

Volumen 7, nº 4

# GÉNESIS AL DÍA

Diciembre  
2021

Contenido:	
Noticias: Grupo GENESIS píldoras de Evaluación de	1
Proyectos del grupo	1
Web Informes	2
Informes compartidos en elaboración	2
Opiniones positivas CHMP	3
Informes de posicionamiento	4
Posicionamiento: Atidarsagen autotemcel en leucodistrofia metacromática (Libmeldy®)	5
Variables centradas en el paciente/resultados comunicados por el paciente(patient reported outcomes): Realidad o ficción. Ruth Ubago. Hospital Universitario San Cecilio. Granada	6
El ratón en la biblioteca	10

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

## En el grupo GENESIS continuamos con las Píldoras de Evaluación de medicamentos

Webinars del Grupo GENESIS para la **difusión** de la **evaluación** de fármacos novedosos.



26 de  
mayo  
2021  
16.30 h

ORGANIZA:  
sefh  
febh  
genesis



27 de  
octubre  
2021  
16.30 h

ORGANIZA:  
sefh  
febh  
genesis

**Isatuximab en mieloma múltiple** <https://www.youtube.com/watch?v=QAX7htsqx2I>

**Ponente: Olalla Montero Pérez.** Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

En base a los datos disponibles hasta el momento, se propone la **NO INCLUSIÓN** del fármaco en la Guía Farmacoterapéutica. Esta decisión deberá reevaluarse cuando se conozca el precio de financiación en España, o cuando se publiquen datos más maduros de supervivencia global.

**Trastuzumab emtansina para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama**

**HER2- positivo.** [https://youtu.be/LOORZ\\_UhTU](https://youtu.be/LOORZ_UhTU)

**Ponente: Sandra Flores Moreno.** Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Se propone la **INCLUSIÓN** en la Guía Farmacoterapéutica con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación una vez se disponga de los resultados maduros de supervivencia global. Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER-2.

## Proyectos del grupo en marcha



Los proyectos de investigación en marcha los podéis encontrar en:



WEB OFICIAL DEL GRUPO GENESIS

**Proyectos Grupo GENESIS-SEFH**  
**Actualmente están en marcha:**

✓ PROGRAMA MADRE 4.1

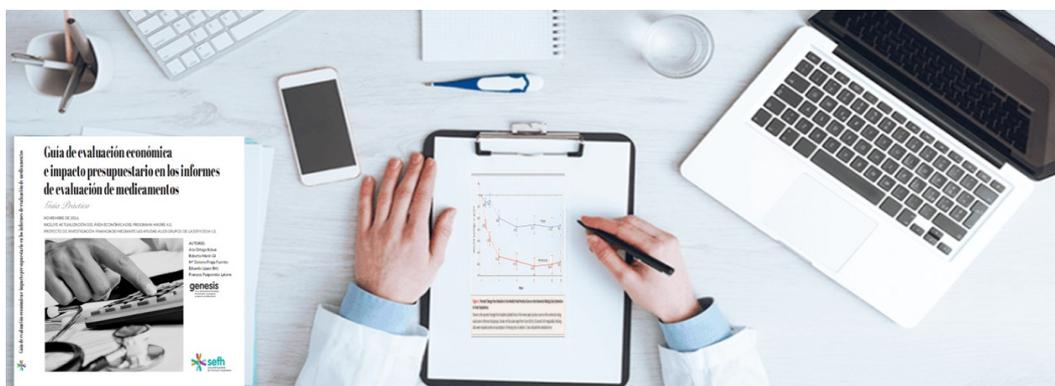
Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos

GRUPO DE TRABAJO  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

✓ Avanzar en la **medición de resultados en salud en la evaluación de medicamentos**: incorporación a la evaluación de medicamentos, en el apartado conclusiones, de la definición de variables para la evaluación de resultados en salud.

SEGUIDNOS EN LA CUENTA DE TWITTER @GENESIS\_SEFH





## ¿ Cómo localizarnos?

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

Actualmente en la web tenemos publicados **1.484**

**Informes de hospitales** y de **centros autonómicos** **1.221**



## 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>Borrador público</b>	<b>abr-21</b>	<b>10/21</b>
<b>Atidarsagen autotemcel</b>	Leucodistrofia metacromática	<b>GENESIS-SEFH</b>	<b>Definitivo</b>	<b>feb-21</b>	<b>12/21</b>
<b>Entrectinib</b>	Tumores sólidos con fusión del gen NTRK	<b>GENESIS-SEFH</b>	<b>Definitivo</b>	<b>sep-20</b>	<b>10/21</b>
<b>Rilpivirina/ cabotegravir</b>	Infección por VIH	<b>GENESIS-SEFH</b>	<b>Borrador público</b>	<b>enero-21</b>	<b>12/21</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>	Hipercolesterolemia y dislipemia	Elaboración del borrador
<b>Niraparib</b>	Primera línea de cáncer de ovario	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>





## Opiniones positivas de la EMA de Interés (Septiembre-noviembre 2021)

### Nuevos fármacos

**Trodelvy®** (sacituzumab govitecan), en cáncer de mama triple negativo metastásico o no resecable.

**Rybrevant®** (amivantamab), en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

**Aspaveli®** (pegcetacoplan), en hemoglobinuria paroxística nocturna.

**Cibinqo®** (abrocitinib), en dermatitis atópica.

**Regkirona®** (regdanvimab) y **Ronapreve®** (casirivimab / imdevimab), anticuerpos monoclonales en el tratamiento de COVID-19.

**Lumykras®** (sotorasib), en CPNM con mutación G12C en la proteína KRAS.

**Uplizna®** (inebilizumab), en neuromielitis óptica.

**Tecovirimat SIGA** (tecovirimat) en enfermedad por ortopoxvirus.

**Vyepti®** (eptinezumab), en profilaxis de migraña.

**Wegovy®** (semaglutide), en el control de peso en pacientes con obesidad o sobrepeso.

**Artesunate Amivas** (Artesunato), en el tratamiento inicial de la malaria.

**Brukinsa®** (Zanubrutinib), en macroglobulinemia de Waldenström.

**Gavreto®** (pralsetinib), en CPNM.

**Qinlock®** (ripretinib), en tumor del estroma gastrointestinal avanzado (GIST)

**Vumerity** (diroximel fumarato), en Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

### Nuevas indicaciones

**Jyseleca®**(filgotinib), en colitis ulcerosa moderada o severa.

**Kisplyx®** (Lenvatinib), en cáncer de células renales avanzado en combinación con pembrolizumab en primera línea.

**Skyrizi®**(risankizumab), en artritis psoriásica.

**Xeljanz®** (tofacitinib), en espondilitis anquilosante.

**Zeposia®**(ozanimod), en colitis ulcerosa.

**Lenvima®** (lenvatinib) en carcinoma de endometrio en combinación con pembrolizumab tras progresión a un tratamiento con platinos y no candidatos a cirugía o radiación.

**Nucala®** (mepolizumab), tres nuevas indicaciones: tratamiento para pacientes de 6 años o más con granulomatosis eosinofílica remitente recidivante o refractaria con poliangeítis (EGPA), adultos con síndrome hipereosinofílico no controlado y para el tratamiento de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal en pacientes en los que un tratamiento sistémico y/o cirugía no consiga un control adecuado de la enfermedad.

### Ampliación de indicación

**Hizentra®** (inmunoglobulina humana), en inmunodeficiencias secundarias.

**Noxafil®** (posaconazol), en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, eliminando la restricción de refractariedad a anfotericina B o itraconazol.



## Informes de Posicionamiento Terapéutico de interés

**Givlari®** (givosirán), en Porfiria hepática aguda intermitente. **Condiciones de financiación.**

**Raxone®** (idebenona), en Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber. **No financiado.**

**Stelara®** (ustekinumab), en colitis ulcerosa moderada-grave. **Condiciones de financiación.**

**Kineret®** (anakinra), en enfermedad de Still. Financiado. Y en Fiebre Mediterránea Familiar. **Condiciones de financiación.**

**Epidyolex®** (cannabidiol), en tratamiento coadyuvante del Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet. **Condiciones de financiación.**

**Prevymis®** (Letermovir), en la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas. **Condiciones de financiación**

**Tavlesse®** (fostamatinib), en trombocitopenia inmunitaria crónica resistente a otros **tratamientos. Financiado**

**Polivy®** (polatuzumab vedotina), en combinación con bendamustina y rituximab en el tratamiento de linfoma B difuso de células grandes en recaída o/refractario no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas. **Condiciones de financiación**

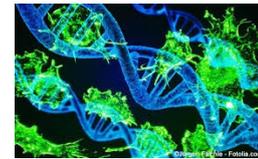
**Talzenna®** (talazoparib), en cáncer de mama HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/2 en progresión a tratamientos previos. REVALMED. **Condiciones de financiación**

**Revlimid®** (lenalidomida), en combinación con Bortezomib y Dexametasona para pacientes de Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante. **Financiado.**

**Taltz®** (ixekizumab), en Espondiloartritis axial. **Condiciones de financiación.**



## Posicionamiento: Informe Compartido GENESIS-SEFH



### Informe GENESIS-SEFH: **Atidarsagen autotemcel en leucodistrofia metacromática (Libmeldy®)**

La propuesta de los autores del informe es:

#### **D-1. SE PROPONE LA INCLUSIÓN EN LA GFT con recomendaciones específicas**

Condiciones de uso:

A la vista de los limitados resultados de eficacia y seguridad disponibles, pero teniendo en cuenta la gravedad y escasa prevalencia de esta enfermedad, los autores del informe concluyen que el fármaco presenta un beneficio clínico razonable en pacientes **presintomáticos** con LDM-ITa y LDM-JTe. Se considera que un paciente es presintomático si:

- En el caso de la **forma ITa** de la enfermedad: ausencia de un retraso en el logro de la posición en pie independiente, o ausencia de la posibilidad de caminar de forma independiente, asociado con signos anómalos en la evaluación neurológica.
- En el caso de la **forma JTe** de la enfermedad: ausencia de signos o síntomas neurológicos de la enfermedad que resulten en un deterioro o regresión funcional cognitiva, motora o conductual (corroborado por un examen neurológico, evaluación de la función motora gruesa o pruebas neuropsicológicas apropiadas para su edad).

En el caso de los pacientes con LDM-JTe y **síntomas** el beneficio es más cuestionable aún, aunque dada la gravedad de la enfermedad, y a pesar de las grandes incertidumbres existentes, sería razonable también tratar a los pacientes con síntomas leves de la enfermedad, definidos como MFMG  $\leq 1$  y CI  $\geq 85$ , que también han demostrado beneficio clínico razonable.

Sin embargo, para poder utilizarse y que resultase costo-efectivo el coste de adquisición del tratamiento debería ser inferior a 250.000 € para no superar el umbral de 21.000 €/AVAC.

Dada la incertidumbre en cuanto a eficacia y seguridad a largo plazo sería deseable un **seguimiento y registro de la evolución de la función motora gruesa** (escala MFMG) y **de la función cognitiva** de los pacientes, así como de los acontecimientos adversos de aparición tardía que pudieran producirse.



## VARIABLES CENTRADAS EN EL PACIENTE/RESULTADOS COMUNICADOS POR EL PACIENTE (PATIENT REPORTED OUTCOMES): REALIDAD O FICCIÓN.

Ruth Ubago Pérez

Hospital Universitario San Cecilio, Granada

¡Cuánto tiempo llevamos leyendo sobre variables centradas en el paciente! Aun sin tener del todo definido su papel en la evaluación de medicamentos y su relevancia para los distintos agentes encargados de tomar decisiones (*stake holders*) como las agencias reguladoras, los estados miembros pagadores, los organismos evaluadores, los clínicos y los propios pacientes, la bibliografía acerca de ellas es creciente. Seguimos observando heterogeneidad en los *patient reported outcomes* (PRO) evaluados, en la forma de presentarlos y en los métodos de análisis de los mismos, por lo que la utilidad de estas variables (en sus diversos ámbitos de aplicabilidad) continúa siendo cuestionada.

En relación a la valoración por parte de las **agencias reguladoras**, echamos la vista atrás al 2005, cuando la EMA (*European Medicines Agency*) definió los PRO como “cualquier resultado en salud evaluado directamente por el paciente y basado en la percepción del paciente de su enfermedad y tratamiento” (a). Es un término que recoge desde medidas unidimensionales y multidimensionales de percepción de síntomas y signos, hasta información más compleja como calidad de vida relacionada con la salud, estado de salud, adherencia al tratamiento, satisfacción con el tratamiento, cumplimiento terapéutico, etcétera. La FDA (*Food and Drugs Administration*) definió los PRO en 2009 como la “medición basada en datos que provienen directamente del paciente sobre su estado de salud sin interpretaciones o modificaciones de las respuestas del paciente realizadas por el personal sanitario ni otras personas” (b). En este punto definimos también los *Patient-reported outcome measures* (PROMs) como los instrumentos empleados para medir los PRO, principalmente autocuestionarios. Si el investigador recoge estas variables mediante informes u observaciones de los cuidadores, profesionales de la salud o los padres, no se consideran PROM sino variables recogidas por el clínico o el observador (c).



Centrándonos en la **evaluación de fármacos oncológicos**, la EMA publicó en 2016 un anexo a la guía de evaluación de medicamentos oncológicos que revisa aspectos generales sobre el empleo de los PRO en los estudios de oncología, en concreto de medidas de los PRO de síntomas y calidad de vida relacionada con la salud (HRQL por sus siglas en inglés) (d,e). El punto clave de la guía es señalar principios generales sobre la mejor práctica científica más que indicar una aproximación específica para la selección y aplicación de los PRO. Uno de los objetivos es el de potenciar el desarrollo en la metodología y aplicación de los PRO en el contexto regulatorio de fármacos oncológicos. Se indica cómo estas variables pueden proporcionar una valoración centrada en el paciente de la carga de la enfermedad mediante la comprensión del efecto de un tratamiento en la funcionalidad y bienestar del paciente. También podrían añadir información sobre el beneficio clínico y así complementar la valoración tradicional de la eficacia y seguridad con la evaluación realizada por el paciente.

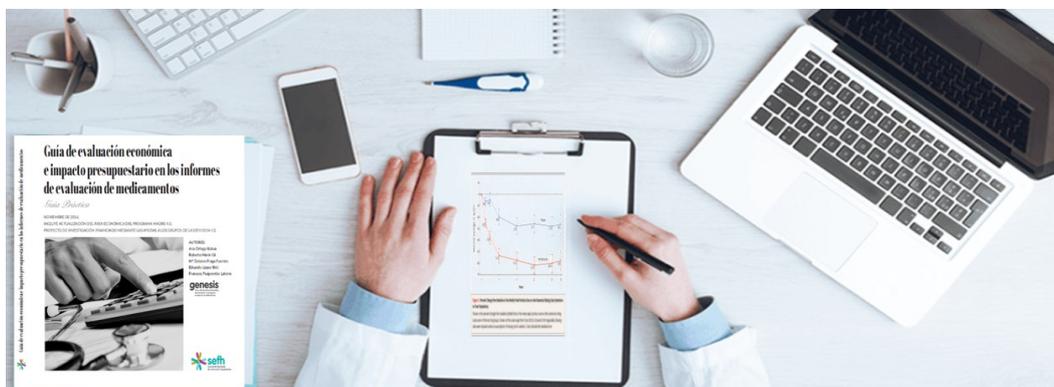


En este documento se recomienda una valoración del grado en el cual la inclusión de las medidas de los PRO podrían proporcionar valor añadido en el contexto del ensayo clínico, haciendo énfasis en el hecho de que el análisis de estos resultados debería ser capaz de detectar diferencias clínicamente relevantes y colaborar a la evaluación de la relación beneficio riesgo del medicamento. Estas variables deberían ser consideradas de forma temprana en el programa de desarrollo del fármaco y se ha de tener en cuenta la implicación de los pacientes en el proceso de diseño del estudio. En el contexto regulatorio se espera que estas variables se incorporen en los estudios como variables secundarias o exploratorias más que como variables principales. Se explicitan los criterios empleados para valorar el potencial valor añadido de los PRO; relevancia, fiabilidad, validez y aplicabilidad de la herramienta empleada, la idoneidad en la frecuencia y duración de la recogida de datos y el método de análisis en relación a la población en estudio, en el contexto de la patología y el régimen de tratamiento. También se indica la adecuación del diseño del estudio (incluida la hipótesis y los métodos para manejar las variables múltiples y los datos en el análisis estadístico) y los métodos apropiados para cuantificar los resultados de los PRO, la justificación para la magnitud estimada del efecto (identificada a priori en el plan estadístico), la significación estadística, la cual, per se, no es suficiente para ciertos parámetros sin que se demuestre beneficio clínicamente relevante y la consideración de explicaciones alternativas para cambios observados o la ausencia de los mismos.

En relación a **organismos evaluadores**, EUNEThta (*European network for health technology assessment*), publica en 2015 la guía *Health-related quality of life and utility measures* (f), en la que se revisan las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud que son válidas para evaluar la efectividad relativa de tecnologías sanitarias y se resumen las directrices para interpretar las variables de calidad de vida relacionadas con la salud. La guía tiene un doble propósito: ayudar a evaluadores en la identificación de las fortalezas y debilidades en la evidencia proporcionada e informar a los investigadores sobre los requerimientos relativos a la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud para establecer un adecuado protocolo de ensayo.



Continuando con **entidades** evaluadoras, en la versión más actual del manual Cochrane: Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2, se dedica todo un capítulo a la evaluación de los PRO (g). Éste se centra en describir la categoría de variables conocidas como PRO y su importancia para los agentes tomadores de decisiones, ilustrar los puntos clave en relación a la fiabilidad, validez, sesgo de información y sensibilidad que los autores de revisiones sistemáticas deberían considerar al incluir los PRO, describir la estructura y contenido de los PRO y proporcionar una guía para combinar información de distintos PRO recogidas en ensayos clínicos aleatorizados. También se hace referencia a guías de la iniciativa GRADE en las que se incluye material para la interpretación de los PRO según su metodología.



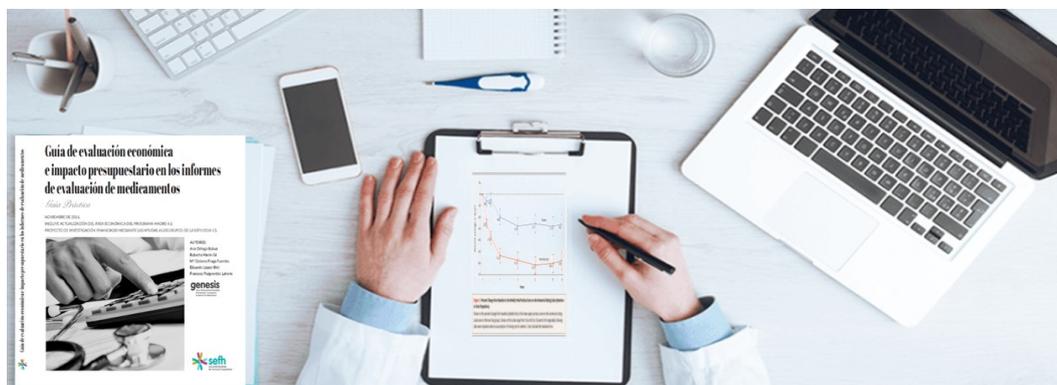
También hay diversas **iniciativas internacionales** que proporcionan herramientas para mejorar la integración de los PRO en el diseño de los ensayos clínicos, en el modo de presentar los resultados y en su interpretación, en un intento de mejorar y estandarizar el empleo y la presentación de estas variables en ensayos clínicos aleatorizados (h). Algunas de estas recomendaciones publicadas son: PROTEUS (*PRO tools*) (consorcio que proporciona una guía para redactar protocolos para evaluar los PRO, seleccionarlos, analizarlos, presentar resultados e interpretarlos), la extensión PRO SPIRIT (recomendaciones para ensayos con recomendaciones basadas en la evidencia para la inclusión de los PRO en los protocolos), la guía CONSORT PRO extensión (que proporciona información a los autores de los ensayos para describir los PRO adecuadamente) y la SISAQOL (*Setting International Standards in Analyzing PROs and Quality of Life Endpoints Data*) (consorcio internacional dirigido por EORTC para elaborar recomendaciones para estandarizar el análisis de variables de calidad de vida relacionada con la salud y otros resultados de los PRO en cáncer). Se ha propuesto como área de prioridad identificar métodos estadísticos apropiados para el análisis de los PRO, estandarizar la terminología relativa a datos no disponibles y su manejo.

Centrándonos en la evaluación de fármacos para el tratamiento del cáncer, una reciente revisión sistemática publicada en 2021 (i) sobre la evaluación de los PRO en ensayos clínicos de tratamientos oncológicos refleja el continuo debate en los ámbitos de la comunidad científica, agencias evaluadoras y clínicos, sobre qué PRO han de ser medidas.

Se realizó una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados sobre fármacos oncológicos publicados entre 2004 y 2018 y se analizaron los registrados entre 2014 y 2019. Para ello, se revisó el registro PROMOTION (*Patient Reported Outcome Measurements Over Time in Oncology*) y se seleccionaron los ensayos en los seis tipos de cáncer más frecuentes, en los que se observó empleo de los PRO en el 30,4% de los estudios de cáncer de mama, 23,1% de cáncer de pulmón, 15,8% de cáncer de colon, 14,6% de cáncer de próstata y 14,4% de tumores ginecológicos. Las medidas más empleadas fueron EORTC (54,8%), FACIT (35,8%), EQ-5D (10,2%), SF-36 (7,3%) y MDASI (2,5%). El 59,2% de los estudios estaba promovido por la industria. En relación a los ensayos registrados durante 2014 a 2018 en clinicaltrials.gov, los porcentajes de ensayos que recogían estas variables variaban, ya que el 25,5% eran ensayos de cáncer de pulmón, el 23,6% era de cáncer de mama, el 16% era de cáncer de colon, el 14,7% de tumores ginecológicos, el 13,2% de cáncer de próstata y el 6,9% de cáncer de vejiga. Se observó que la mayoría de los ensayos emplearon cuestionarios multidimensionales, que no se limitaron a la función física o síntomas somáticos sino también incluyeron conceptos más amplios de calidad de vida relacionada con la salud y evaluaron aspectos emocionales, sociales y funcionales de la salud. Por otra parte el aumento del uso del EQ-5D puede reflejar que los datos de utilidad van adquiriendo relevancia en el contexto de economía de la salud en relación al estudio del precio y reembolso de los medicamentos.

Otras revisiones sistemáticas específicas del tratamiento del cáncer con inmunoterapia (j,k) también dejan constancia de que la calidad en los resultados de los PRO en ensayos fase II y III es variable y que hay una información subóptima de los mismos, quedando patente, por ejemplo, en el tiempo que transcurre desde la publicación del ensayo con las variables primarias y aquella correspondiente a la de los PRO (si se da) y la falta de tratamiento estadístico de los resultados, descripción de hipótesis establecida y falta de seguimiento, entre otras cuestiones.

**A nivel nacional**, en relación al proceso de financiación de medicamentos, recientemente se ha publicado el “Plan para la consolidación de los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud”, que lleva asociado un documento sobre procedimientos normalizados de trabajo [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.PNT\\_elaboracion\\_IPT\\_CPF8Julio.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.PNT_elaboracion_IPT_CPF8Julio.pdf), (l) en el que se indica: “En caso de las variables de calidad de vida, indicar si se trata de variables generales o específicas y el rango de las mismas”.



En algunos de los últimos **informes GENESIS** publicados de terapias para el tratamiento del cáncer, en concreto atezolizumab para cáncer de mama triple negativo (m) y trastuzumab emtansina para cáncer de mama precoz Her2+ (n), queda recogida esta información, de forma que el primero de ellos se cita la variable secundaria “Tiempo hasta el deterioro” evaluada mediante el cuestionario de la EORTC *Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)* y en el segundo, las variables *Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) questionnaire* y *Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer (QLQ-BR23)*. Así pues, la metodología del **programa MADRE** da cabida a estas variables. Concretamente, en el apartado de evaluación económica, explicado en la guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos, se hace referencia a la obtención de los valores de utilidad y la medición de la calidad de vida y en concreto se nombran algunos cuestionarios para medirla como EQ-5D, SF-6D, SF-36, métodos directos de estimación de utilidades y también cómo incorporar estos valores en la evaluación de los medicamentos.

Hasta el momento observamos cómo las agencias reguladoras y organismos evaluadores han manifestado la intención de incorporar resultados de los PRO para el proceso de toma de decisiones. La realidad actual es que la inclusión de estas variables en los ensayos clínicos aleatorizados no es sistemática, y las variables incluidas son heterogéneas por lo que resulta complicada su síntesis, evaluación y ponderación.

Por otra parte, no se pone en duda que los PRO puedan emplearse como herramientas útiles en la toma de decisiones clínicas, ayudando al profesional médico y al paciente a escoger entre tratamientos, especialmente cuando los resultados de eficacia son similares, permitiéndole optar por aquellos que ayudan a mejorar, en mayor medida, la calidad de vida del paciente. Por otra parte, los PRO también permiten la participación activa del paciente en torno a su enfermedad, pudiendo conocer y mejorar la adherencia a su tratamiento. Y pueden contribuir a un manejo óptimo de la enfermedad y ser una medida útil y complementaria a las variables de resultado tradicionales.

Aún queda camino por recorrer para mejorar su empleo e implementación en los ensayos clínicos pivota-les, que permitan su correcta evaluación y ponderación para el análisis a nivel regulatorio y de evaluación para el posicionamiento de los medicamentos y la toma de decisiones de precio y financiación.

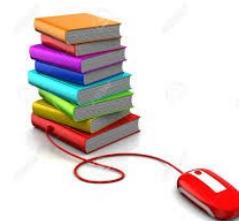
## REFERENCIAS:

- (a) *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.* London, 27 July 2005 Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/139391/2004.
- (b) *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims* U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Center for Devices and Radiological Health (CDRH) December 2009.
- (c) Powers JH, Patrick DL, Walton MK, Marquis P, Cano S, Hobart J, et al. *Clinician-Reported Outcome Assessments of Treatment Benefit: Report of the ISPOR Clinical Outcome Assessment Emerging Good Practices Task Force.* *Value in Health.* 2017; 20: 2-14.
- (d) European Medicines Agency. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies.* London: European Medicines Agency, 2016. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf))
- (e) Kluetz PG, O'Connor DJ, Soltys K. Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):e267–e274.
- (f) *Guideline “Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Health-related quality of life and utility measures”.* Adapted version (2015). ([https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Endpoints-used-for-Relative-Effectiveness-Assessment-Health-related-quality-of-life-and-utility-measures\\_Amended-JA1-Guideline\\_Final-Nov-2015.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Endpoints-used-for-Relative-Effectiveness-Assessment-Health-related-quality-of-life-and-utility-measures_Amended-JA1-Guideline_Final-Nov-2015.pdf))
- (g) Johnston BC, Patrick DL, Devji T, Maxwell LJ, Bingham CO, Beaton D, et al. Chapter 18: Patient-reported outcomes. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).



- (h) Malone E, Barua R, Meti N, Li X, Fazelzad R, Hansen AR. Quality of patient-reported outcomes in oncology clinical trials using immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Cancer Med.* 2021;10:5031–5040. (<https://doi.org/10.1002/cam4.4086>).
- (i) Giesinger JM, Efficace F, Aaronson N, Calvert M, Kyte D, Cottone F, et al. Past and current practice of patient reported outcome measurement in randomized cancer clinical trials: a systematic review. *Value health.* 2021;24(4):585-591.
- (j) Quality of patient-reported outcomes in oncology clinical trials using immune checkpoint inhibitors: A systematic review *Cancer Medicine.* 2021;10:5031–5040.
- (k) Safa H, Tamil M, Spiess PE, Manley B, Pow-Sang J, Gilbert SM, et al. Patient-Reported Outcomes in Clinical Trials Leading to Cancer Immunotherapy Drug Approvals From 2011 to 2018: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(5):532-542. doi: 10.1093/jnci/djaa174. PMID: 33146385; PMCID: PMC8096374
- (l) Procedimiento normalizado de trabajo de evaluación clínica, evaluación económica y posicionamiento terapéutico para la redacción de informes de posicionamiento terapéutico de medicamentos en el sistema nacional de salud. ([https://www.msrebs.gov.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.PNT\\_elaboracion\\_IPT\\_CPF8Julio.pdf](https://www.msrebs.gov.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.PNT_elaboracion_IPT_CPF8Julio.pdf)).
- (m) Atezolizumab en cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico irreseccable cuyos tumores expresan PD-L1. Julio 2020. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2020]. ISBN. [diciembre 2021]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm)  
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
- (n) García-Sánchez S, Flores-Moreno S, Alegre del Rey EJ, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A. Trastuzumab emtansina. Cáncer de mama precoz HER2-positivo. Mayo 2020. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2020]. ISBN. [diciembre 2021]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm)  
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

## El ratón en la biblioteca



[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(21\)00315-2/fulltext#seccesectitle0004](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(21)00315-2/fulltext#seccesectitle0004)

**Kotz D, West R. Key concepts in clinical epidemiology: addressing and reporting sources of bias in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 2021 Sep 24;S0895-4356(21)00315-2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.09.029. Epub ahead of print. PMID: 34571193.**

El ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA) se considera el diseño más sólido para evaluar los efectos de las intervenciones clínicas. La aleatorización permite eliminar potencialmente el sesgo debido a las posibles diferencias en las características preexistentes de los pacientes incluidos. Los ECAs bien diseñados poseen una alta validez interna, lo que significa que las inferencias de las relaciones causales están libres de error sistemático (o sesgo). Sin embargo, existen otras fuentes de sesgo que no pueden ser abordadas por la aleatorización y que pueden ocurrir durante todo el proceso de investigación (durante el diseño, la realización, el análisis y el informe de los ensayos). Estos sesgos pueden reducir la validez interna y provocar una distorsión del verdadero efecto del tratamiento.



La herramienta Cochrane de riesgo de sesgo (RoB 2) distingue cinco dominios de sesgo que pueden afectar a los resultados de los ensayos:

- El proceso de aleatorización: este sesgo deriva del empleo de métodos poco fiables para generar la secuencia de asignación aleatoria, y puede dar lugar a que las variables de confusión estén desequilibradas entre los brazos del ensayo
- Las desviaciones de las intervenciones previstas: por ejemplo, cuando los tratamientos no se administran completamente según lo previsto (falta de fidelidad), cuando los pacientes son expuestos a otros factores que influyen en los resultados (“contaminación” del efecto del tratamiento), o por falta de adherencia al régimen de tratamiento.
- Los datos de resultados faltantes: ocurre porque los pacientes abandonan el estudio, y es un problema generalizado de los ECA. Si los datos faltantes son al azar y no se relacionan con el resultado, el efecto sólo tendrá repercusión en la potencia estadística debido a la reducción del tamaño de muestra. Si existe relación con el resultado de interés, esto rompe la aleatorización y debilita el diseño del ensayo. Si los datos de los resultados faltan en diferentes grados, o por diferentes razones, en diferentes brazos del ensayo, esto puede llevar a una subestimación o sobreestimación del efecto.
- La medición de los resultados: a menudo los ECAs se basan en medidas de resultados subjetivas que están potencialmente sujetas a sesgos y errores. Este sesgo puede surgir de los diferentes métodos que se utilizan para evaluar los resultados en los diferentes brazos de los ensayos.
- La comunicación de los resultados: los análisis de subgrupos son especialmente vulnerables a este sesgo, ya que ofrecen múltiples oportunidades para destacar hallazgos que concuerden con un resultado deseado. Este sesgo también es frecuente encontrarlo en estudios con poca potencia, agravado por la tendencia a publicarse únicamente resultados positivos.

Esta visión general de las fuentes importantes de sesgo (basada en la herramienta de riesgo de sesgo (RoB 2) de Cochrane), puede servir de orientación para detectar fuentes de sesgo y valorar el grado de fiabilidad de los resultados de los estudios.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879485/>

**Pong S, Urner M, Fowler RA, Mitsakakis N, Seto W, Hutchison JS, Science M, Daneman N. Testing for non-inferior mortality: a systematic review of non-inferiority margin sizes and trial characteristics. BMJ Open. 2021 Apr 20;11(4):e044480. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044480. PMID: 33879485; PMCID: PMC8061825.**

El objetivo de los ensayos de no-inferioridad es demostrar que un nuevo fármaco o intervención no es peor que un tratamiento estándar, a través de un margen de no inferioridad establecido previamente por los investigadores. La amplitud aceptable del margen de no inferioridad (valor delta) es un aspecto controvertido en el diseño de estos estudios. Un margen demasiado amplio permitiría concluir la no inferioridad, aun cuando existiera gran diferencia en eficacia entre los tratamientos, lo que podría ser clínicamente relevante o éticamente inapropiado, siendo especialmente preocupante si las implicaciones para el paciente son graves o irreversibles (por ejemplo, la muerte).

Resulta necesario establecer normas para el diseño y el análisis de los ensayos de no inferioridad, a fin de promover una calidad uniforme de estos ensayos. Se debe identificar el rango de márgenes o valores delta utilizados en los ensayos de no inferioridad y determinar si las características del ensayo influyen en la selección de estos márgenes.

En esta revisión sistemática, se describe el tamaño y la variabilidad de los valores delta utilizados en los ensayos de no inferioridad de medicamentos con resultados de mortalidad. Se seleccionaron 195 artículos para la revisión del texto completo, de los que se incluyeron 111 artículos para el análisis. El 82% de los ensayos se realizaron en trombosis, enfermedades infecciosas u oncología.



La mediana global del margen de no inferioridad fue una diferencia de riesgo absoluta del 9% (IQR 4,2%-10%). La mediana del margen de no inferioridad relativa fue de 1,5 (IQR 1,3-1,7). Con estos resultados, se concluye que los márgenes de no inferioridad absolutos y relativos utilizados en los ensayos clínicos publicados son grandes, lo que permite llegar a conclusiones de no inferioridad en el contexto de grandes diferencias de mortalidad. Esta cuestión metodológica podría conducir a la toma de decisiones sesgadas, estableciendo no inferioridad en situaciones con diferencias potencialmente relevantes en resultados que implican mortalidad.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2785560>

**O'Fee K, Deych E, Ciani O, Brown DL. Assessment of Nonfatal Myocardial Infarction as a Surrogate for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Treatment or Prevention of Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2021 Dec 1;181(12):1575-1587. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.5726. PMID: 34694318; PMCID: PMC8546625.**

Con el avance de la medicina en el siglo XX y la reducción de las tasas de mortalidad, la consideración de que el infarto agudo de miocardio (IAM) era indefectiblemente mortal fue sustituida por el reconocimiento de la posibilidad de supervivencia a éste, aunque seguía estando asociada a una mortalidad significativa.

Con la disminución de la mortalidad, se propuso sustituir la mortalidad como estándar para la valoración de la eficacia de fármacos en síndromes coronarios agudos por una variable compuesta por mortalidad y complicaciones no mortales, ya que se consideró que podría informar mejor sobre los resultados de fármacos en investigación, acelerar su evaluación y minimizar el número de pacientes expuestos a terapias ineficaces.

La sustitución de un criterio de valoración por otro requiere tres niveles de evidencia:

1. Debe haber plausibilidad biológica.
2. Se requieren estudios observacionales o epidemiológicos que demuestren una asociación consistente entre el sustituto y el resultado final.

Demostrar en ensayos clínicos de que los tratamientos que mejoran la variable sustituta mejoran también la variable final de interés.

Existen estudios que demuestran que la asociación entre el IAM no mortal y la mortalidad por todas las causas o cardiovascular (CV) cumple los dos primeros niveles de prueba, pero el tercer nivel de prueba, el más estricto, nunca se ha evaluado. En este estudio, se realiza un análisis de los ECA publicados en los últimos 50 años para probar si el IAM no mortal es un buen sustituto de la mortalidad por todas las causas o CV, evaluando la correlación entre el efecto de un tratamiento sobre el IAM no mortal y sobre la mortalidad.

Se realizó un metanálisis que incluyó un total de 144 artículos, que aleatorizaron a 1.211.897 pacientes. Los resultados de este estudio no parecen establecer el IAM no fatal como un sustituto de la mortalidad por todas las causas o CV en ECA de fármacos para tratar o prevenir la enfermedad arterial coronaria.



[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(21\)00365-6/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(21)00365-6/fulltext)

**Pacheco RL, Martimbianco ALC, Riera R. Let's end 'real-world evidence' terminology usage: a study should be identified by its design. J Clin Epidemiol. 2021 Nov 12:S0895-4356(21)00365-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.11.013. Epub ahead of print. PMID: 34780982.**

En los últimos tiempos, el término "evidencia del mundo real" se ha venido empleando con cierta frecuencia en la literatura médica. Suele utilizarse para referirse a los resultados obtenidos fuera de los ensayos clínicos. Una definición más amplia es la de "datos recogidos durante la prestación rutinaria de la atención sanitaria".



[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(21\)00365-6/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(21)00365-6/fulltext)

**Pacheco RL, Martimbianco ALC, Riera R. Let's end 'real-world evidence' terminology usage: a study should be identified by its design. J Clin Epidemiol. 2021 Nov 12:S0895-4356(21)00365-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.11.013. Epub ahead of print. PMID: 34780982.**

En los últimos tiempos, el término "evidencia del mundo real" se ha venido empleando con cierta frecuencia en la literatura médica. Suele utilizarse para referirse a los resultados obtenidos fuera de los ensayos clínicos. Una definición más amplia es la de "datos recogidos durante la prestación rutinaria de la atención sanitaria".

Es cierto que los resultados de la "evidencia del mundo real" pueden arrojar información útil, en situaciones en las que los ECA presenten limitaciones o no sean éticamente posibles o factibles de realizar. Sin embargo, el hecho de que el término "mundo real" tenga un significado tan elusivo aumenta el uso abusivo de esta "etiqueta". Esto puede conducir a que se impulse la aprobación de medicamentos basados en datos observacionales de baja calidad, bajo el argumento erróneo de que los ECA proporcionan evidencia con validez externa limitada. Las directrices contenidas en guías como la CONSORT, PRISMA, STROBE, CARE, STARD y TRIPOD coinciden en exigir que un estudio identifique su diseño en el título.

Con el objetivo de evaluar el uso incoherente de la terminología "evidencia del mundo real" en los títulos de los manuscritos, los autores de este estudio realizaron una búsqueda de las referencias que etiquetaron el estudio con cualquier variación del término "mundo real". Se observó inconsistencia en el uso de la terminología "mundo real", siendo, en la mayoría de los casos, casi imposible identificar el diseño del estudio a partir del título.

Los autores concluyen que el uso de la expresión "evidencia del mundo real" no aclara ni añade ninguna información sobre el diseño de los estudios. Su uso está disminuyendo la transparencia y aumentando el riesgo de interpretación errónea de la investigación sanitaria.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8442759/>

**Boyle JM, Hegarty G, Frampton C, Harvey-Jones E, Dodkins J, Beyer K, George G, Sullivan R, Booth C, Aggarwal A. Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study. Eur J Cancer. 2021 Sep;155:136-144. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.001. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34371443; PMCID: PMC8442759.**

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se consideran el *gold estándar* para medir la eficacia y la seguridad a corto plazo de una intervención. La aleatorización propia de estos estudios garantiza una alta validez interna, aunque unos criterios de selección de pacientes demasiado estrictos pueden limitar la validez externa de los resultados.

Los estudios realizados en entornos de "mundo real", *real world data (RWD)*, permiten evaluar la eficacia del tratamiento en poblaciones no seleccionadas, por lo que pueden aportar información complementaria a los ECA, sobre todo, en relación a toxicidades tardías, acontecimientos raros y resultados a largo plazo. En situaciones en las que existen incertidumbres tras la comercialización del fármaco, los resultados de RWD se pueden emplear para definir esquemas de reembolso condicional, acuerdos de riesgo compartido o de pago por resultados. Sin embargo, existen varias limitaciones del RWD en estos procesos: uso de controles históricos, criterios de valoración sustitutos, calidad y validez de los datos, entre otros.

Se hace necesario realizar una revisión sistemática de RWD para entender la calidad de los estudios actualmente realizados y sus resultados en poblaciones del "mundo real". En este estudio, se evalúan los estudios de RWD sobre la eficacia de fármacos oncológicos en tumores sólidos, publicados en los últimos 10 años, describiendo su calidad y comparando los resultados de supervivencia con los observados en los ECA correspondientes.

Los autores concluyen que, si bien la mayoría de los nuevos fármacos aprobados por la FDA y la EMA para tumores sólidos tienen estudios en RWD, en general la calidad es muy baja y contienen un rigor insuficiente para sustentar las aprobaciones regulatorias así como las decisiones de reembolso. Los estudios de RWD que se publiquen deben proporcionar una evaluación de su calidad y demostrar que están adecuadamente diseñados.

