: 13 de enero de 2017

Aceptado: 18 de enero de 2017

ferasa, generalmente de forma transitoria. La descompensación hepática fue poco frecuente, y a dosis más elevadas que la dosis máxima recomendada.

EDOTREÓTIDA (*SOMAKIT TOC*)^{1,4-6}

Edotreótida es un medicamento para uso diagnóstico, tras el marcaje radiactivo con una solución de cloruro de galio (68Ga), la edotreótida marcada se une con alta afinidad a los receptores de somatostatina en tumores que sobreexpresan estos receptores; esta capacidad ha sido mostrada en estudios clínicos, con una alta sensibilidad y especificidad.

La indicación aprobada es la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de la sobreexpresión de receptores de somatostatina en pacientes adultos con confirmación o sospecha de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados, con el objetivo de localizar tumores primarios y sus metástasis.

No se han observado reacciones adversas asociadas a edotreótida de galio durante el desarrollo clínico. Sin embargo, la exposición a la radiación ionizante es un posible riesgo, al igual que para otros radiofármacos.

Somakit TOC[®] recibió la designación de medicamento huérfano en marzo de 2015.

EMPAGLIFLOZINA/LINAGLIPTINA (*GLYXAMBI*)⁷⁻¹²

Empagliflozina es un inhibidor competitivo, reversible y selectivo del co-transportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) que reduce la reabsorción renal de glucosa aumentando así su excreción urinaria. Linagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4). La inhibición de DPP-4 reduce la degradación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), lo que lleva a un aumento de los niveles de incretina, lo que a su vez estimula la secreción de insulina glucosa-dependiente e inhibe la liberación de glucagón.

La acción conjunta de ambas moléculas dan lugar a una disminución de los niveles de glucosa en sangre.

Se trata de una combinación a dosis fija de dos antidiabéticos orales, aprobados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, en adultos de más de 18 años, en las siguientes situaciones:

- Para mejorar el control de la glucemia tras previo uso de metformina y/o sulfonilurea, o empagliflozina o linagliptina y no se haya producido un control óptimo de la glucemia.
- En casos de tratamiento previo con una combinación a dosis fijas de empagliflozina y linagliptina.

La eficacia de esta combinación se ha comprobado fundamentalmente en tres ensayos clínicos, en los que se incluyeron a 1.221 adultos con diabetes tipo 2. La principal medida de eficacia se basó en la monitorización de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) medida en sangre en una fase inicial frente a la obtenida tras 24 semanas de tratamiento como indicador del control de nivel de glucosa. Los estudios de fase III (doble-ciego y aleatorizados) fueron los siguientes:

El primer estudio incluyó pacientes cuyos niveles de glucosa en sangre no fueron controlados satisfactoriamente con metfor-

mina y linagliptina. A los pacientes se les administró empagliflozina o placebo, además del tratamiento que ya estaban recibiendo.

Los resultados mostraron que cuando se añadió empagliflozina a linagliptina y metformina, los niveles de HbA1c disminuyeron 0,7-0,8 puntos porcentuales después de 24 semanas, en comparación con placebo (en los que no se observó ninguna reducción). Los niveles de HbA1c estaban por debajo del 8% al inicio del estudio.

El segundo estudio incluyó pacientes cuyos niveles de glucosa en la sangre no fueron controlados satisfactoriamente con metformina y empagliflozina. La adición de linagliptina al tratamiento con empagliflozina y metformina durante 24 semanas redujo los niveles de HbA1c de 7,8% a 7,2%, en comparación con una reducción de 7,9% a 7,7% cuando se añadió placebo.

Un estudio adicional comparó una combinación de dosis fija de empagliflozina y linagliptina (además de la administración de metformina) versus tratamiento con metformina más empagliflozina o linagliptina en pacientes que no estaban suficientemente controlados con metformina utilizada en monoterapia. Los niveles de HbA1c fueron alrededor del 8% antes del tratamiento. Después de 24 semanas de tratamiento, la combinación de dosis fija redujo los niveles de HbA1c a menos del 6,9%, comparado con una reducción en torno al 7,3% obtenido con el brazo de tratamiento con sólo 2 fármacos (metformina y empagliflozina o linagliptina).

En relación a las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico: la infección del tracto urinario (con una frecuencia de aparición dosis dependiente) siendo de un 7,5% con Glyxambi[®] 10 mg/5 mg y 8,5% con Glyxambi[®] 25 mg/5 mg. Además de infecciones genitales.

Las reacciones adversas de mayor gravedad reportadas fueron: cetoacidosis (<0,1%), pancreatitis (0,2%), reacciones de hipersensibilidad (0,6%) e hipoglucemia (2,4%).

El 15 de septiembre de 2016, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó un dictamen favorable en el que recomendaba la concesión de una autorización de comercialización, estando disponible en comprimidos en dosis de 10 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina o 25 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina.

ETELCALCETIDE (*PARSABIV*)^{7,13-18}

El principio activo es etelcalcetide un péptido sintético, que se comporta como agente calciomimético actuando sobre los receptores sensibles al calcio y reduciendo la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) por parte de la glándula paratiroidea. El beneficio de etelcalcetide es su capacidad para reducir los niveles séricos anormalmente elevados de PTH en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, con el fin de mitigar las consecuencias negativas del hiperparatiroidismo secundario de estos pacientes.

La indicación aprobada por la EMA es en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en adultos con enfermedad renal crónica que se estén recibiendo tratamiento con hemodiálisis.

Su eficacia y seguridad se han investigado a través de tres estudios principales que involucran a 1.706 pacientes en he-

modiálisis que tenían enfermedad renal crónica y había desarrollado un hiperparatiroidismo secundario. Los dos primeros estudios compararon Parsabiv® con placebo y en el tercer estudio se comparó con cinacalcet, otra molécula que se comporta también como calciomimética. En los tres estudios, Parsabiv® se administró durante 26 semanas. La principal medida de eficacia fue la reducción de la hormona paratiroidea en más del 30% después de al menos 20 semanas de tratamiento. En los dos primeros estudios, Parsabiv® fue eficaz en el 75% (380 de 509) de los pacientes en comparación con el 9% (46 de 514) de los pacientes que recibieron placebo. En el tercer estudio, los datos mostraron que Parsabiv® era al menos tan efectivo como cinacalcet: en 68% (232 de 340) pacientes tratados con Parsabiv® comparado con 58% (198 de 343) pacientes tratados con cinacalcet.

La reacción adversa observada con más frecuencia durante el desarrollo clínico fue disminución de los niveles séricos de calcio. Otras reacciones adversas fueron espasmos musculares, diarrea, náuseas, y vómitos. Para apoyar el desarrollo clínico y la autorización de comercialización, se generó un estudio no clínico para valorar la seguridad no clínica. Los efectos adversos primarios incluyeron hipocalcemia, temblor y convulsiones. Otros efectos adversos fueron considerados secuelas del estrés asociado a la hipocalcemia. Las evaluaciones de la seguridad cardiovascular en el perro revelaron una prolongación anticipada del intervalo QT corregido que también estaba relacionado con las reducciones en el calcio sérico.

El 15 de agosto de 2014, el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos acordó un Plan de Investigación Pediátrica, llegando a la conclusión de que este medicamento no parece tener un beneficio potencial importante sobre los tratamientos existentes y considerando que los estudios clínicos no son factibles en el grupo de edad de menores de 2 años ya que el número de ellos que recibe el tratamiento sustitutivo renal es extremadamente bajo. No obstante, acordó que lo más prudente sería no iniciar estudios en el grupo comprendido entre 2 años y menores de 18 años hasta la obtención de datos de eficacia y seguridad en adultos.

FOLITROPINA DELTA (*REKOVELLE*)^{1,19-20}

El principio activo es la folitropina delta, una hormona recombinante folículo estimulante (FSH) perteneciente al grupo terapéutico de las gonadotropinas. Las dos secuencias de aminoácidos de las subunidades de FSH en la folitropina delta son idénticas a las de la FSH humana.

La indicación aprobada es la estimulación ovárica controlada para el desarrollo folicular múltiple en mujeres que se someten a tecnología de reproducción asistida tales como fertilización in vitro (FIV) o ciclos de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

El ensayo ESTHER-1, controlado, aleatorizado, ciego para el evaluador, realizado en 1.326 pacientes sometidas a FIV/ICSI, comparó la pauta de dosis individualizada de Rekovelle®, en el cual la dosis diaria se establece para cada paciente y se fija durante toda la estimulación sin ajustes, con la folitropina alfa ajustada por masa, a una dosis de inicio de 11 microgramos para

los primeros cinco días seguidos de ajustes de dosis desde el día 6 de la estimulación según el desarrollo folicular y según protocolo. A las pacientes con una edad de hasta 40 años y ciclos menstruales regulares presuntamente ovulatorios, se les realizó una transferencia única de blastocisto en el día 5 y a las pacientes de 38-40 años se les realizó una transferencia doble de blastocisto, si no había blastocistos de buena calidad disponibles. Las dos variables primarias fueron: la tasa de embarazo en curso y la tasa de implantación en curso en el primer ciclo. El ensayo mostró que Rekovelle® era al menos tan efectivo como la folitropina alfa en los términos de ambas variables primarias. No hay ensayos clínicos en protocolo largo con agonistas de la GnRH con Rekovelle®.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron cefalea, molestias pélvicas, dolor pélvico y de los anejos, síndrome de hiperestimulación ovárica, náuseas y fatiga.

INSULINA ASPARTA (*FIASP*)²¹⁻²⁵

El principio activo es insulina asparta, un *análogo de acción rápida* de la insulina, que se unen a los receptores de insulina facilitando la absorción de glucosa al tejido muscular, tejido adiposo y simultáneamente inhibiendo la producción de glucosa en el hígado. Estará disponible en solución para inyección (100 unidades/ml).

Se ha concedido la aprobación en la indicación de tratamiento de la diabetes mellitus en adulto.

Los estudios realizados para comprobar su efectividad y seguridad han mostrado que tras su utilización se produce un adecuado control de la glucemia.

Este tipo de insulina tiene un inicio de acción más rápido y una duración más corta, en comparación con la insulina humana normal, como resultado de una absorción más rápida. También se han observado mejoras en los niveles de HbA1c.

Los análogos de acción rápida de la insulina no deben ser confundidos en efecto terapéutico con las insulinas de acción rápida ya que tienen unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes, motivo por el cual se ha publicado un comunicado por parte de la AEMPS (comunicado a través del sistema de farmacovigilancia español) por la detección de errores de medicación relativos a este grupo de insulinas vinculado a otros análogos de insulina de acción rápida disponibles en el mercado.

La reacción adversa observada con más frecuencia durante el desarrollo clínico fue la hipoglucemia como era previsible.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del medicamento adoptó un dictamen favorable en el que recomendaba la concesión de una autorización de comercialización del medicamento Fiasp® destinado al tratamiento de la diabetes en adultos el 10 de noviembre de 2016.

INSULINA GLARGINA/LIXISENATIDA (*SULIQUA*)^{21,26-29}

Suliqua® es una combinación a dosis fijas de insulina glargina, un análogo de la insulina, y lixisenatida, un agonista selectivo

del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). La insulina glargina se une específicamente al receptor de la insulina humana, produciendo los mismos efectos farmacológicos que ésta. Lixisenatida estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa y reduce la liberación de glucagón.

La indicación aprobada, es el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en adultos, para mejorar el control glucémico, en combinación con metformina, cuando no se ha conseguido con metformina en monoterapia o metformina en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes orales o con insulina basal.

Los estudios clínicos muestran que en combinación con metformina, esta asociación tiene un efecto clínicamente relevante sobre el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Suliquia® no tiene efecto sobre el peso corporal. La opinión favorable del CHMP se apoya en los resultados de dos estudios en fase III, LixiLan-O y LixiLan-L, que incluyeron a más de 1.900 pacientes con diabetes tipo 2 de todo el mundo para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación fija en poblaciones de pacientes con un control insuficiente con antidiabéticos orales (estudio LixiLan-O) o con insulina basal (estudio LixiLan-L). Ambos estudios mostraron una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c frente a lixisenatida y a la insulina glargina 100 unidades/ml en LixiLan-O, y frente a la insulina glargina 100 unidades/ml en LixiLan-L.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron hipoglucemia, mareo y reacciones adversas gastrointestinales como náuseas y diarrea.

IXAZOMIB (NINLARO®)^{7,30-36}

El principio activo es ixazomib un inhibidor reversible del proteasoma, bloqueando la acción del mismo por lo que no se lleva a cabo la tarea de descomposición de las proteínas cuando ya no son necesarias. Cuando las proteínas en las células cancerosas no se descomponen sufren daños irreversibles y mueren, lo que se traduce en retrasar la progresión del mieloma múltiple. Se ha aprobado para el tratamiento en adultos con mieloma múltiple, en combinación con otros dos fármacos, lenalidomida y dexametasona, a pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

El número de pacientes con mieloma múltiple es bajo, la enfermedad se considera “rara”, por lo que ixazomib fue designado un “medicamento huérfano” el 27 de septiembre de 2011. Debido a esta situación y con objeto de satisfacer una necesidad médica no cubierta (siendo el beneficio de su inmediata disponibilidad superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales), el Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización, sujeto a la presentación de los resultados del estudio confirmatorio que está en marcha. El titular de la autorización de comercialización proporcionará más datos clínicos posteriormente.

Ninlaro® ha sido investigado en un estudio principal (doble ciego controlado con placebo de fase 3) en el que participaron 722 adultos con mieloma múltiple cuya enfermedad no había respondido o había recidivado después del tratamiento previo.

El estudio comparó Ninlaro® con placebo ambos tomados junto con lenalidomida y dexametasona. Un primer análisis de los datos indicó que Ninlaro® es eficaz para prolongar el tiempo de vida de los pacientes sin que su enfermedad empeore.

La supervivencia libre de progresión fue significativamente más larga en el grupo de ixazomib que en el grupo de placebo en un seguimiento medio de 14,7 meses (mediana de supervivencia libre de progresión, 20,6 meses frente a 14,7 meses, proporción de riesgo para la progresión de la enfermedad o muerte en el grupo ixazomib, 0,74; $p = 0,01$); Se observó un beneficio con respecto a la supervivencia libre de progresión con el régimen de ixazomib, en comparación con el régimen placebo, en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, incluso en pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo. Las tasas globales de respuesta fueron del 78% en el grupo con ixazomib y del 72% en el grupo placebo, y las tasas correspondientes de respuesta completa y respuesta parcial fueron 48% y 39%. El tiempo medio de respuesta fue de 1,1 meses en el grupo de ixazomib y de 1,9 meses en el grupo de placebo. La duración media de respuesta fue de 20,5 meses y 15,0 meses. La mediana de seguimiento de aproximadamente 23 meses.

La mediana de la supervivencia global no se ha alcanzado en ningún grupo de estudio, y el seguimiento está en curso. Existe incertidumbre con respecto a los datos del primer análisis, porque en uno posterior los datos mostraron un efecto menor.

Las reacciones adversas más frecuentes, observadas en uno de cada cinco pacientes tratados con Ninlaro® combinación con lenalidomida y dexametasona fueron náuseas, diarrea, estreñimiento, trombocitopenia, neuropatía periférica, edema periférico, vómitos y dolor de espalda. Se observaron efectos secundarios similares cuando se utilizó lenalidomida y dexametasona sin Ninlaro®.

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de tratamientos oncológicos.

LONOCOCOG ALFA (AFSTYLA®)^{21,37-41}

El principio activo es lonococog alfa, se trata de factor VIII recombinante humano de cadena polipeptídica única, con un dominio B truncado que permite un puente covalente para enlazar las cadenas pesadas y ligeras del Factor VIII. Ha demostrado una mayor afinidad al factor de von Willebrand (FVW) con respecto al factor VIII recombinante de longitud completa. El FVW estabiliza el Factor VIII y lo protege de la degradación. Afstyla® tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al FVIIIa endógeno, por lo que actúa al mismo nivel en la cascada de la coagulación, llevando a cabo su función en la correcta homeostasis de la misma en los pacientes afectados de hemofilia A.

La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al cromosoma X, debido a la disminución de los niveles de factor VIII, que da como resultado sangrados espontáneos de carácter leve (en articulaciones, músculos u órganos internos) y, de carácter moderado-grave como resultado de traumatismos accidentales o secundarios a cirugía. La terapia de reemplazo aumenta los niveles plasmáticos de Factor VIII permitiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor y la corrección de las tendencias hemorrágicas.

La indicación aprobada por AEMPS y la EMA es el tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A. Se puede iniciar terapia en todos los grupos de edad, habiéndose demostrado seguridad y eficacia a través de los ensayos clínicos tanto en adultos como en población pediátrica.

La seguridad y la eficacia de Afstyla® se ha evaluado en dos estudios: un estudio abierto, multicéntrico, cruzado, realizado en adultos y adolescentes, así como un segundo estudio también abierto de características similares pero en población pediátrica, ambos con énfasis en aspectos farmacocinéticos.

La variable principal de eficacia fue la evaluación de la respuesta al tratamiento de las hemorragias por parte del investigador principal, basado en lo siguiente:

- Excelente: Alivio del dolor y / o mejoría en los signos de sangrado (es decir, hinchazón, sensibilidad y / o aumento del rango de movimiento en el caso de hemorragia musculoesquelética) dentro de las primeras 8 horas tras la primera infusión
- Bueno: Alivio del dolor y / o mejoría en los signos de sangrado en aproximadamente 8 horas después de la primera infusión, pero requiere dos infusiones para una resolución completa
- Moderado: Efecto beneficioso leve dentro de aproximadamente 8 horas después de la primera infusión; requiere más de dos infusiones para una resolución completa
- Sin respuesta: Ninguna mejoría o la condición empeora (es decir, signos de sangrado) después de la primera infusión y se requiere una intervención hemostática adicional con otro producto de FVIII, crioprecipitado o plasma para una resolución completa.

El primero incluyó un total de 175 sujetos masculinos previamente tratados con hemofilia A severa (<1% de actividad del Factor VIII endógeno). Entre los 175 sujetos inscritos, 174 recibieron al menos una dosis de Afstyla® y 173 (99%) fueron evaluables para la eficacia. Los sujetos tenían entre 12 y 65 años de edad. Un total de 161 sujetos (92,5%) completaron el estudio. Un total de 848 episodios hemorrágicos fueron tratados con Afstyla® y 835 recibieron una evaluación de eficacia por el investigador. La mayoría de los episodios hemorrágicos ocurrieron en las articulaciones. La dosis media por inyección utilizada para tratar un episodio de hemorragia fue de 31,7 UI / kg (rango 6 a 84 UI / kg). De los 848 episodios sangrantes, 686 (81%) fueron controlados con una sola inyección y otros 107 (13%) fueron controlados con 2 inyecciones. Se necesitaron 3 o más inyecciones en 55 (6%) de los 848 episodios hemorrágicos. Para el 94% de los episodios hemorrágicos, la evaluación de la eficacia hemostática por el investigador fue excelente o buena.

El estudio pediátrico incluyó a 84 sujetos masculinos con hemofilia A severa previamente tratados (35 sujetos en rango de edad de 0 a <6 años y 49 sujetos en el correspondiente a > 6 pero <12 años). De los 84 sujetos inscritos, todos recibieron al menos una dosis de Afstyla® y 83 (99%) fueron evaluables para la eficacia. Fueron tratados con Afstyla® un total de 347 episodios hemorrágicos, todos recibieron una evaluación de eficacia por el investigador, obteniendo en el 96% una valoración de buena o excelente. La mayoría de los episodios hemorrágicos ocurrieron en las articulaciones. La dosis media por inyección utilizada para tratar un episodio hemorrágico fue de 27,3 UI / kg (rango

16 a 76 UI / kg). De los 347 episodios hemorrágicos, 298 (86%) fueron controlados con una sola inyección de lonoctocog alfa, 34 (10%) fueron controlados con 2 inyecciones y 15 (4%) episodios hemorrágicos necesitaron de 3 o más inyecciones.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron hipersensibilidad, mareo, parestesia, erupción y pirexia.

El 10 de noviembre de 2016, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó un dictamen favorable recomendando la concesión de una autorización de comercialización del medicamento Afstyla® destinado al tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el lonoctocog alfa para la misma indicación el 25 de mayo de 2016.

MERCAPTAMINA HIDROCLORURO (CYSTADROP®)^{1,42-44}

Mercaptamina es un agente reductor de cistina que funciona transformando la cistina en cisteína y en una mezcla de cisteína-cisteamina disulfuro, siendo la presentación un colirio en solución.

La indicación aprobada es el tratamiento de los depósitos de cristales de cistina en la córnea en adultos y niños mayores de 2 años con cistinosis.

Los ensayos clínicos han mostrado que reduce la acumulación de cristales de cistina en la córnea.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron dolor ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento del lagrimeo, visión borrosa e irritación ocular.

Cystadrop® recibió la designación de medicamento huérfano en noviembre de 2008.

OLARATUMAB (LARTUVO®)^{7,45-49}

Lartuvo® es un medicamento contra el cáncer que se utiliza para tratar a los adultos con sarcoma de tejido blando metastásico, un tipo de cáncer que afecta a los tejidos blandos y de sostén del cuerpo, como los músculos, los vasos sanguíneos y el tejido graso. Debido a que el número de pacientes con sarcoma de tejidos blandos es bajo, la enfermedad se considera "rara" y Lartuvo® fue designado como "medicamento huérfano" el 12 de febrero de 2015.

El principio activo es olaratumab, un anticuerpo monoclonal (IgG1) antagonista del receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR-alfa) que tiene actividad antitumoral en xenoinjertos de sarcoma humano.

El tratamiento estándar actual del sarcoma de tejido blando metastásico es doxorubicina, para lo que la mediana de supervivencia global entre los pacientes que reciben tratamiento es de 12 a 16 meses. Se está investigando con nuevos tratamientos o combinaciones de quimioterapia, pero pocos o casi ninguno han sido capaces de mejorar estos malos resultados. A pesar de lo cual y tras valorar resultados intermedios en estudios con olaratumab el Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado de manera condicional la autorización de co-

mercialización (15 de septiembre de 2016). Satisface 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. El titular de la autorización de comercialización proporcionará más datos clínicos posteriormente.

La indicación en que ha sido aprobado olaratumab de forma condicional, es en combinación con doxorubicina para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos avanzado que no son candidatos para recibir tratamiento con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina.

La molécula aún se encuentra en estudio, de momento la información arrojada en estudios muestra que administrado junto con doxorubicina, olaratumab parece mejorar la supervivencia en comparación con doxorubicina en monoterapia.

Los ensayos clínicos realizados por el momento son un estudio de fase 1b y un estudio de fase 2, ambos abiertos y aleatorizados, en pacientes con sarcoma de tejido blando no resecable o metastásico con confirmación histológica, no tratados previamente con una antraciclina; mayores de 18 años, que estaban recibiendo tratamiento con doxorubicina, y a los que se ha añadido co-tratamiento con olaratumab.

En la fase 2 del estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1 para recibir olaratumab (15 mg / kg) por vía intravenosa el día 1 y el día 8 más doxorubicina (75 mg / m²) o doxorubicina sola (75 mg / m²) el día 1 de cada ciclo de 21 días durante hasta ocho ciclos. El objetivo primario de la fase 1b era la seguridad y la variable principal de la fase 2 era la supervivencia libre de progresión, como secundarias destaca la supervivencia global. En el ensayo de fase 2, 133 pacientes fueron asignados al azar (66 a olaratumab más doxorubicina y 67 a doxorubicina sola), 129 (97%) de los cuales recibieron al menos una dosis de tratamiento del estudio (64 recibieron olaratumab más doxorubicina, 65 recibieron doxorubicina). Con olaratumab más doxorubicina la mediana de la supervivencia libre de progresión en la fase 2 fue de 6,6 meses (IC del 95%: 4,1-8,3) y 4,1 meses (2,8-5,4) con doxorubicina (razón de riesgo estratificada [HR] 0,67; 0,44-1,02, p = 0,0615). La mediana de supervivencia global fue 26,5 meses (20,9-31,7) con olaratumab más doxorubicina y 14,7 meses (9,2-17,1) con doxorubicina (HR estratificada 0,46, 0,30-0,71, p = 0,0003). La tasa de respuesta objetiva fue de 18,2% (9,8-29,6) con olaratumab más doxorubicina y 11,9% (5,3-22,2) con doxorubicina (p = 0,3421).

Los eventos adversos más frecuentes con olaratumab más doxorubicina versus doxorubicina sola incluyeron neutropenia (37 [58%] frente a 23 [35%]), mucositis (34 [53%] frente a 23 [35%]), vómitos (29 [45%] frente a 12 [18%]) y diarrea (22 [34%] frente a 15 [23%]). La neutropenia febril de grado 3 o superior fue similar en ambos grupos (olaratumab más doxorubicina: 8 [13%] de 64 pacientes versus doxorubicina: 9 [14%] de 65 pacientes). De la interpretación de los datos tras el análisis estadístico, se podría concluir por el momento que en el tratamiento con olaratumab con doxorubicina en pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzados, al menos en este estudio se ha alcanzado el objetivo primario predefinido para la supervivencia libre de progresión y se ha logrado una mejora muy relevante con una mediana de 11,8 meses en la supervivencia global.

En octubre de 2016, el olaratumab recibió por parte de la FDA de Estados Unidos la aprobación para su uso en combinación con doxorubicina para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos. Se está realizando un ensayo internacional de confirmación de fase III en pacientes con sarcoma de tejidos blandos (ANNOUNCE; NCT02451943).

El olaratumab también se ha investigado en ensayos de fase II en otros cánceres.

Estará disponible en concentrado para solución para perfusión (10 mg/ml).

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de tratamientos oncológicos.

PALBOCICLIB (IBRANCE®)^{7,50-53}

El principio activo es palbociclib, un inhibidor altamente selectivo y reversible de la proteína quinasa dependiente de ciclina 4 y 6 (CDK-4 y CDK-6), cuya función es la regulación del crecimiento y la división de las células. En algunos tipos de cáncer, como el cáncer de mama con receptor hormonal (HR) positivo, aumenta la actividad de la CDK 4 y 6, lo que contribuye a que las células cancerosas se multipliquen sin control. Al bloquear la CDK4 y la CDK6, palbociclib retrasa el crecimiento de las células cancerosas mamarias HR-positivas.

Se ha aprobado su indicación en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo y negativo para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano 2 (HER2):

- En combinación con inhibidores de la aromatasa.
- En combinación con fulvestrant en mujeres que ya han recibido terapia endocrina previa.
- En mujeres pre- o perimenopáusicas, la terapia endocrina se debe combinar con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

La opinión positiva por parte del comité de medicamentos de uso humano de la agencia europea del medicamento se ha basado en estudios que demuestran que Ibrance® en combinación con letrozole (un inhibidor de la aromatasa) o fulvestrant, mejora significativamente la supervivencia libre de progresión.

La eficacia y seguridad de Ibrance® ha sido estudiado en dos estudios principales de mujeres con cáncer de mama HER2-negativo, positivo para HR. En ambos estudios, la principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de progresión. El primer estudio de fase 2 incluyó a 521 mujeres con cáncer de mama metastásico que empeoraron después del tratamiento con un tratamiento hormonal. Se les asignó a los brazos de tratamiento, palbociclib y fulvestrant o un placebo y fulvestrant. Las mujeres que tomaban palbociclib y fulvestrant vivieron en promedio 11,2 meses sin que su enfermedad empeorara en comparación con 4,6 meses para las mujeres que tomaban placebo y fulvestrant. El segundo estudio incluyó a 666 mujeres que habían pasado por la menopausia y cuyo cáncer de mama había empezado a propagarse y que aún no habían recibido tratamiento contra el cáncer. Recibieron palbociclib y letrozol (un inhibidor de la aromatasa) o placebo y letrozol. Las mujeres que tomaban palbociclib y letrozol

vivieron en promedio 24,8 meses sin que su enfermedad empeorara en comparación con 14,5 meses para las mujeres que tomaban placebo y letrozol.

Las reacciones adversas observadas en ambos estudios con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron anemia, neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, alopecia y diarrea.

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de tratamientos oncológicos.

Estará disponible en cápsulas duras (75 mg, 100 mg y 125 mg).

TENOFOVIR ALAFENAMIDA (*VEMLIDY*)^{21,54-57}

Tenofovir alafenamida, es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos, que es sustrato e inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa del virus de la hepatitis B. Después de su fosforilación, tenofovir se incorpora en la cadena de ADN viral, provocando la terminación de la cadena.

La indicación aprobada es el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad con peso corporal de al menos 35 kg), debiendo ser prescrito el medicamento por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Los datos clínicos han mostrado que logra una respuesta antiviral sostenida en pacientes con y sin tratamiento previo.

La reacción adversa observada con más frecuencia durante el desarrollo clínico fue dolor de cabeza. *Vemlidy*[®] tiene bajo impacto a nivel renal y en la densidad mineral ósea en comparación con el tenofovir disoproxil autorizado.

VENETOCLAX (*VENCLYXTO*)^{1,58-59}

Venetoclax, es un agente antineoplásico, que actúa inhibiendo a la célula-B CLL/linfoma 2 (BCL-2), una proteína anti-apoptosis sobre-expresada por los linfocitos B en la leucemia linfocítica crónica (LLC), lo que induce la apoptosis de las células tumorales.

La indicación aprobada es el tratamiento en monoterapia de la LLC con delección 17p o mutación TP53 en pacientes en los que no es adecuada o ha fallado la terapia con inhibidores de las vías de señalización del receptor de linfocitos B. Además, *Venclxyto*[®] en monoterapia está indicado para el tratamiento de LLC en pacientes sin delección 17p o mutación TP53 tras fallo a quimioterapia y a los inhibidores de las vías de señalización del receptor de linfocitos B.

En ensayos clínicos con un único brazo de tratamiento con *Venclxyto*[®], indujo respuesta tumoral en pacientes refractarios al tratamiento con inhibidores de las vías de señalización del receptor de linfocitos B u otros tratamientos antineoplásicos, o bien donde éstos no eran adecuados.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron neutropenia/disminución en el recuento de neutrófilos, diarrea, náuseas, anemia, infecciones del tracto respiratorio superior, fatiga, hiperfosfatemia, vómitos y estreñimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios Octubre 2016.
2. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375 (7): 631-43.
3. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015; 148 (4): 751-61.
4. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004140/smops/Positive/human_smop_001033.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
5. Van Binnebeek S, Vanbilooen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al. Comparison of diagnostic accuracy of (111) In-pentetreotide SPECT and (68) Ga-DOTATOC PET/CT: a lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2016; 26 (3): 900-9
6. Giesel FL, Kratochwil C, Mehndiratta A, Wulfert S, Moltz JH, Sechmann CM, et al. Comparison of neuroendocrine tumor detection and characterization using DOTATOC-PET in correlation with contrast enhanced CT and delayed contrast enhance MRI. *Eur J Radiol* 2012; 81 (10): 2820-5.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios septiembre 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/septiembre/boletin-septiembre.htm#nuevosMed>
8. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en : http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003833/WC500216975.pdf
9. European Medicines Agency. Human Medicines. Glyxambi[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003833/human_med_002032.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
10. Friedrich C, Metzmann K, Rose P, Mattheus M, Pinnetti S, Woerle HJ. A randomized, open-label, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin after coadministration in healthy male volunteers. *Clin Ther*. 2013 Jan;35(1):A33-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328275>
11. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):384-93. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/38/3/384.long>
12. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):394-402. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/38/3/394.long>
13. European Medicines Agency. Public Assessment Report. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003995/WC500217125.pdf
14. European Medicines Agency. Product information. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003995/WC500217100.pdf
15. Chen P, Olsson Gisleskog P, Perez-Ruixo JJ, Xiao J, Wilkins J, Narayanan A et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Calcimimetic Etelcalcetide in Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism Receiving Hemodialysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016 Sep;5(9):484-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5036423/>
16. Subramanian R, Zhu X, Kerr SJ, Esmay JD, Louie SW, Edson KZ et al. Non-clinical Pharmacokinetics, Disposition, and Drug-Drug Interaction Potential of a Novel d-Amino Acid Peptide Agonist of the Calcium-Sensing Receptor AMG 416 (Etelcalcetide). *Drug Metab Dispos*. 2016 Aug;44(8):1319-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895981>
17. Fielden MR, Dean C Jr, Black K, Sawant SG, Subramanian R, Tomlinson JE et al. Nonclinical Safety Profile of Etelcalcetide, a Novel Peptide

- Calcimimetic for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Int J Toxicol.* 2016 May;35(3):294-308. Disponible en: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1091581816633407?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&
18. European Medicines Agency. Public summary of the evaluation of a proposed of a paediatric investigation plan for D-Argininamide, N-acetyl-D-cysteinyl-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl -D-alanyl disulfide with -cysteine (AMG 416 for treatment of hyperparathyroidism. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/11/WC500177770.pdf
 19. Rekovelle®. Ficha técnica. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136393/anx_136393_es.pdf
 20. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, García-Velasco JA, Klein BM, Arce JC, et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 non inferiority trial. *Fertil Steril* 2016. Artículo en prensa. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0015028216629564/1-s2.0-S0015028216629564-main.pdf?_tid=39ca642a-d659-11e6-a9ba-00000aacb35d&acdnat=1483959119_b4fa89f563117f9a87f1a847a49099ac
 21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios noviembre 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/noviembre/boletin-noviembre.htm#nuevosMed>
 22. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Jul;17(7):682-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25846340>
 23. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Jan 5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055230>
 24. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004046/WC500216067.pdf
 25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: “Posible confusión en el cambio de una insulina rápida humana (Actrapid®, Humulina®, Humaplust®) por un análogo de insulina rápida (Novorapid®, Humalog®)”. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-03_insulinas.htm
 26. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (Get Goal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013; 36 (9): 2497-503.
 27. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Belido D, González-Gálvez G, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (11): 1972-80.
 28. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Seusclat P, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (11): 2026-35.
 29. Rosenstock J, Diamant M, Aroda VR, Silvestre L, Souhami E, Zhou T, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of Lixisenatide and Insulin glargine, versus insulin glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: The LixiLan proof-of-concept randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (9): 1579-86.
 30. EMA. EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003844/WC500217624.pdf
 31. EMA. Product information NINLARO®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003844/WC500217620.pdf
 32. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Apr 28;374(17):1621-34. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516282>
 33. Gupta N, Goh YT, Min CK, Lee JH, Kim K, Wong RS et al. Pharmacokinetics and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in Asian patients with relapsed/refractory myeloma: a phase I study. *J Hematol Oncol.* 2015 Sep 4;8:103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559079/>
 34. Smith DC, Kalebic T, Infante JR, Siu LL, Sullivan D, Vlahovic G et al. Phase I study of ixazomib, an investigational proteasome inhibitor, in advanced non-hematologic malignancies. *Invest New Drugs.* 2015 Jun;33(3):652-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435632/>
 35. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014 Dec;15(13):1503-12. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204514711258>
 36. Richardson PG, Baz R, Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD et al. Phase I study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood.* 2014 Aug 14;124(7):1038-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574453/>
 37. European Medicines Agency. Inicial authorisation Afstyla®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004075/WC500216051.pdf
 38. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2054-64. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516437>
 39. Troy Brown, RN. CHMP Backs Lonococog Alfa (Afstyla) for Hemophilia A. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/871812>
 40. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Product information Afstyla®. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM503560.pdf>
 41. Zollner S, Raquet E, Claar Ph, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer Th, et al. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-Single-Chain, a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thrombosis Research* 2014; 134: 125-131. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004938481400156X>
 42. EMA. CYSTADROP®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003769/smops/Positive/human_smop_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
 43. Shams F, Livingstone I, Oladiwura D, Ramaesh K. Treatment of corneal cysteine crystal accumulation in patients with cystinosis. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:2077-84
 44. Gahl Wa, Kuehl EM, Iwata F, Lindbland A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 2000; 71 (1-2): 100-20
 45. EMA. EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004216/WC500216872.pdf
 46. EMA. CHMP. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004216/WC500212882.pdf
 47. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):488-97. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30587-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30587-6/fulltext)
 48. Chiorean E, Sweeney C, Youssoufian H, Qin A, Dontabhaktuni A, Loizos N et al. A phase I study of olaratumab, an anti-platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRα) monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Mar;73(3):595-604. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-014-2389-9>
 49. Shirley M. Olaratumab: First Global Approval. *Drugs.* 2016 Dec 19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27995580>
 50. EMA. European public assessment report (EPAR). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003853/human_med_002034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

51. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:209-219. Disponible en : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1505270>
52. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25-35. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)71159-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)71159-3/fulltext)
53. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607303>
54. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015; 62: 533-40.
55. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3563-9.
56. Lin CI, Yang HC, Kao JH. Hepatitis B virus: new therapeutic perspectives. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 58-92.
57. De Clercq E. Tenofovir alafenamide as sucesor of tenofovirj disoproxil fumarate. *Biochem Pharmacol* 2016; 119: 1-7.
58. Itchaki G, Brown JR. The potential of venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol* 2016; 7: 270-87.
59. Del Poeta G, Postorino M, Pupo L, Del Principe MI, Dal Bo M, Bittolo T, et al. Venetoclax: Bcl-2 inhibition for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Drugs Today* 2016; 52: 249-60.