

Evaluación positiva de medicamentos: enero, febrero y marzo de 2022

García-Luque A.¹, Silva-Cuevas M. A.², Gonzalo-Salado M. H.³, García-Sánchez S.⁴

Sanid. mil. 2022; 78 (2): 101-105, 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 de enero a marzo de 2022, y considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Antígeno superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg), Pre-S1 Y Pre S2 (*Prehevbri*®); Ciltacabtagene Autoleucel (*Carvykti*®); Daridorexant (*Quviviq*®); Difelikefalin Acetato (*Kapruvia*®); Insulina Aspart (*Truvelog Mix 30*®); Insulina Humana ADNr (*Inpremia*®); Lisocabtagene Maraleucel (*Breyanci*®); Pegfilgrastim (*Stimufend*®); PF-07321332 / Ritonavir (*Paxlovid*®); Relugolix (*Orgovyx*®); Rimegepant (*Vydura*®); Tebentafusp (*Kimmtrak*®); Teriparatida (*Sondelbay*®); Tixagevimab / Cilgavimab (*Evusheld*®)

Positive assessment of drugs: January, February and March of 2022

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public from January to March of 2022, 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.

KEYWORDS: Antígeno superficie del virus de la Hepatitis B (HbsAg), Pre-S1 Y Pre S2 (*Prehevbri*®); Ciltacabtagene Autoleucel (*Carvykti*®); Daridorexant (*Quviviq*®); Difelikefalin Acetato (*Kapruvia*®); Insulina Aspartat (*Truvelog Mix 30*®); Insulina Humana ADNr (*Inpremia*®); Lisocabtagene Maraleucel (*Breyanci*®); Pegfilgrastim (*Stimufend*®); PF-07321332 / Ritonavir (*Paxlovid*®); Relugolix (*Orgovyx*®); Rimegepant (*Vydura*®); Tebentafusp (*Kimmtrak*®); Teriparatida (*Sondelbay*®); Tixagevimab / Cilgavimab (*Evusheld*®)

1. ANTÍGENO SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBSAG), PRE-S1 Y PRE S2 (*PREHEVBRI*®)^{1,2}

PreHevbri® está indicado en adultos para la inmunización activa frente a la infección causada por todos los subtipos conocidos del virus de la hepatitis B, induciendo la producción de anticuerpos humorales específicos frente al HBsAg.

Se puede esperar que también se prevenga la hepatitis D mediante la inmunización con PreHevbri®, dado que la hepatitis D no se desarrolla en ausencia de infección por virus de la hepatitis B.

Los efectos adversos más comunes durante el desarrollo clínico fueron cansancio, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, dolor muscular y dolor de cabeza.

El uso de PreHevbri® debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales, y estará disponible como suspensión (10 µg) para inyección.

2. CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL (*CARVYKTI*®)³⁻⁵

Ciltacabtagene autoleucel es una inmunoterapia de células T autóloga con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) dirigido contra el antígeno de maduración de células B (BCMA). El BCMA se expresa principalmente en la superficie de las células de linaje B del mieloma múltiple, así como en las células B y plasmáticas en fase avanzada. Al unirse a las células que expresan BCMA, el CAR promueve la activación de las células T, la expansión y la eliminación de las células objetivo.

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor de proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Se han utilizado los datos del estudio CARTITUDE-1 para la solicitud de autorización. Se trata de un ensayo fase 1b/2, abierto y de un solo brazo, realizado en 16 centros de EE. UU con 126 participantes mayores de 18 años. En este ensayo, se

1. Teniente coronel médico. Jefe Servicio de Farmacología Clínica.
2. Médico residente. Servicio Farmacología Clínica.
3. Teniente coronel farmacéutico. Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria.
4. Farmacéutico adjunto. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla». 28047 Madrid. España.
Correo electrónico: farmacologiaclinica-hcd@mde.es

Recibido: 25 de mayo de 2022
Aceptado: 26 de mayo de 2022

doi: 0.4321/S1887-85712022000200009

administró una única infusión del fármaco (dosis objetivo de $0,75 \times 10^6$ células T viables CAR por kg) entre los días 5 y 7 después de la linfodepleción. Los *endpoints* primarios fueron la seguridad, la confirmación de la dosis recomendada en fase 1b y la tasa de respuesta global en fase 2 en todos los pacientes que recibieron el tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 12,4 meses. La tasa de respuesta global fue del 97% (IC del 95%: 91%-99%; 94 de 97 pacientes); 65 pacientes (67%) lograron una respuesta completa estricta; el tiempo hasta la primera respuesta fue de 1 mes. La tasa libre de progresión a los 12 meses fue del 77% (IC del 95%: 66%-84%) y la tasa de supervivencia global fue del 89% (80%-93%). Se produjeron 14 muertes en el estudio, seis debido a acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, cinco debido a la enfermedad progresiva y tres debido a acontecimientos adversos no relacionados con el tratamiento.

Estará disponible en forma de dispersión para perfusión.

3. DARIDOREXANT (*QUVIVIQ*)^{1,6-8}

El daridorexant, es un antagonista dual del receptor de la orexina (DORA), actúa bloqueando la acción de la orexina, una sustancia producida por el cerebro que promueve el estado de vigilia.

En el desarrollo clínico Quviviq® ha mostrado mejorar la conciliación del sueño, aumentar el tiempo de sueño y mejorar la actividad durante el día. Quviviq® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con insomnio caracterizado por síntomas presentes durante al menos 3 meses, y un impacto considerable en el funcionamiento diurno.

En el plan de gestión de riesgo se ha identificado como un riesgo importante potencial el abuso a este medicamento y el comportamiento suicida en pacientes de alto riesgo (historia médica de depresión u otros trastornos psiquiátricos).

La presentación disponible será en comprimidos recubiertos con película (25 mg y 50 mg).

4. DIFELIKEFALIN ACETATO (*KAPRUVIA*)^{1,9 y 10}

Difelikefalin es un agonista opioide periférico selectivo de los receptores kappa en nervios y células inmunes que están involucradas en el control del prurito, reduce la inflamación y las señales que conducen a la sensación de picazón.

Está indicado para el tratamiento del prurito moderado a grave asociado a la enfermedad renal crónica en pacientes adultos sometidos a hemodiálisis.

En el ensayo clínico pivotal (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo) se mostró que reducía la intensidad del prurito y mejoraba la calidad de vida de estos pacientes. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo experimental que en el grupo placebo fueron diarrea, mareo y vómitos.

El tratamiento con difelikefalin acetato estará disponible en forma de solución para inyección y debe utilizarse únicamente en unidades de hemodiálisis y por profesionales sanitarios con experiencia en la patología en la que está indicada.

5. INSULINA ASPART (*TRUVELOG MIX 30*)^{1,11}

Truvelog Mix 30® es un medicamento biosimilar. Es muy similar al producto de referencia NovoMix (insulina aspart), autorizado en la Unión Europea el 1 de agosto de 2000. Los datos muestran que Truvelog Mix 30® tiene una calidad, seguridad y eficacia comparables a NovoMix (insulina aspart).

La indicación aprobada es el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños mayores de 10 años.

La presentación será en suspensión para inyección 100 U/ml.

6. INSULINA HUMANA ADNR (*INPREMZIA*)^{1,12}

Inprezia® es un medicamento biosimilar. Es muy similar al producto de referencia Actrapid® (insulina humana), autorizado en la Unión Europea el 7 de octubre de 2002. Los datos muestran que Inprezia® tiene calidad, seguridad y eficacia comparables a Actrapid (insulina humana).

La indicación aprobada es el tratamiento de la diabetes mellitus.

La presentación disponible será en solución para perfusión (1 UI/ml).

7. LISOCABTAGENE MARALEUCEL (*BREYANCI*)¹³⁻¹⁶

Es una terapia de células T autóloga con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) de segunda generación dirigidos contra CD19 y, además, codifica un receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado no funcional (EGFRt), el cual se co-expresa en la superficie celular con el CAR anti-CD19 y puede servir para un potencial sistema de ablación de células.

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LDCB) en recaída o refractario, linfoma B primario mediastínico de células grandes (LMPB) y linfoma folicular de grado 3B (FL3B), tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Los datos clínicos pivotaes para apoyar la autorización del medicamento en la indicación previa provienen principalmente de dos estudios exploratorios de un solo brazo y de diseño abierto: estudio 017001 y estudio BCM-001.

El estudio 017001 incluyó a 298 pacientes que fueron tratados con el rango de dosis recomendado, el ratio de respuesta objetivo (ORR) fue del 72,7% (IC del 95%: 66,2%-78,5%) y el ratio de respuesta completa (CRR) fue del 53,2% (IC95%: 46,4%-60,0%) para el conjunto de eficacia. Con una mediana de duración de respuesta de 20,2 meses.

En el estudio BCM-001, los resultados del análisis primario de la cohorte 1 (n=36) mostraron una ORR del 61,1% (IC del 95%: 43,5%-76,9%) y una CRR del 33,3% (IC del 95%: 18,6%-51,0%). Con una mediana de duración de respuesta más corta en comparación con el estudio 017001, de 3,5 meses.

Se observó una diferencia clínicamente relevante en la duración de la respuesta en los estudios. Las razones de la menor tasa de respuesta y la menor duración de la respuesta observada en el estudio BCM-001 no se entienden completamente, aunque el tamaño muestral limitado no excluye la posibilidad de hallazgos aleatorios.

La indicación incluye el LMPB, pero sólo 15 pacientes con este tipo de linfoma recibieron el tratamiento en el estudio 017001 y no se incluyó a ninguno en el estudio BCM-001. Se dispone de datos limitados en pacientes con FL3B: sólo 8 pacientes con FL3B recibieron lisocabtagene maraleucel previo a su autorización.

Estará disponible en forma de dispersión para perfusión.

8. PEGFILGRASTIM (*STIMUFEND*®)^{13,17}

Pegfilgrastim está aprobado desde el 22 de agosto del 2002 con el nombre de *Neulasta*®.

Se trata de un factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano pegilado (G-CSF), que es una glicoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos de la médula ósea. Ejerce sus efectos uniéndose a receptores específicos de la superficie celular de las células hematopoyéticas, lo que conduce a un aumento dosis-dependiente de los neutrófilos a través de: a) el aumento de la proliferación y diferenciación de los neutrófilos de las células progenitoras comprometidas, b) la inducción de la maduración de los neutrófilos y c) la mejora de la supervivencia y de la función de los neutrófilos maduros.

Está indicado para la reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

La dosis recomendada y la vía de administración son las mismas que para *Neulasta*®: Se recomienda una dosis de 6 mg (una jeringa precargada única) administrada por inyección subcutánea para cada ciclo de quimioterapia citotóxica.

9. PF-07321332 / RITONAVIR (*PAXLOVID*®)^{13,18,19}

Es un medicamento que contiene dos principios activos en formas farmacéuticas separadas: PF-07321332 y ritonavir. PF-07321332 es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2. La inhibición de SARS-CoV-2 Mpro hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores de poliproteínas, lo que conduce a la prevención de la replicación viral. Ritonavir inhibe el metabolismo de PF-07321332 mediado por el citocromo CYP3A, que aumenta las concentraciones plasmáticas de PF-07321332, lo que le permite permanecer más tiempo en el organismo a niveles terapéuticos.

El estudio principal (EPIC-HR) fue un ensayo clínico fase 2/3, doble ciego, controlado con placebo. En el que participaron 2246 pacientes adultos sintomáticos no hospitalizados con COVID-19 y al menos una comorbilidad que suponía un riesgo de padecer COVID-19 grave (diabetes, IMC > 25, EPOC, enfermedad renal crónica, fumador activo, enfermedad inmunopresora, enfermedad cardiovascular, hipertensión, trastornos del neurodesarrollo, cáncer activo, dependencia tecnológica relacionada con la medicina o >60 años). En el estudio se incluyeron pacientes que recibieron Paxlovid® o placebo en los 5 días siguientes al inicio de los síntomas de COVID-19. Los resultados mostraron que durante los 28 días posteriores al tratamiento, la

tasa de hospitalización o muerte fue del 0,8 % (8 de 1039) para los pacientes que recibieron Paxlovid®, en comparación con el 6,3 % (66 de 1046) para los que recibieron placebo. No hubo muertes en el grupo que recibió el medicamento versus 12 muertes en el grupo placebo. La mayoría de los pacientes del estudio estaban infectados con la variante delta del SARS-CoV-2, aunque según estudios de laboratorio, también se espera que Paxlovid® sea activo frente a la variante omicron y otras.

Los efectos adversos más frecuentes fueron la disgeusia, diarrea, dolor de cabeza y vómitos. Además, debe tenerse en cuenta las posibles interacciones farmacológicas.

Está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresión a enfermedad grave.

La dosis recomendada es de 300 mg de PF-07321332 (dos tabletas de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (una tableta de 100 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días.

10. RELUGOLIX (*ORGOVYX*®)^{1,20,21}

Relugolix actúa bloqueando un paso en el proceso que indica a los testículos que produzcan testosterona, la liberación de gonadotropina (GnRH del cerebro), al bloquear los efectos de la GnRH reduce la cantidad de testosterona en el organismo y ralentiza el crecimiento de las células del cáncer de próstata.

Orgovyx® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible avanzado.

En el ensayo clínico pivotal (aleatorizado, doble ciego, controlado) se ha observado que la tasa de castración médica con Orgovyx® es del 96,7% en comparación con un 88,8% en el grupo control.

Los efectos adversos más frecuentes fueron sofocos, dolor muscular-articular y cansancio.

La presentación disponible será en comprimidos de 120 mg.

11. RIMEGEPANT (*VYDURA*®)^{1,22-24}

Rimegepant es un antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, implicado en la migraña.

Las indicaciones aprobadas son: a) el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos; b) el tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen al menos 4 ataques de migraña al mes.

En el ensayo clínico pivotal (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo) se ha observado que Vydura® alivia el dolor en la migraña aguda y reduce los días de migraña mensuales.

La presentación disponible será vía oral, como liofilizado, 75 mg.

12. TEBENTAFUSP (*KIMMTRAK*®)^{1,25-27}

El principio activo es una proteína que reconoce y se une a dos dianas simultáneamente: las proteínas gp100 en la superficie de las células cancerosas del melanoma uveal y CD3 en la superficie de las células T. Al unirse a estas proteínas, el tebentafusp

pone en contacto las células tumorales y las células T, lo que desencadena la destrucción de las células del melanoma por las células T.

Tebentafusp está indicado en monoterapia para el tratamiento del melanoma uveal irreseccable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA A*02:01) positivo.

En el ensayo clínico pivotal (aleatorizado, abierto, controlado) Kimmtrak prolongó la supervivencia global (SG) de los pacientes en comparación con el tratamiento de elección del investigador (aumento observado en la mediana de SG de 5,7 meses).

El melanoma uveal es una enfermedad rara y este medicamento fue designado como “medicamento huérfano” el 19 de febrero del 2021.

El medicamento sólo se podrá dispensar con receta médica y deberá administrarse bajo supervisión médica en un entorno donde pueda tratarse un posible síndrome de liberación de citocinas.

El tratamiento estará disponible como 100 microgramos/0,5 ml concentrado para solución para perfusión.

13. TERIPARATIDA (SONDELWAY®)^{13, 28, 29}

La hormona paratiroidea endógena de 84 aminoácidos (PTH) es la reguladora principal del metabolismo del calcio y del fósforo en el hueso y el riñón. La teriparatida (rhPTH (1-34)) es el fragmento activo de la hormona paratiroidea humana endógena. Las acciones fisiológicas de la PTH incluyen la estimulación de la formación de hueso por efecto directo sobre las células formadoras de hueso (osteoblastos) aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio y aumentando en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfato.

La teriparatida está aprobada desde el 10 de junio del 2003 con el nombre de *Forsteo*®. Al ser un medicamento biosimilar ha demostrado una calidad, seguridad y eficacia comparable al medicamento de referencia.

Está indicado en adultos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con aumento del riesgo de fracturas. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no de fracturas de cadera. También tiene indicación en el tratamiento de la osteoporosis asociada a tratamiento sistémico mantenido con glucocorticoides en mujeres y hombres con riesgo de fractura aumentado.

Estará disponible en forma de solución inyectable 20 µg/80 µl.

14. TIXAGEVIMAB / CILGAVIMAB (EVUSHELD®)^{3, 30}

Evusheld® es un medicamento que consta de dos fármacos: tixagevimab y cilgavimab, dos anticuerpos monoclonales específicos del SARS-CoV-2 que se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor de la proteína S y bloquean su interacción con el receptor celular del huésped humano (hACE2), bloqueando así la entrada del virus.

Está indicado para la profilaxis pre-exposición de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que pesan al menos 40 kg.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de *Evusheld*® fue evaluada en dos ensayos de profilaxis (fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo): PROVENT y STORM CHASER.

PROVENT, se trata de un estudio enmarcado en un escenario de pre-exposición. Los participantes fueron elegidos para representar a una población con mayor riesgo de respuesta inadecuada a inmunización activa, además debían ser seronegativos para SARS-CoV2, adultos y no embarazadas o en lactancia. Participaron 5150 personas y se realizó una aleatorización 2:1. En el análisis primario, hubo una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de enfermedad sintomática con PCR del SARS-CoV-2 positiva para los participantes que habían recibido AZD7442 en comparación con el placebo, RRR 76,73 (IC del 95%: 46,05-89,96). La mediana de la duración desde la dosis hasta el análisis primario fue de 83,0 días.

STORM CHASE, es un estudio de post-exposición. Los participantes habían estado en contacto con un sujeto con infección confirmada por SARS-CoV-2 en los 8 días previos, no hubo ningún criterio para excluir a los sujetos con una prueba PCR del SARS-CoV-2 positiva en el momento del cribado. Por lo tanto, se permitió que la población elegida incluyera a sujetos ya infectados, pero asintomáticos. Por lo demás, los criterios de elegibilidad fueron similares a los del estudio PROVENT. El endpoint primario no se alcanzó. En el análisis primario, la RRR en la incidencia de enfermedad sintomática positiva a la PCR del SARS-CoV-2 fue de 33,31 (IC del 95%: -25,92 a 64,68). Hubo 23/79 (3,1%) participantes con enfermedad sintomática y PCR para el SARS-CoV-2 positiva en el brazo de *Evusheld*® en comparación con 17/372 (4,6%) participantes en el brazo de placebo. La mediana de la duración desde la dosis hasta el análisis primario fue de 49,0 días para el grupo experimental y 48,0 días para el grupo placebo.

Dado que se carece de datos de ensayos clínicos para personas previamente vacunadas contra el SARS-CoV-2 y/o seropositivas, las decisiones sobre la prescripción de este tratamiento se basará en las directrices locales/nacionales.

La posología recomendada es de 300 mg de *Evusheld*, como 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab administrados en inyecciones intramusculares secuenciales separadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de febrero 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2022-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-febrero-2022/>
2. European Medicines Agency. Opinión positiva autorización de PreHevri®. Consultado 16/05/2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/prehevri>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de marzo 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2022-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-marzo-2022/>

4. European Medicines Agency. Summary of opinion: Carvykti. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/carvykti>
5. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, *et al.* Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398(10297):314–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
6. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Quiviviq®. Consultado 16/05/2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quiviviq#:~:text=Quiviviq%20is%20a%20medicine%20for%20treating%20adults%20with,the%20day.%20Quiviviq%20contains%20the%20active%20substance%20daridorexant.>
7. Markham A. Daridorexant: First Approval. *Drugs*. 2022 Apr;82(5):601-607. doi: 10.1007/s40265-022-01699-y. Erratum in: *Drugs*. 2022 Apr 27; PMID: 35298826; PMCID: PMC9042981.
8. European Medicines Agency. Plan gestión de riesgo Quiviviq®. Consultado 16/05/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/quiviviq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
9. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Kapruvia®. Consultado 16/05/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kapruvia-epar-medicine-overview_en.pdf
10. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F; KALM-1 Trial Investigators. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):222-232. doi: 10.1056/NEJMoa1912770. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31702883.
11. European Medicines Agency. Opinión positiva de autorización de Truvelog Mix®. Consultado 16/05/2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/truvelog-mix-30>
12. European Medicines Agency. Opinión positiva de autorización de Inprezmia®. Consultado 16/05/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-inprezmia_en.pdf
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de enero 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-enero-2022/>
14. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Breyanzi®. Consultado 09/05/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf
15. Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001). *Clinicaltrials.gov*. Consultado el 09/05/2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631044?term=017001&draw=2&rank=1>
16. I Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Participants With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCENDWORLD). *Clinicaltrials.gov*. Consultado el 09/05/2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03484702?term=BCM-001&draw=2&rank=1>
17. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Stimufend®. Consultado 15/05/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/stimufend-epar-public-assessment-report_en.pdf
18. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Paxlovid®. Consultado 17/05/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf
19. EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19. *Clinicaltrials.gov*. [citado el 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202?term=EPIC-HR&draw=2&rank=1>
20. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Orgovyx®. Consultado 16/05/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orgovyx-epar-medicine-overview_es.pdf
21. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, Akaza H, Bossi A, van Veenhuizen DF, Selby B, Fan X, Kang V, Walling J, Tombal B; HERO Study Investigators. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2187-2196. doi: 10.1056/NEJMoa2004325. Epub 2020 May 29. PMID: 32469183.
22. European Medicines Agency. Opinión positiva de autorización de Quiviviq®. Consultado 16/05/2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vydura>
23. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):737-745. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31311674.
24. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 2;397(10268):51-60. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32544-7. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33338437.
25. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Kimmtrak®. Consultado 16/05/2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kimmtrak#:~:text=Kimmtrak%20is%20a%20medicine%20used%20to%20treat%20adults,used%20in%20rare%20diseases%29%20on%2019%20February%202021.>
26. European Medicines Agency. Resumen del plan de gestión de riesgo. Consultado 16/05/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kimmtrak-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
27. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, Sullivan RJ, Ochsenreither S, Dummer R, Kirkwood JM, Joshua AM, Sacco JJ, Shoushtari AN, Orloff M, Piulats JM, Milhem M, Salama AKS, Curti B, Demidov L, Gastaud L, Mauch C, Yushak M, Carvajal RD, Hamid O, Abdullah SE, Holland C, Goodall H, Piperno-Neumann S; IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485. PMID: 34551229.
28. European Medicines Agency. Summary of opinion: Sondelbay®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/sondelbay>
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Forsteo. Consultado 20/05/2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/03247001/FT_03247001.pdf
30. European Medicines Agency. EPAR-Product Information of Evusheld®. Consultado 20/05/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf