Volumen 6, nº 3

GÉNESIS AL DÍA

Septiembre 2020

Contenido:

Noticias: Taller GEDEFO-GENESIS. 65 Congreso SEFH	1
Proyectos del grupo	1
Web Informes	2
Informes compartidos en elaboración	2
Opiniones positivas EMA/ IPTs de interés	3
El ratón de biblioteca: Fármacos agnósticos	4
Terapias avanzadas. Tras la terapia célular llega la terapia génica Vicente Arocas Casañ	5
Nota Metodológica: Esquema Prime, estudios de un solo brazo y estudios . Laura Delgado Téllez	7

Grupo Coordinador GENESIS-SEFH:

- Emilio 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 (Residente)
- Eduardo López Briz (coordinador adjunto)
- Iciar Martínez López
- Noemí Martínez López de Castro
- Ana Ortega Eslava
- Francesc Puigventós Latorre
- Lucía Velasco Roces

Taller Aportación de la metodología GENESIS en la elaboración de informes de posicionamiento terapéutico

65 CONGRESO NACIONAL 20-22 OCTUBRE 2020

Grupos GEDEFO-GENESIS

Ponentes:

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS: ¿QUÉ PODEMOS HACER Y QUÉ NO? Silvia Fénix Caballero. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz

ASPECTOS CLAVE PARA EL POSICIONAMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS Emilio Jesús Alegre del Rey. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz

22 octubre 09:15-10:15

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 en salud. **Contacto: mdfraga@sescam.jccm.es**

√ **Procedimiento de uso de MSE.** Repositorio de informes de uso de medicamentos en situación individualizada. Definición de los parámetros a medir para los resultados de los pacientes. **Contacto: silvia.fenix.yahoo.es**

SEGUIDNOS EN LA CUENTA DE TWITTER
@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 1.436

Informes de hospitales 1.455 y de **centros** autonómicos **1.211**

Para conocer las condiciones de financiación consulta BIFIMED buscador

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

GOBIERNO DE ESPAÑA — MINISTERIO DE SANIDAD CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

Informes publicados desde junio de 2020

Principio Activo	Indicación	Autor	Tipo de informe	Fecha Informe	Fecha publicación
Durvalumab	Tto del cancer de pulmón no microcítico localmente avanzado no resecable	H. Son Llàtzer	Original	07/2020	07/20
Ibalizumab	Infección por VIH multirresistente	GENESIS-SEFH	Definitivo	12/2019	08/20
Larotrectinib	Tumores sólidos con fusión del gen NTRK	GENESIS-SEFH	Definitivo	02/2020	07/20
Ramucirumab	Carcinoma hepatocelular avanzado o no resecable con α-fetoproteína sérica ≥ 400 ng/mL, previamente tratado con sorafenib	GENESIS-SEFH	Definitivo	01/2020	06/20

INFORMES COMPARTIDOS EN ELABORACIÓN

Farmaco	Patología	Estado
Atezolizumab	Asociado a nab paclitaxel en Ca mama triple negativo	Elaboración del borrador
Esketamina	Trastorno depresivo mayor	Elaboración del borrador
Trastuzumab emtansina	Adyuvancia de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 +	Elaboración del borrador
Darolutamida	Cáncer de próstata	Elaboración del borrador
Entrectinib	Tumores sólidos con fusión del gen NTRK	Elaboración de borrador
Alpelisib	Cáncer de mama	Elaboración de borrador
Onasemnogene abepar-vovec	AME tipo I y en mutación bialélica del gen SMN1 y hasta 3 copias del SMN2	Elaboración de borrador
Remdesivir	Tratamiento de COVID 19 en pacientes >12 años que requieran oxígeno suplementario pero que no están recibiendo ventilación mecánica u oxigenación por ECMO	Elaboración de borrador

Informes compartidos GENESIS-SEFH. Posicionamiento.

LAROTRECTINIB en tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* (*Neurotrophic Tyrosine Receptor* Kinase). *La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como* **criterio D2. Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas** para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen NTRK, con una enfermedad localmente avanzada o metastásica, en monoterapia, que cumplan todas las condiciones:

- Tumores que tienen menos opciones terapéuticas actualmente, fueron los más estudiados en los ensayos y que coinciden con los que tienen mayor frecuencia de fusión NTRK (juntando estos tres criterios): fibrosarcoma infantil, carcinoma de glándulas salivales, sarcoma de partes blandas y cáncer de tiroides
- Que han progresado o no respondido a los tratamientos disponibles, no candidatos a quimioterapia estándar
- Con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Opiniones positivas de la EMA de Interés

(junio – septiembre 2020)

Nuevos fármacos

Obiltoxaximab SFL® (obiltoxaximab), para el tratamiento o la profilaxis post-exposición del ántrax por inhalación.

Jyseleca® (filgotinib), para el tratamiento de la artritis reumatoide en adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Calquence® (acalabrutinib), para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC).

Blenrep® (belantamab mafodotin), para el tratamiento del mieloma múltiple en situaciones de recaída o refractariedad.

Ayvakyt® (avapritinib), para el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) no resecables o metastásicos con mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA).

Arikayce liposomal® (amikacina), para el tratamiento de la infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas causada por el complejo *Mycobacterium avium* en adultos con opciones de tratamiento limitadas y que no presentan fibrosis quística

Veklury® (remdesivir), para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes de 12 años de edad o mayores con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Kaftrio® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), para el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 12 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) o heterocigóticos para *F508del* en el gen CFTR con una mutación de función mínima.

Idefirix® (imlifidasa), para el tratamiento de desensibilización de pacientes adultos sometidos a un trasplante de riñón hipersensibilizados con prueba cruzada positiva frente a un donante fallecido disponible.

Ampliación de indicación

Tecentriq® (atezolizumab), en combinación con bevacizumab, para el tratamiento en primera línea del carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable.

Informes de Posicionamiento Terapéutico de interés

(junio – septiembre 2020)

Ajovy® (fremanezumab), en profilaxis de migraña. Condiciones de financiación.

El ratón en la biblioteca: Fármacos agnósticos

A fecha de publicación de este boletín, tres fármacos han sido aprobados por las agencias de evaluación en indicaciones oncológicas denominadas agnósticas (**pembrolizumab, larotrectinib y entrectinib** por FDA y **larotrectinib y entrectinib** por EMA). Se denomina **terapias agnósticas** a aquellas que actúan en una determinada diana molecular, y su desarrollo clínico y aprobación es independiente de la localización tumoral y/o histología. Estas aprobaciones son consecuencia de los nuevos tipos de ensayos que se están utilizando en oncología (ver Boletín Genesis al día 2018; 4 (3): 4) Los ensayos Basket: nuevos métodos, nuevos retos). A continuación, se incluye bibliografía de interés relacionada con estos fármacos.

- Looney AM, Nawaz K, Webster RM. Tumour-agnostic therapies. Nat Rev Drug Discov . 2020 Jun;19(6):383-384. doi: 10.1038/d41573-020-00015-1. Revisión actualizada de los fármacos agnósticos aprobados y de la situación de los fármacos en desarrollo clínico
- Offin M, Liu D, Drilon A. Tumor-agnostic drug development. ASCO Educational Book 2018; 38: 184-187. Doi: 10.1200/EDBK_200831 https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_200831 Consultado 21 Agosto 2020. Artículo cuya utilidad es que nos ayuda a conocer los elementos claves en la estrategia de investigación a través de ensayos clínicos basado en el conocimiento molecular del cáncer y el impacto actual y futuro en el desarrollo y aprobación de fármacos.
- Garber K. In a major shift, cancer drugs go 'tissue-agnostic'. Science 2017 16;356(6343):1111-1112. doi: 10.1126/science.356.6343.1111. El autor, tras revisar la novedad de la aprobación de pembrolizumab por la FDA, alerta de que este caso no es directamente extrapolable a otros fármacos/dianas ya que antes se debe realizar un gran trabajo de investigación clínica. En referencia a larotrectinib , avisa de la complejidad del establecimiento de screening molecular y del coste asociado.
- Hierro C, Matos I, Martin-Liberal J, Ochoa de Olza M, Garralda E. Agnostic-Histology Approval of New Drugs in Oncology: Are We Already There? . Clin Cancer Res. 2019 1;25(11):3210-3219. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3694. Los autores plantean que, ante la aparición de los fármacos agnósticos, tanto clínicos como reguladores deben estar preparados ante las incertidumbres generadas para poder hacerles frente adecuadamente.
- Simon R. Critical Review of Umbrella, Basket, and Platform Designs for Oncology Clinical Trials. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(6):934-941. doi: 10.1002/cpt.814. Análisis crítico de los nuevos diseños de ensayos clínicos basados en biomarcadores. El autor intenta clarificar los objetivos de estos diseños y realizar una revisión de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha para evaluar lo que hemos podido aprender de los resultados obtenidos.
- Hazim A, Prasad V. A pooled analysis of published basket trial in cancer medicine. Eur J Cancer 218; 1010: 244-250. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.035. Revisión sistemática que identifica los ensayos basket en oncología publicados. Los resultados muestran que los cánceres frecuentes están infrarepresentados vs los tumores raros.

Terapias avanzadas: tras la terapia celular, llega la terapia génica

Vicente Arocas Casañ. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Con el nombre de terapias avanzadas se hace referencia a un grupo de medicamentos de uso humano basados en células (terapia celular somática), genes (terapia génica) y tejidos (ingeniería tisular). En los últimos años se están produciendo avances importantes en su desarrollo, aunque actualmente solo se dispone de tres fármacos comercializados en España (**Alofisel®, Kymriah® y Yescarta®**) y un fármaco de fabricación no industrial (**NC1**), que ha sido el primero al que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha concedido la autorización de uso por la vía de la exención hospitalaria y que se ha incluido en la prestación farmacéutica. Se prevé que nuevos medicamentos alcanzarán pronto su autorización de comercialización y otros fármacos no industriales también obtendrán la exención hospitalaria para su fabricación. Además, su uso en el marco del uso compasivo y el ensayo clínico (académico o industrial) es ya una práctica habitual en muchos hospitales españoles.

Las terapias avanzadas, en general, están sujetas a un marco regulatorio complejo, precisan requerimientos logísticos especiales y cualificación profesional específica. El modelo de desarrollo de estos medicamentos es radicalmente diferente al de los medicamentos tradicionales y, en general, están recibiendo la aprobación de las agencias reguladoras únicamente con resultados de estudios no comparativos. En España, esta incertidumbre en cuanto a su efectividad real ha llevado a la restricción de su uso según criterios estrictos, y a la exigencia del registro de sus resultados en salud en la aplicación VALTERMED. Además, debido a su elevado coste, se han llegado a acuerdos con las compañías farmacéuticas para establecer modelos de pago por resultados.

En este contexto, la EMA ha autorizado recientemente la comercialización de una nueva terapia avanzada. En este caso no se trata de una terapia celular, como las otras tres ya comercializadas en España, sino una terapia génica: onasemnogen abeparvovec (**Zolgensma®**). Este fármaco está basado en vectores de virus adenoasociados que administran una copia completamente funcional del gen SMN humano en las células de la motoneurona diana. Una única administración intravenosa da como resultado la expresión de la proteína SMN en las neuronas motoras de un niño. Está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal, una grave enfermedad neurodegenerativa, que representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil. Su autorización se ha basado en varios ensayos de un solo brazo que incluyeron globalmente a menos de cien pacientes. En estos estudios, tras la administración del fármaco en una dosis intravenosa única, los pacientes presentaron unas mejoras en la función motora y una prolongación de los tiempos hasta el fallecimiento o la necesidad de ventilación permanente que fueron aparentem ente superiores a los esperados según la historia natural de la enfermedad. Por desgracia, el diseño no comparativo de estos estudios, hace que haya una gran incertidumbre en cuanto a su beneficio real, más si tenemos en cuenta que hay una terapia que actualmente está utilizándose en esta patología (nusinersen). Además, parece intuirse que los resultados del fármaco no son de la misma magnitud en todos los pacientes, sino que parecen beneficiarse más los pacientes asintomáticos. Además, la experiencia en niños mayores de dos años es muy limitada. Sin embargo, estas salvedades no se han reflejado en la indicación aprobada por la EMA. La baja incidencia de esta enfermedad ultra rara podría justificar la escasa población incluida en los estudios, pero no así el precio desorbitado con el que se ha comercializado en Estados Unidos: 2,1 millones de dólares. Este precio fue fijado basándose en la evaluación farmacoeconómica realizada por el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), en la que se establecía que, para estar dentro del rango aceptado en EEUU de 100.000 a 150.000 dólares por año de vida ganado, el coste de Zolgensma® debería estar entre 1,2 y 2,1 millones de dólares. Cabe señalar, que el beneficio en supervivencia asumido no ha sido demostrado por estudios a largo plazo, sino que ha sido calculado mediante modelos. Este coste, si bien podría estar justificado si se confirman a largo plazo las expectativas de beneficio clínico intuidas en los estudios, parece claramente abusivo si se valora en función del coste de producción y de desarrollo del fármaco (cuyas fases iniciales fueron financiadas con fondos públicos). Por otro lado, hay que tener en cuenta que en España los umbrales habitualmente aceptados son mucho menores, por lo que el coste, aun asumiendo el beneficio en supervivencia planteado, debería ser muy inferior al fijado en EEUU.

Esta no es la primera terapia génica aprobada por la EMA. En 2018 se autorizó voretigene neparvovec (Luxturna®), empleado para tratar a niños y adultos con pérdida de visión debido a una distrofia hereditaria de retina, otra enfermedad genética rara. Luxturna® se investigó en un estudio (en este caso sí que fue controlado) en el que participaron 31 pacientes con distrofia hereditaria de retina debido a mutaciones de RPE65. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el grado de rendimiento de los pacientes en una prueba de movilidad . Esta capacidad depende de la agudeza visual del sujeto, del campo visual y del grado de nictalopía (disminución de la capacidad de percibir y/o ver con poca luz). Al cabo de un año tras recibir una dosis única, los pacientes tratados con Luxturna® mejoraron sus puntuaciones en 1,8 puntos , mientras que los pacientes a los que no se administró solo mejoraron sus puntuaciones en 0,2 puntos. En este caso la variable principal elegida, la prueba de movilidad, se diseñó para estudiar un aspecto crítico del proceso de la enfermedad (es decir, no poder caminar con poca luz); sin embargo, la prueba en sí no se ha correlacionado con los resultados medidos en un entorno del mundo real. Por tanto, sigue habiendo incertidumbre con respecto a lo que significa una mejora de una a dos unidades en la puntuación para las personas a medida que realizan sus actividades diarias (por ejemplo, bajar escaleras en un pasillo oscuro o usar el transporte público después del anochecer). En cuanto a la duración del efecto, la mejora de la visión se mantuvo durante al menos tres años, pero son necesarios estudios a más largo plazo, ya que se ha visto que, con el tiempo, el efecto parece declinar. En EEUU el precio fijado fue de 425.000 $ por ojo (850.000 $ por paciente si tiene los dos ojos afectados). En este caso, el ICER había propuesto un coste un 75% inferior al fijado para entrar dentro del umbral de 150.000 $/AVAC. En España, dos años después de su autorización, todavía no se ha llegado a acuerdo de financiación .

Aunque estos avances parecen prometedores, y en algunos casos ofrecen tratamientos para enfermedades que no contaban con ellos, sus elevadísimos costes y la incertidumbre asociada a su efectividad en vida real deben hacernos ser especialmente críticos en su evaluación. Más de 3.000 nuevos medicamentos de terapia génica, cerca de 2.000 de ellos en cáncer, están en la actualidad en diversas fases de ensayo clínico, y los profesionales debemos ofrecer visiones basadas en evidencias sólidas acerca de su posicionamiento que sitúen en su verdadero contexto su utilidad clínica y terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Reglamento (CE) nº 1394/2007 del parlamento europeo y del consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004.
2. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Boletín Oficial del Estado, nº 144 (14 de junio de 2014).
3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Sociales. Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (VALTERMED). [Consultado 18/8/2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm
4. European Medicine Agency Zolgensma Marketing Authorisation. [Consultado 18/8/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma
5. European Medicine Agency. Informe EPAR. [Consultado 18/8/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma#product-information-section
6. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. April 3, 2019 (Updated May 24, 2019). [Consultado 18/8/2020]. Disponible en: https://icer-review.org/material/sma-final-evidence-report/
7. European Medicine Agency Luxturna Marketing Authorisation. [Consultado 19/8/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/luxturna-epar-medicine-overview_es.pdf
8. Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65- Mediated Retinal Disease: Effectiveness and Value Evidence Report January 12, 2018. [Consultado 19/8/2020]. Disponible en: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/06/MWCEPAC_VORETIGENE_EVIDENCE_REPORT_01122018.pdf
9. Terapias avanzadas. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm
10. Autorizaciones de uso de medicamentos de terapia avanzada concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios al amparo del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/

Nota metodológica: Esquema *PRIME*, estudios de un solo brazo y estudios posautorización.

Laura Delgado Téllez de Cepeda. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro

Los estudios aleatorizados y controlados son el *gold standard* para evaluar comparativamente la eficacia y seguridad de los medicamentos frente a otras alternativas disponibles, pero en los últimos años, se ha cuestionado que estos estudios puedan retrasar el desarrollo y acceso de los nuevos medicamentos.
Las agencias reguladoras, tanto la FDA, con la aprobación acelerada, como la EMA con su programa PRIME (*Priority Medicines*)[1], permiten una evaluación acelerada de nuevos medicamentos que muestran actividad prometedora en situaciones clínicas no cubiertas. Hasta la fecha, mediante el programa PRIME, se han evaluado cerca de 70 medicamentos, fundamentalmente en el área de onco-hematología. Así, fármacos incluidos en este programa, se han beneficiado de una aprobación basada en estudios en fases tempranas, con datos limitados y preliminares de eficacia, generalmente medidos como tasas de respuesta (TR), en estudios de un único brazo, de pequeño tamaño muestral. Desde el año 2001, en que se aprobó el fármaco imatinib a partir de cuatro estudios de un solo brazo, cada vez son más los fármacos que siguen este desarrollo. Así, crizotinib se aprobó con dos estudios prospectivos de un único brazo en tan solo 255 pacientes, PROFILE 1001-fase I y PROFILE 1005-fase II, en los que se obtuvo una significativa TR, lo que aceleró su acceso[2]. Estos resultados se confirmaron posteriormente con un ensayo fase III (PROFILE 1007), ya con brazo control, donde crizotinib presentaba beneficio en pacientes seleccionados con CPNM avanzado frente a la quimioterapia.

Sin embargo, no siempre se realizan estudios posautorización, tal como muestra el artículo de Chen et al[3]. De las 85 indicaciones onco-hematológicas en fases avanzadas aprobadas por la FDA con datos de eficacia de TR, tan solo 34 contaban con un estudio posautorización, confirmando beneficio de supervivencia global (SG) en 6 de ellos. En 77 de estas indicaciones se realizaron estudios de un único brazo, con una modesta tasa de respuesta en una población pequeña de pacientes. En nuestro entorno, de las autorizaciones condicionales aprobadas por la EMA en 10 años, la mayoría del área de onco-hematología, un tercio de los estudios presentados para su aprobación fueron estudios de un solo brazo[4].

Una limitación importante del diseño de estos estudios de un solo brazo es que, al carecer de brazo control, se desconoce el efecto real del fármaco evaluado. Existe, por tanto, incertidumbre de si el nuevo fármaco presenta beneficio y de la magnitud del mismo, en cuanto a SG o calidad de vida frente a las alternativas disponibles. Otro de los grandes problemas de estos estudios es que pueden pasar desapercibidos efectos secundarios importantes relacionados con el fármaco, como ocurrió con el ponatinib y los eventos trombóticos[5].

En este entorno de incertidumbre, los estudios posautorización pueden contribuir a confirmar el beneficio clínico real de estos fármacos. Un ejemplo lo compone el olaratumab, que, tras una aprobación condicional para el tratamiento de sarcoma de partes blandas con muy buenos resultados en un estudio comparativo, abierto, y datos limitados por pequeño tamaño muestral[6], el estudio confirmatorio posautorización, ANNOUNCE, no logró confirmar dicho beneficio, lo que supuso su retirada. Para evitar esto, sería mucho más deseable que se plantearan estudios clínicos con diseños adecuados desde el principio, enfocados en generar evidencia en los resultados relevante, y realizar el seguimiento de los resultados mediante estudios posautorización, que sirvan para completar la evidencia y reajustar su posicionamiento.

Resulta muy importante potenciar la investigación de nuevos fármacos, especialmente en patologías de evolución rápida con limitadas opciones terapéuticas. Sin embargo, resulta igualmente importante verificar que los fármacos aprobados presentan beneficio clínicamente relevante frente a las alternativas disponibles y un balance beneficio/riesgo positivo. Por otra parte, en aquellos casos en que no nos encontremos en una laguna terapéutica o los estudios preliminares no permitan estimar un beneficio muy relevante, parece más importante exigir y cuantificar adecuadamente su beneficio antes de la aprobación. De lo contrario, podríamos no cumplir el principio fundamental de beneficencia, exponiendo a los pacientes a fármacos no exentos de riesgos con toxicidades importantes, sin ofrecerles un beneficio claro y sí muchas incertidumbres en su eficacia y seguridad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. EMA, PRIME priority medicines. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines (acceso julio 2020).
2. Selaru P, Tang Y, Huang B, Polli A, Wilner KD, Donnelly E, Cohen DP. Sufficiency of Single-Arm Studies to Support Registration of Targeted Agents in Molecularly Selected Patients with Cancer: Lessons from the Clinical Development of Crizotinib. Clin Transl Sci. 2016; 9; 63–73.
3. Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. JAMA Intern Med. 2019; 179: 915–21.
4. Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf
5. Prasad V, Mailankody S. The accelerated approval of oncologic drugs: lessons from ponatinib. JAMA. 2014;311:353-4.
6. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016; 388(10043): 488-97.