

GENESIS AL DÍA

63 CONGRESO SEFH. Anímate!!!

Taller MADRE NUT . *Te esperamos...*

Viernes 9 Nov 17:00-18:30

Grupos GENESIS y Nutrición Clínica.



Contenido:

Noticias: Taller Madrenut	1
Proyectos del grupo	1
De interés	1
Web Informes	2
Informes compartidos en elaboración	2
El ratón de biblioteca	2
Opiniones positivas de la EMA de interés	3
Posicionamiento GENESIS	3
Nota metodológica	4

Grupo Coordinador GENESIS-SEFH:

- ◆ Emilio Alegre del Rey
- ◆ Vicente Arocas Casañ
- ◆ Ana Clopés Estela
- ◆ Laura Delgado Tellez de Cepeda
- ◆ Silvia Fénix Caballero
- ◆ Sandra Flores Moreno
- ◆ M^a 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
- ◆ Lucía Velasco Rocés



Evaluación de Productos de Soporte Nutricional en Madre

Revisión de las características generales del producto escogido. Búsqueda de evidencias publicadas. Amparo Vázquez Polo. H Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Revisión de la eficacia y seguridad del producto de soporte nutricional escogido de acuerdo con los estudios publicados. Análisis de las evidencias que soportan su uso. Eduardo López-Briz. H Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Evaluación económica del preparado escogido. Herramientas disponibles, interpretación de resultados. M^a Dolores Fraga Fuentes. H Gral La ManchaCentro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

Proyectos del grupo

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

Proyectos Grupo GENESIS-SEFH

Actualmente están en marcha:

- ◆ Lista-guía para comprobar la aplicabilidad en la práctica clínica de un análisis de subgrupos.
- ◆ PROGRAMA MADRE 4.1
- ◆ Cuestionario sobre la situación nacional actual de la selección y posicionamiento.

De interés...AVISO PRÓXIMAS JORNADAS!!!

En febrero se celebrarán las Jornadas sobre Informes **Colaborativos GENESIS-SEFH**: Revisión y posicionamiento.



GENESIS



Grupo Genesis de la SEFH

GENESIS

Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos

GRUPO DE TRABAJO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES:

- Informes con metodología programa MADRE, última modificación 9 de febrero de 2016:
 - Acceso a más de 1000 informes [Enlace](#)
- Informes centros de documentación, última modificación 4 de enero de 2016:
 - Acceso a más de 800 informes [Enlace](#)
- Actualización de 2016:
 - Publicación de la lista de comparación para la evaluación crítica de comparaciones indirectas del grupo GENESIS [Enlace](#)
- Actualización de 2014:
 - Instrucciones y modelo de alegaciones para los informes compartidos GENESIS-SEFH [Enlace](#)
- Actualización de 2014:
 - Guía Metodológica de Intercambio Farmaco-Terapéutico (Gua GIT versión 2.0, mayo 2014) [Enlace](#)
- Actualización de 2014:
 - Aplicativo web (versión beta) del programa MADRE 4.0 [Enlace](#)
- Actualización de 2013:
 - Jornada sobre Evaluación de Medicamentos el 14 de enero de 2014. Presentación del

¿ Cómo localizarnos?

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

Actualmente en la web tenemos publicados 1.414

informes de hospitales y de **centros** autonómicos 1.205

Desde Julio se han subido 4 informes Génesis compartidos definitivos.

Informes publicados desde julio de 2018



Principio activo	Indicación	Autor	Tipo de informe	Fecha informe	Fecha publicación
Ibrutinib/Idelalisib	Leucemia linfocítica crónica	H.G.U. Gregorio Marañón	Original	may-18	07/18
Inmunoglobulinas antihepatitis B	Prevención de la reinfección por el VHB en pacientes sometidos a trasplante hepático	H.U. Virgen de la Arrixaca	Original	jul-18	07/18
Midostaurina	LMA FLT3 positiva	GENESIS-SEFH	Definitivo	jul-18	08/18
Niraparib	En monoterapia de mantenimiento en recada 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	Definitivo	may-18	07/18
Ocrelizumab	EMR y EMPP primaria temprana	GENESIS-SEFH	Definitivo	may-18	07/18
Ofatumumab	Leucemia linfocítica crónica	H.G.U. Gregorio Marañón	Adaptado	may-18	07/18
Pramipexol	E. de Parkinson y síndrome de piernas inquietas	Hospital de Barcelona	Actualizado	jul-18	09/18
Prilocaina	Anestesia intratecal de corta duración	H.G.U. Gregorio Marañón	Original	feb-18	07/18
Reslizumab	Asma eosinofílica refractaria grave	H.G.U. Gregorio Marañón	Original	may-18	07/18
Solución balanceada pediátrica	Fluidoterapia perioperatoria en pediatría	SCIAS-Hospital de Barcelona	Original	may-18	09/18
Empaglifozina/linagliptina	Diabetes mellitus tipo 2	GENESIS-SEFH	Definitivo	abr-18	oct-18
Atezolizumab/prembrizolizumab	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	Definitivo	abr-18	oct-18

Informes compartidos en elaboración

INFORMES COMPARTIDOS EN ELABORACIÓN		
Farmaco	Patología	Estado
Empaglifozina/linagliptina	DM2	Revisión de alegaciones
Guselkumab	Psoriasis	Elaboración del borrador
Osimertinib	CPNM	Elaboración del borrador
Erenumab	Profilaxis migraña	Elaboración del borrador
Neratinib	C. mama	Elaboración del borrador
Axicabtagene ciloleucl	LBDCG	Elaboración del borrador
Tisagenleucl	LLA	Elaboración del borrador



El ratón de biblioteca

Kovic B, Jin X, Kennedy SA, Hylands M, Pedziwiatr M, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med.* 2018 Oct 1. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4710.

Hazim A, Prasad V. A pooled analysis of published, basket trials in cancer medicine. *Eur J Cancer.* 2018 Sep;101:244-250.

Harnessing the potential of real world data through a 'learning healthcare system'. <https://www.ema.europa.eu/en/news/harnessing-potential-real-world-data-through-learning-healthcare-system>

GENESIS



Grupo Genesis
de la SEFH

Opiniones Positivas de la EMA de Interés (Julio-Septiembre 2018)

Opiniones positivas

- **Abemaciclib**, para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (HR+) y (HER2-), en combinación con in inhibidor de la aromatasas o fulvestrant.
- **Brigatinib**, tratamiento de pacientes con CPNM con ALK positivo previamente tratados con crizotinib.
- **Doravirina**, inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa para el tratamiento del VIH
- **Durvalumab**, para el tratamiento de CPNM localmente avanzado (estadio III) e irresecable, cuya enfermedad no ha progresado después de un tratamiento de quimioterapia estándar basado en platino concurrente con radioterapia (QRT).
- **Galcanezumab**, segundo anticuerpo monoclonal para la prevención de migraña.
- **Encorafenib/binimetinib**, en asociación para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600.
- **Eravaciclina**, para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en adultos.
- **Meropenem trihydrate /vaborbactam**, para el tratamiento de infecciones graves
- **Tezacaftor**, en combinación con ivacaftor para el tratamiento de la fibrosis quística, en pacientes de 12 años o mayores homocigotos para la mutación *F508del* o heterocigotos, pero que además tengan una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272→26A→G, and 3849+10kbC→T*".
- **Tildrakizumab**, inhibidor selectivo Il-23, para el tratamiento de psoriasis en placa moderada o grave en pacientes candidatos a tratamiento sistémico.

Pediatría:

- **Vigabatrina**, indicación en pediatría para epilepsia parcial resistente y Síndrome de West.

Nuevos biosimilares

- **Adalimumab** (Hulio®); **pegfilgrastim** (Pelgraf®, Udenyca®, **Fulphila**®, **Pelmeg**® y **Ziextenzo**)

Nuevos genéricos

Deferiprona, gefitinib y lenalidomida.

Posicionamiento GENESIS

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

En pacientes **con mutación BRCA**, los autores concluyen, que es de una eficacia y seguridad comparable a olaparib (C-2) SE CONSIDERA EQUIVALENTE TERAPEÚTICO a olaparib. Las pacientes además deben haber recibido dos ciclos de quimioterapia basado en platino (criterio de inclusión del ensayo NOVA).

En pacientes **sin mutación BRCA**, el medicamento presenta ventajas en cuanto eficacia frente a placebo en supervivencia libre de progresión, no se conocen aún los resultados de supervivencia global. Actualmente no se ha fijado el precio en España. Para ser utilizado en estas pacientes debería tener un precio muy inferior al que actualmente está fijado como medicación extranjera (con las estimaciones en base a la información disponible actualmente el precio tendría que ser inferior a 12,5 € por comprimido para resultar costo-efectivo con un umbral de 21.000€/AVAC). C-1 No inclusión hasta no conocer que se comercializa a un precio que resulte costo-efectivo.

Se considera necesario revisar este posicionamiento con la autorización de la nueva indicación de olaparib y cuando se comercialice rucaparib, así como con la autorización de la nueva indicación de olaparib y cuando se comercialice rucaparib.




LOS ENSAYOS BASKET NUEVOS MÉTODOS Y NUEVOS RETOS

por *A. Clopes Estela y S. Flores Moreno*

La posibilidad de conocer en detalle el perfil molecular específico de diferentes tumores ha propiciado que el desarrollo de fármacos en el ámbito de la oncología está centrado en el diseño de las denominadas terapias dirigidas, dianas que, a menudo, pueden compartir diferentes tipos tumorales. La metodología de los ensayos clínicos intenta adaptarse a esta nueva realidad. Un ejemplo de estos cambios son los denominados ensayos BASKET, donde a diferencia de los ensayos clínicos tradicionales, los pacientes incluidos han sido seleccionados en base a biomarcadores y no a al tipo de tumor. Todos los pacientes incluidos reciben el mismo tratamiento experimental bajo la hipótesis de trabajo que si un fármaco es eficaz actuando sobre una diana concreta, probablemente este efecto sea independiente del tipo tumoral concreto del paciente. Es decir, las terapias dirigidas podrían ser efectivas independientemente de la histología del tumor, siempre que el objetivo molecular esté presente. A priori, las ventajas incluirían poder evaluar fármacos dirigidos a diana en patologías raras, con disponibilidad de tamaño muestral limitada, si tiene el mismo biomarcador y la obtención más rápida de resultados. Al probarse en distintos tipos histológicos, puede proporcionar una comprensión adicional del mecanismo de sensibilidad y resistencia. A su vez pueden ayudar a reducir la incertidumbre sobre la relevancia de las dianas moleculares en diferentes tumores. Sin embargo, también existen desventajas: el diseño y las características de rendimiento de estos ensayos no se conocen bien. El análisis estadístico es complejo, debido al bajo número de pacientes por cohorte, a que la ausencia de bazo comparador control impide distinguir si un factor es predictivo o pronóstico y a que los múltiples análisis independientes necesarios incrementan la tasa de falsos positivos respecto a los ensayos fase II convencionales. Se asume además en su hipótesis de trabajo que el perfil molecular puede ser suficiente para reemplazar el tipo histológico del tumor y, sin embargo, hay evidencia de que éste predice la respuesta al tratamiento mejor que los biomarcadores o mutaciones. Los ensayos basket ignoran que el efecto funcional de un gen depende del contexto biológico, incluyendo mutaciones asociadas, cambios epigenéticos y expresión proteica, que se ven parcialmente incluidas por el tejido dónde se encuentran. Como ejemplo, la relevancia clínica y el impacto de BRAF es diferente en melanoma maligno que en cáncer colorrectal. Es decir, que el entorno y localización donde el tumor se desarrolla también impacta y puede generar respuestas diferentes al mismo tratamiento. A su vez no se debe olvidar, que en los tumores existen diferentes mutaciones, que sugieren que cada paciente podría requerir una combinación específica de medicamentos. Otra cuestión a resolver en los ensayos Basket es la consistencia entre los resultados, incluyendo la reducción tumoral, farmacodinámica o los resultados de calidad de vida, como indicadores de mejora de la actividad. Podemos concluir que existen grandes incertidumbres en estos nuevos diseños pero que en los próximos años la investigación en oncología sufrirá una amplia transformación, y estos nuevos diseños podrían suponer una oportunidad para comprender mejor la enfermedad, en lugar de simplemente validar las hipótesis existentes. Se requiere seguir profundizando en los conocimientos que integren los conceptos farmacodinámicos y farmacocinéticos de actuación de estos fármacos, de la mano de un mayor conocimiento de los perfiles genómicos y de avances metodológicos de nuevos ensayos clínicos y en su validez. En definitiva, avanzar en el conocimiento de la complejidad molecular del cáncer y en la metodología para estudiarlo. Por ello el camino se ha iniciado y su trayecto será interesante y requerirá de nuestro seguimiento y análisis.

BIBLIOGRAFIA:

- Michael Eisenstein. Clinical trials: More trials, fewer tribulations. *Nature*;509: S55–S57
- Cunanan k, Gonen M, Shen R, Hyman D, Riely G, Colin B. et al. Basket Trials in Oncology: A Trade-Off Between Complexity and Efficiency. *J Clin Oncol.* 2017; 35(3): 271–273.
- Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol* 2017; 28: 34-43.
- Hyman DM, Solit DB, Arcila ME, Chenq DT, Sabbatini P, Baselga J, Berger MF, Ladanyi M. Precision medicine at Memorial Sloan Kettering Cancer center: clinical next-generation sequencing enabling next-generation targeted therapy trial. *Drug Discovery Today* 2015; 20: 1422-1428.