

Evaluación positiva de medicamentos: marzo/abril/mayo 2015

Aparicio Hernández R.^{1a}, García Luque A.^{2a}, Pérez Morán MJ.^{3b}, Sánchez López P.^{4b}

Sanid. mil. 2015; 71 (3): 186-195; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por comisión de expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de la Agencia Europea del Medicamento hechos públicos en marzo, abril y mayo de 2015. Se trata de opiniones técnicas positivas previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Atazanavir / Cobicistat, Evotaz[®], Cloruro de lutecio, 177LU, Lumark[®], Dinutuxima, Unituxin[®], Edoxaban, Lixiana[®], Empagliflozina/metformina, Synjardy[®], Evolocumab, Repatha[®], Fenilefrina / ketorolaco, Omidria[®], Lenvatinib, Lenvima[®], Netupitant/ palonosetron, Akynzeo[®], Nivolumab, Opdivo[®], Nivolumab, Nivolumab BMS[®], Pembrolizumab, Keytruda[®], Tasimelteon, Hetlioz[®], Vacuna frente al virus del papiloma humano noavalente, Gardasil 9[®].

Positive assesment of drugs: March, April and May 2015

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 2015, 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: Atazanavir / Cobicistat, Evotaz[®], Cloruro de lutecio, 177LU, Lumark[®], Dinutuxima, Unituxin[®], Edoxaban, Lixiana[®], Empagliflozina/metformina, Synjardy[®], Evolocumab, Repatha[®], Fenilefrina / ketorolaco, Omidria[®], Lenvatinib, Lenvima[®], Netupitant/ palonosetron, Akynzeo[®], Nivolumab, Opdivo[®], Nivolumab, Nivolumab BMS[®], Pembrolizumab, Keytruda[®], Tasimelteon, Hetlioz[®], Vacuna frente al virus del papiloma humano noavalente, Gardasil 9[®].

1. ATAZANAVIR / COBICISTAT (EVOTAZ[®])¹⁻⁵

Evotaz[®] es una combinación a dosis fija (300 mg/150 mg) que contiene el fármaco antirretroviral atazanavir, un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y cobicistat (potenciador farmacocinético). Atazanavir inhibe selectivamente el proceso específico del virus de las proteínas víricas Gag-Pol en las células infectadas por VIH-1, previniendo así la formación de viriones maduros y la infección de otras células. Actividad antiviral in vitro: atazanavir muestra actividad anti-VIH-1 (incluyendo todas las cepas comprobadas) y anti-VIH-2 en cultivos celulares. Cobicistat es un inhibidor selectivo del mecanismo basado en los citocromos P450 de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por el CYP3A por parte de cobicistat potencia la exposición sistémica a los substratos del CYP3A (como atazanavir) que tienen una biodisponibilidad oral limitada y una semivida corta a causa del metabolismo dependiente del CYP3A.

Se ha aprobado la combinación de ambos para el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1, sin mutaciones

conocidas asociadas con la resistencia a atazanavir, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Su eficacia y seguridad se ha estudiado a partir de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico e internacional, controlado y con una n=692 individuos. El objetivo era comparar cobicistat frente a ritonavir, ambos en el papel de potenciadores farmacocinéticos de atazanavir, en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato en pacientes sin tratamiento previo. La variable principal a estudio: carga viral RNA de VIH-1 <50 copias / ml en la semana 48. Se estableció un margen de no inferioridad del 12%. Se aleatorizaron 2 grupos de tratamiento: n=344 recibieron cobicistat (COBI) y n=348 ritonavir (RTV). Se obtuvo una eficacia del 85% para el grupo tratado con COBI y del 87% de los tratados con RTV (diferencia -2,2% [IC del 95%, -7,4% y 3,0%]). Se estudiaron otros parámetros de eficacia, entre los que destaca unas tasas similares de carga viral en pacientes con > 100000 copias / ml al inicio del tratamiento (86% vs 86%). Se extrae como conclusión la no inferioridad del tratamiento con cobistat como potenciador farmacocinético en combinación con atazanavir más emtricitabina / tenofovir disoproxil fumarato en la semana 48. Ambos brazos de tratamiento alcanzaron exitosas tasas de supresión virológica sostenida en co-administración con otros medicamentos antirretrovirales como base del plan terapéutico frente al VIH-1.

La aparición de acontecimientos adversos comparando ambos grupos: graves (10% de COBI vs 7% de RTV). Siendo la ictericia ocular, náuseas e ictericia generalizada, los observados de forma más habitual durante el desarrollo clínico.

¹ MIR.

² Cte. Médico.

³ Cap. Farmacéutico.

⁴ 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: 1 de julio de 2015

Aceptado: 8 de julio de 2015

El 21 de mayo de 2015, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del medicamento ha adoptado una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización de Evotaz®.

2. CLORURO DE LUTECIO, 177LU (LUMARK®)⁶⁻¹²

Lumark® es un precursor radiofarmacéutico. Contiene como principio activo cloruro de lutecio (177Lu), un isótopo radioactivo que al unirse a una molécula seleccionada, se comportará como marcador mediante la emisión de radiación beta y gamma. Cabe destacar que este radiofármaco sólo puede utilizarse para el marcaje radioactivo de moléculas portadoras que hayan sido desarrolladas y autorizadas específicamente para el mismo.

El cloruro de lutecio no tiene efecto farmacológico aparente, por lo que éste depende de la molécula portadora y su diana de acción, de modo que sus reacciones adversas se encuentran en relación con la diana de la molécula a la que se adhiere como marcador.

Es desconocido el efecto que tendría el cloruro de lutecio como sustancia independiente en el organismo dado que no se aplica de dicha forma, a día de hoy no existen datos clínicos en relación con su actividad en concreto ya que la radiactividad emitida es menor que una prueba de imagen convencional. Puede presentar los riesgos característicos de los radiofármacos, su toxicidad está en relación con carcinogenicidad y mutagenicidad, todo ello secundario a exposición a la radiación emitida, tanto para el paciente como para las personas que le rodean.

La utilidad del cloruro de lutecio tiene de momento aplicabilidad en el estudio de tumores neuroendocrinos tanto en diagnóstico como en el propio tratamiento. También hay estudios en relación con tratamiento de metástasis óseas.

En un futuro tal vez tenga aplicación en otras patologías, en las que deberá ser estudiado su comportamiento aisladamente en relación con la molécula marcada y la patología, valorando el beneficio-riesgo de usar radionucleídos. Actualmente existen estudios en relación con su uso para realizar radiosinovectomías, en artritis reumatoide y cáncer renal.

El 23 de abril de 2015 el Comité de medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea adoptó una opinión positiva en relación con el precursor radiofarmacéutico.

La EMA contempla 8 a 400 GBq; sin embargo la agencia española sólo ha aprobado 80 GBq/ml precursor radiofarmacéutico en solución. Se recomienda que Lumark® se use solamente por especialistas con experiencia en marcaje radioactivo *in vitro*.

3. DINUTUXIMAB (UNITUXIN®)¹⁻¹³

El principio activo es dinutuximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que reacciona específicamente con el gangliósido GD2. El GD2 se expresa en gran cantidad en la superficie de células de neuroblastoma pero mínimamente en la superficie de neuronas humanas normales, fibras del dolor periféricas y melanocitos.

La indicación aprobada es el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo en pacientes de 12 meses a 17 años de edad, que

previamente hayan recibido quimioterapia de inducción logrando al menos una respuesta parcial, seguida de terapia mieloablativa y trasplante de células madre autólogas. Se administra en combinación con factor estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, interleuquina 2 e isotretinoína. Debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de cáncer.

Dinutuximab ha mostrado una mejora en la supervivencia libre de eventos a los dos años de seguimiento y en la supervivencia global a los tres años de seguimiento en un ensayo clínico aleatorizado (1:1), abierto y multicéntrico. Un total de 226 pacientes se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento: a) dinutuximab/isotretinoína y b) isotretinoína. Todos los pacientes previamente a su participación en el estudio habían obtenido al menos una respuesta parcial a tratamiento previo (quimioterapia + resección quirúrgica + terapia mieloblativa + terapia de células madre + radiación). La aleatorización se realizó entre el día 50-77 del trasplante de células madre autólogas. La variable principal de eficacia fue "la supervivencia libre de eventos valorada por el investigador", definida como el tiempo desde la aleatorización a la aparición de recidiva o progresión de enfermedad o malignidad secundaria o muerte", se obtuvo una HR: 0.57; IC 95% 0.37-0.89. La supervivencia global también fue evaluada obteniendo HR 0.58; IC 95% 0.37-0.91.

Datos de seguridad fueron evaluados en un total de 134 pacientes, el acontecimiento adverso más común en el grupo de pacientes en tratamiento con dinutuximab (≥ 25%) fue dolor, fiebre, trombocitopenia, reacción con la infusión, hipotensión, hiponatremia, incremento de transaminasas, anemia, vómitos, diarrea, hipopotasemia, hipocalcemia y síndrome de fuga capilar. Los acontecimientos adversos graves (≥ 5%) fueron infección, reacción con infusión, hipopotasemia, hipotensión, dolor, fiebre y síndrome de fuga capilar

Unituxin® fue designado como medicamento huérfano el 21 de junio de 2011.

4. EDOXABAN (LIXIANA®)^{6,14,15}

El principio activo es edoxaban, un inhibidor reversible altamente selectivo del factor Xa. La inhibición del factor Xa en la cascada de coagulación reduce la generación de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos.

La indicación aprobada ha sido: a) Prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad superior a 75 años, diabetes mellitus, ictus previo o accidente isquémico transitorio previo; b) Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y prevención de TVP y EP recurrentes en adultos.

En los ensayos clínicos ha mostrado: a) Reducir el riesgo combinado de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se encuentran en riesgo de ictus y eventos embólicos sistémicos y b) Tratamiento y disminución del riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso sintomático en pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática y embolismo pulmonar.

En un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, se comparó 2 regímenes de edoxaban (60 mg y 30 mg diarios oral) con warfarina en 21.105 pacientes con fibrilación auricular de riesgo moderado/elevado (con una mediana de seguimiento de 2.8 años). La variable principal del estudio fue la aparición de accidente cerebro vascular o embolismo sistémico y como variable principal de seguridad se estudió el sangrado grave. Respecto a eficacia, ambos regímenes de edoxaban fueron no inferiores a warfarina con respecto a la prevención de accidente cerebro vasculares y embolismo sistémico. Respecto a seguridad, la proporción de sangrado grave fue de 3,43% con warfarina *versus* 2,75% con altas dosis de edoxaban (*hazard ratio* 0.80; IC 95% 0.71-0.91 $p < 0.001$) y 1,61% con bajas dosis de edoxaban (0.47; IC 95% 0.45-0.55 $p < 0.001$).

En un ensayo clínico, doble ciego, de no inferioridad, en pacientes con tromboembolismo venoso agudo, que habían recibido inicialmente heparina se aleatorizaron para recibir a) edoxaban a una dosis de 60 mg/día o 30 mg/día (en el caso de pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min o peso por debajo de 60 kg) o b) warfarina, durante 3 a 12 meses. La variable principal de eficacia fue el tromboembolismo venoso sintomático. La variable de seguridad fue la hemorragia grave o clínicamente relevante. Un total de 4.921 pacientes presentaron trombosis venosa profunda y 3.319 embolismo pulmonar. Entre los pacientes que recibían warfarina el tiempo en rango terapéutico fue del 63,5%. Edoxaban no fue inferior a warfarina respecto a la variable principal estudiada. La proporción de acontecimientos adversos fue similar en ambos grupos, si bien se obtuvo una HR: 0.81 (IC 95%: 0.71-0.94, $p: 0.004$ para superioridad) a favor de edoxaban en la variable de seguridad estudiada.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron hemorragia cutánea y de tejidos blandos (hasta un 5,9%), epistaxis (hasta un 4,7%) y hemorragia vaginal. El sangrado puede ocurrir en cualquier lugar y puede ser intenso e incluso fatal. Otras reacciones adversas con edoxaban son anemia, erupciones y alteración de la función hepática.

5. EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA (SYNJARDY®)^{16,17-20}

Los principios activos son empagliflozina y metformina, agentes hipoglucemiantes. Empagliflozina bloquea el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) del riñón, lo que reduce la reabsorción de glucosa y da lugar a un aumento de su excreción en orina, disminuyendo así los niveles de glucosa en sangre. La metformina actúa, entre otras formas, mediante la supresión de la producción de glucosa por el hígado.

La indicación aprobada es la siguiente: "Tratamiento de adultos a partir de 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 como terapia adyuvante a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico": a) en pacientes inadecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina sola, b) en pacientes inadecuadamente controlados con metformina en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluidas las insulinas, c) en pacientes que están tratados actualmente con empagliflozina y metformina con comprimidos por separado.

En los ensayos clínicos ha mostrado su capacidad para mejorar el control glucémico. La metformina se considera como tratamiento de primera línea especialmente en pacientes con sobrepeso/obesidad. Empagliflozina administrado junto con metformina ha mostrado mejoras clínicamente relevantes en el control glucémico que justifican la combinación de estas dos sustancias.

Para estudiar la eficacia y tolerabilidad de empagliflozina como terapia añadida a metformina en pacientes con diabetes tipo 2 se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración. Pacientes con niveles de HbA1c $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$ que recibían metformina (≥ 1500 mg/día) fueron aleatorizados y tratados con empagliflozina 10 mg (n=217), empagliflozina 25 mg (n=213) o placebo (n=207). La variable principal de estudio fue el cambio de los niveles de HbA1c a las 24 semanas respecto a la basal. Entre las variables secundarias de estudio citar el cambio en el peso del paciente. Se obtuvieron los siguientes resultados: descenso de 0.13% (-1.4 mmol/mol) en el grupo placebo, descenso de 0.70% (-7.7 mmol/mol) con empagliflozina 10 mg y descenso de 0.77% (-8.4 mmol/mol) con empagliflozina 25 mg, siendo las diferencias significativas entre los grupos de tratamiento versus placebo. Respecto a la variación de peso, se obtuvo una disminución de peso de 0.45 kg con placebo, 2.08 kg con empagliflozina 10 mg y 2.46 kg con empagliflozina 25 mg, siendo las diferencias significativas entre los grupos de tratamiento versus placebo. Respecto a los acontecimientos adversos señalar que infecciones del tracto genital fueron más frecuentes en el grupo de empagliflozina que en el grupo placebo.

En una revisión sistemática y metaanálisis se muestra que comparada con placebo, empagliflozina 10 mg produce una disminución de HbA1c de 0.62% (IC 95% -0.68 a -0.57%) y empagliflozina 25 mg produce una disminución de HbA1c de 0.66% (IC 95% -0.76 a -0.57%). Empagliflozina tuvo una eficacia similar a metformina o sitagliptina sin incrementar el riesgo de hipoglucemia, se asoció a pérdida de peso y a un descenso de la presión arterial. La incidencia de hipoglucemia con empagliflozina fue similar que con placebo. En esta revisión sistemática se cuantifica un mayor riesgo de infección del tracto genital con empagliflozina (OR 3.31; IC 95% 1.55 a 7.09).

Las reacciones adversas más comunes con metformina son síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito y alteraciones del gusto.

Las reacciones adversas más comunes con empagliflozina son hipoglucemia (cuando se administra con sulfonilureas o insulina), infecciones del tracto genitourinario, prurito y aumento de la micción.

6. EVOLOCUMAB (REPATHA®)^{1,21-24}

El principio activo es evolocumab, un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a la proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9), cuya acción se traduce en regular el recambio de los receptores LDL en la superficie de los hepatocitos y también disminuye la capacidad del hígado para captar las LDL procedentes de la circulación sistémica. Al unirse evolocumab a PCSK9 aumentan los niveles de receptores de LDL en

el hígado y la consecuente reducción de los niveles de colesterol LDL en suero.

Se ha aprobado su indicación en:

- Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta: tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (no familiar y familiar heterocigota) o dislipidemia mixta. Pudiéndose considerar la combinación con estatinas, o incluso añadir un tercer tratamiento hipolipemiente en pacientes que a pesar de dosis máxima tolerada de estatinas, no consiguen una disminución de los valores de LDL. Su uso también se amplía a aquellos casos de pacientes intolerantes o con contraindicación a estatinas, pudiendo administrarse en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes habituales.
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica: tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Hay numerosos ensayos clínicos que han dado lugar a la autorización de Repatha®, se ha elaborado recientemente un meta-análisis cuyo propósito fue evaluar la seguridad y eficacia de los anticuerpos anti-PCSK9 (evolcumab y alirocumab) en ensayos controlados y aleatorizados. Las variables de eficacia incluyeron porcentajes de descenso de LDL y cambios en otros lípidos, en comparación con el placebo y ezetimiba. Las variables de seguridad fueron las tasas de acontecimientos adversos.

Se incluyeron 25 ensayos clínicos que sumaron 12.200 pacientes. En primer lugar se estudiaron las tasas de eventos comunes, no encontrando diferencias significativas entre los anticuerpos anti-PCSK9 y el placebo o ezetimiba. Evolocumab redujo la variable “función hepática anormal” (RR: 0,43; IC del 95%: 0,20 a 0,93, p=0,03) tanto en comparación con ezetimiba como placebo. No se detectaron diferencias significativas entre el tratamiento con evolcumab 420 mg / mes y evolcumab 140 mg/15 días, en relación a la seguridad. El tratamiento mensual redujo significativamente el LDL-colesterol en un -54,6% (IC del 95%: -58,7 a -50,5%) en comparación con placebo. En comparación con ezetimiba, también redujo las cifras en -36,3% (IC del 95%: -38,8 a -33,9%). También presentó un aumento de HDL-colesterol en un 7,6% (IC del 95%: 5,7 a 9,5%) *versus* placebo y un 6,4 % (IC del 95%: 4,3 de 8,4%) en comparación con ezetimiba. El meta-análisis concluye que tanto evolcumab como alirocumab tienen eficacia probada en reducir de forma sustancial (más de un 50%) el nivel de LDL-colesterol, son capaces de elevar HDL y mejorar los perfiles de otros lípidos.

En dos ensayos clínicos participaron 4.465 pacientes que habían completado algunos de los ensayos fase II o III considerados los ensayos “padres” de evolcumab. Independientemente del grupo de estudio al que habían pertenecido en los ensayos anteriores, los pacientes que cumplían criterios de inclusión se asignaron aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir evolcumab (140 mg cada 2 semanas ó 420 mg mensuales) más el tratamiento estándar o tratamiento estándar solo. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 11,1 meses. Se evaluaron niveles de lípidos, la seguridad, posibles eventos cardiovasculares (incluyendo la muerte, infarto de miocardio,

angina inestable, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, y la insuficiencia cardíaca). Se combinaron los datos de los dos ensayos. Los resultados mostraron que, en comparación con el tratamiento estándar solo, evolcumab reduce el nivel de colesterol LDL en un 61%, pasando de una media de 120 mg/dl a 48 mg/dl (p<0,001). La tasa de eventos cardiovasculares a 1 año se redujo de 2,18% en el grupo de terapia estándar a 0,95% en el grupo evolcumab (RR: 0,47; IC del 95%: 0,28-0,78; p=0,003). Durante aproximadamente 1 año de tratamiento, el uso de la terapia evolcumab más tratamiento estándar, en comparación con el tratamiento estándar solo, redujo significativamente los niveles de colesterol LDL y redujo la incidencia de eventos cardiovasculares.

Los acontecimientos adversos objetivados durante el desarrollo clínico fueron nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y dolor de espalda.

No se ha establecido la seguridad a muy largo plazo por lo que ha de tenerse en cuenta que su uso ininterrumpido pudiera descender demasiado los niveles de colesterol.

El 21 de mayo de 2015, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha adoptado una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización del medicamento Repatha®, que estará disponible como solución solución 140 mg/ml inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada.

7. FENILEFRINA / KETOROLACO (OMIDRIA®)^{1,25,26}

Omidria® es un medicamento compuesto por 2 principios activos: fenilefrina y ketorolaco. El mecanismo de acción de la fenilefrina es como agonista del receptor α 1-adrenérgico, actúa produciendo la contracción del músculo radial del iris lo que da lugar a la dilatación de la pupila, por lo que se evita la miosis intraoperatoria. El ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe las enzimas ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, acción que se refleja en la reducción de la producción de prostaglandinas, disminuyendo su efecto sobre el proceso inflamatorio y el dolor.

La indicación aprobada de la combinación Omidria® es su uso en el mantenimiento de la midriasis intraoperatoria, prevención de miosis intraoperatoria y reducción de dolor ocular agudo postoperatorio en la sustitución de lentes en cirugía intraocular, en pacientes adultos. Su administración debe producirse en un ambiente quirúrgico con control por un oftalmólogo experto en cirugía de sustitución de lentes intraoculares.

El ensayo clínico pivotal que ha dado lugar a su autorización es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, multicéntrico (realizado en 15 centros en los EE.UU. y los Países Bajos), con una n=406 ojos de estudio. Se aleatorizaron 2 grupos: n=202 pauta OMS302 (HCl fenilefrina 60,75 mM/ ketorolaco trometamina 11,25 mM); n=204 ojos en el grupo placebo. Ambos tratamientos se administraron en solución de riego durante el reemplazo de la lente intraocular. Las co-variables principales de estudio fueron de una parte los cambios en el diámetro de la pupila desde el inicio hasta el fin del procedimiento quirúrgico de reemplazo de lente intraocular y de otra, el dolor ocular temprano informado por el paciente durante las primeras

12 horas del postoperatorio. Como variables secundarias se incluyeron medidas adicionales de diámetro de la pupila y el dolor postoperatorio.

Los resultados obtenidos fueron la superioridad de OMS302 frente al placebo en el mantenimiento de midriasis intraoperatoria, la prevención de miosis, y reducir el dolor postoperatorio.

La diferencia entre las medias en el área bajo la curva de la variable “diámetro de la pupila” entre grupos fue de 0.590 ± 0.049 ; IC del 95%; $0,494-0,686$; $p < 0,0001$). Para la variable “dolor ocular”, la diferencia de medias fue de $-4,580 \pm 1.192$; IC del 95%; $-6,917$ a $-2,244$; $p=0,0002$). Todos los resultados de eficacia secundarios favorecieron OMS302.

Los acontecimientos adversos observados de forma habitual durante el desarrollo clínico fueron dolor ocular e inflamación de la cámara anterior.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia europea del medicamento ha adoptado una opinión positiva el 21 de mayo 2015, dando lugar a la recomendación de la concesión de una autorización de comercialización. Omidria® estará disponible como solución para la irrigación intraocular ($12,37$ mg / ml + $4,24$ mg / ml).

8. LENVATINIB (LENVIMA®)^{16,27,28}

El principio activo es lenvatinib, un inhibidor de la proteína-quinasa. Lenvatinib inhibe de manera selectiva la actividad quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) además de otros receptores proangiogénicos y oncogénicos de la ruta de la tirosin quinasa. Al bloquear estas enzimas, lenvatinib puede reducir el suministro de sangre impidiendo el crecimiento de las células cancerosas.

La indicación aprobada es la siguiente: “Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de tiroides (papilar/folicular/células de Hürthle) progresivo, localmente avanzado o metastásico, diferenciado y refractario al yodo radioactivo”. El tratamiento deberá ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos anticancerígenos.

En los ensayos clínicos ha mostrado que mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractarios al yodo radiactivo en comparación con placebo.

En un ensayo clínico multicéntrico, fase III, aleatorizado, doble ciego comparado con placebo (en pacientes con cáncer de tiroides progresivo refractario al yodo radiactivo), se asignó a $n=261$ pacientes tratamiento con lenvatinib (24 mg/día en ciclos de 28 días) y a $n=131$ pacientes placebo. La variable principal del estudio fue “supervivencia libre de progresión”, obteniendo una mediana de supervivencia libre de progresión de 18.3 meses en el grupo de lenvatinib y 3.6 meses en el grupo placebo (HR_{progresión o muerte}: 0.21 IC 99%: $0.14-0.31$; $p < 0.001$). Los acontecimientos adversos más comunes observados durante el desarrollo clínico fueron hipertensión, diarrea, anorexia, astenia, pérdida de peso, náuseas, proteinuria, estomatitis, vómitos, disfonía, cefalea y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Lenvima® fue designado como medicamento huérfano el 26 de abril de 2013, al ser el carcinoma de tiroides progresivo, localmente avanzado o metastásico un tumor infrecuente con posibilidades terapéuticas limitadas.

9. NETUPITANT/ PALONOSETRON (AKYNZE®)^{16,29-34}

Akynzeo® es una combinación de netupitant y palonosetrón (NE/PA) a dosis fijas de 300 mg/ $0,5$ mg respectivamente. Ambos principios actúan de forma sinérgica en la prevención de náuseas y vómitos (agudos y crónicos) secundarios tanto a quimioterapia altamente emetógena (evidenciado en los ensayos clínicos para el cisplatino) como para quimioterapia con un comportamiento emetógeno más moderado (antraciclina ciclofosfamida). Siendo para estos dos tipos de quimioterapia, la indicación aprobada.

En relación a los mecanismos de acción de la combinación Akynzeo® se produce en dos niveles diferentes. Palonosetrón es un antagonista del receptor 5-HT₃, estos receptores se relacionan con la respuesta emética del organismo al reconocer sustancias potencialmente nocivas de las que se quiere desembarazar a través del vómito, siendo predominantes a nivel de sistema nervioso central y mucosa gástrica. El efecto de esta primera molécula es eficaz en el reflejo emético que se produce en las primeras 24 horas postquimioterapia. Netupitant es un antagonista selectivo del receptor de la sustancia P en neurocinina 1 (NK1) humana. Actúa a nivel de intestino, área postrema y núcleo del tracto solitario. Esta segunda molécula tiene acción en la respuesta emética tardía, de manera que su mayor beneficio comienza tras 24 horas de tratamiento quimioterápico. Al tener ambos principios activos juntos, Akynzeo® ayuda a proporcionar el control de las fase temprana y tardía que constituye el mecanismo de producción de las náuseas y los vómitos que se producen después de la quimioterapia.

Una de las sustancias activas, palonosetrón, está autorizada en la UE desde 2005. La combinación netupitant/palonosetrón ha obtenido dictamen positivo por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) el 26 de marzo 2015, recomendándose la concesión de autorización de comercialización en las indicaciones descritas.

La eficacia, seguridad, y tolerabilidad se ha llevado a cabo mediante varios ensayos clínicos entre los que destacan principalmente tres de ellos, dos en el contexto de su autorización, habiendo demostrado la eficacia en quimioterapia moderada y altamente emetógena.

El primero de ellos, es un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos con $n=1.455$ pacientes sin quimioterapia previa y que la que recibirían fuera moderadamente emetógena (antraciclina ciclofosfamida). Se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis única por vía oral de NE/PA (300 mg/ $0,50$ mg) frente a una dosis única por vía oral ($0,50$ mg) de palonosetrón. Todos los pacientes también recibieron dexametasona oral, en el día 1, (12 mg en el grupo de NE/PA y 20 mg en el grupo de palonosetrón). El criterio principal para valorar la eficacia fue la respuesta completa, entendida como la no presentación de vómitos ni uso de medicación de rescate, durante la fase tardía (a partir de la hora 25 hasta la hora 120) y durante el primer ciclo de tratamiento quimioterápico.

Los resultados obtenidos fueron $76,9\%$ versus $69,5\%$; $p=0,001$. Los resultados también fueron significativos para la combinación en la fase temprana ($0-24$ h) y en la duración total del ciclo ($0-120$ h) $88,4\%$ versus $85,0\%$; $p=0,047$ y $74,3\%$ versus $66,6\%$; $p=0,001$ respectivamente. NE/PA fue bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al perfil de palonosetrón sólo.

El segundo estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de NE/PA en tratamiento con múltiples ciclos con quimioterapia altamente emetógena (ej: cisplatino, mecloretamina, estreptozocina, ciclofosfamida ≥ 1500 mg / m², carmustina, dacarbazina) y moderadamente emetógena (ej: oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorrubicina, doxorubicina, ciclofosfamida (< 1.500 mg / m²), citarabina (> 1 g / m²), azacitidina, alemtuzumab, bendamustina o clofarabina). Se trata de un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con n=413 pacientes sin quimioterapia previa. Se evaluó un grupo de tratamiento que recibió una dosis oral única de NE/PA (300 mg/0,50 mg) con dexametasona oral en función del tipo de quimioterapia comparada con grupo control que recibió aprepitant vía oral durante 3 días más palonosetrón 0,5 mg más dexametasona oral en las mismas condiciones que el grupo anterior. La tasa de respuesta completa general (0-120h) fue de 81% para NE/PA y 76% para la combinación aprepitant/palonosetrón. No hubo diferencias significativas entre ambas combinaciones en el perfil de seguridad. Destacar como acontecimiento adversos en el grupo NE/PA la aparición de estreñimiento (3,6%) y cefalea (1,0%).

Se realizó un tercer estudio cuyo diseño ha servido para orientar y determinar la dosis clínica adecuada de netupitant en combinación con palonosetrón, que posteriormente fue usado en los estudios de fase III mencionados anteriormente. Se trata de un estudio doble ciego y aleatorizado con una n=694 pacientes no tratados previamente con quimioterapia sometidos a quimioterapia basada en cisplatino en tumores sólidos. Se comparó tres dosis orales diferentes de netupitant (100, 200 y 300 mg) + palonosetrón 0,50 mg por vía oral con palonosetrón 0,50 mg, y con un tercer grupo de tratamiento con aprepitant durante 3 días + ondansetrón IV 32 mg. La variable principal de eficacia fue la respuesta completa (no emesis, sin medicación de rescate) durante la fase general (0-120 h).

Todas las dosis NE/PA mostraron tasas de respuesta completa superiores en comparación con palonosetrón (87,4%, 87,6% y 89,6% para NE/PA100, NE/PA200 y NE/PA300, respectivamente en comparación con el palonosetrón 76,5%; p < 0,050).

Recientemente se ha publicado un estudio diseñado para evaluar la interacción fármaco-fármaco entre esta combinación y hay datos *in vitro* que sugieren que netupitant es un inhibidor CYP3A4 además de débil inhibidor de la glicoproteína-P. Esta revisión evalúa las posibles interacciones farmacológicas entre netupitant o NE/PA y sustratos, inductores o inhibidores de CYP3A4 o sustratos de la glicoproteína-P en sujetos sanos.

10. NIVOLUMAB (OPDIVO®)^{6,35-40}

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal (IgG4 PD-1) que actúa potenciando la respuesta de las células T para destruir células tumorales. El mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la unión del receptor PD-1 (receptor de muerte programada) presente en las células T a los ligandos PD-L1 y PD-L2 presentes en las células tumorales, consiguiendo una respuesta antitumoral. Opdivo® es el primer tratamiento dirigido selectivamente a PD-1.

En España se ha aprobado su indicación en el tratamiento del melanoma avanzado tanto inoperable como metastásico en adultos, de uso en monoterapia.

No obstante, en Estados Unidos, la FDA ha ampliado su uso al tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico de tipo escamoso metastásico en progresión y después de haber recibido quimioterapia basada en platino.

El melanoma es el tipo más agresivo de cáncer de piel y la principal causa de muerte por enfermedad de la piel. El principal factor de riesgo para el desarrollo de melanoma es la radiación ultravioleta y la exposición intermitente al sol. Si su detección es temprana pueden aplicarse cirugía asociando muy buen pronóstico. Sin embargo, los pacientes con melanoma avanzado tienen un mal pronóstico. Se estima que cinco años después del primer diagnóstico de melanoma metastásico avanzado continuarán con vida del 10-30%. La quimioterapia es el tratamiento estándar para los pacientes con melanoma avanzado, pero no ha conseguido mejorar la supervivencia. En los últimos tres años, la autorización de tratamientos tales como anticuerpos monoclonales, BRAF, Inhibidores V600 y MEK, han cambiado significativamente el panorama terapéutico.

La seguridad, eficacia y tolerabilidad de nivolumab se ha llevado a cabo principalmente en dos ensayos clínicos.

El primer estudio al que se hace referencia es un estudio fase III en el que se aleatorizaron 418 pacientes que no habían recibido tratamiento previo para su melanoma. Se asignó al azar el tratamiento que consistía en recibir Opdivo® o quimioterapia estándar con dacarbazina. Tras un año, la tasa de supervivencia de los pacientes tratados con Opdivo® resultó 72,9% (IC de 95%; 65,5-78,9) con respecto que la tasa 42,1% (IC 95%, 33,0-50,9), de pacientes que recibieron dacarbazina, claramente más alta para el primero de ellos.

El segundo de ellos es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado y abierto. Además se reclutaron pacientes procedentes de 90 hospitales en 14 países distintos con una n=631 pacientes. Realizado entre el 21 de diciembre 2012 y 10 de enero 2014. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con melanoma no resecable o metastásico en progresión después de recibir quimioterapia con ipilimumab en monoterapia o ipilimumab y un inhibidor de BRAF presentado mutación para BRAF (V 600). Se estratificó la asignación al azar del tratamiento en función del estado de mutación BRAF, la expresión tumoral de PD-L1 y mejor respuesta general previa a ipilimumab. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 para recibir tratamiento mediante una infusión intravenosa de nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas o ICC (dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas o paclitaxel 175 mg / m² en combinación con carboplatino cada 3 semanas). De los pacientes finalmente seleccionados (405), 272 pacientes recibieron nivolumab y 133 pacientes las combinaciones referidas bajo el acrónimo ICC. Se mantuvo tratamiento hasta progresión o aparición de efectos tóxicos inaceptables. Se consideraron criterios para una evaluación primaria de respuesta, la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta objetiva y la supervivencia global. La administración del tratamiento no se realizó bajo enmascaramiento a pesar de que las evaluaciones del comportamiento tumoral objetivado por protocolo sí. En relación al análisis de datos en este estudio se concluye que nivolumab ha mostrado un incremento en la supervivencia global sobre

dacarbazina (HR =0,42; IC del 99,79%: 0,25- 0,73; $p < 0,0001$) en pacientes adultos con melanoma avanzado inoperable o metastásico que no han recibido tratamiento previo. También se observó un incremento en la tasa de respuesta global en 38 de los primeros 120 pacientes que recibieron nivolumab (31,7%;IC del 95%, 23,5-40,8) frente a 5 de 47 pacientes del grupo tratado con ICC (10,6%; IC del 95% 3,5-23,1).

Durante el desarrollo del ensayo clínico los acontecimientos adversos observados de forma más habitual fueron fatiga, prurito, náuseas, diarrea y erupciones cutáneas. También un aumento de la enzima lipasa y aumento de la alanina aminotransferasa. Nivolumab tiene reacciones adversas de grupo relacionadas con el sistema inmunitario que se traducen en: colitis, hepatitis, neumonitis, nefritis y alteraciones endocrinas de forma general.

Se ha analizado la frecuencia de aparición de acontecimientos adversos en ambos grupos de tratamiento aleatorizados en el ensayo clínico referido anteriormente y se obtuvo una frecuencia del 5% en el grupo tratado con nivolumab, siendo superior en el grupo de tratamiento con ICC (9%).

El 23 de abril 2015 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó una opinión positiva, recomendando la concesión de autorización de comercialización del medicamento Opdivo®.

11. NIVOLUMAB (NIVOLUMAB BMS®)^{1,41-43}

El principio activo es nivolumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 relacionado con los receptores de muerte programada PD-1. Actúa potenciando la respuesta de las células T y produciendo respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de la unión del receptor PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

En el mes de abril se aprobó la indicación para el melanoma como Opdivo®, en el mes de mayo bajo el nombre de Nivolumab BMS®, se autoriza en la indicación de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico escamoso localmente avanzado o metastásico tras tratamiento previo con quimioterapia.

Se diseñó un estudio para mostrar eficacia y seguridad de Nivolumab BMS®, se trata de un fase III, aleatorizado, multicéntrico e internacional, comparado con docetaxel y con $n=272$ individuos con cáncer avanzado de pulmón de células escamosas de células no pequeñas (CPCNP) que tienen progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia de primera línea. Un grupo de pacientes recibió nivolumab (3 mg/kg/cada 2 semanas) y el otro grupo recibió docetaxel (75 mg/m²/cada 3 semanas). La variable principal de estudio fue la supervivencia global cuya mediana resultó para nivolumab de 9,2 meses (IC del 95%; 7,3 - 13,3) y para docetaxel de 6,0 meses (IC 95%, 5,1 - 7,3). El riesgo de muerte resultó para nivolumab un 41% menor que con docetaxel (HR=0,59; IC del 95%; 0,44-0,79; $p < 0,001$). La tasa de supervivencia global, calculada para un año, fue para nivolumab del 42% (IC del 95%, de 34 a 50) frente a docetaxel con un 24% (IC 95%; 17-31). La tasa de respuesta objetivada fue del 20% con nivolumab frente al 9% con docetaxel ($p = 0,008$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,5 meses con nivolumab frente a 2,8 meses con docetaxel (HR=0,62; IC del 95%, 0,47 a 0,81; $p < 0,001$). También se estudió la expresión de la PD-1 ligando (PD-L1) no obteniéndose resultados con-

cluyentes en relación con pronóstico ni predicción de beneficio. Por lo que finalmente se puede concluir que en pacientes con CPCNP avanzado que han recibido tratamiento previo, la supervivencia global, la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión fue significativamente mejor con nivolumab que con docetaxel, independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

Los eventos adversos observados durante el desarrollo clínico de intensidad moderada-grave se estimaron en el 7% de los pacientes en el grupo nivolumab en comparación con el 55% de los del grupo de docetaxel. Siendo las más comunes: fatiga, disminución del apetito, náuseas, diarrea y erupciones. Nivolumab se asocia con reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario incluyendo anomalías endocrinas, diarrea/colitis, hepatitis, neumonitis, nefritis y erupciones.

El 21 de mayo de 2015, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento, adoptó una opinión positiva en relación a Nivolumab BMS®, recomendando la concesión de una autorización de comercialización. Se recomienda que la prescripción de este fármaco sea por parte de médicos oncólogos con experiencia en el abordaje terapéutico del cáncer.

12. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)^{1,44-47}

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa potenciando la respuesta de las células T y propiciando respuestas antitumorales. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la unión del receptor PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

La indicación aprobada está dirigida a su uso en monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado, no operable o metastásico en adultos.

Se ha demostrado su eficacia y seguridad a través de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado controlado con una $n=834$ pacientes con melanoma avanzado. Se aleatorizaron tres grupos de tratamiento con una relación 1:1:1. Recibieron pembrolizumab 10 mg/ kilogramo de peso corporal, cada 2 semanas. Un segundo grupo la misma dosis pero cada 3 semanas y un tercer grupo cuatro dosis de ipilimumab (3 mg por kilogramo) cada 3 semanas. Las variables principalmente estudiadas fueron supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Las tasas de supervivencia libre de progresión a los 6 meses fueron del 47,3% para pembrolizumab pauta 2 semanas, 46,4% para pembrolizumab pauta 3 semanas y el 26,5% para ipilimumab habiéndose obtenido razón de riesgo de progresión de la enfermedad, HR:0,58; $p < 0,001$ para ambos regímenes pembrolizumab frente ipilimumab; IC del 95% (0,46-0,72) y (0,47-0,72), respectivamente. Las tasas de supervivencia de 12 meses estimadas fueron 74,1%, 68,4% y 58,2% respectivamente. Siendo para pembrolizumab pauta 2 semanas la razón de riesgo de muerte, HR:0,63; IC del 95% (0,47 - 0,83), $p = 0,0005$. Razón de riesgo para pembrolizumab pauta 3 semanas, HR: 0,69; IC del 95% (0,52-0,90), $p = 0,0036$. La tasa de respuesta fue más exitosa con pembrolizumab pauta 2semanas (33,7%) y pauta 3semanas (32,9%) comparado con ipilimumab (11,9%) ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

El estudio que dio paso a este ensayo de fase III fue un estudio de fase I, abierto, multicéntrico e internacional con $n=173$

pacientes (edad ≥ 18 años) con melanoma avanzado cuya enfermedad había progresado tras al menos dos dosis ipilimumab. Se aleatorizaron 1:1 relación final a recibir tratamiento con pembrolizumab iv 2 mg / kg cada 3 semanas (n=89) ó 10 mg / kg cada 3 semanas (n=84). La variable principal muestra la tasa de respuesta general, que fue del 26% en las dos dosis administradas: 21/81 pacientes grupo pauta 2mg/kg y 20/76 grupo pauta 10 mg/kg (diferencia 0%, IC del 95% (-14 a 13); p=0,96). La interpretación final que los resultados sugiere que pembrolizumab a una dosis de 2 mg / kg o 10 mg / kg cada 3 semanas podría ser un tratamiento efectivo en pacientes en los que hay pocas opciones de tratamiento eficaces.

Los últimos estudios en relación con la molécula orientan hacia su futura indicación en tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico, actualmente hay otros fármacos con el mismo mecanismo de acción destinados al tratamiento de melanoma y con reciente autorización para cáncer de pulmón.

Las tasas de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron menores en los grupos pembrolizumab (13,3% y 10,1%) que en el grupo ipilimumab (19,9%); siendo las más comúnmente observadas durante el desarrollo clínico la diarrea, náuseas, prurito, erupciones cutáneas, artralgia y fatiga. Debido a que es un anticuerpo monoclonal, tiene reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, típicamente puede dar lugar a neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías, uveítis, miositis, pancreatitis y reacciones cutáneas graves.

El 21 de mayo de 2015, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha adoptado una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización.

13. TASIMELTEON (*HETLIOZ*[®])^{6,48-51}

El principio activo es tasimelton, un agonista del receptor de melatonina que actúa como un regulador circadiano reajustando el reloj biológico en el núcleo supraquiasmático. La concentración máxima de tasimelton ocurre aproximadamente entre 0.5-3 horas tras su administración en ayunas.

La indicación aprobada es el tratamiento del trastorno del ciclo sueño-vigilia que no coincide con el ciclo de 24 horas en adultos con ceguera total.

Hetlioz[®] ha mostrado su capacidad para sincronizar el reloj biológico en pacientes con trastorno del ciclo sueño-vigilia y ceguera total.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron cefalea, somnolencia y pesadillas o sueños anormales.

Hetlioz[®] fue designado como medicamento huérfano el 23 de febrero de 2011.

En aproximadamente el 55-70% de los pacientes con ceguera total se cree que tienen trastornos del ciclo sueño-vigilia, y dificultades periódicas con el sueño o con el estado de alerta durante el día.

En estudios fase II y III tamiselton reduce la latencia del sueño, aumentando la eficiencia de éste al compararlo con placebo. La frecuencia de acontecimientos adversos fue comparable en ambos grupos (tamiselton *versus* placebo).

14. VACUNA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO NONAVALENTE (RECOMBINANTE, ADSORBIDA) (*GARDASIL 9*[®])^{16,52-59}

Gardasil 9[®] es una vacuna nonavalente preparada a partir de partículas similares al virus altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del virus del papiloma humano (VPH). Cuando el organismo esté expuesto a estos subtipos habrá elaborado una respuesta humoral inmune eficaz contra el virus vivo por activación de las partículas de la proteína L1 similares al virus. Dichas partículas no pueden reproducirse en el organismo, tampoco infectar células ni causar enfermedad.

Se ha indicado para la inmunización activa a partir de los 9 años de edad para las siguientes enfermedades causadas por el virus del papiloma humano: lesiones precancerosas y cáncer de cérvix, vulva, vagina y ano relacionadas causalmente con los tipos de la vacuna de VPH. La segunda indicación que aparece es en verrugas genitales como el condiloma acuminado y relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.

Se ha comprobado la eficacia, seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Gardasil 9[®] principalmente a través de un ensayo clínico de fase 2b-3 aleatorizado, multicéntrico e internacional, doble ciego y con una n=14.215 mujeres en rango de edad entre 16-26 años que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: no haber presentado más de 4 parejas sexuales, test de papaniculau (pap test) negativo. Las participantes han recibido tratamiento con una vacuna tetavalente (4vVPH) (tipos 6, 11, 16 y 18) o con la vacuna nonavalente (9vVPH) (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58). En el grupo 9vVPH se han incluido 7.106 mujeres y en el grupo 4vVPH 7.105 mujeres. No existiendo grupo de control con placebo por no ser ético. Ambas vacunas se han administrado intramuscularmente y la pauta ha sido en el mes 0, 2 y 6. El objetivo es demostrar una respuesta inmunitaria frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 no inferior a la obtenida por Gardasil[®] (4vVPH) y demostrar eficacia frente a las enfermedades causadas por los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58.

A través de extracciones de plasma se evaluó la respuesta inmunogénica, se obtuvieron diferentes muestras de tejido de labios, vulva, periné, región perianal, endocervical y ectocervical, además de muestras a partir del pap test para posteriormente ser analizado por PCR. Los casos con pap test positivo, han sido evaluados mediante colposcopia o si precisaban de biopsia por anatomopatólogos. De esta manera se ha estudiado la presencia de infección, enfermedad presente o de desarrollo de enfermedad posterior y poder establecer las relaciones con la vacuna a lo largo de los meses de estudio. El análisis de datos se ha realizado "por intención de tratar" y "por protocolo". No se han obtenido diferencias significativas en el análisis por intención de tratar pero sí en el de protocolo (reducción del riesgo absoluto: 1,5 por 1.000 personas/año). Con respecto a los resultados frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, Gardasil9[®] es capaz de inducir una respuesta inmunitaria no inferior a la que presenta Gardasil[®]. Cerca del 100% de los participantes de esta población por protocolo seroconvirtieron a los 9 tipos de la vacuna 1 mes después de la tercera dosis. La vacuna fue generalmente bien tolerada y su seguridad se ha contrastado en más de 15.000 participantes.

Durante el desarrollo clínico las reacciones adversas acaecidas con Gardasil 9® han sido en general de intensidad leve-moderada, las más comunes las relativas al punto de inoculación; apareciendo en los primeros 5 días postvacunación: dolor (89,9%), inflamación (40%), eritema (34%) y prurito (5,5%). Además de eventos sistémicos (55%) con predominancia de la cefalea (14,6%), seguido con menor porcentaje de aparición: náuseas, fatiga y mareo.

El 26 de marzo de 2015 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento adoptó una opinión positiva respecto al medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Mayo 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/mayo/boletin-mayo.htm#nuevosMed>
2. Committe for Medical Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003904/WC500187112.pdf
3. REYATAZ® (ATAZANOVIR). FICHA TÉCNICA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000494/WC500056380.pdf
4. Deeks ED. Cobicistat: a review of its use as a pharmacokinetic enhancer of atazanavir and darunavir in patients with HIV-1 infection. *Drugs*. 2014 Feb;74(2):195-206. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343782>
5. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F et al. Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV Type 1-Infected Patients: Week 48 Results. *J Infect Dis* 2013 Jul;208(1):32-9. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/208/1/32.long>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Abril 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/abril/boletin-abril.htm#nuevosMed>
7. Committe for Medical Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002749/WC500186149.pdf
8. Kjaer A, Knigge U. Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jun;50(6):740-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959100>
9. Yousefnia H, Jalilian AR, Zolghadri S. Preparation and evaluation of Lu-177 phytate Complex for Radiosynovectomy. *World J Nucl Med*. 2014 Jan;13(1):22-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149764/>
10. García E, Alberti A, Cruz arencibia J and Morin zorrilla J. Radiopharmaceuticals in metastatic bone pain palliation. *Nucleus [online]*. 2012, n.52:50-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-084X2012000200010&script=sci_abstract
11. Chakraborty S, Vimalnath KV, Rajeswari A, Shinto A, Sarma HD, Kamalshwaran K et al. Preparation, evaluation, and first clinical use of 177Lu-labeled hydroxyapatite (HA) particles in the treatment of rheumatoid arthritis: utility of cold kits for convenient dose formulation at hospital radiopharmacy. *J Labeled Comp Radiopharm*. 2014 Jun 15;57(7):453-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24966157>
12. Clinical trials. Study of Lutetium-177 Labeled cG250 in Patients With Advanced Renal Cancer. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00142415?term=Lutetium+%28177Lu%29&rank=1>
13. Food and Drug Administration. Approved Drugs. Disponible en : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125516s0001bl.pdf
14. Giugliano R, Ruff C, Braunwald E, Murphy S, Wiviott S, Halperin J, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.
15. The Hokusai.VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-1415.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Marzo 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/marzo/boletin-marzo.htm>
17. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37 (6): 1650-9.
18. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sargianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (10): 984-93.
19. Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context* 2014; 3: 212262.
20. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Voole HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrate multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (7): 1815-23.
21. Committe for Medical Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003766/WC500187093.pdf
22. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015 Jun 23;13:123. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099511>
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2015 Apr 16;372(16):1500-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773607>
24. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014 Jan 14;129(2):234-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24255061>
25. Committe for Medical Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003702/WC500187113.pdf
26. Lindstrom RL, Loden JC, Walters TR, Dunn SH, Whitaker JS, Kim T et al. Intracameral phenylephrine and ketorolac injection (OMS302) for maintenance of intraoperative pupil diameter and reduction of postoperative pain in intraocular lens replacement with phacoemulsification. *Clin Ophthalmol*. 2014 Sep 5;8:1735-44. Disponible en : <http://www.dovepress.com/intracameral-phenylephrine-and-ketorolac-injection-oms302-for-maintena-peer-reviewed-article-OPHTH>
27. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (7): 621-30.
28. Alonso-Gordoa T, Díez JJ, Durán M, Grande E. Advances in thyroid cancer treatment: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 22-38.
29. Committe for Medical Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003728/WC500184907.pdf
30. Endo T, Ninanic M, Harofuyo M, Ogawa T, Akita K, Nemoto M et al. Neurochemistry and neuro-pharmacology of emesis the role of serotonin. *Toxicology* 2000;153(1-3):189-201. Disponible en : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Endo+T%2C+Ninanic+M%2C+Harofuyo+M%2C+Ogawa+T%2C+et+al.+Neurochemistry+and+neuro+pharmacology+of+emesis+the+role+of+serotonin.+Toxicology+2000%3B153\(1-3\)%3A189-201](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Endo+T%2C+Ninanic+M%2C+Harofuyo+M%2C+Ogawa+T%2C+et+al.+Neurochemistry+and+neuro+pharmacology+of+emesis+the+role+of+serotonin.+Toxicology+2000%3B153(1-3)%3A189-201).
31. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1340-6. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/7/1340.long>

32. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bonderenko I et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1328-33. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/7/1328.long>
33. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1333-9. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/7/1333.long>
34. Natale JJ, Spinelli T, Calcagnile S, Lanzarotti C, Rossi G, Cox D et al. Drug-drug interaction profile of components of a fixed combination of netupitant and palonosetron: Review of clinical data. *J Oncol Pharm Pract.* 2015 May 20. Disponible en: <http://opp.sagepub.com/content/early/2015/06/11/1078155215586824.long>
35. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003985/WC500186144.pdf
36. Espinosa E. Congreso nacional de oncología médica. Salamanca 2013. Mecanismo de acción de Nivolumab. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/ponencias/2013/viernes/2_2_Espinosa_melanoma_SEOM_2013.pdf
37. Food and Drugs administration. Press announcements. FDA expands approved use of Opdivo to treat lung cancer. Disponible en: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm436534.htm>
38. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):375-84. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045%2815%2970076-8/fulltext>
39. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1412082>
40. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2006-17. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414428>
41. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003840/WC500187124.pdf
42. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 31. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504627>
43. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20;33(18):2004-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897158>
44. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003820/WC500187081.pdf
45. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1503093>
46. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014 Sep 20;384(9948):1109-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034862>
47. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2018-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174>
48. Cardinali DP, Cano P, Jimenez-Ortega V, Esquifino, AI. Melatonin and the metabolic syndrome: Physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 133-142.
49. Hardeland R. Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2009; 10: 691-701.
50. Mulchahey JJ, Goldwater DR, Zemlan, FP. A single blind, placebo controlled, across groups dose escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the melatonin analog β -methyl-6-chloromelatonin. *Life Sci.* 2004; 75: 1843-1856.
51. Laudon M, Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int. J. Mol. Sci* 2014; 15: 15924-50.
52. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003852/WC500184904.pdf
53. GARDASIL®. FICHA TÉCNICA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf
54. Koutsky L, for the FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-1927. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>
55. Ault KA, for the FUTURE II Study Group. Efficacy of a prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369(9576): 1861-8.50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544766>
56. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19): 1928-43.51. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/19/1928>
57. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9580): 2161-70.52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602732>
58. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK et al. An Overview of quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety-2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Jun 22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26107345>
59. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N ENG J MED.* 2015 Feb 19; 372: (8):711-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693011>