



Contenido:

Noticias: Repositorio de medicamentos en situaciones especiales.	1
Proyectos del grupo	1
Web Informes	2
Informes compartidos en elaboración	2
El ratón en la biblioteca	2
Bifimed	2
Opiniones positivas	3
Nota Metodológica	4

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)
- ◆ Ana Lozano Blázquez
- ◆ Iciar Martínez López
- ◆ Noemí Martínez López de Castro
- ◆ Ana Ortega Eslava
- ◆ Francese Puigventós Latorre
- ◆ Lucía Velasco Rocés

Repositorio Medicamentos en Situaciones Especiales

Se crea un entorno compartido para los socios de la **SEFH** en el que se podrán compartir informes individualizadas para situaciones clínicas concretas. Así como la definición de parámetros a medir para los resultados en los pacientes.

Se incluirán en este repositorio:

- Medicamentos **Fuera de ficha técnica**
- Medicamentos en **Uso Compasivo**



Grupo de Evaluación de **N**ovedades, **E**standarización e **I**nvestigación en Selección de Medicamentos

GRUPO DE TRABAJO
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



Proyectos del grupo en marcha



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

Proyectos Grupo GENESIS-SEFH

Actualmente están en marcha:

- ✓ **PROGRAMA MADRE 4.1**
- ✓ **Cuestionario** sobre la situación nacional actual de la selección y posicionamiento de los medicamentos y papel de la comisiones de farmacia.
- ✓ 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 **1.436**

informes de hospitales y de **centros autonómicos 1.211**



Informes publicados desde octubre de 2019

Principio Activo	Indicación	Autor	Tipo informe	Fecha Informe	Fecha Publicación
Atezolizumab+QT	Primera línea Ca pulmón no microcítico no escamoso metastásico	GHEMA	Borrador	nov-19	12/19
Bictegravir / emtricitabina / tenofovir	Tto del VIH-1	GHEMA	Borrador	nov-19	12/19
Ceftazidima/ Avibactam	Infecciones por gram negativos	H.C.U. Virgen de la Arrixaca	Original	feb-20	02/20
Ceftolozano/ Tazobactam	Infecciones por gram negativos	H.C.U. Virgen de la Arrixaca	Original	feb-20	02/20
Enzalutamida	CPRC no metastásico de alto riesgo	GENESIS-SEFH	Borrador público	jun-19	12/19
Guselkumab	Tto psoriasis en placas moderada-grave en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica	H.U. de Puerto Real (Cádiz) y H. de Jerez SAS, AGS Norte	Original	mar-19	11/19
Ibrutinib	LC (1L pacientes FIT > 65 años)	GHEMA	Borrador	nov-19	12/19
Lusutrombopag	Trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática que requieren técnicas invasivas	GHEMA	Borrador	nov-19	12/19
Tinzaparina	Tto prolongado del TEV y de la prevención de recurrencias eb pacientes adultos con cáncer activo	H.U. de la Vall d'Hebrón	Original	oct-18	02/20
Volanesorsén	Síndrome quilomicronemia familiar	GHEMA	Borrador	nov-19	12/19

Para conocer las condiciones de financiación consulta

BIFIMED
buscador

<https://www.msrebs.gob.es/>



INFORMES COMPARTIDOS EN ELABORACIÓN

Farmaco	Patología	Estado
Enzalutamida	Ca próstata metastásico resistente a castración	Informe final
Brentuximab	Linfoma de Hodgking CD30+ estadio IV	Elaboración del borrador
Ibalizumab	Infección VIH	Elaboración del borrador
Larotrectinib	Tratamiento de tumores de fusión de genes NTRK	Elaboración del borrador
Atezolizumab	Asociado a nab paclitaxel en Ca mama triple -	Elaboración del borrador
Ramucirumab	Hepatocarcinoma	Elaboración del borrador

El ratón en la biblioteca

Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, Alegre-Del Rey EJ. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. J Clin Pharm Ther. 2019 Dec 18doi: 10.1111/jcpt.13102.

En este artículo se presenta una herramienta estructurada, en forma de *checklist*, que facilita la interpretación de los análisis por subgrupos y su aplicabilidad a la práctica clínica, aportando criterios sobre los que cimentar el análisis y orientado en la toma de decisiones de posicionamiento terapéutico.



Opiniones positivas de la EMA de Interés

(octubre 2019– enero 2020)



Opiniones positivas

Ervebo® (Ebola Zaire Vaccine) primera vacuna para el virus del Ébola con autorización condicional para >18 años. Esquema PRiority Medicines (PRIME) bajo un programa de evaluación acelerada.

Rinvoq® (upadacitinib) inhibidor selectivo de la JAK1 para el tratamiento oral de artritis reumatoide.

Polivy® (polatuzumab vedotin) autorización condicional para el tratamiento del linfoma difuso de célula B refractario o en recaída. PRiority Medicines (PRIME) de EMA.

Mayzent® (siponimod) en adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

Spravato® (esketamina) en combinación en adultos con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento

Beovu® (brolucizumab) en degeneración macular neovascular ("húmeda") relacionada con la edad, una enfermedad que afecta la parte central de la retina en la parte posterior del ojo y causa la pérdida de la visión "recta".

Nubeqa® (darulotamida) para el tratamiento de cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración.

Ampliación de indicación

Kadcyla® en adyuvancia de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad invasiva residual después de una terapia neoadyuvante basada en taxanos y dirigida a HER2.

Revlimid® (lenalidomida) en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de linfoma folicular refractario o en recaída.

Cyramza® (ramucirumab) con erlotinib en primera línea de tratamiento de pacientes adultos con no metastásico cáncer de pulmón de células pequeñas con receptor del factor de crecimiento epidérmico activador (EGFR)

Vyndaqel® (tafamidis) en amiloidosis transtiretina de tipo salvaje o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM)

Genéricos

Azacitidina® en síndromes mielodisplásicos , LMMC y LMA

Informes de Posicionamiento Terapéutico de Interés



Darzalex® (daratumumab), en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante.

Odomzo® (sonidegib), en carcinoma basocelular localmente avanzado.

Zejula® (niraparib), en cáncer de ovario. [Condiciones de financiación.](#)

Yescarta® (axicabtagen ciloleucel), en linfoma difuso de células grandes B o primario mediastínico de células grandes B, en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Braftovi® (encorafenib) y **Mektovi®** (binimetinib), en melanoma irreseccable o metastásico que sea portador de la mutación V600 de BRAF.

Adcetris® (brentuximab vedotina), en linfoma T cutáneo CD30+ que requiere tratamiento sistémico, y en Linfoma de Hodgkin CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre. [Condiciones de financiación.](#)

Xeljanz® (tofacitinib), en artritis psoriásica y en colitis ulcerosa. [Condiciones de financiación.](#)

Ilumetri® (tildrakizumab), en psoriasis en placas. [Condiciones de financiación.](#)

Alofisel® (darvadstrocel), en el tratamiento de fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn. [Condiciones de financiación.](#) [Protocolo farmacoclinico](#)

Aimovig® (erenumab) y **Emgality®** (galcanezumab), en la profilaxis de migraña. [Condiciones de financiación.](#) 3



¡ATENCIÓN! FRÁGIL: MANEJAR CON CUIDADO ¿Cuánto de consistentes son los resultados de los ensayos clínicos?



Eduardo López Briz, Dolores Fraga Fuentes. Grupo coordinador GENESIS-SEFH

Es unánimemente aceptado por la comunidad científica que el patrón oro para evaluar y determinar la eficacia de un fármaco es el ensayo clínico aleatorizado, controlado y adecuadamente diseñado. Hace más de 270 años que el cirujano británico James Lind demostró que el zumo de limón era capaz de curar el escorbuto mediante un prototipo pionero de ensayo clínico, mejorable pero sin duda revolucionario. Las agencias reguladoras, como no podía ser de otra forma, asumieron el concepto y exigen a los laboratorios farmacéuticos que las pruebas de eficacia de sus medicamentos se presenten en forma de ensayos clínicos controlados en fase 3, aunque con una frecuencia mayor de la deseada se conformen con estudios de un solo brazo en fase 2.

En general, en estos estudios se fija como valor umbral de rechazo de la hipótesis nula (o sea, como umbral de significación estadística de diferencia/no diferencia) la conocida “p” menor de 0,05. Este parámetro, introducido por R.A. Fisher en los años 20 del pasado siglo y cuyo valor se fijó de manera un tanto arbitraria, se ha convertido en un mantra que impregna nuestro medio, desde el residente de primer año recién llegado hasta el más eximio catedrático o jefe de servicio. Dejaremos para otra nota metodológica las limitaciones del valor p y nuestras (fundadas) preferencias personales por el intervalo de confianza, y nos centraremos ahora en un interesante parámetro conocido como “índice de fragilidad” (IF) y que se define como el número mínimo de pacientes cuyo estatus ha de cambiar de no evento a evento necesario para convertir un resultado estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en otro no significativo ($p \geq 0,05$)¹. Su cálculo es sencillo mediante el uso de calculadoras de tamaño de efecto como la de CASPe (<http://www.redcaspe.org/herramientas/calculadoras>) u otras específicamente diseñadas para ello (<https://clincalc.com/Stats/FragilityIndex.aspx>), que básicamente utilizan las tablas de contingencia de 2x2. La verdad es que el artículo original de Walsh et al. no nos deja muy tranquilos con sus resultados: de 399 ensayos publicados en las mejores revistas del ramo, la mediana del IF fue de 8 (rango 0-109), con un 25% de estudios con IF de 3 o menos¹. Es decir, el cambio de 8 (o 3) pacientes de no evento a evento hubiera dado la vuelta a la significación estadística, convirtiendo la intervención en no diferente de la comparación de control. Más aún: el 52,9% de los ensayos tenían un IF inferior al número de pacientes perdidos en el seguimiento.

Del Paggio y Tannock² repitieron el estudio con los ensayos clínicos en fase 3 de fármacos antineoplásicos que condujeron a su aprobación por parte de la FDA entre 2014 y 2018, y las cosas no cambiaron mucho. Identificaron 36 estudios en fase 3 de los que incluyeron 17 en el cálculo del IF. Este arrojó un valor de mediana de 2 (IC 0-27), y en el 29% de ellos el número de pacientes perdidos al seguimiento fue superior al IF.

La revisión del IF en otras áreas clínicas ha mostrado resultados variables. Desde mínimos de 2 (como en oftalmología o en hemorragia intracraneal) hasta valores algo más respetables como en cirugía de columna (IF 31), cirugía deportiva (IF 42) o cirugía de cabeza y cuello (IF 67,5).



Antes de echar las campanas al vuelo y arrasar con todo ensayo que se precie es necesario tomar en consideración las limitaciones del método, y que los propios autores reconocieron en el artículo original¹. En primer lugar, sólo puede ser aplicado a datos categóricos o binarios (muerte, ictus, infartos) y cuando la aleatorización se ha hecho en proporción 1:1. En segundo lugar, y más relevante para nuestra práctica evaluadora, el uso del IF para los análisis de tiempo hasta el evento (por ejemplo, en análisis de supervivencia) puede no ser apropiado en casos donde el número de eventos en cada grupo es similar pero existen diferencias importantes en el momento en el que se presentan los eventos. Como en una de las cartas que se publicaron acerca del artículo de Del Paggio y Tannock se resaltaba, si imaginamos un estudio en el que la diferencia en la supervivencia global de dos tratamientos es de 5 años, su IF será de 0 porque la proporción final de eventos con ambos tratamientos será la misma, aunque las diferencias sean evidentes³. Aunque se han desarrollado algunas herramientas para el cálculo del IF en estos casos⁴, parece prudente de momento ser cuidadoso con su uso.

Aún conociendo estas limitaciones, nos hemos atrevido a aplicarlo a un ensayo clínico real y reciente⁵, y los resultados no dejan de sorprendernos. Se trata del ensayo ECHELON, en el que se comparaba brentuximab + régimen AVD (doxorubicina + vinblastina + dacarbazina) frente al esquema ABVD (AVD + bleomicina) en linfoma de Hodgkin no tratado previamente en estadios III o IV. La variable de resultado principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) modificada (tiempo hasta progresión, muerte o respuesta no completa que exija el uso de otras líneas de tratamiento) a los dos años, evaluada tanto por el equipo investigador como por un comité independiente cegado a la intervención. La tasa de SLP modificada determinada por el equipo investigador fue de 81% (IC 95% 77,6-83,9) para brentuximab + AVD y de 74,4% (IC 95% 70,7-77,7) para el grupo ABVD (HR 0,72; IC 95% 0,57-0,91). Sin embargo, en la valoración del equipo investigador (recordamos que era el que estaba cegado a la naturaleza de la intervención) las tasas fueron de 82,1% (IC 95% 78,8-85,0) para brentuximab + AVD y de 77,2% (IC 95% 73,7-80,4) para ABVD (HR 0,77; IC95% 0,60-0,98). En este último caso, el IF calculado sería de 4, lo que como sabemos significa que si 4 pacientes hubieran sido incorrectamente valorados (de una muestra de más de 650 pacientes por brazo) por parte del comité independiente, no habría diferencias entre ambos esquemas. Para tomarlo en consideración.

En resumen, el IF es un parámetro más que, correctamente interpretado, puede ayudarnos en la difícil tarea de la evaluación de medicamentos, ya que debemos identificar medicamentos que ofrezcan beneficios clínicamente relevantes y evitar que “posibles artificios estadísticos” determinen una mínima diferencia en la magnitud del efecto.

Bibliografía

- Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, et al. The statistical significance of randomized controlled trials results is frequently fragile: a case for a Fragility Index. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:622-8.
- Del Paggio JC, Tannock IF. The fragility of phase 3 trials supporting FDA-approved anticancer medicines: a retrospective analysis. *LancetOncol.* 2019;20:1065-9.
- Bomze D, Meirson T. A critique of the fragility index. *Lancet Oncol.* 2019;20:e551.
- Johson KW, Rappaport E, Shameer K, et al. Fragility index: an R package for statistical fragility estimates in Biomedicine. *bioRxiv* 562264. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/562264v1> (acceso enero de 2020).
- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl JMed.* 2018;378:331-44.