

# GENESIS AL DÍA

Volumen 3, nº 4

Diciembre de 2017

## Contenido:

Noticias: Curso GENESIS en congreso de la SEFH	1
Proyectos del grupo	1
Web Informes Compartidos	2
Informes compartidos en elaboración	2
Opiniones Positivas EMA	3
El ratón en la biblioteca	3
Escala de magnitud de beneficio clínico de la ESMO	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
- ◆ Jesús F. Sierra Sánchez

## Feliz Año 2018! !

El grupo coordinador GENESIS os desea un feliz año 2018 lleno de inquietudes y nuevos conocimientos!



## Proyectos del grupo

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

[Proyecto Grupo GENESIS-SEFH](#)

### Recientemente finalizados:

- ◆ Documento de posicionamiento de Biosimilares de la SEFH, elaborado con la colaboración de GENESIS y Grupo de Farmacia Oncológica (GEDEFO), e integrantes del proyecto MAPEX\_SEFH de Pacientes Externos.

Disponible en: [GENESIS/Puntos Clave](#)

### Actualmente están en marcha:

- ◆ Lista-guía para comprobar la aplicabilidad en la práctica clínica de un análisis de subgrupos.
- ◆ Adaptación de MADRE 4.0 a la evaluación de preparados nutricionales, conjuntamente con el grupo de trabajo de Nutrición Clínica de la SEFH: MADRENUT.
- ◆ Adaptación de la nueva Guía de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario en el Programa MADRE con herramientas excel de excepcional apoyo.
- ◆ 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 en el Programa Madre.



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

# GENESIS



## Grupo Genesis de la SEFH

### Web\_ Informes e Informes compartidos en elaboración



### Informes compartidos en elaboración

INFORMES COMPARTIDOS EN ELABORACIÓN		
Farmaco	Patología	Estado
Empagliflozina/linagliptina	DM2	Elaboración del borrador
Alectinib	CPNM ALK(+)	Revisión de posicionamiento
Nivolumab	C.Urotelial	Revisión de posicionamiento
Niraparib	C.Ovario	Elaboración del borrador
Guselkumab	Psoriasis	Elaboración del borrador
Flut/Umic /Vilant	EPOC	Elaboración del borrador
Pembrolizumab/ Atezolizumab	C.Urotelial	Elaboración del borrador
Midostaurin	LMA	Elaboración del borrador
Ocrelizumab	EM	Elaboración del borrador
Benralizumab	Asma eosinofílica	Elaboración del borrador

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

Actualmente en la web tenemos publicados **1.369 informes de hospitales** y de **centros autonómicos 1.191**.

Desde Octubre se han subido 3 informes Génesis compartidos, 2 definitivos y 1 borrador.

### Informes publicados desde octubre de 2017




Principio Activo	Indicación	Autor	Tipo informe	Fecha Informe	Fecha Publicación
<b>Alectinib</b>	CPNM avanzado, ALK+ tras crizotinib	GENESIS-SEFH	Borrador público	sep.-17	10/17
<b>Bezlotoxumab</b>	Prevención de la recurrencia de la infección por Clostridium difficile en adultos con alto riesgo	GENESIS-SEFH	Definitivo	sep.-17	10/17
<b>Carfilzomib</b>	En combinación con dexametasona en 2ª línea en Mieloma Múltiple	GFTHA	Definitivo	nov.-17	11/17
<b>Daratumumab</b>	En combinación con lenalidomida + dexametasona para MM en pacientes con al menos un tto previo	GHEMA	Borrador	nov.-17	11/17
<b>Dexametasona implante intravítreo</b>	Edema macular asociado a oclusión venosa retiniana y uveítis no infecciosa	H.G.U. Gregorio Marañón	Actualizado	ene.-17	11/17
<b>Elotuzumab</b>	Mieloma múltiple previamente tratado	GFTHA	Definitivo	jun.-16	11/17
<b>Ibrutinib</b>	En combinación con bendamustina y rituximab en LLC tras al menos un tto previo	GFTHA	Definitivo	jun.-17	11/17
<b>Ibrutinib</b>	Leucemia linfática crónica (en primera línea pacientes no fit)	GFTHA	Definitivo	jun.-17	11/17
<b>Mercaptamina</b>	En el tratamiento de los cristales corneales de cistina producidos por cistinosis	GENESIS-SEFH	Definitivo	sep.-17	10/17
<b>Necitumumab</b>	1ª línea de tratamiento asociado a cisplatino + gemcitabina en CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico	GFTHA	Definitivo	jun.-17	11/17
<b>Nivolumab</b>	Carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos tras terapia previa basada en platino	GENESIS-SEFH	Borrador público	jun.-17	10/17
<b>Nivolumab/ Ipilimumab</b>	Melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en 1ª línea	GFTHA	Definitivo	jun.-17	11/17
<b>Panobinostat</b>	En MM refractario y/o en recaída	GFTHA	Definitivo	jun.-17	11/17
<b>Pembrolizumab</b>	1ª línea CPNM	GHEMA	Borrador	nov.-17	12/17
	2ª línea CPNM	GFTHA	Definitivo	jun.-17	11/17
<b>Secukinumab</b>	Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante	H.G.U. Gregorio Marañón	Actualizado (APs)/ original(EA)	jun.-17	11/17
<b>Tacrolimus (Liberación retardada)</b>	Profilaxis y tratamiento de rechazo agudo renal o hepático	H.U. Virgen de la Arrixaca	Original	oct-17	11/17
<b>Venetoclax</b>	Leucemia linfocítica crónica	GHEMA	Borrador	nov-17	12/17

## Opiniones Positivas de la EMA de Interés (Diciembre 2017)

### Opiniones positivas

- **Darvadstrocel**, con designación huérfana, es una terapia avanzada consistente en células madre adiposas expandidas para el tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn que presenten enfermedad luminal inactiva o de intensidad media que no han respondido como se esperaba al menos a un tratamiento biológico o convencional.
- **Burosumab**, anticuerpo monoclonal humano que se une e inhibe la actividad del factor de crecimiento fibroblástico 23 para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada a X con evidencia radiográfica de enfermedad ósea en niños y adolescentes con esqueletos en crecimiento. Reduce la pérdida de fosfato del riñón, mejora las concentraciones anormalmente bajas de fosfato sérico y reduce la gravedad del raquitismo
- **Semaglutida**, de administración subcutánea es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes mal controlados con dieta y ejercicio, en monoterapia si metformina es inapropiada o contraindicada o bien en adición de otros antidiabéticos.


### Pediatría:

- **Ipilimumab** amplia indicación a mayores de 12 años en melanoma metastásico o avanzado irresecable. 
- **Hidrocortisona (Alkindi®)**, para tratamiento de la insuficiencia suprarrenal primaria. Presentación en gránulos con enmascaramiento del sabor amargo y encapsulados para apertura. Es un medicamento híbrido, que implica que su evaluación parte de resultados de test preclínicos más datos de estudios de un producto de referencia y datos nuevos.

### Nuevos genéricos:

Anagrelide Mylan®, Efavirenz / Emtricitabina / Tenofovir disoproxil Krka®

### Nuevos Biosimilares:

Trastuzumab (tras la opinión positiva de Ontruzant® en septiembre ahora se da una opinión positiva a un nuevo biosimilar de trastuzumab **Herzuma®**, tanto en cáncer de mama como gástrico. 



## El ratón en la biblioteca

♦ **AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.** AMSTAR fue desarrollado para evaluar revisiones sistemáticas de ensayos aleatorios. En este artículo, se actualiza la guía y adapta para permitir una evaluación más detallada de las revisiones sistemáticas que incluyen estudios aleatorios o no aleatorios de intervenciones de atención médica, o ambos. *BMJ* 2017; 358: j4008. <http://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>

♦ **Serie AHRQ sobre revisiones sistemáticas de intervención compleja:** se trata de una serie de siete publicaciones que proporcionan herramientas y enfoques para realizar revisiones de intervenciones complejas, para responder mejor preguntas clínicas, normativas y de investigación importantes.. Publicadas en *J Clin Epidemiol*, 90 (2017), pp. 6-10; pp. 11 - 18, pp. 19 - 27; pp. 28 - 36; pp. 37 - 42; pp. 43 - 50; pp. 51 - 58.

♦ **Serie Cochrane:** serie de cinco artículos que actualiza la guía de 2011, está orientada a la formulación de la pregunta, desarrollo de protocolos, búsqueda y extracción de datos y síntesis, que incorpora cuatro nuevos temas metodológicos como, síntesis de aplicación y proceso de evaluación de la evidencia así como integración de la evidencia cualitativa y cuantitativa, aplicación de GRADO CERQual4 y preparación de informes. Pendiente de publicación en *Journal of Clinical Epidemiology*. Manuscrito Diciembre 2017. [http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(17\)31334-3/pdf](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(17)31334-3/pdf).

## ESCALA DE MAGNITUD DE BENEFICIO CLÍNICO DE LA ESMO: UNA PASO VALIENTE DE UNA SOCIEDAD CIENTÍFICA

por **Clopés A\***, **Fontanals S\*\***

\*Institut Català d'Oncologia y Institut català de la Salut, \*\*Institut Català d'Oncologia



Desde el año 2013 la Sociedad Europea de Oncología Médica (European Society of Medical Oncology- ESMO) ante la situación de diferencias en resultados en salud en pacientes con cáncer en Europa y ante las evidencias de diferencias en el acceso a fármacos oncológicos en los países europeos, decidieron desarrollar estrategias para afrontar estos retos. Y desearíamos destacar que han sido estrategias valientes ya que como sociedad podían haberse quedado en reclamar a las autoridades que actúen, y en cambio ESMO ha decidido actuar y dar propuestas, ejerciendo una de las funciones que ha de realizar una sociedad científica que es poner su conocimiento a disposición de la sociedad.

Una de las propuestas de alto interés en la evaluación de medicamentos, ha sido el desarrollo e implementación de una escala de magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) de fármacos oncológicos<sup>1</sup>. Como se indica por los autores, el valor de un nuevo fármaco se determina por la relación entre el beneficio clínico y el coste. Mientras el coste y la disponibilidad a pagar varían de país a país, la magnitud del beneficio clínico se deriva de los ensayos clínicos bien diseñados y debería ser relativamente constante. La aportación de una herramienta que permita definir y poner un valor al concepto de beneficio clínico, es de alto interés ya que es un debate constante en revistas y foros científicos<sup>2,3</sup>.

La ESMO-MCBS es una herramienta estandarizada, genérica y validada que estratifica la magnitud del beneficio clínico aportado por un nuevo fármaco oncológico. El objetivo que pretende es ayudar a los oncólogos a explicar a sus pacientes las probabilidades de beneficio de un tratamiento así como ayudar a los decisores de las administraciones sanitarias a priorizar los tratamientos en la toma de decisiones de financiación y reembolso. Se ha diseñado como una herramienta dinámica con revisiones planificadas y nuevas versiones que se adapten a las nuevas necesidades. A día de hoy se ha publicado esta herramienta en sus versiones v.1.0<sup>4</sup> y v.1.1<sup>5</sup>. La primera versión (v.1.0. 2) se desarrolló a partir del trabajo en cascada de un "Task Force" de la sociedad, de la revisión del primer borrador por 276 miembros de ESMO y 51 bioestadísticos expertos, seguido de un proceso de validación y análisis de la coherencia y consistencia en diferentes situaciones clínicas para finalmente ser revisada la última versión por miembros expertos de la sociedad. El objetivo de la evaluación generado por la ESMO-MCBS es la asignación de la máxima graduación a los ensayos clínicos que tienen el poder suficiente para una magnitud relevante de beneficio y a la vez ajustar esta graduación al beneficio observado. Para ello la herramienta tiene una regla doble: **1)** teniendo en cuenta la variabilidad de la HR estimada en el ensayo clínico, comparando el límite inferior del intervalo de confianza del 95% con el pre-especificado en el diseño del estudio; y **2)** observando la diferencia absoluta de la variable estudiada comparándola con la ganancia mínima considerada como beneficio. La versión 1.1<sup>5</sup> se publicó posteriormente a un proceso de revisión de la versión anterior, incluyendo 10 modificaciones, destacando una adaptación para la evaluación de fármacos aprobados en base a un estudio de un solo brazo, ya que la versión v.1.0. sólo podía evaluar ensayos comparativos.

Para poder implementar la herramienta, ESMO ha realizado un gran esfuerzo de difusión de la ESMO-MCBS, incluyendo información en su web<sup>1</sup>, las publicaciones y presentaciones en congreso<sup>6</sup>, presentación en entornos académicos y de la industria farmacéutica y de la administración sanitaria, incluyendo la EMA. La OMS ha indicado que considera que la ESMO-MCBS es una importante herramienta para su uso sistémico.

También la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) ha generado una iniciativa, la "ASCO-Value Framework (ASCO-VF)"<sup>7</sup>, en la que combinando conceptos de beneficio clínico y toxicidad, se intenta obtener una puntuación de beneficio neto en salud. A su vez se han publicado diversos artículos comparando ambas herramientas<sup>8,9,10,11,12</sup>, no observándose una buena correlación entre ambas. Se debe indicar que mientras ASCO-VF tiene una orientación clara hacia ayuda a la decisión compartida médico-paciente, ESMO-MCBS tiene una perspectiva más sistémica y de salud pública y su proceso de validación ha sido más amplio.

Deben destacarse algunas limitaciones importantes en la herramienta ESMO-MCBS, como es el hecho de que se ha desarrollado y validado sólo para fármacos dirigidos a tumores sólidos y no en otros entornos como son tumores hematológicos o cáncer infantil. En la actualidad la European Hematology Association (EHA) está trabajando con ESMO en la adaptación para fármacos onco-hematológicos. Otra limitación es el hecho de que no incluye ajustes según criterios de validez interna y/o externa. La definición de beneficio clínico debe integrar conceptos de eficacia, efectividad, toxicidad y conveniencia. La ESMO-MCBS define y se centra de manera muy meticulosa en la valoración de eficacia, mientras no analiza con tanta profundidad el resto de conceptos. Otra crítica que se puede hacer a ESMO-MCBS es que se basa en la evaluación de un fármaco en base a un único ensayo clínico, cuando muchas veces la evaluación se puede y debe basar en el análisis conjunto de múltiples ensayos clínicos. Estas limitaciones son las lógicas de todo esfuerzo de síntesis de conceptos complejos a una escala.

Como conclusión ESMO-MCBS se debe considerar una herramienta complementaria al método MADRE en la valoración del beneficio clínico y se propone su uso en los informes GENESIS desde la publicación de la Guía de Evaluación Económica e Impacto presupuestario del Grupo GENESIS.

1. <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale> [citado 11 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.esmo.org>
2. Sobrero AF et al P. Raising the bar for antineoplastic agents: how to choose threshold values for superiority trials in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1036-1043.
3. Concato J et al. Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-1892.
4. Cherny NI et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015; 26(8):1547-73.
5. Cherny NI et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017; 28(10):2340-2366.
6. De Vries EGE. Implementation of ESMO magnitude of clinical benefit scale. 2017 ASCO Annual Meeting, ASCO-ESMO joint session. Access to clinical care and cancer medicines. [citado 11 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.asco.org>
7. <https://www.asco.org/practice-guidelines/cancer-care-initiatives/value-cancer-care>. [citado 11 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.asco.org>.
8. Cheng S, et al. Do the American Society of Clinical Oncology Value Framework and the European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale Measure the Same Construct of Clinical Benefit?. *J Clin Oncol.* 2017;35:2764-2771.
9. Del Paggio JC et al. Re-Aligning the ASCO and ESMO Clinical Benefit Frameworks for Modern Cancer Therapies. *Ann Oncol.* 2017 Nov 3. doi: 10.1093/annonc/mdx721. [Epub ahead of print].
10. Bentley TGG, et al. Measuring the Value of New Drugs: Validity and Reliability of Value Assessment Frameworks in the Oncology Setting. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23:S34-S48.
11. Slomiany M Et al Value Frameworks in Oncology: Comparative Analysis and Implications to the Pharmaceutical Industry. *Am Health Drug Benefits.* 2017;10:253-260.
12. Sobrero A et al P. The urgent need to improve the tools to assess clinical benefit and value of cancer treatment. *European Journal of Cancer* 2017; 83: 324-328.