

Evaluación positiva de medicamentos: Junio-Julio 2017

Sánchez Jimenez FJ.¹, López Honduvilla FJ.¹, Aparicio Hernández R.², García Luque A.³

Sanidad mil. 2017; 73 (4): 226-230, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por comisión de expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de la Agencia Europea del Medicamento hecho públicos en Junio de 2017¹ y Julio de 2017², considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Adalimumab (Imraldi®); Atezolizumab (Tecentriq®); Avelumab (Bavencio®); Ciclosporina (Verkazia®); Cladribina (Mavenclad®); Darunavir/Cobicistat/Emtricitabina/ Tenofovir Alafenamida (Symtuza®); Dupilumab (Dupixent®); Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®); Lutecio (¹⁷⁷Lu) Oxodotretido (Lutathera®); Midostaurina (Rydapt®); Ribociclib (Kisqal®); Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®); Telotristat de Etilo (Xermelo®); Tivozanib Hidrocloruro Monohidrato (Fotivda®).

Positive assessment of drugs: june/july 2017

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in, June¹ and July 2017², considered of interest to the healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEYWORDS: Adalimumab (Imraldi®); Atezolizumab (Tecentriq®); Avelumab (Bavencio®); Ciclosporina (Verkazia®); Cladribina (Mavenclad®); Darunavir/Cobicistat/Emtricitabina/ Tenofovir Alafenamida (Symtuza®); Dupilumab (Dupixent®); Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®); Lutecio (¹⁷⁷Lu) Oxodotretido (Lutathera®); Midostaurina (Rydapt®); Ribociclib (Kisqal®); Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (Vosevi®); Telotristat de Etilo (Xermelo®); Tivozanib Hidrocloruro Monohidrato (Fotivda®).

ADALIMUMAB (IMRALDI®)

El principio activo es adalimumab³, un inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de Necrosis Tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1)⁴. Imraldi es un medicamento *biosimilar* cuyo producto de referencia es Humira (adalimumab), que fue autorizado en la Unión Europea el 8 de septiembre de 2003. Imraldi estará disponible como solución inyectable en dosis de 40 mg.

Los estudios han demostrado que Imraldi tiene una calidad, seguridad y eficacia comparable a Humira⁵. Sus Indicaciones aprobadas son:

En combinación con Metotrexato o en Monoterapia, en caso de intolerancia a éste, en Artritis reumatoide⁶, Artritis idiopática

juvenil poliarticular o asociada a entesitis; en Espondiloartritis axial tanto en casos activos de Espondilitis Anquilosante (EA) o casos sin evidencia radiográfica pero con elevación de Proteína C reactiva o imagen de RM sin respuesta a fármacos antiinflamatorios no esteroideos; en Artritis psoriásica y psoriasis en placa en pacientes adultos o infantiles; en Hidradenitis supurativa (HS); en enfermedades inflamatorias intestinales como Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias; Uveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticosteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticosteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticosteroides sea inapropiado.

ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)

El principio activo es atezolizumab⁷, un anticuerpo monoclonal antineoplásico que potencia la respuesta de células T, incluyendo respuesta antitumoral mediante el bloqueo de la unión PD-L1 con PD-1. Estará disponible como concentrado para solución para perfusión (1200 mg).

Las indicaciones aprobadas en monoterapia son el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras haber recibido quimioterapia basada en platino o en pacientes que no son candidatos a recibir cisplatino y para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no de células pequeñas, localmente avanzado (CP-

¹ Tcol. Farmacéutico. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Madrid. España.

² MIR. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Farmacología Clínica. Madrid. España.

³ Cte. Médico. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Farmacología Clínica. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: FJ. Sánchez Jiménez. Servicio de Farmacia. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército 1. 28047 Madrid. fsanji7@mde.es

Recibido: 10 de octubre de 2017

Aceptado: 19 de octubre de 2017

doi: 10.4321/S1887-85712017000400005

NCP) o metastásico tras tratamiento previo con quimioterapia. Pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones de ALK deberían haber recibido también tratamiento específico antes de ser tratados con Tecentriq.

En los ensayos clínicos⁸, ha mostrado que produce una respuesta duradera en primera línea en pacientes no candidatos a esquemas basados en cisplatino y en segunda línea en pacientes con carcinoma urotelial. En CPNCP, ha mostrado que mejora la supervivencia en comparación con docetaxel en pacientes tratados previamente con quimioterapia. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron fatiga, disminución del apetito, náuseas, disnea, diarrea, erupciones, pirexia, vómitos, artralgia, astenia y prurito. Tecentriq se asocia a las reacciones adversas inmunológicas entre las que se incluyen pneumonitis, hepatitis, colitis, hipotiroidismo e hipertiroidismo, insuficiencia adrenal, hipofisitis, diabetes mellitus tipo I, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis y pancreatitis.

AVELUMAB (BAVENCIO®)

Avelumab⁹ es un agente antineoplásico dirigido contra el ligando 1 del receptor de muerte celular programada (PD-L1). Avelumab se une a PD-L1 y bloquea así la interacción entre PD-L1 y el receptor de muerte programada PD-1, y otros receptores como los B7.1. La indicación aprobada es en monoterapia para el tratamiento de adultos con carcinoma metastásico de células de Merkel. En los ensayos clínicos¹⁰, ha mostrado que mejora la respuesta tumoral en pacientes tratados o no con quimioterapia. En muchos pacientes, la duración de la respuesta es prolongada. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron fatiga, náuseas, diarrea, reducción del apetito, estreñimiento, reacciones relacionadas con la infusión intravenosa, pérdida de peso y vómitos. Las reacciones adversas graves son las relacionadas con reacciones del sistema inmune y reacciones asociadas a la infusión. Estará disponible como concentrado para solución para perfusión (20mg/ml). Debe ser iniciado y supervisado por un facultativo con experiencia en tratamientos oncológicos. Este medicamento fue designado huérfano por la Comisión Europea en diciembre de 2015.

CICLOSPORINA (VERKAZIA®)

Ciclosporina¹¹ es un inmunosupresor que bloquea la liberación de citoquinas proinflamatorias ejerciendo un efecto antiinflamatorio. La indicación aprobada es el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal grave en niños mayores de 4 años y adolescentes. En los ensayos clínicos¹², ha mostrado que mejora la superficie ocular dañada y reduce los síntomas de la queratoconjuntivitis vernal¹³ grave en niños y adolescentes. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron dolor ocular (11%) y prurito ocular (9%) que suele ocurrir en el momento de aplicar las gotas. Estará disponible como colirio en solución de 1 mg/ml. Este medicamento ha sido evaluado mediante el procedimiento acelerado de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Este medicamento fue designado huérfano por la Comisión Europea en abril de 2006.

CLADRIBINA (MAVENCLAD®)

Cladribina¹⁴ es un antimetabolito nucleósido análogo de la purina, que inhibe la síntesis del ADN. La indicación aprobada es el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa, definida por manifestaciones clínicas o de imagen. En los ensayos clínicos¹⁵, ha demostrado que reduce la frecuencia de recaídas¹⁶ y retrasa la progresión de la enfermedad. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron la linfopenia, que puede ser grave y persistente, e infecciones (incluido herpes zoster). Estará disponible como comprimidos de 10 mg.

DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA (SYM TUZA®)

Se trata de una combinación a dosis fija de cuatro principios activos¹⁷: darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Darunavir inhibe la proteasa del VIH impidiendo la formación de partículas víricas maduras. Emtricitabina y tenofovir alafenamida son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa del HIV. Tras su fosforilación, son incorporadas a la cadena de ADN viral, terminando con la ruptura de la cadena de ADN. Cobicistat potencia la exposición sistémica a darunavir y carece de efecto antiviral directo. La indicación aprobada es el tratamiento de la infección del virus tipo 1 de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad y a partir de 40 kg de peso). Un test genotípico debe guiar el uso de Symtuza. En los ensayos clínicos, ha mostrado que produce respuesta antiretroviral eficaz con una sola toma diaria. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron di-arrea, náuseas, fatiga y erupciones. Estará disponible como comprimidos recubiertos con película (800 mg/150 mg/200 mg/10 mg).

DUPILUMAB (DUPIXENT®)

Dupilumab¹⁸ es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG4 que inhibe la señalización de la interleuquina-4 e interleuquina-13. La indicación aprobada es el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en pacientes adultos candidatos a tratamiento sistémico. En los ensayos clínicos¹⁹, ha mostrado que mejora las lesiones cutáneas, medido por las escalas IGA y EASI-75 y reduce la urticaria y el picor en pacientes con dermatitis atópica^{20,21}. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron las reacciones en el lugar de la inyección, conjuntivitis, blefaritis y herpes oral. Estará disponible como solución para inyección (300 mg).

GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (MAVIRET®)

Maviret combina a dosis fijas glecaprevir²², un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC y pibrentasvir, un inhibidor de la proteína NS5A del VHC, ambas esenciales para la replicación viral²³. Indicado para el tratamiento de la infección crónica del

virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes adultos²⁴. En los ensayos clínicos ha mostrado ser eficaz frente a todos los genotipos del VHC y puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave, incluyendo pacientes en diálisis. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron cefalea y fatiga. Debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Ha sido evaluado mediante el procedimiento acelerado de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Estará disponible como comprimidos recubiertos con película de 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir.

LUTECIO (177LU) OXODOTREOTIDO (LUTATHERA®)

El principio activo es el lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotido²⁵, un péptido marcado radiactivamente con gran afinidad por 2 subtipos de receptores de somatostatina (sst2). Está dirigido contra las células malignas que sobreexpresan los receptores sst2 y tienen efecto limitado sobre células vecinas no cancerosas. La indicación aprobada es el tratamiento de tumores neuroendocrinos²⁶ gastroenteropancreáticos no resecables o metastásicos, progresivos²⁷, bien diferenciados (G1 y G2) y positivos al receptor de somatostatina en pacientes adultos. En los ensayos clínicos, ha mostrado que mejora la supervivencia libre de progresión en comparación con octreotido LAR, un agonista del receptor de somatostatina, en pacientes con tumores bien diferenciados. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron náuseas, vómitos, toxicidad hematológica (trombocitopenia, linfopenia, anemia, pancitopenia), fatiga y disminución del apetito. Estará disponible como solución para perfusión (370 MBq/ml). Este medicamento fue designado huérfano por la Comisión Europea en enero de 2008.

MIDOSTAURINA (RYDAPT®)

Midostaurina²⁸, un inhibidor de la proteína quinasa que inhibe múltiples receptores tirosina quinasa, incluyendo FTL3 y KIT quinasa. Las indicaciones aprobadas son:

- En combinación con quimioterapia de inducción estándar con daunorrubicina y citarabina y con quimioterapia de consolidación a dosis altas de citarabina, y en pacientes en respuesta completa tras el tratamiento con Rydapt como agente único en mantenimiento, en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda²⁹ (LMA) con mutación FLT3 positiva de diagnóstico reciente.
- En monoterapia para pacientes adultos con mastocitosis³⁰ sistémica agresiva (MAS), mastocitosis sistémica asociada a neoplasias hematológicas (MS-NHA) o leucemia mastocítica (LM).

En los ensayos clínicos, ha mostrado que en pacientes con leucemia mieloide aguda mejora la supervivencia cuando se usa en combinación con quimioterapia standard. En los estudios con LMA, MS-NHA y LM ha demostrado mejorar la respuesta en la mayoría de los pacientes. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico en pacientes con leucemia mieloide aguda fueron fiebre neutropénica, náuseas, dermatitis exfoliativa, vómitos, cefalea, petequias y pirexia. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en el resto de

pacientes fueron náuseas, vómitos, diarrea, edema periférico y fatiga. Estará disponible como cápsulas blandas de 25 mg. Este medicamento fue designado huérfano por la Comisión Europea en julio de 2004.

RIBOCICLIB (KISQAL®)

Ribociclib³¹, inhibidor de proteína quinasa que actúa selectivamente sobre las quinasas dependientes de ciclina CDK4 y CDK6 que están implicadas en múltiples cascadas de señalización celular. La Indicación aprobada es el tratamiento de mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2) como tratamiento inicial endocrino, en combinación con un inhibidor de aromatasa^{32,33}. En los ensayos clínicos³⁴, en combinación con letrozol (un inhibidor de aromatasa), ha mostrado que mejora significativamente la supervivencia libre de progresión. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción. Estará disponible como comprimidos recubiertos con película de 200 mg.

SOFOSBUVIR/ VELPATASVIR/ VOXILAPREVIR (VOSEVI®)

Vosevi combina a dosis fija sofosbuvir³⁵, un inhibidor de la proteína NSSB RNA polimerasa del virus de la hepatitis C (VHC), velpatasvir que actúa sobre la proteína NS5A del virus y voxilaprevir que inhibe la proteasa NS3/4A, todas ellas imprescindibles para la replicación viral. Indicado para el tratamiento de la infección crónica del virus de la hepatitis C³⁶ (VHC) en pacientes adultos. En los ensayos clínicos³⁷ ha mostrado ser eficaz frente a todos los genotipos del VHC³⁸ y puede ser usado en pacientes que no han respondido al tratamiento con antivirales directos. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron cefalea, diarrea y náuseas. Debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Estará disponible como comprimidos recubiertos con película de 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir y 100 mg de voxilaprevir.

TELOTRISTAT DE ETILO (XERMELO®)

El principio activo es telotristat de etilo³⁹, que inhibe las hidrolasas L-triptófano (TPH1 y TPH2), que son limitantes de la biosíntesis de serotonina. La serotonina está sobreexpresada en pacientes con tumores neuroendocrinos y síndrome carcinoide. Se cree que la serotonina contribuye a los síntomas asociados al síndrome carcinoide. La indicación aprobada es el tratamiento de pacientes adultos con diarrea asociada al síndrome carcinoide en combinación con análogos de la somatostatina cuando el tratamiento con análogos de la somatostatina en monoterapia no ha controlado la enfermedad adecuadamente⁴⁰. En los ensayos

clínicos ha mostrado que disminuye el número de movimientos intestinales por día en pacientes con diarrea asociada a síndrome carcinoide que no se controla adecuadamente con análogos de somatostatina exclusivamente. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron dolor abdominal, fatiga y disminución de gamma glutamil transferasa (GGT-enzima hepática). Estará disponible como comprimidos recubiertos con película de 250 mg. Este medicamento fue designado huérfano por la Comisión Europea en octubre de 2009.

TIVOZANIB HIDROCLORURO MONOHIDRATO (FOTIVDA®)

El principio activo⁴¹ es un inhibidor de proteína quinasa, que mediante el bloqueo de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibe la angiogénesis que conlleva la inhibición del crecimiento tumoral. Indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales y de pacientes adultos sin exposición previa a los inhibidores de las rutas VEGFR y mTOR con progresión de la enfermedad tras un tratamiento con citoquinas para el carcinoma avanzado de células renales. En los estudios clínicos^{42,43} ha mostrado que mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con enfermedad avanzada⁴⁴. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron hipertensión, disfonía, fatiga y diarrea. Debe utilizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer. Estará disponible como cápsulas duras de 890 µg y 1340 µg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios junio 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/junio/docs/boletin-mensual-MUH_junio-2017.pdf
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios julio 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/julio/docs/boletin-mensual-MUH_julio-2017.pdf
3. Agencia Europea del Medicamento. Imraldi (ADALIMUMAB). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004279/human_med_002147.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Puri A, Niewiarowski A, Arai Y, Nomura H, Baird M, Dalrymple I, Warrington S, Boyce M. Pharmacokinetics, safety, tolerability and immunogenicity of FK327, a new biosimilar medicine of adalimumab/Humira, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jul;83(7):1405-1415.
5. Jamshidi A, Gharibdoost F, Vojdani M, Soroosh SG, Soroush M, Ahmadzadeh A, Nazarinia MA, et al. A phase III, randomized, two-armed, double-blind, parallel, active controlled, and non-inferiority clinical trial to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (CinnoRA®) to the reference product (Humira®) in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jul 20;19(1):168.
6. Aitken D, Pan F, Laslett L, Bellamy N, Bird P, Haugen I, Jones G. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of humira (adalimumab) for erosive hand osteoarthritis: the humor trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 April; 25(Suppl 1):S9.
7. Agencia Europea del Medicamento. Tecentriq (ATEZOLIZUMAB). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004143/human_med_002166.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. Wakelee H, Altorki N, Vallieres E, Zhou C, Zuo Y, et al. P3. 02c-050 IM-power010: Phase III Study of Atezolizumab vs BSC after adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected NSCLC. *J Thorac Oncol*. January 2017;12(1, Suppl):S1305.
9. Agencia Europea del Medicamento. Bavencio (AVELUMAB). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004338/smops/Positive/human_smop_001185.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
10. Reck M, Yang CH, Postmus PE, Barlesi F, et al. 1377TiP - JAVELIN Lung 100: updated design of a phase 3 trial of avelumab vs platinum doublet chemotherapy as first-line (1L) treatment for metastatic. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_5):v460-v496. Disponible en: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2017-Congress/JAVELIN-Lung-100-updated-design-of-a-phase-3-trial-of-avelumab-vs-platinum-doublet-chemotherapy-as-first-line-1L-treatment-for-metastatic-or-recurrent-PD-L1-non-small-cell-lung-cancer-NSCLC>
11. Agencia Europea del Medicamento. Verkazia (CICLOSPORINA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004411/smops/Positive/human_smop_001180.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
12. Moreno C, Iguá A, Martínez C. Reconstrucción de Superficie Ocular Más Trasplante de Córnea en una Paciente con Queratoconjuntivitis Atópica Severa. Reporte de Caso. *Rev. Sociedad Colombiana de Oftalmología* 2016;49 (2):110-118.
13. Salguero CAS, Sánchez ÁI. Atopic Conjunctivitis in Children: Influence of Treatment with Topical Cyclosporin 0.05% in the Quality of Life. *Arch Asthma Allergy Immunol*. 2017;1:001-008. Disponible en: <https://www.heighpubs.org/haard/pdf/aaai-aid1001.pdf>
14. Agencia Europea del Medicamento. Mavenclad (CLADRIBINA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004230/human_med_002150.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
15. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Aug 1:1352458517726380.
16. Holmøy T, Torkildsen Ø, Myhr KM. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Oct;18(15):1627-1635.
17. Agencia Europea del Medicamento. Symtuza (DARUNAVIR / COBICISTAT/ EMTRICITABINA/ TENOFOVIR ALAFENAMIDA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004391/human_med_002165.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
18. Agencia Europea del Medicamento. Dupixent (DUPILUMAB). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004390/smops/Positive/human_smop_001179.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
19. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.
20. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1090-1.
21. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130-9.
22. Agencia Europea del Medicamento. Maviret (GLECAPREVIR / PIBRENTASVIR). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004430/human_med_002151.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
23. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther*. 2017 Oct 9. pii: S0163-7258(17)30246-2.
24. Lamb YN. Glecaprevir/Pibrentasvir: First Global Approval. *Drugs*. 2017 Sep 19. doi: 10.1007/s40265-017-0817-y. [Epub ahead of print].
25. Agencia Europea del Medicamento. Lutathera (LUTECIO (177Lu) OXODOTREOTIDO). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004123/smops/Positive/human_smop_001187.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
26. Tomé MA, Durán I, Salazar R, Díaz JÁ. Nuevos tratamientos en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(Supl 1):51-7

27. Herrera Malo YE, Leal A, Sinay J, Mejía López A. [177Lu-DOTA-Tyr3]-OCTREOTATE para el tratamiento de tumores euroendocrinos gastroenteropancreáticos. Revisión sistemática de la literatura. Repository.urosario.edu.co. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/4835?show=full>
28. Agencia Europea del Medicamento. Rydapt (MIDOSTAURINA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004095/smops/Positive/human_smop_001172.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
29. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-464.
30. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, et al. Midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2605-7.
31. Agencia Europea del Medicamento. Kisqali (RIBOCICLIB). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004213/human_med_002149.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
32. Fasching PA, Decker T, Fehm T, Janni W, Kuemmel S, Lueftner D, et al. Ongoing Clinical Trials Abstract OT2-01-18: RIBECCA - A phase IIIb, multi-center, open label study for women with estrogen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer treated with ribociclib (LEE011) in combination with letrozole. Abstracts: 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6-10, 2016; San Antonio, Texas. *Cancer Res* 2017;77(4) Suppl. Unpublished pages. Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/4_Supplement/OT2-01-18
33. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 1;23(13):3251-3262.
34. Tiedt R, Delach S, Kovats S, Horn T, Acker M, Schacher Engstler B, et al. Preclinical selectivity profile of the CDK4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) compared with that of palbociclib and abemaciclib. *AACR Annual Meeting* 2017; April 1-5; Abstract 2346. *Cancer Res* 2017;77(13)Suppl. Unpublished pages. Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/2346
35. Agencia Europea del Medicamento. Vosevi (SOFOSBUVIR/ VELPATASVIR/ VOXILAPREVIR). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004350/WC500235376.pdf
36. Soriano V, Benítez-Gutiérrez L, Arias A, Carrasco I, Barreiro P, Peña JM, de Mendoza C. Evaluation of sofosbuvir, velpatasvir plus voxilaprevir as fixed-dose co-formulation for treating hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Sep;13(9):1015-1022.
37. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):113-122.
38. Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology*. 2017 Jun;65(6):1803-1809.
39. Agencia Europea del Medicamento. Xermelo (TELOTTRISTAT DE ETILO). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003937/smops/Positive/human_smop_001188.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
40. Joish VN, Frech F, Lapuerta P. Cost-effectiveness analysis of telotristat ethyl for treatment of carcinoid syndrome diarrhea inadequately controlled with somatostatin analogs. *J Med Econ*. 2017 Oct 9:1-7.
41. Agencia Europea del Medicamento. Fotivda (TIVOZANIB HIDROCLORURO MONOHIDRATO). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004131/smops/Positive/human_smop_001165.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
42. Rini BI, Atkins MB, Escudier BJ, Hutson TE, Koralewski P, McDermott DF, et al. Tivo-3: A phase 3, randomized, controlled, multi-center, open-label study to compare tivozanib hydrochloride to sorafenib in subjects with refractory advanced renal. 2017 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr TPS4600). Disponible en: <https://meetinglibrary.asco.org/record/152434/abstract>
43. Kalpathy-Cramer J, Chandra V, Da X, Ou Y, Emblem KE, Muzikansky A, et al. Phase II study of tivozanib, an oral VEGFR inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2017 Feb;131(3):603-610.
44. Rupp NJ, Montironi R, Mischo A, Moch H. Clinical Trials for Specific Renal Cancer Subtypes—The Time Will Come! - *European Urology Supplements*, 2017. In Press, Corrected Proof, Available online 12 September 2017.