



# GENESIS AL DÍA

Volumen 4, nº 2

JUNIO 2018

### Contenido:

Noticias: MADRENUT Informes en la web	1
Proyectos del grupo	1
Informes compartidos en elaboración	2
Informes compartidos y de hospitales nuevos en la web	2
Opiniones positivas EMA mayo-junio 2018	3
El ratón en la biblioteca	3
Ir de pesca "therapeutic fishing"	4
De interés	4

### Grupo Coordinador GENESIS-SEFH:

- ◆ Emilio Alegre del Rey
- ◆ Vicente Arocas Casañ
- ◆ Rocío Asensi Díez
- ◆ Ana Clopés Estela
- ◆ Sandra Flores Moreno
- ◆ M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes (coordinadora)
- ◆ Eduardo López Briz (coordinador adjunto)
- ◆ Ana Lozano Blázquez
- ◆ Iciar Martínez López
- ◆ Noemí Martínez López de Castro
- ◆ Ana Ortega Eslava
- ◆ Francesc Puigventós Latorre
- ◆ Meritxell Salazar Bravo

## Seguimos avanzando: nueva herramienta MADRENUT



Ya está disponible MADRENUT, adaptación del programa MADRE a la evaluación de preparados para nutrición, proyecto conjunto del Grupo GENESIS y del Grupo de Nutrición Clínica. Esperemos que esta nueva herramienta sea de gran utilidad para la evaluación, selección y toma de decisiones en el campo de la nutrición clínica. La tenéis disponible tanto en la web de GENESIS como en la del grupo de Nutrición Clínica. <https://goo.gl/pDdx66>,

Nos localizáis en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Actualmente en la web tenemos publicados **1.406 informes de hospitales** y de **centros autonómicos 1.207**.

Desde abril se han subido 5 informes GENESIS-SEFH compartidos en estado de borrador.

### Proyectos del grupo

Los proyectos de investigación realizados y en marcha los podéis encontrar en:

[Proyecto Grupo GENESIS-SEFH](#)

### Actualmente están en marcha:

- ◆ Lista-guía para comprobar la aplicabilidad en la práctica clínica de un análisis de subgrupos.
- ◆ Adaptación de la nueva Guía de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario en el Programa MADRE.
- ◆ Cuestionario sobre la situación nacional actual de la selección y posicionamiento de los medicamentos y papel de la comisiones de farmacia.
- ◆ Actualización del apartado de conclusiones, posicionamiento y seguimiento en el Programa Madre.



**SEGUIDNOS EN LA CUENTA DE TWITTER @GENESIS\_SEFH**

# GENESIS



## Grupo Genesis de la SEFH

### Informes compartidos en elaboración

INFORMES COMPARTIDOS EN ELABORACIÓN		
Farmaco	Patología	Estado
Empagliflozina/linagliptina	DM2	Elaboración del borrador
Niraparib	C.Ovario	Revisión de alegaciones
Guselkumab	Psoriasis	Elaboración del borrador
Flut/Umic /Vilant	EPOC	Elaboración del borrador
Pembrolizumab/ Atezolizumab	C.Urotelial	Revisión de alegaciones
Midostaurin	LMA	Revisión de alegaciones
Ocrelizumab	EM	Revisión de alegaciones
Reslizumab	Asma eosinofílica	Elaboración del borrador

### Informes publicados desde abril de 2018

Principio Activo	Indicación	Autor	Tipo informe	Fecha Informe	Fecha Publicación
Atezolizumab y pembrolizumab	Carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos tras terapia previa basada en platino o en pacientes no candidatos a tratamiento con cisplatino	GENESIS-SEFH	Borrador público	mar.-18	05/18
Capecitabina-gemcitabina (GEMCAP)	Tto adyuvante en adenocarcinoma de páncreas localizado (FFT)	ICO-ICS	Original	nov.-16	05/18
Ceftarolina	Tto de las infecciones por MRSA	ICS	Original	oct.-17	05/18
Ceftolozano/ tazobactam	Tto de las infecciones graves y complicadas por bacilos Gram- resistentes y sin otras	H.U. de la Vall d'Hebrón-ICS	Original	abr.-16	05/18
Dalbavancina	Tto de las infecciones bacterianas de piel y partes blandas	H.U. de Bellvitge-ICS	Original	oct.-16	05/18
Daratumumab en combinación con lenalidomida+ dexametaxona o bortezomib+ dexametasona	MM en pacientes con al menos un tratamiento previo	GFT de Hospitales de Andalucía	Definitivo	feb.-18	06/18
Dimetil fumarato	Psoriasis en placas moderada a grave	GHEMA	Borrador	may.-18	05/18
Eltrombopag	En aplasia medular grave adquirida y refractaria	ICO-ICS	Original	nov.-16	05/18
Empagliflozina/ Linagliptina	Diabetes mellitus tipo 2	GENESIS-SEFH	Borrador público	mar.-18	04/18
Etanercept biosimilar	Evidencia del biosimilar de etanercept	H.U. de Bellvitge-ICS	Original	dic.-16	05/18
Etelcalcetida	Hiperparatiroidismo secundario en pacientes adultos con IRC sometidos a diálisis	H.U. Virgen de la Arrixaca	Original	may.-18	05/18
Everolimus	Tto de tumores neuroendocrinos de origen pulmonar y gastrointestinal en progresión a una línea de tto	ICO-ICS	Original	oct.-17	05/18
Gemcitabina	Carcinoma de nasofaringe. 1ª línea de enfermedad recurrente y metastásica (FFT)	ICO-ICS	Original	feb.-17	05/18
Ibuprofeno intravenoso	Tratamiento del dolor postoperatorio y de la fiebre	H.U. Dr. Josep Trueta-ICS	Original	abr.-17	05/18
Infliximab biosimilar	Evidencia del biosimilar de infliximab	H.U. de Bellvitge-ICS	Original	dic.-16	05/18
Lu-Dotatate	Tto de tumores endocrinos	ICO-ICS	Original	oct.-17	05/18
Netupitant/palonosetrón	Prevención emesis asociada a QT altamente emetógena	H. Morales Messeguer	Original	sep-17	06/18
Niraparib	En monoterapia de mantenimiento en recaída de cáncer epitelial seroso ovárico de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario, con respuesta parcial o completa a QT con platino	GENESIS-SEFH	Borrador público	mar.-18	04/18
Nivolumab	Ca de cabeza y cuello de células escamosas en enfermedad recurrente y/o metastásica	GFT de Hospitales de Andalucía	Definitivo	feb.-18	06/18
Ocrelizumab	Esclerosis múltiple remitente y esclerosis múltiple progresiva primaria temprana	GENESIS-SEFH	Borrador público	abr.-18	04/18
Palbociclib	Ca de mama metastásico	Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia / HCU Virgen de la Arrixaca	Adaptado	feb-18	06/18
Pembrolizumab y atezolizumab	Carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos tras terapia previa basada en platino o en pacientes no candidatos a tratamiento con cisplatino	GENESIS-SEFH	Borrador público	mar.-18	05/18
Ribociclib	Cáncer de mama metastásico	Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia / HCU Virgen de la Arrixaca	Adaptado	feb-18	06/18
Rituximab biosimilar	Evidencia del biosimilar de rituximab en leucemia linfática crónica y en linfoma no Hodgkin	ICO-ICS	Original	jul.-17	05/18
Rituximab biosimilar	Evidencia del biosimilar de rituximab en artritis reumatoide	ICS	Original	sep.-17	05/18
Tenofovir alafenamida/ emtricitabina	Tto del VIH en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o más de edad y con un peso corporal de 35 kg o más	H.U. Germans Trias i Pujol-ICS	Original	sep.-17	05/18
Tofacitinib	Artritis reumatoide	GHEMA	Borrador	may.-18	06/18
Triamcinolona hexacetónido	Tratamiento sintomático intraarticular de la AD	H.C.U. Virgen de la Arrixaca	Original	abr.-18	04/18
Venetoclax	Leucemia linfocítica crónica	GFT de Hospitales de Andalucía	Definitivo	feb-18	06/18
Vismodegib	En carcinoma basocelular	ICO-ICS	Original	oct.-16	05/18

## Opiniones Positivas de la EMA de Interés (Mayo-junio 2018)

### Opiniones positivas

- **Erenumab**, primera terapia con anticuerpos monoclonales humanos para la prevención de la migraña. Aimovig pertenece a una nueva clase de medicamentos que funcionan bloqueando la actividad del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, una molécula que está involucrada en los ataques de migraña. Se basa en 3 EC vs. Placebo. Aprobado en mayo en la FDA. Administración sc 1 vez mes.
- **Tofacitinb**, nueva indicación, como terapia de inducción y mantenimiento de la colitis ulcerosa, se llevaron a cabo tres estudios de fase III randomizados y doble-ciego, frente a placebo. Estudios OCTAVE 1, 2 y SUSTAIN.
- **Metreleptin**, para el tratamiento de la deficiencia de leptina en pacientes con lipodistrofia congénita o adquirida, fue designado como un medicamento huérfano durante su desarrollo. No aprobado para la leucodistrofia
- **Brexiprazole**, tratamiento de la esquizofrenia presenta datos de cinco ensayos clínicos fase III controlados con placebo en sujetos adultos con esquizofrenia. Aprobado por la FDA en 2015.
- **Inotersen**, terapia antisentido para amiloidosis transtirretina hereditaria que tiene como objetivo afectar el curso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. Aprobación acelerada en la EMA en evaluación por la FDA donde está en competición con patisirán.
- **Tisagenlecleucel, terapia CAR-T**, tratamiento de la leucemia linfocítica aguda de células B aguda en pacientes pediátricos o adultos hasta 25 años, refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída, y en adultos con linfoma difuso de células B grandes refractario o en recaída tras dos líneas o más líneas de terapia sistémica.
- **Axicabtagene ciloleucel, terapia CAR-T**, tratamiento de adultos con linfoma difuso de células B grandes refractario o en recaída y linfoma mediastínico primario de células B grandes, tras dos líneas o más líneas de terapia sistémica.
- **Neratinib**, tratamiento adyuvante del cáncer de mama (opinión positiva tras reevaluación)
- Cuatro medicamentos huérfanos: **Caplacizumab**, (PTT adquirida); **vestronidase alfa** (mucopolisacaridosis tipo VII); **vonicoz alfa** (enfermedad de von Willebrand); **daunorubicina/citarabina** (LMA).
- **Lesinurad/alopurinol**, tratamiento de hiperuricemia en pacientes con gota.

### Nuevos Biosimilares:

**Adalimumab** (Halimatoz®, Hyrimoz®, Hefiya®), **trastuzumab** (Trazimera®).



## El ratón en la biblioteca

- ♦ **The Barrier to Informed Choice in Cancer Screening: Statistical Illiteracy in Physicians and Patients**  
Una gran parte de profesionales y de pacientes interpretan erróneamente los estimadores de riesgo que se proporcionan en la literatura (riesgos relativos, valor predictivo de un positivo en pruebas diagnósticas) o en los medios de difusión. De manera muy clara y con ejemplos, Wegwarth y Gigerenzer nos aclaran estos conceptos.  
Recent Results Cancer Res. 2018;210:207-221. doi: 10.1007/978-3-319-64310-6\_13.
- ♦ **Marcos GRADE de la evidencia a la decisión (EtD): un enfoque sistemático y transparente para tomar decisiones sanitarias bien informadas. 1: Introducción. 2: Guías de práctica clínica:**  
Para que las decisiones se basen en la mejor evidencia disponible, el grupo GRADE ha desarrollado marcos para facilitar el paso de la evidencia a la decisión (EtD). Gac Sanit. 2018;32(2):166.e1-166.e10 y Gac Sanit. 2018;32(2):167.e1-167.e10.
- ♦ **The Proposal to Lower P Value Thresholds to .005**  
Con su provocativo estilo habitual, Ioannidis analiza las ventajas e inconvenientes de rebajar el umbral de significación estadística hasta 0,005. JAMA. 2018 Mar 22. doi: 10.1001/jama.2018.1536. [Epub ahead of print]

## “IR DE PESCA” (THERAPEUTIC FISHING)

por E. Alegre del Rey

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real Cádiz. .Grupo coordinador GENESIS-SEFH.



En el argot de los evaluadores de medicamentos, llamamos “ir de pesca” a una práctica que consiste en rescatar artificiosamente los malos resultados de un fármaco, buscando algún subgrupo en el que el resultado parezca mejor. La metáfora pesquera viene al caso porque, para encontrar algún subgrupo que aparente mayor beneficio, sólo hace falta analizar un número suficiente de ellos. Como la naturaleza es de por sí variable, y además con cada subgrupo analizado se establece una nueva asignación que puede estar descompensada entre las ramas(1), alguno acaba cayendo al cesto. Pero es un artefacto: si se repitiera el estudio, probablemente caería otro subgrupo diferente. Es lo que ocurrió con citicolina en ictus: el resultado negativo pareció positivo en un subgrupo de pacientes más graves (2). Se diseñó entonces un estudio confirmatorio en esos pacientes -algo digno de elogio-, pero resultó negativo(3), y aún se encontró otro subgrupo con beneficio aparente...

El pescador puede ser fácilmente “pescado” evaluando los cuatro criterios fundamentales para valorar la aplicabilidad de un análisis de subgrupos: interacción estadística (esta es imprescindible para continuar), preespecificación, plausibilidad biológica y consistencia(1). La interacción, si no es aportada, puede determinarse con la calculadora de J. Primo(4). Por ejemplo, en el caso reciente de nivolumab más ipilimumab en melanoma, el ensayo clínico falló en el objetivo de mostrar aumento de supervivencia. Sumar un fármaco de elevada toxicidad y coste al tratamiento, queda en evidente desbalance cuando en el plato del beneficio no hay nada. Pero los autores resaltan un resultado positivo en pacientes BRAF+, donde aparentemente hay beneficio(5). Todo parece claro gráficamente, al observar las curvas de supervivencia separadas. Sin embargo, estos análisis de subgrupos ni siquiera cuentan con el elemento más básico: la interacción. Las diferencias que se observan pueden explicarse por azar y el beneficio más fiable para cualquiera de estos subgrupos no es otro que el resultado global del estudio(1). Si hubiera interacción significativa, aún deberíamos valorar la plausibilidad biológica y consistencia con otros estudios, pero no sin ella.

Algunos metodólogos, para evitar el temido “fishing”, recomiendan que sistemáticamente se desechen los resultados de subgrupos cuando el resultado global del estudio es negativo. Sin ser tan categóricos, al menos es preciso revisar lo básico con un criterio estricto(1). En cuanto a resaltar un subgrupo que ni siquiera presenta interacción estadística, parece una práctica que supera las artes de pesca tradicionales... pero sucede.

1. Sun X, et al. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. JAMA. 2014;311(4):405-11.
2. Clark WM et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. Stroke 1999;30:2592-7.
3. Clark WM et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology 2001;57:1595-602.
4. J Primo. Calculadora de interacción para subgrupos. Disponible: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Interaccion\\_2subgrupos\\_Joaquin\\_Primo.xls](https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Interaccion_2subgrupos_Joaquin_Primo.xls) [consultada: 2/7/2018].
5. Wolchok JD, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(14):1345-56.

## De interés...

Taller sobre MADRENUT en el 63 Congreso de la SEFH

Nueva Jornada de Informes Compartidos, enero 2019. Estad atentos!

**Apúntate!!**