



Volumen 6, nº 4

GÉNESIS AL DÍA

Diciembre
2020

Contenido:

Noticias: Repositorio medicamentos en situaciones especiales	1
Proyectos del grupo	1
Web Informes	2
Informes compartidos en elaboración	2
Terapia Génica....al alcance de todos...y ¿a qué precio? Silvia Fénix, Francesc Puigventós e Iciar Martínez	3
Opiniones positivas CHMP e IPTs de interés	6
El ratón en la biblioteca:	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
- ◆ M^a Dolores Fraga Fuentes (coordinadora)
- ◆ Sebastián García Sánchez
- ◆ Eduardo López Briz (coordinador adjunto)
- ◆ Iciar Martínez López
- ◆ Noemí Martínez López de Castro
- ◆ Ana Ortega Eslava
- ◆ Francesc Puigventós Latorre
- ◆ Ruth Ubago Pérez
- ◆ Lucía Velasco Rocés

Repositorio de Medicamentos en Situaciones Especiales

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

GENESIS

GRUPO DE TRABAJO

PRESENTACIÓN

PRINCIPALES RÁSTROS

✱ INFORMES INDIVIDUALIZADOS DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

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

FÁRMACO	INDICACIÓN	SITUACIÓN ADMINISTRATIVA A FECHA DE INFORME	FECHA DE INFORME	AUTOR	DOCUMENTO
---------	------------	---	------------------	-------	-----------

Se incluirán informes individualizados de cualquier evaluación que se realice para el uso de un medicamento en Situaciones Especiales.

Pronto estará a punto!



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 investigación 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**

SEGUIDNOS EN LA CUENTA DE TWITTER
@GENESIS_SEFH





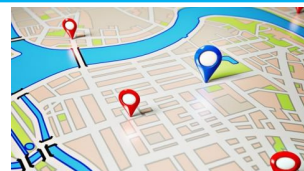
¿ Cómo localizarnos?

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

Actualmente en la web tenemos publicados **1.442**

Informes de hospitales y de centros autonómicos 1.219

Informes publicados desde septiembre de 2020



Principio Activo	Indicación	Autor	Tipo de informe	Fecha Informe	Fecha publicación
Apalutamida	En combinación con TDA en cáncer de próstata metastásico hormono sensible	GHEMA	Borrador	09/2020	12/20
Atezolizumab	En cancer de mama triple negativo	GENESIS-SEFH	Borrador	10/2020	12/20
Daratumumab + bortezomib + talidomida + dexametasona	MM de nuevo Dx en sujetos candidatos a auto-TPH	GHEMA	Borrador	10/2020	12/20
Talazoparib	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (BRCA mutado y HER2-)	GHEMA	Borrador	09/2020	12/20
Onsamenogene abeparvovec	En atrofia muscular espinal tipo I y en mutación bialélica del gen SMN1 y hasta 3 copias del SMN2	GENESIS-SEFH	Borrador	07/2020	12/20
Trastuzumab Emtansina	Ca de mama metastásico HER2+, receptor hormonal negativo	GENESIS-SEFH	Borrador	05/2020	12/20
Venetoclax + obinutuzumab	1L leucemia linfocítica crónica	GHEMA	Borrador	10/2020	12/20

Para conocer las condiciones de financiación consulta

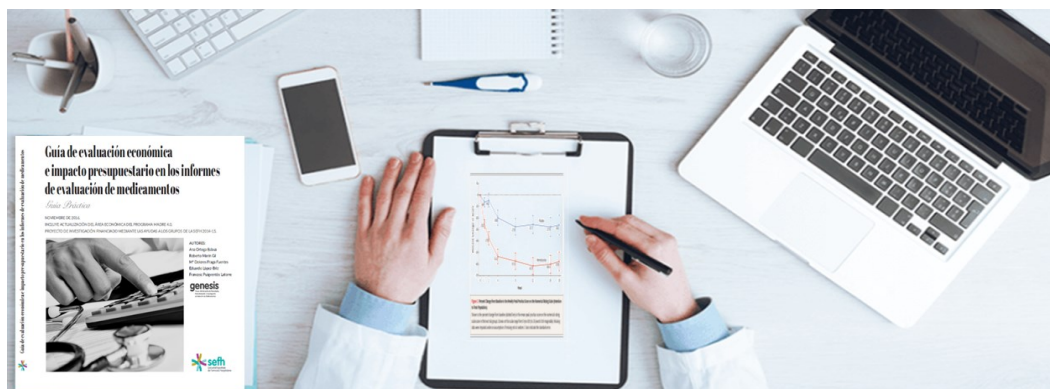
BIFIMED
buscador

<https://www.mschs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>



INFORMES COMPARTIDOS EN ELABORACIÓN

Farmaco	Patología	Estado
Alpelisib	Cáncer de mama	Elaboración del borrador
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
CD34 + autólogas	Leucodistrofia metacromática	Elaboración del borrador
Darolutamida	Cáncer de próstata	Elaboración del borrador
Entrectinib	Tumores sólidos con fusión del gen NTRK	Elaboración del borrador
Esketamina	Trastorno depresivo mayor	Elaboración del borrador
Inclisiran	Hipercolesterolemia y dislipemia	Elaboración del borrador
Trastuzumab emtansina	Adyuvancia de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo	Borrador para alegaciones
Onasemnogene abeparvovec	AME en bebés y niños pequeños	Borrador para alegaciones
Remdesivir	Tratamiento de COVID 19 en pacientes >12 años que requieran de oxígeno suplementario pero que no están recibiendo ventilación mecánica u oxigenación por ECMO	Elaboración del borrador
Rilpivirina+cabotagrevir	Infección por VIH	Elaboración del borrador



TERAPIA GÉNICA... ¿AL ALCANCE DE TODOS? ¿Y A QUÉ PRECIO?

Silvia Fénix, Francesc Puigventós e Icíar Martínez.

Grupo Coordinador GENESIS

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad genética autosómica recesiva que afecta a aproximadamente 1 de cada 6.000-10.000 nacidos vivos. Está causada por una mutación en el gen SMN1 (*Survival Motor Neuron 1*), que codifica la proteína SMN, junto al gen SMN2. Esta mutación da lugar a anomalías en las segundas motoneuronas de la médula espinal y el tronco encefálico, y resulta en atrofia y debilidad de los músculos esqueléticos de las extremidades y el tronco y de los músculos bulbares y respiratorios^(1,2). La gravedad de la enfermedad es proporcional al número de copias del gen SMN2. La AME tipo I se asocia típicamente con dos copias de SMN2, representa el 60% de los casos nuevos de AME y, a menudo, es fatal a los 2 años. La AME tipos II-III, asociados con tres y cuatro copias de SMN2, representan aproximadamente el 25% y el 15% de casos, respectivamente, muchos de los cuales experimentan un inicio tardío de la enfermedad y viven hasta la edad adulta.



Tratamientos disponibles

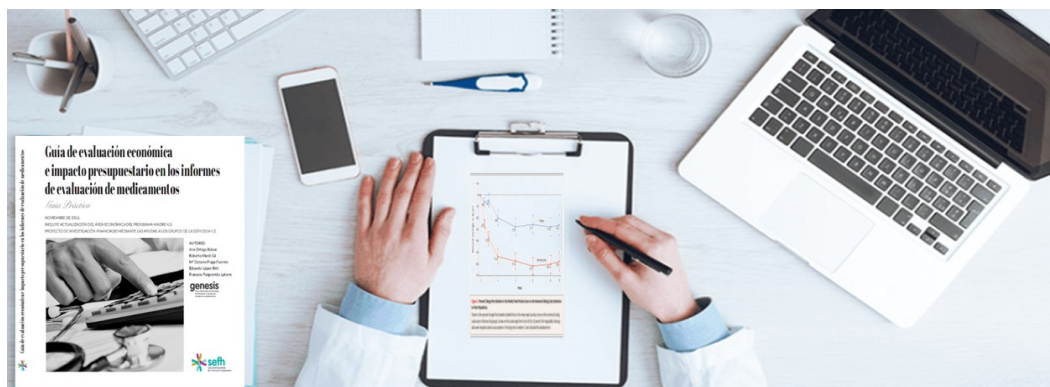
Nusinersen (Spinraza®), un oligonucleótido antisentido que promueve la transcripción correcta del ARN codificador de SMN para aumentar la producción de la proteína, obtuvo opinión positiva de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en el tratamiento de la AME tipo I sintomática. Su aprobación se basó en un ensayo fase III, comparado con placebo, en el que el 41% de los 51 bebés tratados mostró mejoras marginales en la función motora, frente a nula mejora en el grupo placebo⁽³⁾. Administrado vía intratecal mediante punción lumbar, con 4 dosis de carga al inicio y dosis de mantenimiento posteriores cada 4 meses, se trata de un tratamiento crónico en el que la duración dependerá de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente⁽⁴⁾.

En mayo de 2020, la EMA aprobó el uso de onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®) para el tratamiento de pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo I, y hasta 3 copias del gen SMN2. Administrado en perfusión intravenosa en dosis única⁽⁵⁾, proporciona una copia funcional a través de un vector viral del gen que codifica la proteína SMN. Su aprobación se basó en los resultados de dos pequeños estudios fase III de un solo brazo. Este diseño sin brazo control tiene el inconveniente, entre otros, de que no aporta datos comparativos de eficacia del fármaco evaluado. En el estudio STR1VE⁽⁶⁾, que incluyó 22 pacientes sintomáticos con AME tipo I menores de 6 meses, onasemnogen abeparvovec obtuvo una supervivencia libre de acontecimientos (mortalidad y necesidad de ventilación permanente) a los 14 meses de edad superior al 90%, y confirió a un 59% de pacientes la capacidad de permanecer sentados erguido durante al menos 30 segundos, a los 18 meses. En el estudio SPR1NT⁽⁷⁾, que incluyó a 30 pacientes menores de 6 semanas presintomáticos, todos los pacientes continuaban vivos y sin ventilación permanente a los 11 meses y cuatro de ellos consiguieron caminar por sí mismos. Se desconoce su eficacia a largo plazo y la evidencia disponible indica que el desarrollo de la mayoría de los pacientes tratados está por detrás del de sus pares sanos y con una considerable proporción que no alcanza la capacidad de mantenerse de pie sin ayuda o caminar, o que requiere asistencia respiratoria. Por otro lado, la administración de Zolgensma® no necesariamente evita la necesidad de Spinraza® y de cuidados de apoyo.

Recientemente la FDA ha aprobado risdiplam (Evrysdi®), como el primer tratamiento oral para adultos, niños y bebés mayores de 2 meses de edad, en todos los tipos de AME⁽⁸⁾. Risdiplam actúa de forma similar a nusinersen, mediante el aumento de la capacidad del gen SMN2 para producir una proteína SMN más funcional.

Precios y acceso

Spinraza® tiene un precio de 371.400€ el primer año de tratamiento, y 186.700€ anuales en los años sucesivos. El coste total en 8 años alcanza 1.676.000€ y, si se asociara a Zolgensma®, el coste de ambos tratamientos podría superar los 4 millones de euros antes de que un paciente tratado con AME alcance los 11 años.



Se ha propuesto implementar un modelo de pago basado en el resultado en el que los pacientes y las aseguradoras solo pagan el precio completo si el medicamento funciona. A principios de 2020, Novartis realizó un polémico sorteo⁽⁹⁾ en el que ofrecía a 100 bebés diagnosticados de AME, seleccionados al azar, una inyección de Zolgensma® de forma totalmente gratuita. Esta situación generó un enorme malestar en las asociaciones de pacientes, tanto por el precio desorbitado del medicamento que como por depender de un sorteo para tener acceso al mismo.

El precio propuesto para Evrysdi® varía en función del peso de la persona y se ha fijado en un máximo de 340.000 dólares al año para pacientes que pesan 20 kg o más, aproximadamente a los 6 años de edad⁽¹⁰⁾.

¿Cuáles serían unos precios razonables?

Según un reciente documento del Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica⁽¹¹⁾, “el precio del fármaco debería estar ajustado por un intervalo máximo igual al umbral de coste-utilidad y un intervalo bajo igual a los costes de fabricación e investigación del medicamento”. Un análisis de evaluación económica patrocinado por AveXis-Novartis, justificaba precios de Zolgensma® de hasta 5 millones de dólares⁽¹²⁾. Según el informe del Instituto ICER⁽¹³⁾ usando una metodología estándar con umbrales de coste utilidad de \$100.000 y \$150.000 por AVAC, el rango de precios basado en el valor estaría entre \$310.000 y \$900.000 respectivamente, comparado con el mejor tratamiento posible en AME tipo I. Tomando los resultados del ICER, la opción Zolgensma® es dominada frente al mejor tratamiento posible, para unos umbrales por AVAC de 21.000 € o de 50.000 €. Ello indica que Zolgensma® no debería financiarse por el sistema público al precio de 1.785.000 €.



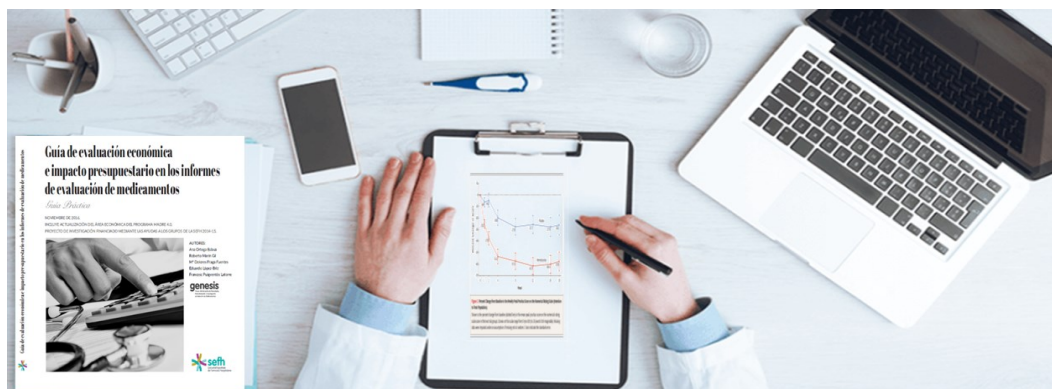
Estimación de precio según costes de producción e investigación

Como los datos de costes de producción e investigación son confidenciales, solo podemos realizar una aproximación a los mismos, según las publicaciones económicas y de consultorías financieras disponibles en medios de prensa nacional e internacional. Se conoce que la investigación inicial básica de Zolgensma® costó unos 12-15 millones de € y se llevó a cabo en Généthon, un laboratorio francés sin ánimo de lucro. AveXis compró los derechos de la patente a Généthon por 13,3 millones de € y recaudó 500 millones \$ para la realización de los ensayos clínicos de comercialización⁽¹⁴⁾. En abril de 2018 Novartis compró AveXis por 7.700 millones de €⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la investigación clínica, el coste medio para un medicamento huérfano suele ser menor que el de un medicamento no huérfano. Según varios estudios el coste medio por paciente en un ensayo clínico oscila entre \$38.500 y \$42.000 por participante⁽¹⁶⁾. En el caso de Zolgensma® se han realizado cuatro ensayos clínicos con un total de 97 pacientes estudiados. Según esta tarificación, se habrían precisado unos 3,5 millones de € para financiar los ensayos.

El proceso de producción se basa en la tecnología NAV patentada por Regenxbio, que otorgó a AveXis una licencia comercial mundial exclusiva. Desde la aprobación de la FDA en 2019, Regenxbio ha obtenido más de 140 millones \$ en ingresos y pagos comerciales relacionados con Zolgensma®^(17,18).

Se estima que 15.000 pacientes (horizonte de 10 años a 1500 pacientes/año), podrán ser tratados con Zolgensma. Para amortizar los 12-15 millones que gastó Généthon, los 500 millones recaudados por AveXis para los ensayos clínicos (no sabemos cuánta ayuda recibió AveXis en subvenciones públicas, bonus y desgravaciones fiscales, etc), el precio por tratamiento se podría estimar en unos 30.000 €/tratamiento.



Habría que sumar a esta cifra, el coste de producción, el de investigación fallida y un beneficio razonable. No disponemos de datos para calcular este precio final pero sería muy inferior al precio de venta aplicado por la compañía.

Si bien la AME es poco común, habrá más terapias génicas por venir. Como explica Peter B. Bach⁽¹⁹⁾, “una verdad inmutable sobre el precio de los medicamentos es que una vez que un medicamento establece el nivel de precio en una categoría, los medicamentos futuros tendrán el mismo precio, o incluso más”. Es necesario un cambio profundo de la regulación y la legislación sobre el actual sistema de asignación de precios, en el que se garantice la transparencia de costes de producción y de investigación, así como disponer de un modelo metodológico que incorpore también el tema del retorno de la inversión pública en investigación, al asignar precios.

Bibliografía

1. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2019;53(1):61-9. doi: 10.1177/1060028018789956.
2. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-35. doi: 10.1056/NEJMoa1710504. PMID: 29443664.
3. Darrow JJ, Sharma M, Shroff M, Wagner AK. Efficacy and costs of spinal muscular atrophy drugs. *Sci Transl Med*. 2020 Nov 11;12(569):eaay9648. doi: 10.1126/scitranslmed.aay9648. PMID: 33177183.
4. Ficha técnica de Nusinersen (Spinraza®). URL https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171188001/FT_1171188001.html [consultado 28/11/2020]
5. EMA. Informe EPAR de Zolgensma®. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf [consultado 28/11/2020]
6. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STR1VE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03306277. Estudio AVXS-101-CL-303
7. Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Apeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03505099. Estudio AVXS-101-CL-304.
8. Highlights of prescribing information. EVRYSDI™ (risdiplam). [Internet]. URL https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf [consultado 03/12/2020]
9. Polémico 'sorteo' de Novartis para ofrecer medicación a niños con AME. Euronews (internet). URL <https://es.euronews.com/2020/01/02/polemico-sorteo-de-novartis-para-ofrecer-medicacion-a-ninos-con-ame> [consultado 28/11/2020]
10. Noticia. La FDA aprueba el risdiplam [Evrysdi®], el primer tratamiento oral para la Atrofia Muscular Espinal [internet]. URL <https://ineuro.es/la-fda-aprueba-el-risdiplam-evrysdi-el-primer-tratamiento-oral-para-la-atrofia-muscular-espinal/> [consultado 03/12/2020]
11. Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS. documento de consenso (09/06/2020). Informes de Posicionamiento Terapéutico de los medicamentos en el Sistema Nacional De Salud. URL https://www.msccbs.gob.es/gl/profesionales/farmacia/pdf/CAPF_Consenso_IPT_200625.pdf consultado 03/12/2020]
12. Malone DC, Dean R, Arjunji R, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Health Policy*. 2019;7(1):1601484
13. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. 2019 [internet]. URL https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_110220.pdf [consultado 30/11/2020]
14. Le casse d'un géant pharmaceutique sur une merveille de la recherche française. Dans le Canard enchaîné du 5 juin 2019. <http://shaarli.guiguishow.info/?-sGUjA>
15. Novartis enters agreement to acquire AveXis Inc. for USD 8.7 bn to transform care in SMA and expand position as a gene therapy and Neuroscience leader (internet). URL <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-enters-agreement-acquire-avexis-inc-usd-87-bn-transform-care-sma-and-expand-position-gene-therapy-and-neuroscience-leader> [consultado 28/11/2020]
16. Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies Prepared by Battelle Technology Partnership Practice BPrepared for Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) March 2015 <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trials-impact-on-state-economies.pdf>
17. Spotlight on Zolgensma®: REGENXBIO receives \$80m from Novartis for AAV vector Allie Nawrat 18-11- 2020 <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/zolgensma-regenxbio-novartis/>
18. Zolgensma®: We all know the price, but how is it made? Gareth Macdonald. 10/06/2020. Bioprocess international <https://bioprocessintl.com/bioprocess-insider/therapeutic-class/Zolgensma-we-all-know-the-price-but-how-is-it-made/>
19. Peter B Bach. “Zolgensma®: A Remarkable New Treatment, An ICER Analysis, And A Poorly Justified Price,” *Health Affairs Blog*, June 18, 2019.DOI: 10.1377/hblog20190617.50453. <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20190617.50453/full/>



Opiniones positivas de la EMA de Interés (octubre 2020–diciembre 2020)



Nuevos fármacos

Enhertu® (trastuzumab deruxtecan). En cáncer de mama metastásico para el tratamiento de cáncer de mama HER-2 positivo que ha recibido al menos dos regímenes basados anti HER2 previos.

Fintepla® (fenfluramina), en el tratamiento de las convulsiones asociadas al Síndrome de Dravet.

Leqvio® (inclisiran), en adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, cuando no se consigan alcanzar los objetivos de colesterol LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina, o exista contraindicación o intolerancia a las estatinas.

Libmeldy® (cultivo celular autólogo de CD34+, enriquecido con células madre y células progenitoras hematopoyéticas transducidas ex vivo usando un vector lentiviral (lentivirus) con el gen humano arilsulfatasa A), en el tratamiento de la leucodistrofia metacromática.

Oxlumo® (lumasiran), primer tratamiento para la hiperoxaluria tipo 1.

Retsevmo® (selpercatinib). En monoterapia para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con gen fusión con RET requiere terapia sistémica después de un tratamiento previo con inmunoterapia y / o quimioterapia basada en platino

Tecartus® (células CD3+ autólogas transducidas anti CD-19), terapia CAR-T cell para el tratamiento de adultos con linfoma de células del manto refractario o recurrente.

Tukysa® (tucatinib). En combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos con HER2 positivo que ha recibido al menos dos tratamientos previos basados en HER 2.

Vocabria® (cabotegravir) en asociación con **Rekambys®** (rilpivirina), primer tratamiento inyectable recomendado para aprobación para la infección por VIH-1.

Xofluza® (baloxavir marboxil), en el tratamiento y profilaxis post-exposición de gripe no complicada.

Elzonris® (tagraxofusp), en el tratamiento en primera línea de la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB).

Ampliación de indicación

Opdivo® (nivolumab), en cáncer de esófago irresecable, recurrente o metastásico después de quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino.



Informes de Posicionamiento Terapéutico de interés

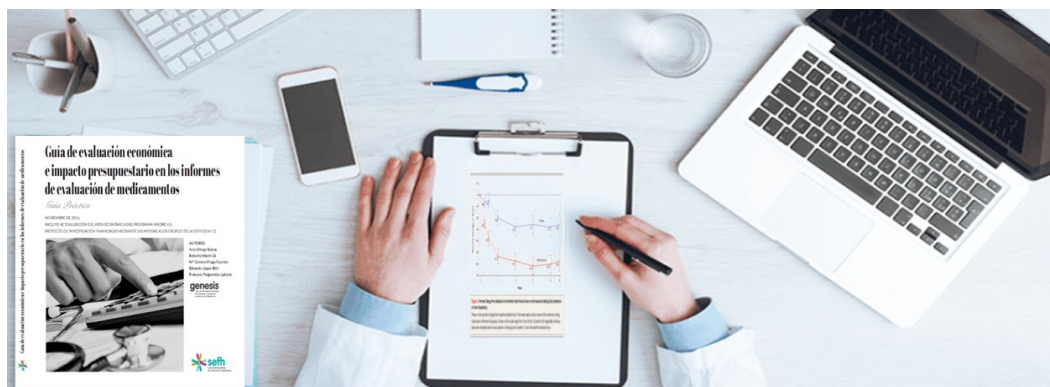
Trulicity® (dulaglutida), diabetes mellitus tipo 2. [Condiciones de financiación.](#)

Repatha® (evolocumab) y **Praluent®** (alirocumab), en hipercolesterolemia. [Condiciones de financiación.](#)

Rinvoq® (upadacitinib) en artritis reumatoide. [Condiciones de financiación.](#)

Pifeltro® (doravirina), en infección por VIH. [Condiciones de financiación.](#)

Vizimpro® (dacomitinib), en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico lo-



El ratón en la biblioteca

- **Thomas B, Pavel M, Philip P, Sofia S., Graham W, and Thomas J.** BMC. 2020 (18):352-73. Adding flexibility to clinical trial designs: an example-based guide to the practical use of adaptive designs.

Los denominados diseños flexibles de ensayos clínicos, principalmente de tipo secuencial y adaptativo son una alternativa al diseño clásico en el que se intenta aprovechar la información a medida que se obtiene para aumentar la eficiencia del estudio. En el caso concreto de los diseños adaptativos, esto permite modificar de manera preespecificada el diseño del estudio durante su ejecución. Suelen utilizarse cuando algunos parámetros determinantes del diseño de un estudio no se conocen con precisión en el momento de redactar el protocolo, y por tanto, se hace necesario asumir una serie de premisas que posteriormente pueden resultar, o no, acertadas. Cada vez son más habituales y las Agencias reguladoras tienen directrices específicas para valorar la validez de los mismos.

Este artículo hace una revisión sobre este tipo de ensayos, sus ventajas e inconvenientes, así como los posibles sesgos asociados a su diseño y directrices para una correcta interpretación.

- **Ezekiel J, Cathy Z, Aaron G, Emily G, Sara D, John W. U, et al.** Drug Reimbursement Regulation in 6 Peer Countries. JAMA Intern Med. 2020;180(11):1510-1517.

Se estima que el mercado farmacéutico en EEUU es el 40% del mundial. Si bien la política de cobertura sanitaria, fijación de precio de los medicamentos y reembolso de los mismos es, a menudo, objeto de debate por considerarse una de las menos eficientes a nivel mundial. En esta Comunicación Especial, se evalúan los mecanismos de fijación de precios de los medicamentos en 6 países europeos y se realiza una comparativa crítica con los utilizados en EEUU. Concretamente se evalúan ocho aspectos claves de las regulaciones en estos países que permiten disponer de una visión global de la política farmacéutica europea y americana.

