Volumen 7, nº 2

GÉNESIS AL DÍA

Junio 2021

Contenido:

Noticias: Grupo GENESIS en la Escuela de Primavera	1
Proyectos del grupo	1
Web Informes	2
Informes compartidos en elaboración	3
Opiniones positivas CHMP	3
Informes de posicionamiento terapéutico de interés	5
"Real world data and real world evidence". *Laura Delgado Téllez. Hospital Universitario Puerta del Hierro. Madrid.*	6
Posicionamiento: Alpelisib (Piqray®) en cáncer de ma-	9
El ratón en la biblioteca	9
Evaluar la incertidumbre para el posicionamiento terapéutico. *Emilio Alegre del Rey. Hospital U Puerto Real, Cádiz.*	11

Grupo Coordinador GENESIS-SEFH:

- Emilio Jesús Alegre del Rey
- Vicente Arocas Casañ
- Ana Clopés Estela
- Laura Delgado Téllez de Cepeda
- Silvia Fénix Caballero
- Sandra Flores Moreno
- Mª Dolores Fraga Fuentes (Coordinadora)
- Sebastián García Sánchez
- Eduardo López Briz Ccoordinador adjunto)
- Iciar Martínez López
- Noemí Martínez López de Castro
- Ana Ortega Eslava
- Francesc Puigventós Latorre
- Ruth Ubago Pérez

Grupo GENESIS en Escuela de Primavera SEFH

El **21 y 22 de junio** en la Escuela de Primavera de la SEFH el **grupo GENESIS** participó en dos mesas con temas de gran actualidad.

NUEVOS IPT: OPORTUNIDADES Y FORTALEZAS

La mesa fue moderada por **Dolores Fraga Fuentes**. Entre las ponencias:

- LOS NUEVOS IPT Y LA APUESTA DEL MINISTERIO POR LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS. **Vicente Arocas Casañ.** Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia-Grupo GENESIS
- VISIÓN DE LOS IPT DESDE LOS GRUPOS DE TRABAJO. QUÉ PUEDEN APORTAR LOS GRUPOS DE TRABAJO A LOS NUEVOS IPT. **Ana Mª López González.** Hospital Universitario de Salamanca-Grupo GEAFEN
- PAPEL DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL POSICIONAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS EN LOS NUEVOS IPT. **Ana Ortega Eslava.** Clínica Universitaria de Navarra- Grupo GENESIS.

PRESENTACIÓN DEL REPOSITORIO DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES.

Silvia Fénix Caballero. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz-Grupo GENESIS.

Proyectos del grupo en marcha

WEB OFICIAL DEL GRUPO GENESIS

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

GRUPO DE TRABAJO
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

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

Proyectos Grupo GENESIS-SEFH

Actualmente están en marcha:

√ **PROGRAMA MADRE 4.1**

√ 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

SEGUIDNOS EN LA CUENTA DE TWITER @GENESIS_SEFH

sefh
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

genesis
Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la sefh

¿ Cómo localizarnos?

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

Actualmente en la web tenemos publicados **1.471**

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

Informes publicados desde marzo de 2021

Principio activo	Indicación	Autor	Tipo de informe	Fecha informe	Fecha publicación
Alpelisib	Tumores de mama avanzados o metastásicos con mutación de PI3K	GENESIS-SEFH	Definitivo	ene-21	05/21
Apalutamida	En combinación con TDA en cáncer de próstata metastásico hormono sensible	GFT de Hospitales de Andalucía	Definitivo	feb-21	05/21
Células CD34+ autólogas transducidas que codifican el gen ARSA	Leucodistrofia metacromática	GENESIS-SEFH	Borrador	feb-21	06/21
Daratumumab + bortezomib + talidomida + dexametasona	MM de nuevo Dx en sujetos candidatos a auto-TPH	GFT de Hospitales de Andalucía	Definitivo	feb-21	05/21
Encorafenib + cetuximab	Ca colorrectal metastásico BRAF V600E que han recibido terapia sistémica previa	GHEMA	Borrador	abr-21	05/21
Isatuximab + pomalidomida + dexametasona	Mieloma múltiple recidivante o refractario	GFT de Hospitales de Andalucía	Definitivo	feb-21	05/21
Nivolumab + Ipilimumb + QT	1ª L CPNM metastásico	GHEMA	Borrador	abr-21	05/21
Pembrolizumab	Cáncer de cabeza y cuello de células escamosas en enfermedad recurrente y/o metastásica	GHEMA	Borrador	abr-21	05/21
Romosozumab	Osteoporosis grave en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fractura	GHEMA	Borrador	abr-21	05/21
Talazoparib	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (BRCA mutado y HER2-)	GFT de Hospitales de Andalucía	Definitivo	feb-21	05/21
Venetoclax + obinutuzumab	1L leucemia linfocítica crónica	GFT de Hospitales de Andalucía	Definitivo	feb-21	05/21

Para conocer las condiciones de financiación

Consulta

BIFIMED

buscador

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do

sefh
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

genesis
Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la sefh

INFORMES COMPARTIDOS EN ELABORACIÓN		
Farmaco	**Patología**	**Estado**
Atezolizumab	Asociado a nab paclitaxel en Ca mama triple negativo	**Borrador para alegaciones**
Atezolizumab	Asociado a bevacizumab en primera línea del carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable.	Elaboración del borrador
Entrectinib	Tumores sólidos con fusión del gen NTRK	**Borrador para alegaciones**
Enzalutamida	Ca próstata hormono sensible	Elaboración del borrador
Inclisiran	Hipercolesterolemia y dislipemia	Elaboración del borrador
Niraparib	Primera línea de cáncer de ovario	Elaboración del borrador
Ponesimod	Adyuvancia de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo	Elaboración del borrador
Trastuzumab emtansina	Adyuvancia de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo	**Borrador para alegaciones**
Rilpivirina+cabotagrevir	Infección por VIH	Elaboración del borrador
Selumetinib	Neurofibromatosis tipo I	Elaboración del borrador

Opiniones positivas de la EMA de Interés

(marzo-mayo 2021)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Nuevos fármacos

Copiktra® (duvelisib monohidrato), en leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular, en tercera línea o superior.

Ponvory® (ponesimod), en esclerosis múltiple recurrente.

Adtralza® (tralokinumab), en dermatitis atópica de moderada a grave.

Enspryng® (satralizumab), en el trastorno el espectro de neuromielitis óptica con anticuerpos positivos frente a acuaporina-4.

Evkeeza® (evinacumab), en hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Koselugo® (selumetinib) en el tratamiento de neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1.

Onureg® (azacitidina), comprimidos para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con leucemia mieloide aguda que hayan alcanzado la remisión completa.

Bylvay® (odevixibat), en colestasis intrahepática familiar progresiva.

Imcivree® (setmelanotida), para la obesidad y el control del hambre, asociados al déficit debido a mutaciones bialélicas de pérdida de función genéticamente confirmadas de pro-opiomelanocortina (POMC), incluida la PCSK1, o de receptores de leptina (LEPR).

Ozawade® (pitolisant), para mejorar la vigilia y reducir la excesiva somnolencia diurna en adultos con apnea obstructiva del sueño.

Skysona ® (elivaldogen autotemcel), en adrenoleucodistrofia cerebral temprana en menores de 18 años, con una mutación ABCD1.

Verquvo® (vericiguat), en insuficiencia cardiaca crónica, en pacientes estabilizados después de un episodio de descompensación reciente que haya requerido tratamiento intravenoso.

Ampliación de indicación

Opdivo® (nivolumab) en combinación con **Yervoy**® (ipilimumab), en primera línea de mesotelioma pleural maligno no resecable, y en cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta.

Tagrisso® (osimertinib), en el tratamiento adyuvante tras la resección completa del tumor en cáncer de pulmón no microcítico estadio IB-IIIA, cuyos tumores presenten mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) deleciones en el exón 19 o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R).

Venclyxto® (venetoclax), en combinación con un agente hipometilante, en leucemia mieloide agud recién diagnosticada, en pacientes no candidatos para quimioterapia intensiva.

Darzalex® (daratumumab), en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona, en amiloidosis sistémica de cadenas ligeras.

Jardiance® (empaglifozina), en insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida.

Keytruda® (pembrolizumab), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, en primera línea de carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS ≥ 10.

Libtayo® (cemiplimab), en carcinoma de células basales localmente avanzado o metastásico, y en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con expresión de PD-L1 y sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Informes de Posicionamiento Terapéutico de interés

Rizmoic® (naldemedina), en estreñimiento inducido por opioides. Condiciones de financiación.

Mulpleo® (lusutrombopag) y **Doptelet**® (avatrombopag), en trombocitopenia grave en pacientes adultos con hepatopatía crónica que se someten a procedimientos invasivos. Condiciones de financiación.

Takhzvro® (lanadelumab), en prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario.

Ruconest® (conestat alfa), en el tratamiento de las crisis agudas en angioedema hereditario debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa.

Zinforo® (ceftarolina fosamil), en el tratamiento de neumonía comunitaria e infecciones de piel y tejidos blandos.

Veklury® (remdesivir), en el tratamiento de la COVID-19. Condiciones de financiación.

Kadcyla® (trastuzumab emtansina), en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz HER2-positivo. Condiciones de financiación.

Alunbrig® (brigatinib), en cáncer de pulmón no microcítico avanzado, ALK positivo, en primera línea (financiado) y segunda línea (no financiado).

Lynparza® (olaparib), para mantenimiento en primera línea de cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado con mutación BRCA 1/2, de trompa de Falopio o peritoneal primario. Condiciones de financiación.

Lorviqua® (lorlatinib), en cáncer de pulmón no microcítico ALK positivo. Condiciones de financiación.

Nubeqa® (darolutamida) y **Erleada**® (apalutamida), en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Condiciones de financiación.

Erleada® (apalutamida), en combinación con tratamiento de privación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico. Condiciones de financiación.

Mayzent® (siponimod), en esclerosis múltiple secundaria progresiva. Condiciones de financiación.

Crysvita® (burosumab), en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. Condiciones de financiación.

"REAL WORD DATA AND REAL WORLD EVIDENCE"

Laura Delgado Téllez
Hospital Universitario Puerta del Hierro, Madrid.

Los ensayos clínicos (EC) aleatorizados y controlados constituyen el "*gold standard*" para demostrar el beneficio de los fármacos en condiciones ideales bajo unos criterios definidos de inclusión y exclusión de pacientes muy seleccionados. Pero la evidencia generada, puede no representar a todos los pacientes que finalmente vayan a ser tratados en condiciones reales, en pacientes no tan seleccionados. Esta separación entre la eficacia en condiciones ideales y la efectividad en la vida real fue ya definida por Eichler et al. (1) como el espacio existente entre la eficacia-efectividad *"efficacy-effectivess gap"*. Hay un creciente interés en los datos en vida real (RWD), datos no recogidos en ensayos clínicos aleatorizados y controlados, así como de la evidencia en vida real (RWE), generada de RWD, para mejorar el conocimiento en la efectividad de los fármacos y reducir ese espacio existente.

En la actualidad, no existe un consenso claro en relación a la definición de RWD, de las fuentes consideradas adecuadas para recoger estos datos y el diseño de los estudios para generarlos. Makady A. *et al* (2) en su estudio encontraron que la mayoría de las definiciones recogían como RWD, aquellos datos recogidos fuera del escenario de estudios controlados y aleatorizados, pero encontraron disparidad en lo que se consideraba necesario como fuente de recogida de estos, y el diseño de los estudios no controlados o sin intervención, donde la intervención podría pertenecer bien a la asignación del tratamiento, la monitorización, el seguimiento de los pacientes o la selección de la población de estudio.

Mientras que la evidencia en vida real puede ser una fuente de información para generar nuevas hipótesis de investigación, así como identificar a largo plazo efectos adversos raros que complementen la información de los registros voluntarios, también pueden aportar luz en la efectividad de los tratamientos de pacientes sistemáticamente excluidos de los EC. En el análisis realizado en 2015 de los medicamentos onco-hematológicos evaluados por la FDA (3), mostraron que un 60% de los estudios requerían que los pacientes presentaran un ECOG 0-1, un 77% excluían pacientes que presentaban metástasis activas o sintomáticas del sistema nervioso central, un 84% excluían pacientes con infección por VIH y el 74% excluían pacientes con historia de enfermedad cardiovascular. Esta selección de pacientes puede ser importante dado que la efectividad puede ser sustancialmente menor que la eficacia encontrada en los EC. Este hecho puede ser de especial relevancia en fármacos con beneficio de eficacia muy modesto encontrado en población muy seleccionada, dado que su efectividad puede quedar diluida en la práctica clínica. En estos casos, RWE puede ser especialmente importante para definir esa efectividad (4). Por ejemplo, el fármaco sorafenib desarrollado para el tratamiento de hepatocarcinoma avanzado, demostró una mejora de supervivencia global de 2-3 meses comparado con placebo en pacientes con buena función hepática. Un estudio realizado en la práctica clínica sugirió que el beneficio era menor cuando se incluía pacientes no tan seleccionados (5) aunque también hay estudios que han permitido confirmar en base a RWE los resultados encontrados en los EC incluso en pacientes con condiciones no tan buenas como los incluídos en el propio ensayo (6).

Otra importante aplicación donde la RWE puede aportar luz sería en la mejora de la evidencia en la secuenciación óptima de los diferentes tratamientos onco-hematológicos, dado que la mayoría de los estudios se centran en la comparación de alternativas terapéuticas en una línea de tratamiento específica, sin comparar las diferentes posibles secuenciaciones. Así mismo, dado que los modelos económicos se realizan basándose en los datos de eficacia, la incorporación de RWD podría permitir construir modelos de pago por resultados basados en la utilización e impacto económico en vida real.

Hay que tener presente que recoger datos en vida real sin un apropiado diseño y realización del estudio, puede no producir ninguna evidencia. Por ello, será imprescindible una alta calidad de RWD para poder generar evidencia en vida real que permita tomar decisiones.

Miksad *et al.* (7) proponen un checklist para asegurar una evidencia fiable derivada de RWD para asegurar la calidad de los datos: teniendo muy presente que los datos y sus fuentes (obtenidos de forma estructurada como no estructurada) deben ser muy claros, trazables y auditables midiendo la calidad de manera sistemática de forma predeterminada. Debe ser crítico la transparencia en la recogida de estos y el plan de análisis que se va a llevar a cabo, definiendo de forma precisa los objetivos del estudio, así como los criterios de selección. Se debe identificar posibles sesgos que permitan realizar los ajustes estadísticos apropiados, así como las interpretaciones clínicas. Hay que tener muy presente las inherentes limitaciones metodológicas de los RWE, como la falta de brazo control que no permitirá estimar el beneficio comparado con alternativas terapéuticas, así como los sesgos de selección que no serán evitados incluso con técnicas estadísticas. Con todo ello, se debe tener en cuenta que, RWE no podrá sustituir a los EC, aunque si puede contribuir en la generación de la evidencia (4).

La evidencia en vida real se ha utilizado ya para el seguimiento de la seguridad de los fármacos y su utilidad en la efectividad empieza a tener cada vez más interés, incluso por parte de las agencias reguladoras que ya han ido incorporando RWE en algunos casos como en las enfermedades poco frecuentes (4). Por ejemplo, se ha utilizado RWE para establecer evidencia en un grupo control en la evaluación de fármacos como blinatumomab, axicabtagene ciloleucel o avelum, que han apoyado a tomar decisiones regulatorias. En el caso de blinatumomab, se aprobó para el tratamiento de LLA de manera acelerada tanto por la FDA como la EMA con los resultados en un estudio fase II, abierto, utilizando como grupo control un grupo histórico basado en RWE, permitiendo un desarrollo acelerado del fármaco que posteriormente se ha consolidado con la realización de un estudio fase III confirmatorio.

Las agencias reguladoras están incorporando la RWE y desarrollando el marco para la evaluación de esta evidencia para poder ser incorporada en el proceso regulatorio de los medicamentos. A pesar de ello, los estándares requeridos para producir RWE como aceptables para incorporarlos en la decisión no están consensuados (8). Se ha realizado algunas recomendaciones para mejorar la calidad de RWE incluyendo la necesidad de definir formatos estandarizados para documentar los datos, protocolos, y métodos para garantizar la reproducibilidad del estudio que permita obtener una RWE robusta.

RWD y la RWE generada de ellos, pueden contribuir a reducir ese espacio existente entre la eficacia-efectividad de los medicamentos colaborando en la generación de una mayor evidencia y aportando un mayor beneficio para los pacientes. Para ello, es de vital importancia que presenten una fiabilidad y robustez en los datos utilizados, preespecificando y validando el diseño y protocolo del estudio. Pero lo que sin duda deberá ser una prioridad, es enfocar estos estudios en el beneficio de los pacientes para que realmente sean estudios encaminados a una mejora de la efectividad y seguridad de los medicamentos, así como relevantes para la práctica clínica, y que permita una mayor eficiencia en el desarrollo de los fármacos, y su posible aplicación en nuevos modelos de gestión como modelos de pago por resultados. Con todo ello, que esta evidencia en vida real generada permita utilizar y reposicionar los medicamentos en beneficio de los pacientes y del sistema sanitario.

REFERENCIAS:

1. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H et al. Bridging the efficacy -effectiveness gap: a regulator´s perspective on addressing variability of drug response. Nat Rev Drug Discov 2011; 10:495-506.
2. Makady A, Boer A., Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What I Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. Value in Health 20 (2017) 858-865.
3. Jin S, Pazdur R, Sridhara R. Re-evaluating eligibility criteria for oncology clinical trials: Analysis of investigational new drug applications in 2015. J Clin Oncol 2017; 35:3745-3752.
4. Di Maio M, Perrone F, Conte P. Real-World Evidence in Oncology: Opportunities and Limitations. The Oncologist 2020;25: e746-e752.
5. Sanoff HK, Chang Y, Lund JL, O´Neil BH, Dusetzina SB. Sorafenib effectiveness in advanced hepatocellular carcinoma. The Oncologist 2016; 21:1113-1120.
6. Boegemann M, Khaksar S, Bera G, Birtle A, Dopchie C, Dourthe CD, et al. Abiraterone acetate plus prednisone for the management of metastatic castration-Resistant prostate Cancer (mCRPC) without prior use of chemotherapy: Report from a large, international, real-world retrospective cohor study. BMC Cancer 2019; 19:60.
7. Miksad R.A. and Abernethy A.P. Harnessing the power of real-world evidence (RWE): A checklist to ensure regulatory-grade data quality. Clinical Pharmacology & therapeutics, 103 (2).2018.
8. Baumfeld E., Reynolds R., Caubel P., Azoulay L., Dreyer N. Trial designs using real-world data: the changing landscape of the regulatory approval process. Pharmacoepidemiol Drug saf. 2020; 29:1201-1212.

Posicionamiento:

Informe Compartido GENESIS-SEFH

Informe GENESIS-SEFH: Alpelisib (Piqray®) en tumores de mama avanzados o metastásicos con mutación de PI3K en recaída tras tratamiento hormonal.

La propuesta de los autores del informe es que:

B-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

El tratamiento con alpelisib, en combinación con fulvestrant, podría considerarse en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, HR positivo, HER2 negativo y mutación PIK3CA, con afectación hepática y/o pulmonar, que no son candidatos al tratamiento con inhibidores de ciclinas y han progresado a una monoterapia endocrina en su primera línea de tratamiento en la enfermedad metastásica de novo o han recaído en el contexto del tratamiento adyuvante de la enfermedad localizada.

El ratón en la biblioteca

Adler AI, Latimer NR. Adjusting for Nonadherence or Stopping Treatments in Randomized Clinical Trials. JAMA. 2021 May 25;325(20):2110-2111. doi: 10.1001/jama.2021.2433. PMID: 34032845.

En esta publicación se realiza una reflexión y posible solución en torno a la problemática de la falta de adherencia terapéutica en los ensayos clínicos randomizados. No da lugar a ningún tipo de ajuste la falta de adherencia debida a intolerancia o efectos adversos. Sin embargo, la no-adherencia que no da lugar a una interrupción del tratamiento y que no es analizada al final del estudio, podría conllevar resultados erróneos o con sesgo que no son valorados. Según los autores de esta publicación, se debería realizar un ajuste por el "método complejo". Este ajuste permitiría conocer que habría pasado en el caso de que la adherencia en el ensayo clínico hubiera sido óptima.

Giesinger JM, Efficace F, Aaronson N, Calvert M, Kyte D, Cottone F, Cella D, Gamper EM. Past and Current Practice of Patient-Reported Outcome Measurement in Randomized Cancer Clinical Trials: A Systematic Review. Value Health. 2021 Apr;24(4):585-591. doi: j.jval.2020.11.004. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33840437.

En esta revisión se pretende analizar las prácticas en el pasado y las actuales sobre los "Resultados en salud reportados por los pacientes" (PRO) en pacientes oncológicos. Incluyeron un total de 42.095 registros de bases de datos y 3.425 ensayos y entre ellos identificaron 480 ensayos publicados y 537 registrados que cumplían los criterios de inclusión: evaluación de PRO en pacientes con tumores sólidos. Las medidas de la Organización Europea para la investigación (EORTC), se utilizaron en un 54,8% de lo ensayos, la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónica (FACIT), se utilizó en el 35,8% de los estudios, el EQ-5D en el 10,2%, y el SF-37 en el 7,3% y el Sistema de medida de los resultados en salud reportados por los pacientes (PROMIS). Con respecto a los criterios de terminología común para eventos adversos (PRO-CTCAE) solamente fueron utilizados en el 2,2% de los ensayos. Parece que existe una tendencia desde el año 2014 hasta el 2019, a una mayor utilización del EQ- 5D, SF- 36, PROMIS y PRO-CTCAE.

Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med. 2021 Jun 17;384(24):2273-2282. doi: 10.1056/NEJMoa2104983. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33882218; PMCID: PMC8117969.

En este estudio se incluyeron un total de 35.691 mujeres embarazadas con edades comprendidas entre 16 y 54 años que fueron vacunadas con ARNm Pfizer–BioNTech® o Moderna®. Se analizaron los posibles efectos adversos en este grupo de pacientes. Los efectos adversos como dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, mialgia, escalofríos y fiebre se notificaron con una frecuencia similar a la de las pacientes no embarazadas. Sin embargo, las náuseas y vómitos se produjeron con mas frecuencia en las mujeres embarazadas. En el registro "V-safe" detectaron 3.958 embarazadas de las cuales 827 habían completado la gestación. De ellas 115 (13,9%) tuvieron una pérdida de embarazo y 712 (86,1%) tuvieron un nacimiento vivo (principalmente entre las participantes con vacunación en el tercer trimestre). Se produjo parto prematuro (en el 9,4%) y tamaño pequeño para la edad gestacional (en el 3,2%); no se informaron muertes neonatales. Según estos datos, parece que la vacunación con vacuna ARNm contra la COVID- 19 en mujeres embarazadas, es segura.

Grimm SE, Pouwels X, Ramaekers BLT, Wijnen B, Knies S, Grutters J, Joore MA. Development and Validation of the TRansparent Uncertainty ASsessmenT (TRUST) Tool for Assessing Uncertainties in Health Economic Decision Models. Pharmacoeconomics. 2020 Feb;38(2):205-216. doi: 10.1007/s40273-019-00855-9. PMID: 31709496; PMCID: PMC7081657.

En este artículo se describe el desarrollo y validación de la herramienta TRUST, basándose en la literatura sobre evaluación de riesgos e incertidumbre. Esta herramienta permite la identificación y categorización de la incertidumbre según su origen (problemas de transparencia, problemas de metodología y problemas con evidencia: imprecisión, sesgo e indirecta, e indisponibilidad) en cada aspecto del modelo. La fuente de incertidumbre determina el análisis apropiado. También se evalúa el impacto de las incertidumbres sobre la rentabilidad. Las partes interesadas encontraron que el uso de la herramienta es factible y valioso para la evaluación transparente de la incertidumbre. TRUST se puede utilizar durante el desarrollo y / o revisión del modelo. La herramienta TRUST permite la identificación, evaluación e informe sistemáticos de las incertidumbres en los modelos económicos de la salud y puede contribuir a una toma de decisiones más informada y transparente frente a la incertidumbre.

Smith CEP, Prasad V. Assessment of New Molecular Entities Approved for Cancer Treatment in 2020. JAMA Netw Open. 2021 May 3;4(5):e2112558. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12558. PMID: 34047795; PMCID: PMC8164099.

La pandemia de COVID-19 ha provocado interrupciones sin precedentes en los ensayos y el desarrollo de fármacos. La FDA ha tenido que redirigir sus recursos al desarrollo de tratamientos y vacunas contra el SARS-CoV-2.2 A pesar de estos desafíos, el comisionado de la FDA declaró que el desarrollo en 2020 en la aprobación de nuevos medicamentos contra el cáncer. Los autores realizan una revisión de los fármacos oncohematológicos aprobados por la FDA en 2020.

EVALUAR LA INCERTIDUMBRE PARA EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Emilio Jesús Alegre del Rey

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz.

La evaluación que sustenta el posicionamiento de los nuevos medicamentos trata de conocer su beneficio clínico incremental frente al estándar. Dicha valoración siempre está sujeta a la incertidumbre. Existen ámbitos relacionados en los que también se considera la incertidumbre, como el regulatorio. Sin entrar en valoraciones, la realidad es que no se acepta la misma incertidumbre para aprobar un nuevo medicamento -donde se estima si las dudas afectan a la existencia de un balance beneficio/riesgo positivo (1)-, que para posicionarlo en terapéutica como preferente y financiarlo a un precio superior, donde se requiere un beneficio clínico incremental relevante frente al tratamiento utilizado en la práctica clínica real. También los estudios económicos valoran la incertidumbre, reflejándola en distintos tipos de análisis de sensibilidad (2).

La incertidumbre puede proceder de diversas fuentes (relacionada con el parámetro, estructural, metodológica, variabilidad, heterogeneidad, de la decisión...) (3). De forma más sencilla, se ha dividido en la estadística y la relacionada con el procedimiento (4). La estadística puede ser más cuantificable; se asocia a la precisión de la medida. La relacionada con el procedimiento se refiere más a debilidades específicas de los estudios, es decir, de su capacidad para responder una pregunta específica del ámbito clínico real. En este sentido, el modelo utilizado por GENESIS para las evaluaciones de medicamentos (5) ofrece cuestionarios útiles para la detección de incertidumbres sobre validez interna, externa y aplicabilidad. En la tabla adjunta se concretan las fuentes principales de incertidumbre que en este ámbito, englobadas, en sentido amplio, bajo los epígrafes de “estadística” y “clínica”.

Por supuesto, las incertidumbres pueden afectar tanto a la efectividad como a la seguridad. Algunas de las mayores incertidumbres se producen en la aplicabilidad, como la elección inadecuada del comparador y la carencia de resultados en variables orientadas al paciente (clínicas, finales), aunque esta última carencia puede ser aceptable en determinados escenarios clínicos (respuesta viral sostenida en VIH, supervivencia libre en de enfermedad radiológica en cáncer para un entorno curativo, etc.). En cuanto a los comparadores, distintas subpoblaciones de pacientes pueden disponer de diversos estándares de tratamiento, y tal vez el nuevo fármaco no se haya comparado con todos, aportando incertidumbre. Además, pueden existir fuentes de incertidumbre menos previsibles y que afectan, por ejemplo, a cuestiones del diseño de los estudios. Así, el estudio pivotal de fampridina en esclerosis múltiple seleccionaba pacientes respondedores antes de abordar la fase comparativa, aportando incertidumbre sobre el beneficio incremental real (6).

Tras clasificar las fuentes de incertidumbre, es necesario cuantificarla o al menos calificarla de alguna forma, valorando, p. ej., si es reducida, moderada o grave. Toda calificación no cuantificable está sujeta a una gran subjetividad, pero al menos supone un paso adelante en la necesidad de discutir, ponderar y evaluar una realidad observada.

La clave del avance del conocimiento puede consistir en hacerse la pregunta adecuada (7). En términos prácticos, para la evaluación de medicamentos dirigida al posicionamiento y la financiación, la pregunta sobre la incertidumbre detectada en cada caso, podría ser: ¿puede esta incertidumbre *cuestionar sustancialmente la existencia de un beneficio clínico incremental relevante*, ya sea en el global de la indicación o en subpoblaciones de la misma? Un caso difícil e interesante es el de los estudios de un solo brazo, comunes en aprobaciones aceleradas, estudios *basket* o en enfermedades ultrarraras. Pese a la incapacidad de los estudios descriptivos (sin brazo control) para demostrar relación causal, lo cierto es que esa incertidumbre no parece cuestionar sustancialmente la existencia de un beneficio clínico relevante en el caso de sofosbuvir en hepatitis C, con resultados de respuesta viral sostenida del 90%(8), si bien cuantificar dicho beneficio sí resultaría muy complicado. Sin embargo, a menudo nos enfrentamos a evaluaciones mucho más inciertas.

La aceptación de la incertidumbre difiere según agentes evaluadores, circunstancias y poblaciones, pero se puede distinguir entre la magnitud de la incertidumbre y la tolerancia a la misma. Esta última aumenta cuando las alternativas de tratamiento son muy pobres (lagunas terapéuticas) y la enfermedad muy grave. En otro ámbito, la deplorable e ignorada discriminación de la población infantil en la investigación clínica hace que el uso de medicamentos en pediatría se enfrente al dilema de aceptar mayores incertidumbres para no desasistir a esa población tan vulnerable.

Una elevada incertidumbre sobre la relevancia del beneficio clínico puede cuestionar la financiación o aconsejar el empleo de modelos de acuerdos basados en los resultados. Si afecta a una subpoblación, también puede inducir una financiación selectiva. En definitiva, parece importante avanzar en la clasificación y ponderación de la incertidumbre que sustenta las decisiones sobre posicionamiento y financiación de nuevos medicamentos. Es un tema que ha sido objeto de un profuso análisis, reflejado en distintos modelos de decisión (9). Puede que evaluar la incertidumbre no siempre haga más sencilla la toma de decisiones, pero ignorarla es ignorar la realidad (10).

Principales fuentes de incertidumbres que cuestionan la *relevancia del beneficio clínico (Tabla 1):*

Estadística	- Imprecisión de la medida (intervalo de confianza) - Jerarquía de la variable en el estudio (principal, secundaria, exploratoria…)/error por multiplicidad del análisis - Pérdidas elevadas y/o desbalanceadas en número y causas - Inmadurez del análisis (p. ej., en análisis de supervivencia)	
Clínica	De **validez interna**	- Diseño del estudio (nivel de evidencia): ensayo clínico aleatorizado, comparación indirecta ajustada de ensayos, estudio de cohortes, estudio descriptivo (sin brazo control)… - Fase del estudio (I, II, III…) - Ausencia o deficiencias de cegado (mayor en variables subjetivas; puede paliarse: comités independientes ciegos de valoración). - Problemas en el desarrollo del estudio (incumplimiento de protocolo, modificaciones *post hoc*…) - Carencias en la publicación (información insuficiente, notificación selectiva) - Otros problemas de diseño
	De **validez externa**	- Excesiva selección de pacientes - Muestra no representativa de nuestra población - Insuficiente/ nula representación de subpoblaciones específicas - Tiempo de observación reducido
	De **aplicabilidad**	- Elección inadecuada del comparador (para toda la población o para subpoblaciones específicas) - Carencia de variables orientadas al paciente (clínicas, finales; puede ser aceptable en algunos escenarios) - Uso de procedimientos, pruebas o formas de administración no aplicables en la práctica habitual. - Problemas de adecuación (al paciente, al prescriptor, al servicio de farmacia, al sistema sanitario). - Problemas previsibles de adherencia - Diferencias de beneficio en análisis de subgrupos - Diferencias en la magnitud y relevancia del beneficio en subpoblaciones

REFERENCIAS:

1. European Medicines Agency. Benefit-risk methodology Project. EMA/718294/2011. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/benefit-risk-methodology-project-work-package-3-report-field-tests_en.pdf [acceso: 26/6/2021].
2. Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. Health Econ. 1994 Mar-Apr;3(2):95-104. doi: 10.1002/hec.4730030206. PMID: 8044216.
3. Grutters JP, van Asselt MB, Chalkidou K, Joore MA. Healthy decisions: towards uncertainty tolerance in healthcare policy. Pharmacoeconomics. 2015 Jan;33(1):1-4. doi: 10.1007/s40273-014-0201-7. PMID: 25145801.
4. Kouroumalis A. EMA experience on the use of the B/R to the effect table: from Rapporteurship to CHMP discussion, to EPAR. Human Medicines Evaluation. The European Medicines Agency Industry stakeholder platform; London, 3 July 2017. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-european-medicines-agency-experience-use-b/r-effect-table-rapporteurship-chmp-discussion-epar-andreas-kouroumalis_en.pdf [acceso: 26/6/2021].
5. Grupo GENESIS-SEFH. Programa MADRE v. 4.0., 2012. Disponible: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php/bases-metodologicas/programa-madre [acceso 27/6/2021].
6. Gándara Ladrón de Guevara MJ, Alegre del Rey EJ. Fampridina en el tratamiento de la discapacidad en la marcha en pacientes con esclerosis múltiple. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Puerto Real, 2014. Disponible: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/fampridina_HUPR_02_2014.doc [acceso: 27/6/2021].
7. Martínez Alalondo J. El arte de preguntar. Catenaria Gestión del Conocimiento. Newsletter 114. Disponible: https://www.gref.org/nuevo/articulos/art_300915.pdf [acceso: 26/6/2021].
8. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013;368(20):1878-87. doi: 10.1056/NEJMoa1214853. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23607594.
9. Helou MA, DiazGranados D, Ryan MS, Cyrus JW. Uncertainty in Decision Making in Medicine: A Scoping Review and Thematic Analysis of Conceptual Models. Acad Med. 2020 Jan;95(1):157-165. doi: 10.1097/ACM.0000000000002902. PMID: 31348062; PMCID: PMC6925325.
10. Blake K. General framework on managing uncertainties. EMA extrapolation workshop, 2016. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-general-framework-managing-uncertainties-kevin-blake_en.pdf [acceso: 26/6/2021].