

**Volumen 8, nº 1**

**Contenido:**

Proyectos del grupo	1
Web Informes	2
Informes compartidos en	2
Informes de posicionamiento	3
EMA: evaluación exprés en fármacos prioritarios. Vicente Arocas. Consejería de Salud Región de Murcia.	5
Posicionamiento: Rilpivirina/cabotegravir de liberación prolongada en infección por VIH (Rekamby®)	10
“Faster is not better”. Manuel F Pérez Almagro. Hospital universitario Son Spases	11
El ratón en la biblioteca	15

**Grupo Coordinador**

- ◆ Emilio Jesús Alegre del Rey
- ◆ Vicente Arocas Casañ
- ◆ Ana Clopés Estela
- ◆ Laura Delgado Téllez de Cepeda
- ◆ Silvia Fénix Caballero
- ◆ Sandra Flores Moreno (Coordinadora adjunta)
- ◆ M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes
- ◆ Eduardo López Briz (Coordinador)
- ◆ Iciar Martínez López
- ◆ Noemí Martínez López de Castro
- ◆ Ana Ortega Eslava
- ◆ Manuel Francisco Pérez Almagro
- ◆ Francesc Puigventós Latorre
- ◆ Ruth Ubago Pérez
- ◆ Lucía Velasco Rocés

# GÉNESIS AL DÍA

Marzo  
2022

## Proyectos del grupo GENESIS actualmente en marcha



## Repositorio de Medicamentos en Situaciones especiales



Ya está disponible el entorno para los socios de la SEFH para **compartir** informes individualizados para **situaciones clínicas concretas**.

Se están incorporando informes individualizados de cualquier evaluación que se realice para la utilización de un medicamento en Situaciones Especiales.

INFORMES INDIVIDUALIZADOS DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

Acceso a los Informes individualizados de medicamentos en situaciones especiales. [Enlace](#)

**COMPARTE**

La realización de informes individualizados de medicamentos es una actividad que realizamos cada vez con más frecuencia los Farmacéuticos Especialistas en Farmacia Hospitalaria. **Compartir** conocimientos nos ayuda a mejorar y ser más eficientes en el día a día.

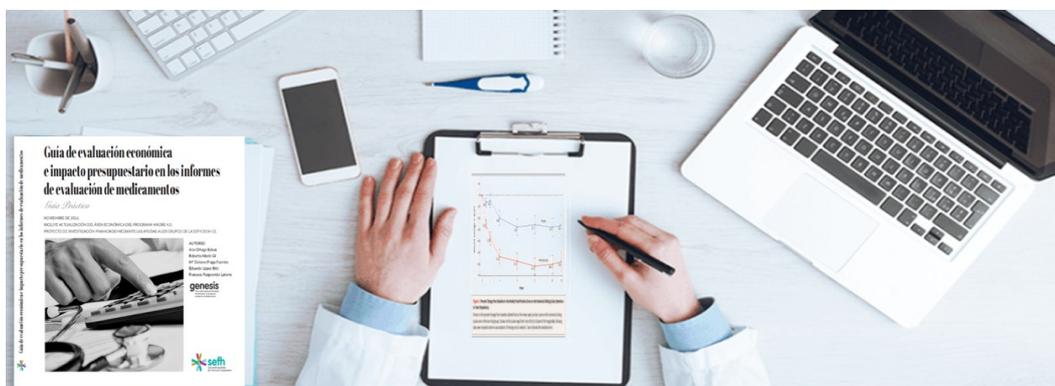
Envía a [informesMSE@sefh.es](mailto:informesMSE@sefh.es) tus **informes individualizados**.



- Los informes deben contener información sobre la **eficacia, seguridad, conveniencia** y coste de los fármacos que se están evaluando en situaciones especiales. Se pueden emplear los modelos incluidos en los anexos para realizar la solicitud y evaluación.
- Incluir la **situación administrativa actual del medicamento** evaluado: uso fuera de ficha técnica (off-label), en investigación, en acceso expandido, en situación de pendiente de financiación o como medicamento extranjero. Se recuerda que los medicamentos con resolución expresa de no financiación no deben ser tramitados.
- Para garantizar la imprescindible **confidencialidad de los datos**, es necesario omitir cualquier información sensible que pudiera identificar a los pacientes.
- Los informes se pueden enviar tanto en **Word** como en **pdf**.

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





## ¿ Cómo localizarnos?

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

Actualmente en la web tenemos publicados **1.485**

**Informes de hospitales** y de **centros autonómicos** **1.222**



## Informes publicados desde septiembre de 2021

Principio Activo	Indicación	Autor	Tipo informe	Fecha Informe	Fecha Publicación
<b>Atezolizumab + bevacizumab</b>	Tto 1L carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable	<b>GENESIS-SEFH</b>	<b>Definitivo</b>	<b>abr-21</b>	<b>01/22</b>
<b>Niraparib</b>	Primera línea de cáncer de ovario	<b>GENESIS-SEFH</b>	<b>Borrador para alegaciones</b>	<b>Feb-22</b>	<b>03/22</b>
<b>Pembolizumab+QT</b>	1 L CPNM escamoso metastásico	<b>GTF de Hospitales de Andalucía</b>	<b>Definitivo</b>	<b>Dic-21</b>	<b>03/22</b>
<b>Rilpivirina/ cabotegravir</b>	Infección por VIH	<b>GENESIS-SEFH</b>	<b>Definitivo</b>	<b>enero-21</b>	<b>12/21</b>
<b>Tucatinib+ trastuzumab + capecitabina</b>	En cáncer de mama localmente avanzado o metastásico <b>HER2+</b>	<b>GTF de Hospitales de Andalucía</b>	<b>Definitivo</b>	<b>Dic-21</b>	<b>03/22</b>

## Informes compartidos en elaboración

Farmaco	Patología	Estado
<b>Enzalutamida</b>	Ca próstata hormono sensible	Elaboración del borrador
<b>Idacabtagene vicleucel</b>	Mieloma múltiple	Elaboración del borrador
<b>Inclisiran</b>	En hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta.	Elaboración del borrador
<b>Ponesimod</b>	Formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen	Elaboración del borrador
<b>Sacituzumab</b>	Cáncer de mama triple negativo.	Elaboración del borrador
<b>Selumetinib</b>	Neurofibromatosis tipo I	Elaboración del borrador

**PARA CONOCER LAS CONDICIONES DE FINANCIACIÓN  
CONSULTA  
BIFIMED buscador  
<https://www.mschs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>**





## Informes de Posicionamiento Terapéutico de interés

**Slenyto®** (Melatonina), en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes con trastorno del espectro del autismo y/o síndrome de Smith-Magenis. **No financiado.**

**Jyseleca®** (Filgotinib), en artritis reumatoide. **Condiciones de financiación.**

**Rybelsus®** (Semaglutida), en diabetes mellitus tipo 2. **Condiciones de financiación.**

**Calquence®** (acalabrutinib), en monoterapia o en combinación con obinutuzumab en leucemia linfocítica crónica. **Condiciones de financiación.**

**Darzalex®** (Daratumumab), en combinación con lenalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnósticos no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. **No financiado.**

**Darzalex®** (Daratumumab), en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. **No financiado.**

**Libtayo®** (cemiplimab), en carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado. **No financiado**

**Lynparza®** (olaparib), en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/ 2. **No financiado.**

**Opdivo®** (nivolumab), en combinación con ipilimumab (Yervoy®) y quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico sin mutaciones EGFR ni ALK en primera línea. **Condiciones de financiación.**

**Opdivo®** (nivolumab), **en combinación con Yervoy®** (ipilimumab) en carcinoma de células renales en primera línea. **Condiciones de financiación.**

**Opdivo®** (nivolumab), en adyuvancia de melanoma. **Condiciones de financiación.**

**Piqray®** (alpelisib), en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. **Condiciones de financiación.**

**Namuscla®** (mexiletina), en miotonías no distróficas. **No financiado.**

**Dupixent®** (dupilumab), en asma grave no controlada. **Condiciones de financiación**

**Zervaxa®** (Ceftolozano/tazobactam), en el tratamiento la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM). **Financiado.**

**Keytruda®** (Pembrolizumab), en adyuvancia de melanoma. **Condiciones de financiación.**



## Informes de Posicionamiento Terapéutico de interés

**Keytruda®** (Pembrolizumab), en combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico de histología escamosa. **Condiciones de financiación**

**Keytruda®** (Pembrolizumab), en el tratamiento del cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico en primera línea. **Condiciones de financiación.**

**Venclyxto®** (venetoclax), en combinación con obinutuzumab en leucemia linfocítica crónica. **Condiciones de financiación.**

**Ofev®** (nintedanib), en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES). **No financiado**

**Ofev®** (nintedanib), en el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales crónicas con un fenotipo progresivo (diferentes a la fibrosis pulmonar idiopática o EPI-ES). **No financiado.**

**Keytruda®** (Pembrolizumab), en combinación con Inlyta (axitinib) en carcinoma de células renales avanzado en primera línea. **Financiado.**

**Xtandi®** (enzalutamida), en combinación con la terapia de privación androgénica en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm). **Condiciones de financiación.**

**Cosentyx®** (secukinumab), en espondiloartritis no radiográfica. **Condiciones de financiación.**

**Zolgensma®** (Onasemnogene abeparvovec), en Atrofia Muscular Espinal. **Condiciones de financiación.**

**Vyndaquel®** (tafamidis), en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiberina en pacientes adultos (ATTR-CM). **No financiado**

**Spravato®** (esketamina), en trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. **No financiado.**



## EMA: evaluación exprés en fármacos prioritarios



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Vicente Arocas Casañ

Consejería de Salud de la Región de Murcia

Para los profesionales que nos dedicamos a la evaluación de medicamentos, los términos **autorización condicional**, **autorización en situaciones excepcionales**, **evaluación acelerada**, **vía de acceso PRIME** o **designación como huérfano** nos resultan familiares, aunque no siempre somos capaces de diferenciarlos.

Todos estos conceptos se encuentran en la legislación actual y se utilizan para autorizar medicamentos precozmente con menos datos de los que habitualmente serían requeridos en circunstancias en las que el beneficio excede los riesgos.

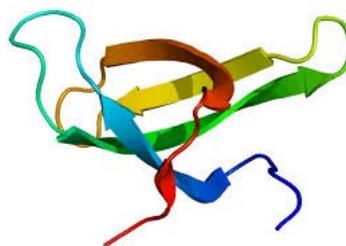
La **autorización de comercialización condicional**, introducida en la legislación europea en 2006, es un instrumento que permite una autorización ante una necesidad médica no cubierta, en la medida en que el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior a la incertidumbre derivada de la limitación de los datos disponibles.

Los requisitos para la concesión de este modelo de aprobación establecen que sólo se asignará a medicamentos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades altamente debilitantes o que suponen una amenaza para la vida, a los que vienen a cubrir situaciones de emergencia o a los que se dirigen a una enfermedad rara.

La autorización para la comercialización se denomina “condicional” porque la empresa que se beneficia de esta autorización tiene que cumplir las condiciones que le impone la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA). Si estas condiciones finalmente se cumplen, la autorización para la comercialización pasa de ser condicional a “estándar”. Estas condiciones principalmente son la culminación de los ensayos clínicos y la provisión de estudios adicionales relacionados con la eficacia o con los efectos adversos. Las autorizaciones condicionales de comercialización se deben reevaluar anualmente, mientras que las “estándar”, cada cinco años y, usualmente, solo una vez. (1,2)

Las autorizaciones de comercialización condicional se han incrementado en los últimos años, así se ha pasado de una en 2018, a 8 en 2019 y 13, tanto en 2020 como 2021.

Por esta vía se han autorizado recientemente fármacos como **Paxlovid®** (PF- 07321332 + ritonavir) para Covid 19, **Abecma®** (idecabtagén vicleucel) para mieloma múltiple o **Zolgensma®** (onasemnogén abeparvovec) para Atrofia Muscular Espinal (AME).





La **autorización en situaciones excepcionales** es otro tipo de autorización que se encuentra en la legislación actual, y que también se utiliza para autorizar medicamentos precozmente con menos datos de los que habitualmente serían requeridos. La diferencia básica con la condicional está en que, mientras que para la autorización en circunstancias excepcionales se concede que el solicitante no puede aportar datos clínicos completos, para la condicional se espera que el titular pueda completar los datos. Suele estar motivada por la rareza de la enfermedad a la que está destinado, el limitado conocimiento científico en el área de que se trate o por consideraciones éticas involucradas en la recopilación de esos datos. La información se revisa anualmente para reevaluar el balance beneficio-riesgo. (3,4)

Las autorizaciones de odebixibat (**Bylvay®**) para la colecistitis intrahepática familiar progresiva o de glucarpidasa (**Voraxaze®**) para reducir la concentración tóxica de metotrexato plasmático siguieron esta vía.

La **evaluación acelerada** viene regulada por el artículo 14(9) del Reglamento (EC) No 726/2004, y establece que, cuando se solicita una autorización de comercialización para un producto que tiene un interés mayor desde el punto de vista de la salud pública y, en particular, desde el punto de vista de la innovación terapéutica, el solicitante puede pedir una evaluación acelerada. En estas circunstancias, el tiempo se reduce a 150 días de evaluación. (5)

Nusinersén (**Spinraza®**) y risdiplam (**Evrysdi®**), para el tratamiento de la AME siguieron esta vía de evaluación.

El estatus **PRIME** (PRIority Medicines o Medicamentos Prioritarios en español), es un esquema creado por la EMA que se otorga a los medicamentos que pueden ofrecer una gran ventaja terapéutica sobre los tratamientos existentes o beneficiar a los pacientes sin opciones terapéuticas.

Este esquema voluntario se basa en apoyo temprano y proactivo a los desarrolladores de medicamentos prometedores para optimizar la generación de datos sólidos sobre los beneficios y riesgos de un medicamento y permitir una evaluación acelerada para que estos medicamentos puedan llegar antes a los pacientes.

PRIME se basa en el marco regulatorio existente y las herramientas ya disponibles, como el asesoramiento científico y la evaluación acelerada. Esto significa que los desarrolladores de un medicamento que se benefició de PRIME pueden esperar ser elegibles para una evaluación acelerada en el momento de solicitar una autorización de comercialización.





Al comprometerse con los desarrolladores de medicamentos desde el principio, PRIME tiene como objetivo mejorar los diseños de los ensayos clínicos para que los datos generados sean adecuados para evaluar la solicitud de autorización de comercialización.

Para ser aceptado en PRIME, un medicamento debe demostrar su potencial para beneficiar a los pacientes con necesidades médicas insatisfechas según los primeros datos clínicos.

Desde 2016, la EMA ha recibido 386 solicitudes PRIME, aunque solo 95 han sido aceptadas (25%).

Una vez que se ha seleccionado un medicamento candidato para PRIME, la Agencia:

- designará un ponente del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) o del Comité de Terapias Avanzadas (CAT) para proporcionar apoyo continuo y ayudar a generar conocimiento antes de una solicitud de autorización de comercialización;

- organizará una reunión inicial con el ponente del CHMP/CAT y un grupo multidisciplinar de expertos, para que brinden orientación sobre el plan general de desarrollo y la estrategia regulatoria;

- asignará una persona de contacto;

- proporcionará asesoramiento científico en los hitos clave del desarrollo, involucrando a otras partes interesadas, como los organismos de evaluación de tecnologías sanitarias, para facilitar un acceso más rápido de los pacientes al nuevo medicamento;

- confirmará el potencial para una evaluación acelerada en el momento de una solicitud de autorización de comercialización.

Recientemente el Hospital Clínic de Barcelona ha conseguido la primera designación PRIME para un fármaco académico con el CAR-T ARI-0001 para la leucemia linfoblástica aguda en mayores de 25 años. Hasta ahora, solo cuatro instituciones académicas habían solicitado la designación PRIME, todas ellas denegadas. (6,7)

Actualmente, ya se han autorizado 18 medicamentos de los 95 designados **PRIME**: **Abecma**<sup>®</sup> (idecabtagén vicleucel), **Blenrep**<sup>®</sup> (belantamab mafodotina), **Bylvay**<sup>®</sup> (odebixibat), **Ervebo**<sup>®</sup> (Vacuna contra el virus Ebola Zaire), **Evrysdi**<sup>®</sup> (risdiplam), **Givlaari**<sup>®</sup> (givosirán), **Hepcludex**<sup>®</sup> (bulevirtida), **Idefix**<sup>®</sup> (imlifidasa), **Imcivree**<sup>®</sup> (setmelanitida), **Kymriah**<sup>®</sup> (tisagenlecleucel), **Oxlumo**<sup>®</sup> (lumasirán), **Polivy**<sup>®</sup> (polatuzumab vedotina), **Rozlytrek**<sup>®</sup> (entrectinib), **Skysona**<sup>®</sup> (elivaldogene autotemcel), **Tecartus**<sup>®</sup> (brexucabtagene autoleucel), **Yescarta**<sup>®</sup> (axicabtagén ciloleucel), **Zolgensma**<sup>®</sup> (onasemnogén abeparvovec) y **Zynteglo**<sup>®</sup> (betibeglogene autotemcel).





La designación de **huérfano** se aplica a medicamentos para enfermedades raras u otras enfermedades graves en los que no se espera que la comercialización genere suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria para desarrollarlo. Se califican como tales por las agencias reguladoras como un paso previo a su desarrollo clínico y esto conlleva incentivos para el laboratorio.

En la Unión Europea, para designar un medicamento como huérfano se deben cumplir todos estos criterios:

1. Que sea para el diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad que amenace la vida o conlleve una incapacidad crónica.
2. Que la prevalencia de la enfermedad no sea mayor de 5/10.000 en la Unión Europea o resulte improbable que la comercialización del medicamento genere suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria para desarrollarlo.
3. Que no exista ninguna terapia satisfactoria autorizada para dicha afección o, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección.

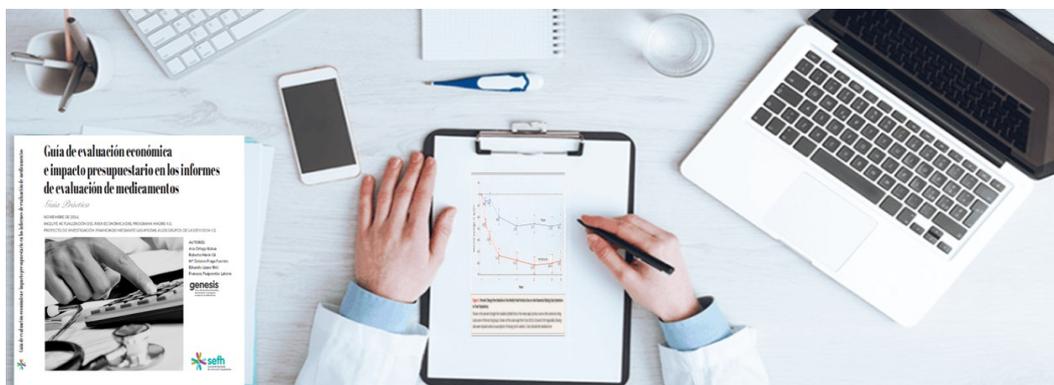
El titular de un medicamento puede solicitar la designación como huérfano cuando se cumplan los criterios señalados anteriormente. La decisión la toma la Comisión Europea a propuesta de la EMA, que cuenta con un comité específico para las designaciones de medicamentos huérfanos, el Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) en el que están representados los estados miembros y las organizaciones de pacientes.

Para los promotores, la designación de un medicamento como huérfano conlleva importantes incentivos:

- Asistencia por parte de la EMA en la elaboración de protocolos de investigación.
- Tasas reducidas para las solicitudes.
- Acceso a financiación pública para la investigación.
- Exclusividad del mercado durante 10 años en caso de que se apruebe el medicamento. Sólo se aprobará otro medicamento huérfano similar para la misma indicación si aporta un beneficio considerable. Este periodo de exclusividad se alarga dos años más si con el medicamento se ha realizado un programa de investigación pediátrica acordado con la EMA, independientemente de que, al final, se obtenga o no la indicación en niños. (4,8)

En España, a 31 de diciembre de 2021, se encuentran financiados 57 medicamentos designados como huérfanos por la EMA, incluyendo desde tratamientos para enfermedades ultrarraras (como **Luxturna**<sup>®</sup> [voretigén neparvovec] para distrofia hereditaria de retina) hasta enfermedades más frecuentes, como el mieloma múltiple (**Kyprolis**<sup>®</sup> [carfilzomib], **Darzalex**<sup>®</sup> [daratumumab] o **Imnovid**<sup>®</sup> [pomalidomida]). (9)





- Estas situaciones pueden solaparse. Así, un medicamento designado como huérfano puede incluirse dentro del esquema PRIME y evaluarse de manera acelerada. Si además los resultados son incompletos podría concederse una autorización condicional de comercialización o una autorización excepcional si las circunstancias así lo precisasen. En este sentido, 10 de los 18 medicamentos autorizados como PRIME han recibido autorización de comercialización condicional, 16 son medicamentos huérfanos y 16 han sido evaluados por vía acelerada.
- Además, en situaciones de emergencia sanitaria, la EMA dispone de otro mecanismo, el llamado **rolling review**, para lograr una reducción de los tiempos de evaluación de medicamentos prometedores. En estos casos, la EMA revisa los datos de los estudios en curso a medida que estos están disponibles. Una vez que el CHMP decide que hay suficientes datos disponibles, la empresa debe presentar una solicitud formal de autorización de su fármaco. Al revisar los datos a medida que estén disponibles, el CHMP puede emitir una opinión sobre la autorización del medicamento antes. Por este mecanismo se han evaluado la mayoría de tratamientos utilizados en la prevención y tratamiento de la infección por COVID-19. (10)

## Bibliografía.

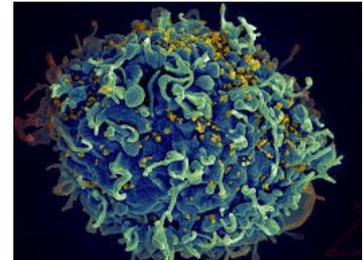
1. European Medicines Agency. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 8 726/2004. Disponible en: [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/reg\\_2006\\_507\\_en.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/reg_2006_507_en.pdf) [Consultado el 21 de febrero de 2022].
2. Qué significa autorización condicional para la comercialización? Rev Prescrire 2020; 40(441):495
3. CHMP. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedures-granting-marketing-authorisation-under-exceptional-circumstances-pursuant/2004\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedures-granting-marketing-authorisation-under-exceptional-circumstances-pursuant/2004_en.pdf) [Consultado el 21 de febrero de 2022].
4. Javier Garjón Parra. Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE NAVARRA. 2015; 23 (1). Disponible en: [http://www.navarra.es/home\\_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+23/BIT+Volumen+23+n+1.htm](http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+23/BIT+Volumen+23+n+1.htm) [Consultado el 21 de febrero de 2022].
5. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/reg\\_2004\\_726\\_en\\_o.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/reg_2004_726_en_o.pdf) [Consultado el 21 de febrero de 2022].
6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines (PRIME). EMA/CHMP/57760/2015, Rev. 1. 7 May 2018. Disponible en: [Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines \(PRIME\) - rev 1 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-to-facilitate-accelerated-assessment-of-priority-medicines-prime-rev-1-2018_en.pdf) [Consultado el 21 de febrero de 2022].
7. EMA. PRIME: priority medicines. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines#list-of-products-granted-eligibility-section> [Consultado el 7 de marzo de 2022].
8. REGLAMENTO (CE) No 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. DOL 18 de 22.1.200, p.1-5. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:Es:PDF> [Consultado el 25 de febrero de 2022].
9. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Informe evolución de la financiación y fijación de precios de medicamentos huérfanos en el SNS (2016-2021). Febrero 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/2022022222\\_Infor\\_Evol\\_Mtos\\_Huerfanos\\_SNS\\_2016\\_2021.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/2022022222_Infor_Evol_Mtos_Huerfanos_SNS_2016_2021.pdf) [Consultado el 7 de marzo de 2022].
10. EMA. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf) [Consultado el 7 de marzo de 2022].



## Posicionamiento:

### Informe Compartido GENESIS-SEFH

### Informe GENESIS-SEFH: Rilpivirina y cabotegravir de liberación prolongada en infección por VIH-1 (Rekambys®)



#### • Aspectos clínico-terapéuticos

La biterapia con CAB LP + RPV LP administrada cada 4 semanas **ha demostrado ser no inferior a la terapia estándar oral en pacientes con carga viral suprimida** en los dos ensayos pivotaes **FLAIR** (pacientes con CVp  $\geq$  50 copias/ml a las 48 semanas: 2,1 % vs. 2,5 %, RAR -0,4 %) y **ATLAS** (pacientes con CVp  $\geq$  50 copias/ml a las 48 semanas: 1,6 % vs. 1 %, RAR 0,6 %), con un margen de no inferioridad del 6 %. El diseño de los estudios presenta un bajo riesgo de sesgo y una buena aplicabilidad.

En el ensayo **ATLAS-2M**, la terapia bimestral demostró ser no inferior a la terapia mensual, con un margen de no inferioridad del 4 %.

La eficacia del tratamiento puede verse influenciada por la falta de adherencia. Faltan datos sobre el nivel de adherencia al tratamiento tanto con la administración mensual como bimestral. Aunque se dispone de datos preliminares favorables publicados como comunicaciones a congresos, se trata de publicaciones no sometidas a revisión por pares. Además, faltan datos de seguridad y eficacia en pacientes con IH moderada o grave, ClCr  $<$  50 ml/min y riesgo de convulsiones.

CAB LP + RPV LP puede considerarse una potencial alternativa terapéutica equivalente a los tratamientos más comúnmente utilizados en la práctica clínica habitual.

La tasa de EA fue más elevada en el grupo tratado con CAB LP + RPV LP a expensas de **un elevado porcentaje de pacientes con reacciones en el lugar de inyección**. La mayoría de EA fueron de grado 1 y 2. La incidencia de EA graves fue baja y similar entre los dos grupos de tratamiento en los dos ensayos pivotaes.

#### • Aspectos económicos

Según el análisis coste utilidad elaborado por el CADTH, la diferencia de AVAC entre CAB LP + RPV LP y uno de los regímenes ARV oral más utilizados en Canadá es de 0,018 AVAC ganados a favor del tratamiento oral en un horizonte de 24,5 años, lo que equivale a 7 días.

CAB LP + RPV LP se encuentra pendiente de precio y financiación. Teniendo en cuenta el precio considerado por el CADTH en su evaluación, el tratamiento con CAB LP + RPV LP mensual costaría 7.097,77 € por paciente y año más que la alternativa más económica (DTG/3TC).

La propuesta de los autores del informe es:

**C-2. EL FÁRMACO SE INCLUYE COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE A LAS ALTERNATIVAS MENCIONADAS EN EL INFOME PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES VIH-1 ADULTOS CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA. La selección entre CAB LP + RPV LP y las alternativas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.**



## “FASTER IS NOT BETTER”

**Manuel Pérez Almagro**

**Hospital Universitario Son Spases, Palma de Mallorca**



Para que un medicamento sea autorizado tiene que pasar por varias etapas de investigación que tienen como objetivo demostrar su calidad, eficacia y seguridad. Estas etapas abarcan desde la investigación básica hasta los ensayos preclínicos y los ensayos clínicos (fases I, II y III). Una vez autorizado el fármaco, y en la fase IV o de post comercialización, se hace un seguimiento estrecho de la seguridad.

En su conjunto el periodo de tiempo requerido en las etapas de investigación básica y preclínica es de unos 6 años, y el tiempo para la realización de los ensayos clínicos puede llevar hasta 4 años, por lo que estamos hablando de un tiempo total para la aprobación de un fármaco de entre 8 y 10 años<sup>1</sup>.

Hay terapias que se desarrollan para el tratamiento de enfermedades graves o que presentan un riesgo para la vida de los pacientes y para las cuales no existe un tratamiento eficaz contrastado. En estos casos, los fármacos pueden seguir un proceso de aprobación más corto.

**La Food and Drug Administration (FDA)** ha desarrollado cuatro enfoques distintos para hacer que dichos medicamentos estén disponibles lo más rápido posible. Debido a que cada uno de estos enfoques implica velocidad, puede haber confusión sobre el significado específico de cada uno y las distinciones entre ellos:

- *Fast Track* (vía rápida): Creado en 1988, es un proceso diseñado para facilitar el desarrollo y acelerar la revisión de medicamentos para tratar afecciones graves y satisfacer una necesidad médica no cubierta, sorteando los ensayos clínicos de Fase III.
- *Breakthrough therapy, 2012 (Terapia innovadora)*: Es un proceso diseñado para acelerar el desarrollo y la revisión de medicamentos que pueden demostrar una mejora sustancial con respecto a la terapia disponible.
- *Accelerate approval, 1992 (Aprobación acelerada)*: Estas regulaciones permiten que medicamentos para afecciones graves que cubren una necesidad médica no satisfecha se aprueben en función de marcadores subrogados.
- *Priority review, 1992 (Revisión prioritaria)*: En este caso, el objetivo de la FDA es tomar medidas sobre una solicitud dentro de los 6 meses posteriores (10 meses para la revisión estándar)<sup>2</sup>.

Tenemos que remontarnos hasta 1992 para conocer como surgieron las ideas de aprobación acelerada y revisión prioritaria, con una ley denominada **The Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)**. Esta ley contempla diversas tasas pagadas por los fabricantes de medicamentos a la FDA que son usadas luego para agilizar el proceso de revisión y aprobación de medicamentos mediante la contratación de personal, actualización de los registros de datos, etc. de forma que las revisiones de medicamentos y productos biológicos sean más "rigurosas, consistentes y predecibles". Desde la promulgación de PDUFA, el tiempo promedio de aprobación para solicitudes prioritarias de nuevos medicamentos y licencias de productos biológicos se ha reducido significativamente<sup>3</sup>.



Pero no es oro todo lo que reluce. Un estudio mostró que los medicamentos aprobados en los 16 años posteriores a la PDUFA de 1992 tenían más probabilidades de recibir un “*black box warning*” o ser retirados del mercado que los medicamentos aprobados por los cauces habituales (26,7% de los medicamentos frente a 21,2%; OR 1,35;  $p < 0,05$ )<sup>4</sup>.

Los reguladores de medicamentos de EE. UU. y Europa a menudo están dispuestos a otorgar una aprobación regular a los medicamentos oncológicos para los cuales los datos sobre eficacia y seguridad son menos completos de lo que generalmente se requiere y, en lugar de negar la aprobación o requerir la recopilación de evidencia adicional, se aprueban a través de las vías aprobación acelerada (FDA) o autorización de comercialización condicional (EMA). Cuando se impusieron los estudios posteriores a la comercialización, las deficiencias en su diseño y la presentación tardía de los resultados plantearon dudas sobre la capacidad de la aprobación acelerada para conciliar el acceso temprano al mercado con el mantenimiento de estándares regulatorios rigurosos<sup>5</sup>. Aun así, una revisión sistemática de 2018 identificó seis medicamentos de uso habitual que fueron autorizados con la evidencia proveniente de series de casos<sup>6</sup>.



Como hemos visto, el mecanismo *Fast Track* se activa en medicamentos destinados a tratar condiciones graves. Determinar si una afección es grave es una cuestión de criterio, pero generalmente se basa en si el medicamento tendrá un impacto en factores tales como la supervivencia, la actividad diaria o la probabilidad de que la afección, si no se trata, progrese desde una condición menos severa a una más seria. El SIDA, el Alzheimer, la insuficiencia cardíaca y el cáncer son ejemplos obvios de afecciones graves. Sin embargo, enfermedades como la epilepsia, la depresión y la diabetes también se consideran afecciones graves.

La actual situación pandémica con respecto a la COVID-19 ha propiciado la creciente demanda de evaluación por la vía rápida de nuevos tratamientos, y las agencias reguladoras han tenido que reinventarse y optimizar sus recursos para dar cabida a todas las solicitudes.

De este modo la FDA ha creado un programa de emergencia especial para posibles terapias contra el coronavirus, el Programa de Aceleración del Tratamiento del Coronavirus (CTAP), y la EMA creó el grupo de expertos *COVID 19 EMA Pandemic Task Force*. Y no parece que les vaya a faltar trabajo a estos comités. Anticuerpos monoclonales nuevos (tixagevimab + cilgavimab, casirivimab + imdevimab, bamlanivimab + etesevimab, sotrovimad), antivíricos (remdesivir IV, nirmatrelvir + ritonavir, molnupiravir) y vacunas (Sputnik V, Vero Cell, Vidprevtyn, VLA20) son algunos de los medicamentos que han sido aprobados por este programa.



Uno o más estudios pivotaes son los que constituyen la principal evidencia científica en la evaluación de riesgo-beneficio que soporta la comercialización de medicamentos y su aprobación por las autoridades. A menudo, estos estudios son aleatorizados y controlados, lo que proporciona estimaciones de eficacia relativa con alta validez interna. Sin embargo, estamos viendo con la COVID-19, que la enfermedad evoluciona constantemente con el paso de las distintas olas. Cuando un estudio es anunciado (pero no publicado) con resultados prometedores, observamos en los criterios de inclusión, por ejemplo, que no se ha tenido en cuenta el estado de vacunación o la variante de coronavirus de los participantes y, si se ha tenido en cuenta, esa variante ya no es la predominante, lo que disminuye la aplicabilidad o validez externa de dichos estudios. Esta evidencia tan endeble, llevada en volandas por la cobertura mediática, ocasiona tanto importantes ganancias de la compañía investigadora en el parquet bursátil como ímprobos esfuerzos de los países para no quedarse los últimos en la carrera por el más *cool* de los tratamientos anti-COVID.

Por no extendernos demasiado: [nirmatrelvir + ritonavir](#) aprobado con un ensayo clínico en pacientes no vacunados; [casivirimab + indevimab](#) sin eficacia frente a omicron, aprobado para la variante delta; sotrovimab, único anticuerpo monoclonal actualmente disponible con actividad in vitro frente a omicron, en el que no se ha demostrado su eficacia en pacientes hospitalizados por COVID-19 grave o crítico.

Y otros de reciente aprobación, pero en espera de datos frente la situación actual: [tixagevimab + cilgavimab](#), en profilaxis preexposición e interesante en pacientes que no hacen seroconversión a la vacuna, pero cuya actividad frente a la cepa omicron no conocemos; bebtelovimab, recientemente aprobado por la FDA, sin datos publicados aún, pero parece que tiene efecto en reducción de la tasa de hospitalización.



Llegados hasta aquí, queda claro que la interpretación cuidadosa de los estudios preclínicos y clínicos realizados para un fármaco es muy importante. El mejor ejemplo es la tragedia de la talidomida en Europa. El medicamento no se comercializó en los EE. UU. porque la supervisora de medicamentos de la FDA Frances Kelsey, expresó su preocupación por la insuficiencia de datos de seguridad y el riesgo de neuropatía periférica. Esta decisión evitó que nacieran niños con focomelia por talidomida en EEUU. Posteriormente, los hallazgos experimentales proporcionaron la base científica para la aprobación de la talidomida en función de sus efectos inmunomoduladores y su capacidad para inhibir la angiogénesis. En 2006, la FDA aprobó la talidomida para el eritema nudoso leproso y el mieloma múltiple<sup>7</sup>.

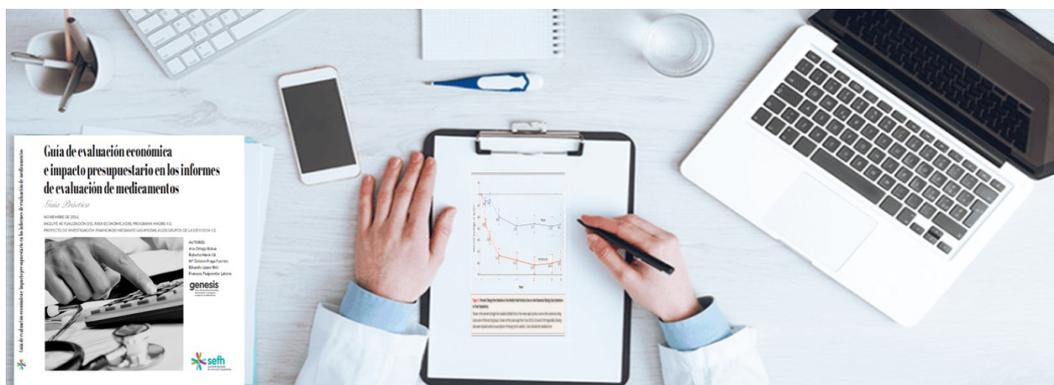


Ante todo, debemos estar preparados para enfrentarnos a pacientes más complejos en escenarios más desafiantes, sin olvidar las posibles interacciones medicamentosas no estudiadas que puede suponer este abanico tan amplio de tratamientos a corto, medio y largo plazo. Parece que puede haber un antes y un después en la selección y evaluación de fármacos a nivel estatal y mundial. Mucha información, contrastada y sin contrastar ha sido volcada durante estos últimos dos años a causa de la nueva aparición de vacunas y terapias frente al coronavirus por una vía acelerada. Pero no olvidemos que estos procedimientos y sistemas ya estaban descritos previamente y no son las primeras terapias que se aprueban en el mercado por estas vías, aunque bien es cierto, con sus limitaciones.

Tradicionalmente, el proceso de selección de medicamentos se ha venido realizando en cada centro hospitalario de forma independiente, existiendo pocas experiencias de colaboración y coordinación entre centros. En la actualidad, todos los aspectos vinculados con la información y la toma de decisiones en el área de sanidad están cada vez más interrelacionados. Todo ello en un contexto de gran dinamismo y cambios en cuanto al papel que desempeñan las agencias reguladoras y los agentes de la administración, que sin duda conducirá a importantes cambios en los próximos años. Pero lo que nunca debemos perder de vista es que *faster is not better*.

## Bibliografía:

1. *Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España*. Madrid: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS (2014). Consultado el 22 de Febrero de 2022, disponible en [https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion\\_med-PS/v2/docs/reg\\_med-PS-v2-light.pdf](https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf)
2. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2019 [consultado el 21 de Febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>
3. Gabay M. (2018). The Prescription Drug User Fee Act: Cause for Concern?. *Hospital pharmacy*, 53(2), 88–89. <https://doi.org/10.1177/0018578718757519>
4. Frank, C.; Himmelstein, D.U.; Woolhandler, S.; Bor, D.H.; Wolfe, S.M.; Heymann, O.; Zallman, L.; Lasser, K.E. Era of faster FDA drug approval has also seen increased black-box warnings and market withdrawals. *Health Aff.* 2014, 33, 1453–1459
5. Salcher-Konrad, M., Naci, H., & Davis, C. (2020). Approval of Cancer Drugs With Uncertain Therapeutic Value: A Comparison of Regulatory Decisions in Europe and the United States. *The Milbank quarterly*, 98(4), 1219–1256. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12476>
6. Wallerstedt, S. M., & Henriksson, M. (2018). Balancing early access with uncertainties in evidence for drugs authorized by prospective case series - systematic review of reimbursement decisions. *British journal of clinical pharmacology*, 84(6), 1146–1155. <https://doi.org/10.1111/bcp.13531>
7. Chary KV. Expedited drug review process: Fast, but flawed. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(2):57-61. doi:10.4103/0976-500X.184768



## El ratón en la biblioteca



<https://www.aes.es/blog/2022/02/16/estadisticas-del-gasto-sanitario-tenemos-que-arreglar-este-embrollo/>

**Félix Lobo, Marta Trapero-Bertran. 16 Febrero 2022. Estadísticas de gasto sanitario: tenemos que arreglar este embrollo.**

Cuando necesitamos emplear o interpretar datos de gasto sanitario y de gasto en medicamentos publicados en España, nos encontramos con diversas fuentes y metodología empleada. Muchas veces no coincidentes, con diferencias relevantes.

Respecto a **MEDICAMENTOS** tenemos los **“Indicadores sobre Gasto Farmacéutico y Sanitario”**, elaborada desde 2014 por la Secretaría de Estado de Hacienda, que desvela los gastos del SNS en hospitales, en receta y en productos sanitarios. La **“Estadística del Consumo Farmacéutico a través de Recetas Médicas del SNS”**, con datos mensuales de facturación de las recetas prescritas en atención primaria y especializada dispensadas por farmacias, incluye gasto monetario (“consumo”) y número de recetas. La **“Estadística de Consumo de Medicamentos en los Hospitales de la Red Pública del SNS”** que proporciona datos mensuales desde 2017 de envases y “coste real” (PVL menos descuentos).

En cuanto al **GASTO SANITARIO** se dispone de la **“Estadística de Gasto Sanitario Público (EGSP)”** y el **“Sistema de Cuentas de la Salud (SCS)”** que recoge el gasto privado y excluye los gastos de investigación y formación sanitaria ejecutados por el sector público, se vierte a las Estadísticas de la OCDE y de EUROSTAT. La EGSP sólo contempla los prestados en instituciones estrictamente sanitarias y permite comparaciones entre CCAA.

Los autores describen en detalle cada fuente. Señalan sus insuficiencias, duplicaciones y descoordinación y reclaman la mejora del aparato de información de nuestro SNS.

<http://www.sanidadpublicaasturias.org/5252-2/> Video presentación: <https://youtu.be/zOffcFnlzQ?t=7753>  
[https://static.congreso.es/audiovisual/video/leg14/365/14\\_000365\\_009/cortes/14\\_000365\\_009\\_0\\_22239\\_695830.mp4](https://static.congreso.es/audiovisual/video/leg14/365/14_000365_009/cortes/14_000365_009_0_22239_695830.mp4)

Comparecencia **Francesc Puigventós 8 Febrero 2022 Comisión de Investigación relativa a la gestión de las vacunas y el Plan de Vacunación el Congreso de los Diputados.**

Se analiza la gestión de las vacunas en Europa, su compra centralizada, el exceso de dosis adquiridas, la opacidad de los contratos y los elevados precios pagados. Se estima el impacto presupuestario de las vacunas en el gasto sanitario público. Patentes, precios de los medicamentos, transparencia de costes y de la investigación sirven de argumento para la defensa del cambio en el sistema de fijación de precios actual por otro basado en el coste plus, con propuestas concretas para empezar aplicarlo en cuatro grupos de medicamentos

Finalmente se presentan propuestas en cuatro áreas (pandemia, vacunas) y en el ámbito legislativo en los organismos de referencia nacional, europeo y OMS sobre transparencia y precios y sobre comunicación de la estrategias de vacunación y las recomendaciones a los profesionales y a la población



<https://www.newtral.es/joan-ramon-laporte-rosello-congreso-vacunas-experimento/20220210/>

**María G Dionis, Guillermo Infantes. Newtral 10 Feb 2022 Las afirmaciones de Joan-Ramon Laporte en el Congreso sobre las vacunas COVID-19 que no avalan los datos.**

El Congreso de los Diputados acogió el 7 de febrero la comparecencia de Joan-Ramon Laporte, profesor honorario de farmacología en la Universidad Autónoma de Barcelona que fue invitado para aportar sus impresiones sobre el proceso de vacunación contra la COVID-19.

Expuso una serie de afirmaciones controvertidas en temas que han generado una polémica importante. En el artículo de Newtral.es, se revisan uno por uno los temas más polémicos con aportaciones aclaratorias del propio Laporte, junto con declaraciones de Emilio Alegre, farmacéutico del grupo de trabajo Génesis de la SEFH y Francisco Araújo, presidente del Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Se acompaña de análisis pormenorizado de los resultados más relevantes de los estudios y su interpretación con las limitaciones metodológicas, teniendo en cuenta objetivos del estudio, tamaños muestrales, expresión de resultados relativos y absolutos. Se repasan temas sobre el efecto de las vacunas en la mortalidad y la reducción de hospitalizaciones, la eficacia frente a ómicron o el sistema de financiación de las agencias reguladoras.

Un artículo publicado puntualmente que nos ayuda a comprender mejor y de forma crítica la situación y alejados de titulares. Gran aportación en esta época en la que se mezcla una generación de conocimiento científico acelerado con debates en los medios que no ayudan al conocimiento.

