

Evaluación positiva de medicamentos: septiembre, octubre y noviembre 2015

Aparicio Hernández R.^{1a}, García Luque A.^{2a}, Gonzalo Salado, M^aH.^{3b}, Cabanes Mariscal MA.^{4b}

Sanid. mil. 2016; 72 (1): 42-52; 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 septiembre, octubre y noviembre de 2015. Se trata de opiniones técnicas positivas previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Asparaginasa, Spectrila[®], Blinatumomab, Blincyto[®], Brivaracetam, Brivi[®], Carfilzomib, Kyprolis[®], Cobimetinib, Cotellic[®], Efmoroctocog alfa, Elocta[®], Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida, Genvoya[®], Etanercept, Benepali[®], Extracto de corteza de abedul, Episalvan[®], Fenilbutirato de glicerol, Ravicti[®], Fentanilo, Ionsys[®], Idarucizumab, Praxbind[®], Levodopa/carbidopa, Numient[®], Lumacaftor/Ivacaftor, Orkambi[®], Mepolizumab Nucala[®], Pegaspargasa, Oncaspar[®], Pitolisant, Wakix[®], Sacubitril/Valsartan, Entresto[®], Talimogene Laherparepvec, Imlygic[®].

Positive assessment of drugs: June, July and August 2015

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in September, October and November of 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: Asparaginasa, Spectrila[®], Blinatumomab, Blincyto[®], Brivaracetam, Brivi[®], Carfilzomib, Kyprolis[®], Cobimetinib, Cotellic[®], Efmoroctocog alfa, Elocta[®], Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida, Genvoya[®], Etanercept, Benepali[®], Extracto de corteza de abedul, Episalvan[®], Fenilbutirato de glicerol, Ravicti[®], Fentanilo, Ionsys[®], Idarucizumab, Praxbind[®], Levodopa/carbidopa, Numient[®], Lumacaftor/Ivacaftor, Orkambi[®], Mepolizumab Nucala[®], Pegaspargasa, Oncaspar[®], Pitolisant, Wakix[®], Sacubitril/Valsartan, Entresto[®], Talimogene Laherparepvec, Imlygic[®].

1. ASPARAGINASA (*Spectrila*[®])¹⁻⁴

L-asparaginasa, una enzima que al degradar el aminoácido asparagina del plasma consigue un efecto antineoplásico (se aísla de la bacteria *Escherichia coli*. mediante tecnología ADN recombinante). El agotamiento de asparagina en el suero sanguíneo tiene como consecuencia la apoptosis de las células altamente dependientes de asparagina, especialmente los blastos leucémicos.

La administración de asparaginasa en combinación con quimioterapia ha mostrado que incrementa el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión completa al final del tratamiento. Indicado como componente de una terapia combinada antineoplásica para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes adultos y pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia, hipoalbuminemia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, edema, fatiga, y cambios en los parámetros de laboratorio (transaminasas, bilirrubina, lípidos sanguíneos, y parámetros de coagulación).

La L-asparaginasa ha sido designada como medicamento huérfano el 26 de enero de 2005.

2. BLINATUMOMAB (*Blincyto*[®])^{1,5-8}

El principio activo es blinatumomab, un anticuerpo biespecífico dirigido hacia los CD19 y CD3 de las células T. Está indicado en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B recidivantes o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo.

En los ensayos clínicos ha mostrado capacidad para aumentar el porcentaje de pacientes en remisión completa y en remisión molecular dentro de los dos primeros ciclos de tratamiento. Ambas variables se asocian a mejores tasas de supervivencia libre de recaída y supervivencia global. Los pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas en respuesta completa/respuesta molecular tienen mayor probabilidad de alcanzar la curación.

En un estudio fase II, abierto, un único brazo, n= 21 pacientes; dosis 15 µg/m²/24 h durante 4 semanas, un periodo libre

¹ MIR.

² Cte. Médico.

³ Cte. Farmacéutico.

⁴ Tcol. Farmacéutico.

^a Servicio de Farmacología Clínica.

^b Servicio de Farmacia Hospitalaria.

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

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

Recibido: 18 de enero de 2016

Aceptado: 25 de enero de 2016

de 2 semanas completaban 1 ciclo, se obtuvo un porcentaje de respuesta (paso de positivo a negativo en "enfermedad residual mínima") de un 80% con el primer ciclo. A estos pacientes se les realizó un seguimiento (mediana de seguimiento de 33 meses), obteniendo una supervivencia libre de recaída de 61% (estimación de Kaplan-Meier).

En otro ensayo fase II, abierto, un único brazo, n=36 pacientes con LLA de precursores B recidivantes o refractaria, se utilizó blinatumomab como en el ensayo anterior, la variable principal fue remisión completa o recuperación hematológica parcial, obteniendo un porcentaje de éxito del 69%.

Por último, un ensayo clínico multicéntrico fase II, abierto, un único brazo, n=189 pacientes con LLA de precursores B recidivantes o refractaria, con cromosoma Filadelfia negativo, que fueron tratados con blinatumomab (9 µg/día durante los primeros 7 días y 28 µg/día posteriormente hasta las 4 semanas, con dos semanas libres de tratamiento, que completaban un ciclo). La variable principal fue remisión completa o recuperación hematológica parcial tras dos ciclos de tratamiento, obteniendo un porcentaje de éxito del 43% (IC 95% 36-50).

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, cefalea, neutropenia febril, edema periférico, náuseas, hipopotasemia, estreñimiento, anemia, diarrea, temblores, fatiga y escalofríos.

Blinicyto® fue designado como medicamento huérfano el 24 de julio de 2009.

3. BRIVARACETAM (*Briviact*®)⁹⁻¹²

El principio activo es brivaracetam, un antiepiléptico cuya actividad anticonvulsivante parece mediada fundamentalmente a través de la interferencia con la proteína 2A de la vesícula sináptica.

La indicación aprobada es el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

En los ensayos clínicos brivaracetam ha mostrado que reduce la frecuencia de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia cuando se añade a un régimen antiepiléptico ya existente.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron somnolencia, vértigo y fatiga.

4. CARFILZOMIB (*Kyprolis*®)^{1,13-15}

Se trata de una combinación en la que además de carfilzomib se incluye lenalidomida y dexametasona, se ha aprobado en la indicación para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple que ya hayan recibido al menos una línea de tratamiento previo.

Carfilzomib es un inhibidor del proteosoma que se une de forma selectiva e irreversible a la treonina en el extremo N terminal de los sitios activos del proteosoma 20S, el núcleo proteolítico del proteosoma 26S, y que muestra poca o ninguna actividad frente a otros tipos de proteasas. Ha presentado actividad anti-

proliferativa y proapoptótica en modelos preclínicos de tumores hematológicos. En animales, inhibió la actividad del proteosoma en la sangre y los tejidos y retrasó el crecimiento tumoral en modelos de mieloma múltiple.

Lenalidomida tiene acción antineoplásica, antiangiogénica, proeritropoyética e inmunomoduladora. Específicamente actúa inhibiendo la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales, potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK), además aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+ e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por los monocitos (por ejemplo, TNF-α e IL-6).

Con respecto a las propiedades de dexametasona recordar sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.

La seguridad y eficacia de Kyprolis® se está evaluando en un ensayo clínico que continúa en activo, aunque ya no reclutan pacientes y ya ha emitido informe con conclusiones finales, a falta de algunos datos. Es un medicamento que ha seguido un procedimiento de evaluación acelerado, dado su alto interés en la terapéutica del mieloma múltiple y poder ofrecer opciones legítimas a los pacientes, tras fracaso de tratamientos de primera línea.

Se trata de un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto con una n= 792 pacientes con mieloma múltiple refractarios a primera línea de tratamiento. Se han comparado dos grupos de tratamiento, con 396 pacientes en cada uno de ellos. Un brazo de tratamiento con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida y dexametasona sola. Los criterios de selección, tanto de inclusión como de exclusión han sido contemplados con gran cautela y forma extensa por lo que se han tenido en cuenta situaciones de comorbilidad muy concretas. Se administró un máximo de 18 ciclos a menos que se tuviera que suspender de forma temprana debido a la progresión de la enfermedad o a una toxicidad inaceptable. La administración de lenalidomida y dexametasona se podía continuar hasta la progresión o una toxicidad inaceptable. El estatus de la enfermedad y las otras características basales estuvieron equilibradas entre los dos brazos, incluyendo la edad.

La variable principal del estudio fue supervivencia libre de progresión de enfermedad, aunque también se estudió como variables secundarias importantes la supervivencia global y la tasa de respuesta global. Los pacientes del brazo de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona mostraron una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con los del brazo de lenalidomida y dexametasona (p < 0,0001). Los datos relacionados con la supervivencia global y la tasa de respuesta global también han generado cifras a favor del tratamiento con carfilzomib. Se han realizado análisis en subgrupos con resultados alentadores. Este ensayo ha sido evaluado por un comité de revisión independiente mediante el uso de criterios de respuesta objetiva estándar del International Myeloma Working Group / European Blood and Marrow Transplantation, en el que transmiten que representa una mejora del 45 % en la supervivencia libre de enfermedad.

En cuanto a su seguridad, las reacciones adversas más graves se relacionan con toxicidad cardíaca, toxicidades pulmonares, hi-

pertensión pulmonar, disnea, hipertensión incluyendo crisis hipertensivas, insuficiencia renal aguda, síndrome de lisis tumoral, reacciones a la perfusión, trombocitopenia, toxicidad hepática, PRES y PTT/SUH. Anemia, fatiga, diarrea, trombocitopenia, náuseas, fiebre, disnea, infección del tracto respiratorio, tos y edema periférico, resultaron los acontecimientos adversos observados con mayor frecuencia, presentados por más de un 20% de los sujetos.

Ha sido designado por el "committe for orphan medicinal product" (COMP) de la agencia europea del medicamento como medicamento huérfano el 3 de junio de 2008.

5. COBIMETINIB (*Cotellic*[®])^{1,16}

Cobimetinib es un agente antineoplásico que bloquea la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) al dirigirse a las quinasas MEK1 y MEK2, lo cual inhibe la señalización intracelular y disminuye la proliferación de células tumorales, retrasando la aparición de resistencias en comparación con la monoterapia con inhibidores de BRAF (vemurafenib).

Cobimetinib está indicado en combinación con vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600. El tratamiento con cobimetinib en combinación con vemurafenib sólo debe ser iniciado y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos oncológicos.

En los ensayos clínicos, cobimetinib ha mostrado que mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 en comparación con la monoterapia con vemurafenib.

En un ensayo clínico, n=495 pacientes con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600, se aleatorizaron a recibir vemurafenib+cobimetinib o vemurafenib+placebo, la variable principal estudiada fue "supervivencia libre de progresión valorada por el investigador", obteniendo en el grupo experimental una mediana de 9,9 meses versus 6,2 meses en el grupo control (HR de muerte o progresión de enfermedad: 0,51; IC 95% 0,39-0,68). El porcentaje de respuesta completa o parcial fue de 68% en el grupo experimental versus 45% en el grupo control (p<0.001), el porcentaje de respuesta completa fue del 10% en el grupo experimental versus 4% en el grupo control. La supervivencia libre de progresión fue valorada por un comité independiente, siendo esta similar a la realizada por el investigador. Un análisis intermedio de supervivencia global a los 9 meses resultó en un porcentaje de 81% en el grupo experimental (IC 95%: 75 to 87) versus 73% (IC 95%: 65 to 80) el grupo control.

Las reacciones adversas más comunes observadas con una mayor frecuencia durante el desarrollo clínico en el grupo de cobimetinib más vemurafenib, fueron: diarrea, erupción cutánea, náuseas, fiebre, reacción de fotosensibilidad, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre y vómitos.

6. EFMOROCTOCOG ALFA (*Elocta*[®])^{1,17,18}

Efmoroctocog alfa es un anti-hemorrágico que se utiliza como tratamiento de reemplazo aumentando temporalmente los

niveles plasmáticos de factor VIII de modo que el paciente sea menos propenso a las hemorragias. Cuando se utiliza a demanda o en procedimientos quirúrgicos se usa para controlar las hemorragias.

La indicación aprobada es el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). Está indicado en todos los grupos de edad.

En los ensayos clínicos en pacientes adultos y pediátricos, ha mostrado que reduce la frecuencia anual de hemorragias cuando se utiliza como profilaxis, controla las hemorragias en el tratamiento a demanda y proporciona eficacia hemostática en los procedimientos quirúrgicos.

La seguridad, eficacia y farmacocinética se ha evaluado en 2 estudios pivotaes multinacionales abiertos: dos estudios fase III, uno en adultos y otro en pacientes pediátricos.

En el estudio de adultos se comparó la eficacia de 2 pautas de tratamiento profilácticas (individualizada y semanal) con el tratamiento a demanda. En el estudio se reclutó a un total de 165 pacientes varones previamente tratados con hemofilia A grave. En el grupo de profilaxis individualizada, los sujetos comenzaron con una pauta de dos dosis por semana que consistía en la administración de 25 UI/kg en el primer día seguidos de 50 UI/kg en el cuarto día. Las dosis y los intervalos de la profilaxis individualizada se ajustaron dentro de un intervalo de entre 25 y 65 UI/kg cada 3 a 5 días. La dosis de la profilaxis semanal fue de 65 UI/kg. Además, en este estudio se evaluó la eficacia hemostática en el tratamiento de los episodios hemorrágicos y se determinó la eficacia hemostática durante el tratamiento perioperatorio de los sujetos sometidos a intervenciones de cirugía mayor. No se observaron episodios hemorrágicos en el 45,3% de los sujetos durante el régimen de profilaxis individualizada ni en el 17,4% de los sujetos durante el régimen de profilaxis semanal. De los 757 episodios hemorrágicos observados durante el estudio, el 87,3% se controlaron con 1 inyección y el 97,8% con 2 inyecciones o menos. Por otro lado, se realizaron y evaluaron un total de 23 intervenciones de cirugía mayor en 22 sujetos del estudio y de un estudio de extensión. La mayoría de los sujetos (95,7%) recibieron una única dosis preoperatoria para mantener la hemostasia durante la intervención. La mayoría de los sujetos recibieron una segunda inyección el día de la intervención. La dosis total administrada el día de la intervención osciló entre 50,8 y 126,6 UI/kg.

Respecto al estudio en pacientes de menos de 12 años, participaron un total de 71 pacientes pediátricos varones previamente tratados que padecían hemofilia A grave. De los 71 pacientes, 69 recibieron al menos 1 dosis del medicamento y fueron evaluables para la eficacia. La pauta profiláctica de inicio consistió en la administración de 25 UI/kg en el primer día seguidos de 50 UI/kg en el cuarto día. Se permitió una dosificación de hasta 80 UI/kg e intervalos de dosificación tan cortos como de dos días, y se utilizó en un número limitado de pacientes del estudio. La mayoría de los pacientes (78,3%) permanecieron en una pauta de administración con dosis alternas (mediana de 31,73 UI/kg de la dosis baja y de 55,87 UI/kg de la dosis alta). El 46,4% de los pacientes pediátricos no presentaron episodios hemorrágicos. De los 86 episodios hemorrágicos observados durante este estudio, el 81,4% se controlaron con 1 inyección y el 93,0% con 2 inyecciones o menos. La mediana de la dosis global para tratar un episodio hemorrágico fue 54,90 UI/kg (29,41 - 71,09).

En raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Elocta® fue designado como medicamento huérfano el 20 de septiembre de 2010.

7. ELVITEGRAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA (*Genvoya*®)^{1,19}

Elvitegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH-1. La inhibición de la integrasa impide la integración del ADN del VIH-1 en el ADN genómico del huésped con el consiguiente bloqueo de la formación de provirus del VIH-1 y de la propagación de la infección viral. Emtricitabina y tenofovir alafenamida son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Después de su fosforilación se incorporan en la cadena de ADN viral y como consecuencia se termina la cadena. Cobicistat aumenta la exposición sistémica de elvitegravir sin tener un efecto antiviral directo.

Genvoya® está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (a partir de 12 años con el peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 sin ningún tipo de mutaciones conocidas asociadas, con resistencia a la clase de inhibidores de la integrasa, emtricitabina o tenofovir. Ha mostrado capacidad para lograr una potente respuesta antirretroviral con un comprimido al día. El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, fase III han mostrado que la combinación de tenofovir alafenamida coformulado con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina no es inferior que tenofovir disoproxil fumarato con la misma combinación; y que podría tener beneficios en el perfil de seguridad renal y óseo. La variable principal de los estudios fue la proporción de pacientes con menos de 50 copias por ml en plasma de VIH-1 RNA; entre las variables secundarias de seguridad estudiadas se encuentra el incremento de creatinina en suero y decremento en densidad mineral ósea.

El efecto secundario más común fueron las náuseas. Genvoya® tuvo un impacto bajo sobre la seguridad renal y sobre la densidad mineral ósea en comparación con el tenofovir disoproxil ya comercializado.

8. ETANERCEPT (*Benepali*®)^{9,20}

Etanercept es un inmunosupresor. Es una proteína de fusión que se une preferentemente al factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) y por tanto inhibe la actividad biológica del TNF-alfa.

Benepali® es un medicamento biológico similar al de referencia que es Enbrel® (etanercept) que fue autorizado en la Unión Europea el 3 de febrero de 2000.

Las indicaciones aprobadas son las siguientes:

Artritis reumatoide

Benepali®, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada. Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.

También está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato. Solo o en combinación con metotrexato, ha mostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Benepali® mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondilitis anquilosante

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o imagen por Resonancia Magnética, que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A.

Los estudios han mostrado que Benepali® tiene un perfil comparable de calidad, seguridad y eficacia a Enbrel®.

9. EXTRACTO DE CORTEZA DE ABEDUL (*Episalvan*®)^{9,21}

El principio activo es el extracto de corteza de abedul (extracto seco, refinado), de *Betula pendula* Roth/ *Betula pubescens* Ehrh., equivalente a 72-88 mg de betulina. Parece que actúa mediante la modulación de varios mediadores proinflamatorios en los primeros días de la cicatrización de heridas además de ayudar a que los queratinocitos restauren el tejido epitelial de la piel dañada.

La indicación aprobada es el tratamiento de heridas de espesor parcial en adultos.

Episalvan® ha mostrado que reduce el tiempo de curación de las heridas producidas en las capas superiores de la piel, por ejemplo, en quemaduras o en injertos de piel quirúrgica.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron picor y dolor en el área de aplicación del medicamento y complicaciones en el proceso de cicatrización de la herida.

10. FENILBUTIRATO DE GLICEROL (*Ravicti*[®])^{1,22-26}

Fenilbutirato de glicerol se une al nitrógeno reduciendo los niveles de amoníaco en la sangre, desarrollado para el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea (TCU).

Los TCU son deficiencias hereditarias de enzimas o transportadores necesarios para la síntesis de urea a partir de amoníaco (NH₃, NH₄⁺). La ausencia de estos transportadores o enzimas provoca la acumulación de niveles tóxicos de amoníaco en la sangre y el cerebro de los pacientes afectados.

Se ha aprobado su indicación para el tratamiento adyuvante para el manejo crónico de pacientes adultos y pediátricos \geq 2 meses de edad con algunos trastornos del ciclo de la urea, en el caso de no poder ser controlado mediante la restricción proteica en la dieta y/o administración de suplementos de aminoácidos.

Se ha estudiado su eficacia y seguridad a través de varios ensayos clínicos de fase III, en pacientes adultos y pediátricos con alteraciones en el ciclo de la urea y en tratamiento con fenilbutirato de sodio (NaPBA). En el primero de los ensayos, aleatorizados, doble ciego, de no inferioridad y cruzado con control activo, realizado en adultos, se aleatorizaron en 2 grupos un total de 46 pacientes. La variable principal fue el área bajo la curva (AUC) de 24 horas de amoníaco en sangre (con extracciones antes de la dosis, 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 horas después de la primera dosis y en los días 14 y 28).

En la población pediátrica, la eficacia de fenilbutirato de glicerol se estudió en pacientes pediátricos de 2 meses a 17 años de edad mediante dos estudios de secuencia fija, abiertos, con cambio de tratamiento de fenilbutirato de sodio a dosis equivalente de fenilbutirato de glicerol, de duración entre 10 y 14 días.

Fenilbutirato de glicerol resultó no ser inferior a fenilbutirato de sodio con respecto al control del amoníaco en ambos estudios pediátricos. En el análisis conjunto de los estudios a corto plazo en la población pediátrica, el amoníaco en plasma fue significativamente menor después de cambiar a fenilbutirato de glicerol.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: diarrea, flatulencia y cefalea (8,8% cada uno); disminución del apetito (7%), vómitos (6,1%), astenia, náuseas y olor anormal de la piel (5,3% cada uno). Estas reacciones normalmente desaparecieron a los pocos días a pesar de mantener el tratamiento.

Ravicti[®] fue designado como medicamento huérfano el 10 de junio de 2010. El 24 de septiembre de 2015, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea (CHMP) ha adoptado una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización.

11. FENTANILO (*Ionsys*[®])^{1,27-34}

Fentanilo transdérmico (parches) es un opiáceo que se comercializa en España bajo diferentes nombres comerciales para el tratamiento del dolor crónico intenso, en el caso de Ionsys[®] la indicación aprobada es en el dolor postoperatorio agudo, de moderado a grave en pacientes adultos. Realiza su acción analgésica a través de la activación de los receptores mu-opioides, principalmente de sistema nervioso central. Su uso es intrahospitalario y bajo supervisión de un médico experimentado en terapia con

opiáceos, además se debe estudiar historia de drogadicción previa, dada su potencial naturaleza adictiva.

Cada dispositivo de Ionsys[®] contiene hidrocloreto de fentanilo equivalente a 9,7 mg de fentanilo que libera 40 μ g del mismo, con un máximo de 80 dosis (3.2 mg/24 horas). Se coloca en la piel del pecho o el brazo del paciente, quien al sentir dolor, a demanda, pueda pulsar un botón y obtener una dosis. Se puede usar hasta seis veces por hora, sin exceder el límite de 80 dosis en 24 horas. El sistema deja de funcionar transcurridas 24 horas desde la primera dosis o una vez se hayan suministrado 80 dosis.

Se ha estudiado su seguridad y eficacia en la reducción del dolor postoperatorio en siete estudios controlados, aleatorizados, dobles ciego y en su mayoría multicéntricos con una participación en torno a los 3.300 pacientes.

En tres de los estudios Ionsys[®] se comparó con placebo y en los cuatro restantes con tratamiento activo.

En los estudios controlados con placebo, se incluyeron 791 pacientes predominantemente mujeres (72%) sometidas a cirugías abdominales (incluyendo pelvis) y procedimientos ortopédicos en hueso.

Se realizó análisis por protocolo, en pacientes que habían completado al menos 3 horas de tratamiento con la medicación asignada. La variable principal a estudio fue "retirada por control inadecuado de dolor \geq 3 horas después del tratamiento recibido". Resultando para la variable principal una proporción de retiradas menor en relación a mal control analgésico en los pacientes tratados con Ionsys[®], con variaciones entre el 7,8% y el 27,2% y para placebo entre el 40,4% y el 56,9% con una $p < 0,05$. De ello se desprende que Ionsys[®] fue superior a placebo.

Análisis adicionales sugieren que el tipo de procedimiento quirúrgico o el índice de masa corporal no tuvieron influencia sobre las variables de eficacia.

Posteriormente se realizaron cuatro estudios más, en esta ocasión, se trata de ensayos clínicos con diseño aleatorizado, abierto, grupos paralelos, multicéntrico y controlado con morfina en los que se incluyeron casi 2.000 participantes, que cumplían criterios de inclusión de los pacientes con dolor postquirúrgico y características similares a las descritas en placebo.

El análisis de eficacia se realizó en base a la variable principal, calculándose la tasa de éxito basada en la evaluación global del paciente, al valorar la respuesta global dentro de las primeras 24 horas del alivio del dolor como "bueno" o "excelente" y comparando dichos datos entre los dos grupos de tratamiento, que recibieron fentanilo y PCA de morfina intravenosa (analgesia controlada por el paciente). Los resultados globales de estos cuatro estudios muestran que Ionsys[®] es discretamente menos eficaz, ya que las tasas de abandono por mal control analgésico fueron superiores con respecto de la morfina. Sin embargo, el dispositivo ofrece ciertas ventajas en las que coinciden tanto pacientes como los profesionales implicados. Se le reconoce un sistema muy fácil de usar y una mejor movilidad con respecto a la tradicional PCA.

Los acontecimientos adversos observados con mayor frecuencia durante la fase de desarrollo clínico fueron: náuseas, vómitos y eritema en la zona de aplicación. También otras características del grupo terapéutico como mareo, somnolencia y estreñimiento

Todos los estudios arriba mencionados se han realizado con un dispositivo de administración diferente (Etrans®), que se retiró del mercado en 2008 debido a un defecto en el diseño del sistema. El defecto se ha corregido en el nuevo sistema, produciéndose la nueva autorización de comercialización, tras opinión positiva del CHMP a fecha de 24 de septiembre de 2015.

12. IDARUCIZUMAB (*Praxbind*®)^{1,35-40}

Se ha aprobado su indicación para revertir de forma específica los efectos del anticoagulante Dabigatrán etexilato (Pradaxa®) en aquellos pacientes que necesiten de su acción de manera urgente.

Idarucizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humano que se produce mediante la tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino y que se une al dabigatrán, y a sus metabolitos, con alta afinidad neutralizando sus efectos anticoagulantes.

Comienza a neutralizar el efecto anticoagulante del dabigatrán a los 5 minutos de su administración y su acción dura lo suficiente para permitir una actuación clínica de emergencia si fuese necesaria, sin interferir con el tratamiento de rutina en caso de sangrado o cirugía de emergencia.

Idarucizumab ha seguido un procedimiento de evaluación acelerado, dada la importancia terapéutica y respondiendo principalmente a la necesidad de procurar las mejores terapias disponibles a los pacientes.

El programa de desarrollo clínico de Idarucizumab consta de tres estudios de fase I y un estudio de fase III aún en curso que se inició en abril de 2015 y que se prevé su finalización en abril de 2017. Se han publicado en el "New England Journal of Medicine" datos procedentes de un análisis intermedio.

Los estudios fase I tienen un diseño similar, todos ellos aleatorizados, doble ciego y en voluntarios sanos cuyos objetivos abarcan análisis farmacocinético, farmacodinámico pero también eficacia, seguridad y tolerabilidad. La variable principal de estudio fue "porcentaje de reversibilidad del efecto anticoagulante de idarucizumab. Además, también se cuantificó dabigatrán no unido.

Con respecto al ensayo de fase III, su objetivo fue determinar la seguridad de 5 g de idarucizumab intravenoso y su capacidad para revertir los efectos anticoagulantes de dabigatrán en dos grupos de pacientes. En el grupo A se incluyó a pacientes con hemorragia grave y en grupo B, aquellos que requerían de un procedimiento de urgencia. La variable principal de estudio fue el "máximo porcentaje de reversibilidad del efecto anticoagulante en las primeras cuatro horas de la administración de idarucizumab", que se ha cuantificado a través de tiempo de trombina diluida (DTT) y de tiempo de coagulación con ecarina (ECT).

En el análisis intermedio publicado, se incluyó a 90 pacientes que recibieron idarucizumab. De 68 pacientes con un DTT elevado y 81 con un ECT elevado, al inicio del estudio, la mediana "máximo porcentaje de reversibilidad" fue del 100%. Idarucizumab normalizó los resultados del test del 88 al 98% de los pacientes, el efecto neutralizador resultó evidente en cuestión de minutos. Se evaluó la restauración de la hemostasia en 35 pacientes del grupo A, mostrando una mediana de 11,4 horas. En

el grupo B, de los 36 pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico, la hemostasia intraoperatoria normal se informó en 33 de ellos. Los tres restantes se informaron como "ligeramente o moderadamente hemostasia anormal". Se registró un evento trombótico (que se produjo dentro de las primeras 72 horas después de la administración idarucizumab) en un paciente en el que no se había reiniciado la terapia anticoagulante. De este análisis intermedio se desprende que idarucizumab es capaz de revertir completamente el efecto anticoagulante de dabigatrán con un tiempo de actuación de minutos.

Durante el desarrollo clínico se han notificado síntomas leves de hipersensibilidad, por lo que se está investigando, pero no se ha podido establecer una relación causal con idarucizumab.

El 24 de septiembre de 2015, CHMP ha adoptado una opinión positiva. La forma farmacéutica es en solución inyectable y para perfusión. El uso de Praxbind® se debe restringir al ámbito hospitalario.

13. LEVODOPA/CARBIDOPA (*Numient*®)^{1,41-44}

La indicación de Numient® es el tratamiento sintomático en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson, en la que hay una disminución de la producción del neurotransmisor dopamina, que interviene en el control del movimiento, la cognición y la regulación de la secreción de prolactina entre otras muchas funciones.

Numient® contiene levodopa y carbidopa. La levodopa es un precursor de la dopamina. Carbidopa es un inhibidor periférico de la enzima aminoácido aromático descarboxilasa, al inhibirse su acción se produce una reducción del metabolismo periférico de la levodopa. Asociar carbidopa a levodopa es muy importante, dado que si se metabolizara periféricamente no se conseguiría su paso a través de la barrera hematoencefálica (la dopamina no puede atravesarla), para llegar a sistema nervioso central en donde se metaboliza a dopamina y se consigue la acción terapéutica deseada.

Se han autorizado combinaciones de dosis: 95 mg/23,75 mg; 145 mg/36,25 mg; 195 mg/48,75 mg y 245 mg/61,25 mg de cápsulas de liberación modificada.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad se ha investigado en siete ensayos clínicos. Se diferencian principalmente en el tipo de paciente a estudio, siendo tratados pacientes *naive* respecto de tratamiento con levodopa y con enfermedad Parkinson en etapa temprana, como en etapa avanzada. De entre todos los ensayos, destacan fundamentalmente dos.

El primero de los estudios es de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con una n=381 pacientes levodopa-naive con enfermedad de Parkinson en etapa temprana, asignados a placebo o levodopa/carbidopa. Los resultados sugieren que todas las dosis de Numient® fueron superiores al placebo durante todo el estudio y a las 30 semanas (p <0,0001). El segundo, un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, doble simulación y multicéntrico en el que se seleccionaron 471 pacientes de los que se incluyeron 393, todos ellos con enfermedad de Parkinson avanzada. Se configuraron dos grupos de tratamiento, con asignación al azar (1:1) uno que inicialmente recibiría tratamiento con levodopa/carbidopa de liberación inmediata y

otro que recibiría levodopa-carbidopa de liberación prolongada (Numient®) durante 13 semanas, ambos comparados con grupo placebo. Se analizó la reducción de tiempo en relación a los “periodos off” (empeoramiento de la enfermedad relacionado con descenso de niveles de levodopa). Pudiendo interpretar que el tratamiento con carbidopa-levodopa de liberación prolongada podría ser un tratamiento útil para los pacientes con enfermedad de Parkinson que tienen fluctuaciones motoras, con beneficios potenciales incluyendo la disminución de periodos off y reducción en la frecuencia de dosificación de levodopa.

Durante el desarrollo clínico los acontecimientos adversos más comunes observados fueron: náuseas (12%), mareos, cefalea y discinesia (8%) e insomnio (6%).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del medicamento ha adoptado una opinión positiva el 24 de septiembre de 2015.

14. LUMACAFTOR/IVACAFTOR (*Orkambi*®) ^{1,45-47}

Orkambi® es un medicamento compuesto por dos principios activos a dosis fija, lumacaftor e ivacaftor, con un mecanismo de acción un tanto complejo y aprobado en la indicación del tratamiento de fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de 12 años que son homocigotos para la mutación “F508del” en el gen CFTR.

La FQ es una enfermedad crónica autosómica recesiva asociada con morbilidad grave y una alta tasa de mortalidad prematura y en la actualidad, no existe cura. Afecta a aproximadamente a 70.000 personas en todo el mundo.

Está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Esta proteína interviene en el paso del ion cloro a través de las membranas celulares y su deficiencia altera la producción de sudor, jugos gástricos y moco. La enfermedad se desarrolla cuando ninguno de los dos alelos es funcional.

Lumacaftor es un nuevo principio activo, mientras ivacaftor es un principio activo conocido que está autorizada para el tratamiento de la FQ en pacientes mayores de 6 años. Mejora el transporte a través de la proteína CFTR anómala, mientras que Ivacaftor facilita su función incrementando la apertura del canal. El efecto combinado de lumacaftor e ivacaftor resulta en un aumento de la cantidad y funcionalidad de la proteína CFTR en la superficie celular que se traduce en un aumento en el transporte de cloro.

Se han llevado a cabo dos ensayos clínicos diseñados para mostrar eficacia y seguridad de Orkambi®, ambos de fase 3, aleatorizados, dobles ciego, controlados con placebo en pacientes de 12 años de edad o mayores que tenían fibrosis quística y eran homocigotos para la mutación Phe508del CFTR. Se aleatorizaron un total de 1108 pacientes provenientes de ambos estudios, siendo asignados al azar (1:1:1) para recibir lumacaftor (600 mg una vez al día o 400 mg cada 12 horas) en combinación con ivacaftor (250 mg cada 12 horas) o placebo, durante 24 semanas.

La variable principal de estudio fue la variación en el % absoluto del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) en la semana 24, con respecto al basal. El análisis entre ambos arrojó una $p < 0,001$.

También se analizaron otras variables, mostrando una disminución de la tasa de exacerbaciones pulmonares, en la tasa de eventos que conducen a la hospitalización o el uso de antibióticos por vía intravenosa.

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia durante el desarrollo clínico consistieron en episodios de disnea, diarrea y náuseas.

Para iniciar el tratamiento con Orkambi® es necesario realizar genotipo del paciente y se deberá realizar a través de un método de genotipificación preciso y validado para confirmar la presencia de la mutación F508del en ambos alelos del gen CFTR.

Orkambi® fue designado como medicamento huérfano el 22 de agosto de 2014. El 24 de septiembre de 2015 se emitió una opinión positiva por parte del CHMP.

15. MEPOLIZUMAB (*Nucala*®) ^{1,48-52}

Mepolizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad y especificidad a la interleucina 5 humana (IL-5). La IL-5 es una proteína que tiene un papel importante en el crecimiento y la supervivencia de los eosinófilos involucrados en la patogenia del asma eosinofílica.

Se ha aprobado su indicación como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave, siendo de prescripción por parte de especialista en la patología.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad se ha estudiado a través de tres ensayos clínicos principales en los que en líneas generales el fármaco ha mostrado reducir el número de exacerbaciones en pacientes mal controlados con su tratamiento previo o en aquellos que presentaban dependencia de corticoides sistémicos.

En el estudio “DREAM”, multicéntrico (81 centros en 13 países), doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de duración 52 semanas, fueron seleccionados 621 pacientes asignados al azar (relación 1: 1: 1: 1) para recibir una de tres dosis de mepolizumab iv o placebo. La reducción de la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas fue muy significativa respecto al grupo placebo.

En el 2º estudio, denominado “MENSA”, con diseño multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, doble simulación se incluyeron 576 pacientes con exacerbaciones de asma recurrentes y evidencia de inflamación eosinofílica a pesar de las altas dosis de glucocorticoides inhalados. Se asignaron de forma aleatoria a tres grupos de estudio: mepolizumab 75 mg iv o 100 mg sc o placebo cada 4 semanas durante 32 semanas. En cuanto a resultados, la tasa de exacerbaciones se redujo con $p < 0,001$ en ambas dosis vs placebo. Además, se obtuvo una reducción del 32% (en iv) y del 61% (en sc) en la necesidad de hospitalización o atención de urgencia, y mejoró el FEV1, ≈ 100 ml mejor que placebo. En cuanto a los resultados obtenidos en los cuestionarios SGRQ y ACQ-5, en ambos se consiguieron puntuaciones mejores en grupos de tratamiento con respecto a placebo, siendo 6.4 y 7.0 puntos, respectivamente, superiores al mismo (diferencia clínicamente significativa a partir de 4 puntos).

En el tercer ensayo “SIRIUS” también aleatorizado y doble ciego con $n=135$ pacientes con asma eosinofílica severa en tratamiento con corticoides orales, se compararon 2 grupos: un grupo

recibió mepolizumab a una dosis de 100 mg y el otro placebo, ambos tratamientos por vía sc cada 4 semanas durante 20 semanas. Los datos obtenidos reflejaron una probabilidad de reducción de la dosis de corticoide 2,39 veces mayor en el grupo mepolizumab con respecto del grupo placebo ($p = 0,008$). A pesar de recibir una dosis de glucocorticoides menor, los pacientes en el grupo de mepolizumab, en comparación con aquellos en el grupo placebo, tuvieron una reducción relativa del 32% en la tasa anual de exacerbaciones ($p = 0,04$) y una reducción de 0,52 puntos con respecto a los síntomas de asma ($p = 0,004$). Se concluye en este estudio que mepolizumab permite disminuir las dosis de tratamiento corticosteroideo, además de reducir las exacerbaciones del asma, permitiendo un mejor control de la enfermedad.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: cefalea, reacciones en el sitio de inyección y lumbalgia.

El 24-9-15 el CHMP adoptó una opinión positiva para su autorización.

16. PEGASPARGASA (*Oncaspar*[®])^{1,53-56}

En Europa, Oncaspar[®] se autorizó en 1994 en Alemania y en 2008 en Polonia para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con hipersensibilidad a las formas nativas de asparaginasa. La FDA lo aprobó en 2006 como tratamiento de primera línea, no siendo emitida la autorización y recomendación de comercialización por parte del CHMP hasta el 19-11-15.

Pegaspargasa es un antineoplásico que proviene del proceso de PEGilación de la enzima asparaginasa. Su mecanismo de acción implica la degradación enzimática del aminoácido asparagina, con el fin de dar lugar al agotamiento de asparagina en el suero sanguíneo, contribuyendo a la apoptosis de las células altamente dependientes de la misma. Dicha condición afecta especialmente los blastos leucémicos, consiguiendo así el efecto terapéutico. El proceso de PEGilación no cambia las propiedades enzimáticas de la asparaginasa, pero prolonga su vida media y reduce su inmunogenicidad.

Indicado como componente de una terapia combinada anti-neoplásica para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes adultos y pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años.

El ensayo (Children's Oncology Group Study) representa un pilar para el apoyo a esta indicación (estudiándose su eficacia, seguridad y tolerabilidad). Se trata de un estudio aleatorizado, multicéntrico abierto, en el que se incluyeron 118 niños (con edades comprendidas entre 1-9 años) sin tratamiento previo. El tratamiento consistió en una fase de cuatro semanas de inducción y dos fases de intensificación demorada de ocho semanas. Todos los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico múltiple, consistente en arabinósido de citosina intratecal y terapia sistémica con vincristina, prednisona y metotrexato, además de tratamiento con asparaginasa de *E. coli* nativa o pegaspargasa durante la fase de inducción. Durante la fase de intensificación demorada recibieron tratamiento con metotrexato intratecal y la terapia sistémica con mercaptopurina y, o bien la asparaginasa de *E. coli* nativa o pegaspargasa. Pegaspargasa se administró por vía im (2.500 UI/m²), al tercer día de iniciar tratamiento en la

fase de inducción de cuatro semanas, y al tercer día de ambas fases de intensificación demorada en cada una de las 2 fases. *E. coli* L-asparaginasa nativa también se administró por vía im (6000 UI/m²), recibiendo nueve dosis durante la inducción y seis dosis durante cada fase de intensificación demorada. La variable principal fue la supervivencia libre de eventos y se evaluó en todos los pacientes. Con una mediana de seguimiento de 3,2 años, las tasas de supervivencia sin complicaciones fueron de aproximadamente 80 por ciento en ambos brazos.

Por lo que la administración de pegaspargasa en combinación con quimioterapia ha mostrado que incrementa el porcentaje de pacientes que alcanzan remisión completa al final del tratamiento. Ha mostrado ser eficaz tanto cuando se administra a pacientes sin hipersensibilidad previa a las formas nativas de asparaginasa como en los que han sido previamente tratados y han presentado reacciones de hipersensibilidad a las mismas.

Durante el desarrollo clínico, se observaron acontecimientos adversos múltiples, apareciendo con más frecuencia reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica, neutropenia febril, anemia, hiperglucemia, descenso del recuento de plaquetas, descenso del recuento de neutrófilos y aumento de bilirrubina sanguínea.

17. PITOLISANT (*Wakix*[®])^{9,57-61}

Pitolisant es un antagonista / agonista inverso del receptor de histamina H₃ que actúa aumentando las transmisiones histamérgicas en el cerebro.

Se ha recomendado la concesión de una autorización de comercialización del medicamento Wakix[®], el 19 de noviembre de 2015, por parte del CHMP quien ha adoptado una opinión positiva para la indicación de tratamiento en adultos para el tratamiento de narcolepsia con o sin cataplejía. La narcolepsia es un tipo de hipersomnia, dentro de las mismas, el caso más grave. Es un trastorno del sueño que causa somnolencia excesiva y ataques de sueño incontrolables y frecuentes durante el día. La narcolepsia se origina por concentraciones bajas de mensajeros químicos en el cerebro (dopamina y noradrenalina), y por factores genéticos. Algunos expertos creen que también está relacionado con el descenso de una proteína llamada hipocretina, la cual se produce en el cerebro. No está clara la etiopatogenia, aunque parece que hay un componente genético y un desencadenante que hace que el sistema inmunológico actúe en la destrucción de la hipocretina.

Se ha estudiado su efectividad, seguridad y tolerabilidad en varios ensayos clínicos, de ellos destaca un estudio de grupos paralelos, aleatorizado, controlado y doble ciego. Se reclutó pacientes con narcolepsia en cinco países europeos, en 32 centros de trastorno del sueño. Se reclutaron 110 pacientes de los que se incluyeron 95.

Se realizó una asignación al azar, resultando (1: 1: 1) para recibir pitolisant, modafinilo, o placebo. El tratamiento duró 8 semanas: 3 semanas de dosificación flexible de acuerdo con el juicio del investigador (10 mg, 20 mg, o 40 mg al día de pitolisant; 100 mg, 200 mg o 400 mg al día de modafinilo) seguido de 5 semanas de dosificación estable. El análisis primario se realizó

por intención de tratar, se evaluó la superioridad de pitolisant *vs* placebo y la no inferioridad de pitolisant *vs* modafinilo.

En los resultados se obtuvo que pitolisant resultó superior al placebo ($p = 0,024$), pero no inferior a modafinil ($p = 0,250$).

Se registraron 22 eventos adversos con pitolisant, 26 con modafinilo y diez con placebo. Seis eventos adversos graves fueron relacionados con el tratamiento: una con pitolisant (molestias abdominales) y cinco con modafinilo (dolor abdominal, comportamiento anormal, síntomas de abstinencia similares a las anfetaminas, linfadenopatía, y trastornos del oído interno).

Pitolisant ha mostrado que disminuye la somnolencia diurna y la tasa de cataplejía. Wakix® fue designado como medicamento huérfano el 10 de julio de 2007.

18. SACUBITRIL/VALSARTAN (*Entresto*®)^{1,62-64}

Entresto® es una combinación de sacubitril y valsartan. Valsartan actúa bloqueando el receptor tipo 1 de la angiotensina II y por tanto suprimiendo los efectos de la angiotensina II sobre el sistema cardiovascular y sacubitril inhibe la neprilisina, enzima responsable de la degradación del péptido natriurético cerebral y atrial, por lo que potencia los sistemas protectores neurohormonales del corazón.

La indicación aprobada es el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida.

En los ensayos clínicos, en comparación con enalapril, ha mostrado reducir el riesgo de muerte cardiovascular o las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección reducida.

El ensayo clínico PARADIGM-HF incluyó a 8.442 pacientes, distribuidos aleatoriamente en dos grupos, tratados con Entresto® (200 mg dos veces al día) o enalapril (10 mg dos veces al día). Los dos grupos de tratamiento continuaron tomando el resto de la medicación que se les había prescrito antes de su inclusión en el ensayo. Transcurridos 27 meses (tiempo inferior al previsto inicialmente, 21,8% de los pacientes habían fallecido o precisado ingreso hospitalario debido a empeoramiento de su fallo cardíaco en el grupo experimental *vs* el 26,5% de los pacientes en el grupo control.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. De manera poco frecuente se dieron casos de angioedema.

19. TALIMOGENE LAHERPAREPVEC (*Imlygic*®)^{65,66}

El principio activo es talimogene laherparepvec (T-VEC), un virus oncolítico derivado del virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1). El virus ha sido modificado para replicarse dentro de los tumores y producir la proteína estimuladora inmune humana “factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos” (GM-CSF), la cual promueve una respuesta inmune sistémica antitumoral y una respuesta efectora de las células T.

La indicación aprobada es el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable y metástasis regionales o a distancia (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) sin enfermedad en hueso, cerebro, pulmón u otras vísceras. No debe ser utilizado en pacientes que estén gravemente inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes con deficiencia inmune grave congénita o adquirida celular y/o humoral).

En un ensayo clínico, abierto, se comparó T-VEC con GM-CSF en pacientes con melanoma no resecable en estadio IIIB-IV, se aleatorizó 2:1 (T-VEC intralesional:GM-CSF subcutáneo), $n=436$ pacientes. La variable principal del estudio fue “tasa de respuesta durable ≥ 6 meses”, resultando un 16,3% en el grupo comparador (IC 95% 12,1-20,5) *vs* 5,7% en el grupo control (IC 95% 19-9,5).

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: fatiga, escalofríos, fiebre, náuseas, síndrome gripal y dolor en el lugar de la inyección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (EMPS). Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios septiembre 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletin-Mensual/2015/noviembre/boletin-noviembre.htm#opiPos>
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP. Spectrila®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002661/WC500196792.pdf
3. EMA. Committee for orphan medicinal products public summary of positive opinion for orphan designation of L-asparaginase for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006459.pdf
4. Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier-Foster JM et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol *Escherichia coli* L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group Study AALL07P4. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1; 32(34):3874-82. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/32/34/3874.long>
5. Topp M, Kufer P, Gökbüget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2493-8.
6. Topp MS, Gökbüget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klinger M, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012; 120: 5185-7.
7. Topp MS, Gökbüget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 4134-40.
8. Topp MS, Gökbüget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 57-66.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios noviembre 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/noviembre/boletin-noviembre.htm#nuevosMed>
10. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 57-66.
11. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 47-56.

12. Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 2014; 55: 38-46.
13. European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002715/WC500194146.pdf
14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A et al. Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma. Datos disponibles en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01080391>
15. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):142-52. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411321>
16. Larkin J, Ascierto PA, Drèno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867-76.
17. European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf
18. Recht M, Nemes L, Matysial M, Manco-Johson M, Lusher J, Smith M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2009; 15: 869-80.
19. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015; 385: 2606-15.
20. European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004007/smps/Positive/human_smpop_000900.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
21. European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003938/WC500196751.pdf
22. EMA. Product information: Ravicti®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003822/WC500199157.pdf
23. Clinical trial U.S. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glycerol Tri-(4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults With Urea Cycle Disorders (Help UCD). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00992459>
24. Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA, McCandless SE, Rhead W, Smith W et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. *Mol Genet Metab.* 2014 May;112(1):17-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630270>
25. Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U, Berry SA, Harding CO, McCandless SE et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *J Pediatr.* 2013 Jun;162(6):1228-34. Disponible en: [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(12\)01418-7/abstract](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(12)01418-7/abstract)
26. EMA. CHMP. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003822/WC500194161.pdf
27. European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002715/WC500194146.pdf
28. European Medicines Agency. Human Medicines. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002715/human_med_001931.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
29. "The Safety and Efficacy of Electro-transport (E-TRANS®) Fentanyl for the Treatment of Postoperative Pain: A Double-blind, Single-center, Placebo controlled Trial". Resumen disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002715/WC500197383.pdf
30. "The Safety and Efficacy of Electro-transport (E-TRANS~ fentanyl for the Treatment of Postoperative Pain: A Double-Blind, Multi-center, Placebo-Controlled Trial". Resumen disponible en : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002715/WC500197383.pdf
31. "The Safety and Efficacy of Electro-transport E-TRANS (fentanyl HCl) 40 µg for the Treatment of Post-Operative Pain: A Double-Blind, Multicentre, Placebo Controlled Trial Incorporating JCAHO Pain Management Standards". Resumen disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002715/WC500197383.pdf
32. The Safety and Efficacy of Electrotransport (E-TRANS®) Fentanyl Compared to IV PCA Morphine for the Treatment of Postoperative Pain. Resumen disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002715/WC500197383.pdf
33. "Comparison of the Safety and Efficacy of Patient Controlled Analgesia Delivered by Fentanyl HCl Transdermal System Versus Morphine IV Pump for Pain Management after Primary Unilateral Total Hip Replacement". Resumen disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002715/WC500197383.pdf
34. "Comparison of the Safety and Efficacy of Patient Controlled Analgesia Delivered by Fentanyl HCl Transdermal System Versus Morphine IV Pump for Pain Management after Non-emergent Abdominal or Pelvic Surgery". Resumen disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002715/WC500197383.pdf
35. European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003986/WC500194147.pdf
36. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *Lancet.* 2015 Aug 15;386(9994):680-90. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1502000>
37. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015 Aug 15;386(9994):680-90. Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)60732-2.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)60732-2.pdf)
38. Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015 Jul;114(1):198-205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26020620?dopt=Abstract>
39. European Medicines Agency. Assessment report: Praxbind. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf
40. European Medicines Agency. Product information. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
41. European Medicines Agency. Assessment report: Numient. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002611/WC500197005.pdf
42. Pahwa R, Lyons KE, Hauser RA, Fahn S, Jankovic J, Pourcher E et al. Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Feb;20(2):142-8. Disponible en: [http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(13\)00311-8/pdf](http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(13)00311-8/pdf)
43. Hauser RA, Hsu A, Kell S, Espay AJ, Sethi K, Stacy M et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013 Apr; 12(4):346-56. Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474-4422\(13\)70025-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474-4422(13)70025-5.pdf)
44. European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/docu

- ment_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002611/WC500194119.pdf
45. European Medicines Agency Assessment report: Okrambi. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf
 46. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M et al. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):220-31. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409547>
 47. European Medicines Agency. Committe for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003954/WC500194120.pdf
 48. European Medicines Agency. Committe for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003860/WC500194118.pdf
 49. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012 Aug 18; 380:651-9. Disponible en : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60988-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60988-X/abstract)
 50. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25; 371(13):1198-207. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403290>
 51. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403291>
 52. European Medicines Agency Assessment report: Nucala. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf
 53. EMA. CHMP. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003789/smops/Positive/human_smpo_000910.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
 54. FDA. Approval for pegaspargase. Disponible en: <http://www.fda.gov/about-fda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm095609.htm>
 55. Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, Keegan P and Pazdur R. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Oncologist. 2007 Aug;12(8):991-8. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/8/991.long>
 56. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group study. Blood 2002;99:1986-1994. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/99/6/1986.full>
 57. EMA. CHMP. Wakix®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002616/WC500196742.pdf
 58. Van der Heide A, van Schie MK, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Arnulf I, Mayer G et al. Comparing Treatment Effect Measurements in Narcolepsy: The Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test. Sleep. 2015 Jul 1;38(7):1051-8. Disponible en: <http://www.journalsleep.org/ViewAbstract.aspx?pid=30072>
 59. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A et al.(HARMONY I study group). Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol. 2013 Nov;12(11):1068-75. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(13\)70225-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(13)70225-4/abstract)
 60. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Parain D, Genton P, Masnou P, Schwartz JC, Hirsch E et al. Efficacy of the histamine 3 receptor (H3R) antagonist pitolisant (formerly known as tiprolisant; BF2.649) in epilepsy: dose-dependent effects in the human photosensitivity model. Epilepsy Behav. 2013 Jul;28(1):66-70. Disponible en: [http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(13\)00157-1/abstract](http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(13)00157-1/abstract)
 61. Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anaclot C, Parmentier R et al. An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/- mice and patients. Neurobiol Dis. 2008 Apr;30(1):74-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295497>
 62. EMA. Committe for Medical Products for Humans (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf
 63. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004.
 64. Packer M, McMurray J, Akshay S, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation 2015; 131: 54-61.
 65. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios octubre 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/octubre/boletin-octubre.htm#nuevosMed>
 66. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol. 2015; 33: 2780-8.