Volumen 7, nº 3

GÉNESIS AL DÍA

Septiembre 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	4
Posicionamiento: Trastuzumab emtansina (Kadcyla®) en cáncer de mama precoz Her-2 positivo.	
Fármacos para indicaciones agnósticas: retos en suevaluación y posicionamiento *Ana Clopés Estela. Instituto catalán de Oncología.*	6
El ratón en la biblioteca	10

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)
- Eduardo López Briz (Coordinador adjunto)
- Iciar Martínez López
- Noemí Martínez López de Castro
- Ana Ortega Eslava
- Manuel Francisco Pérez Almagro
- Francesc Puigventós Latorre
- Ruth Ubago Pérez
- Lucía Velasco Roces

Grupo GENESIS en el

IMPLICACIONES PARA LA FARMACIA ONCOLÓGICA

☑ **Los nuevos fármacos en indicaciones tumor agnósticas.**
Miércoles 20 de octubre.
Modera. Juan Francisco Marín Pozo. Complejo Hospitalario de Jaén.
Ponentes:
Ana Clopés Estela. Instituto Catalán de Oncología de Barcelona.
María Estela Moreno Martínez. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona.
Jordi Ginés Rubio. Hospital Universitario Son Espases de Palma.

☑ **LA FARMACOTECNIA Y PRODUCTOS SANITARIOS EN OFTALMOLOGÍA - OTROS PUNTOS DE ENCUENTRO ENTRE OFTALMOLOGÍA Y FARMACIA Martes 19 de octubre.**

MESA 1- LA FARMACOTECNIA Y PRODUCTOS SANITARIOS EN OFTALMOLOGÍA. Ponencias:
ALTERNATIVAS A COLIRIO DE INTERFERÓN.
Eduardo López Briz. Hospital Universitario Politécnico La Fe de Valencia. **David Galarreta Mira.** Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Proyectos del grupo en marcha

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

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

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 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 **1.480**
Informes de hospitales y de **centros** autonómicos **1.221**

Informes publicados desde julio de 2021

Principio Activo	Indicación	Autor	Tipo informe	Fecha Informe	Fecha Publicación
Acalabrutinib	Leucemia Linfocítica Crónica, 1ª línea, con o sin Obinutuzumab	GFT de Hospitales de Andalucía	Original	jun-21	09/21
Atezolizumab	Cáncer de mama triple negativo	**GENESIS-SEFH**	**Definitivo**	**oct-20**	**09/21**
Encorafenib + cetuximab	Ca colorrectal metastásico BRAF V600E que han recibido terapia sistémica previa	GFT de Hospitales de Andalucía	Original	jun-21	09/21
Pembrolizumab	Ca cabeza y cuello	GFT de Hospitales de Andalucía	Original	jun-21	09/21
Romosozumab	Osteoporosis grave en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fractura	GFT de Hospitales de Andalucía	Original	**jun-21**	09/21
Trastuzumab emtansina	Cáncer de mama precoz HER2-positivo	**GENESIS-SEFH**	**Definitivo**	**may-20**	**09/21**

PARA CONOCER LAS CONDICIONES DE FINANCIACIÓN
CONSULTA
BIFIMED buscador
https://www.mscbs.gob.es/profesionales medicamentos.do

GOBIERNO DE ESPAÑA · MINISTERIO DE SANIDAD

INFORMES COMPARTIDOS EN ELABORACIÓN		
Farmaco	**Patología**	**Estado**
Atezolizumab	Asociado a bevacizumab en primera línea del carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable	Elaboración del borrador
Células CD34+ autólogas transducidas que codifican el gen ARSA	Leucoistrofia metacromática	**Borrador para alegaciones**
Entrectinib	Tumores sólidos con fusión del gen NTRK	**Borrador para alegaciones**
Enzalutamida	Ca próstata hormono sensible	Elaboración del borrador
Idacabtagene vicleucel	Mieloma múltiple	Elaboración del borrador
Inclisiran	Hipercolesterolemia y dislipemia	Elaboración del borrador
Niraparib	Primera línea de cáncer de ovario	Elaboración del borrador
Ponesimod	Formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen	Elaboración del borrador
Rilpivirina+cabotagrevir	Infección por VIH	Elaboración del borrador
Selumetinib	Neurofibromatosis tipo I	Elaboración del borrador

Opiniones positivas de la EMA de Interés (junio-agosto 2021)

Nuevos fármacos

Abecma®(idecabtagene vicleucel), en mieloma múltiple refractario al menos a tres líneas de tratamiento.

Voxzogo® (vosoritide), en acondroplasia en pacientes de 2 años y superiores si las epísisis no han cerrado.

Minjuvi®(tafasitamab), en linfoma de células grandes B difuso refractario o no candidato a auto trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bimzelx®(bimekizumab), en psoriasis en placas moderada o grave.

Byooviz®(ranibizumab), en degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, retinopatía proliferativa diabética, edema macular secundario a oclusión de la vena retinal y en neovascularización coroidal.

Evrenzo®(roxadustat), en anemia en pacientes con enfermedad renal crónica.

Nexviadyme®(avalglucosidasa alfa), en glucogenosis tipo 2 (enfermedad de Pompe)

Opiniones positivas de la EMA de Interés

Ampliación de indicación

Deltyba®(delamanid), en tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (MDR-TB) en pacientes adultos, adolescentes, niños y bebés con un peso corporal de al menos 10 kg.

Vosevi®(sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir), en virus de la hepatitis C en pacientes mayores de 12 años y peso de al menos 30 kg.

Ultomiris®(ravulizumab), en hemoglobinuria paroxística nocturna en pacientes adultos y pediátricos con un peso de al menos 10 kg.

Volibris®(ambrisentán), en hipertensión arterial pulmonar en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 8 años clasificados como clase funcional II a III de la Organización Mundial de la Salud.

Galafold®(migalastat), en enfermedad de Fabry y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento en pacientes mayores de 12 años.

Rinvoq®(upadacitinib), en el tratamiento de dermatitis atópica moderada y grave en pacientes mayores de 12 años.

Xeljanz® (tofacitinib), en artritis idiopática juvenil y artritis psoriásica juvenil en pacientes a partir de 2 años, que no han respondido a fármacos modificadores de la enfermedad o en monoterapia en caso de intolerancia o tratamiento con metotrexato no indicado.

Forxiga® y edistride®(dapaglifozina), antidiabético oral en enfermedad renal crónica.

Informes de Posicionamiento Terapéutico de interés

Vaborem® (meropenem/vaborvactam), en el tratamiento dirigido de las infecciones causadas por Klebsiella pneumoniae resistentes a carbapenémicos, y en particular, para el tratamiento de infecciones causadas por Klebsiella pneumoniae productoras de carbapenemasa KPC, cuando no exista una alternativa terapéutica.

Luxturna® (voretigen neparvovec), en pérdida de visión debido a una distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables, en base a los criterios establecidos en el Protocolo Farmacoclínico del uso de voretigen neparvovec en el Sistema Nacional de Salud. **Condiciones de financiación**

Talzenna®(talazoparib), en cáncer de mama HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/2 en progresión a tratamientos previos. **No financiado.**

Lokelma®(Zirconiun ciclosilicato), en hiperpotasemia en pacientes adultos, restringiendo su prescripción y dispensación, mediante visado para ser prescrito por especialistas en nefrología, cardiología y medicina interna, a pacientes con ERC avanzada e insuficiencia cardíaca grado III-IV y con hiperpotasemia leve a moderada (5,5-6,4 mmol/litro), en tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y en los que se considere imprescindible su continuación, y con fracaso o intolerancia a resinas de intercambio iónico.

Informes de Posicionamiento Terapéutico de interés

Lamzede®(vermanasa alfa), en terapia de reemplazamiento enzimático para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la alfamanosidosis leve a moderada. **No financiado.**

Imbruvica® (ibrutinib), en combinación con rituximab en la macroglobulinemia de Waldenström. **No financiado.** En combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítca crónica que no han sido previamente tratados. **No financiado.**

Cablivi® (caplacizumab), en púrpura trombocitopénica trombótica adquirida o autoinmune, junto con recambio plasmático e inmunosupresión tras considerarse que tiene un balance beneficio/riesgo favorable.

Poteligeo®(mogamulizumab), en micosis fungoide o síndrome de Sézary que han recibido al menos un tratamiento sistémico previo. **Condiciones de financiación.**

Imnovid®(pomalidomida), en mieloma múltiple que haya recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida. **Condiciones de financiación.**

Verkazia® (ciclosporina), en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal grave. **No financiado**

Posicionamiento:

Informe Compartido GENESIS-SEFH

Informe GENESIS-SEFH: Trastuzumab emtansina (Kadcyla®) en cáncer de mama precoz Her-2 positivo

La propuesta de los autores del informe es:

D-2. SE PROPONE LA INCLUSIÓN EN LA GFT con recomendaciones es específicas y con el compromiso de reevaluación una vez se disponga de los resultados maduros de supervivencia global.

Condiciones de uso:

Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER-2.

Dada la magnitud del impacto económico de la inclusión del fármaco en el SNS, la disponibilidad de datos maduros de supervivencia global en el plazo de 3 años, la incertidumbre de cómo va a modificarse el uso del medicamento en el contexto metastásico y la aparición de otras alternativas terapéuticas en determinados subgrupos poblaciones con los que comparte indicación, se propone establecer mecanismos que modulen ese impacto presupuestario hasta disminuir parte de estas incertidumbres.

FÁRMACOS PARA INDICACIONES AGNÓSTICAS: retos en su evaluación y posicionamiento

Ana Clopés Estela
Instituto Catalán de Oncología, Barcelona

Dos de los últimos informes GENESIS publicados de manera colaborativa han sido para la evaluación y posicionamiento de fármacos en indicaciones agnósticas: larotrectinib[1] y entrectinib[2] (en fase de borrador público). Indudablemente su realización ha supuesto un reto, a la vez que se ha podido ver como la metodología del MADRE sigue siendo útil en el análisis y toma de decisiones, aunque determinados aspectos se han debido adaptar y/o reformular. En el presente boletín vamos a compartir las cuestiones relacionadas con los aspectos diferenciales que condicionan la evaluación y posicionamiento de estos medicamentos.

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). Los ensayos Basket: nuevos métodos, nuevos retos).

Pero en sí, al final, lo que nos encontramos es el reto que suponen las evaluaciones de los fármacos aprobados por las agencias reguladoras por las vías aceleradas. Estas vías aceleradas son respuesta que tanto la FDA como la EMA han realizado ante la necesidad generada por aquellas enfermedades graves sin opciones terapéuticas[3]. Estos mecanismos son múltiples, aunque el objetivo común es garantizar un acceso temprano acelerando el proceso de desarrollo y revisión de la solicitud de comercialización[4]. A su vez, todos ellos generan que cuando el medicamento es comercializado, las incertidumbres en aspectos de eficacia y efectividad comparada con alternativas así como en seguridad sean elevadas, consecuencia lógica relacionada con una menor madurez de los datos. Esta incertidumbre clínica va acompañada de incertidumbre financiera para los pagadores ya que los precios solicitados son elevados.

En el caso concreto de los fármacos con indicaciones agnósticas aprobados a día de hoy en EEUU (larotrectinib y entrectinib en tumores sólidos con fusión del gen NTRK y pembrolizumab en cáncer con TMB elevado y con déficit del MMR) son aprobaciones aceleradas basada en respuesta tumoral y duración de la respuesta y en que la continuidad de la indicación está pendiente de ensayos confirmatorios. Y la aprobación de larotrectinib y entrectinib por la EMA es autorización condicional sujeta a obligaciones post-autorización. No incluimos como fármacos en indicaciones agnósticas los que el criterio de la indicación incluye la localización (dostarlimab, selpercatinib y pembrolizumab en cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites (MSI)).

En estos casos descritos, tanto en la autorización condicional de la EMA como en la aprobación acelerada de FDA hay un denominador común, son aprobaciones aceleradas preliminares en que se da acceso temprano supeditado a estudios confirmatorios ya en marcha o planificados de novo[3]. Y la justificación en todos ellos se basa en la dificultad de investigación en un escenario de una alteración molecular rara o muy rara. Hay que estar atento a los resultados de estos estudios confirmatorios ya que ha habido situaciones que han sido fallidos[5].

Ante esta situación la mejor manera de afrontar el análisis y evaluación será más que nunca la metodología estandarizada, siendo el programa MADRE una herramienta probada en los informes indicados anteriormente. A continuación, vamos a revisar aquellos aspectos más diferenciales.

Para empezar, la primera consecuencia de que las terapias agnósticas se definan por una determinada diana molecular y que su aprobación sea independiente de la localización tumoral, es que cuando deseemos definir el problema de salud y los comparadores la única opción que tendremos sea desglosar por tipo de tumor y por la prevalencia en esas localizaciones del "target" de la diana molecular. Esto a su vez genera un punto de incertidumbre debido a la escasez de estudios de esta prevalencia según tumores/localizaciones. Y en el caso de los comparadores deberemos ir a las opciones terapéuticas de mayor evidencia en cada tumor/localización. Ciertamente parece un ejercicio de desconstrucción de la información.

Respecto al análisis de la eficacia basado en los ensayos clínicos, al ser ensayos "*precoces*", habitualmente de un solo brazo, el problema clave de su validez es evidente. Ante ello hay diversas aproximaciones para un análisis comparativo. En la evaluación del NICE de larotrectinib[6] se indica que la empresa comercializadora presentó tanto un estudio dónde el comparador utilizado en el brazo comparador son los resultados de los correspondientes ensayos de las alternativas en cada localización junto con dos estudios de comparaciones indirectas confirmatorios. Los evaluadores del NICE valoran en negativo que son estudios con sesgos aunque acaba indicando que son útiles para la toma de decisiones. Otra propuesta surge de la utilización de la comparación inter-paciente, es decir utilizar al paciente como su propio control utilizando los datos de supervivencia libre de progresión (SLP) en la fase previa de la enfermedad. Esta aproximación utilizada por Italiano et al[7] se podría indicar que tiene un sesgo conservador y de menor protección del fármaco en estudio[8].

Otro aspecto a tener en cuenta en la evaluación de eficacia, en concreto de la aplicabilidad, es la representatividad de las diferentes localizaciones. En una revisión sistemática que identifica los ensayos basket en oncología publicados, los resultados muestran que los cánceres frecuentes están infrarepresentados *vs* los tumores raros[9]. A su vez es importante entender la heterogeneidad tumoral[5] ya que los fármacos en indicaciones agnósticas serán útiles en vías de señalización en los que tengan de diana "*tumor-driver*" absolutamente dominantes[10].

En la evaluación de la magnitud del efecto y beneficio clínico, hay que hacer una mirada crítica a la ESMO-MBCS[11] en la que para los estudios de un solo brazo, en enfermedades "huérfanas" y enfermedades con "necesidades no cubiertas", se centra tan sólo en el uso de la información del ensayo de un solo brazo y valora la SLP o la respuesta tumoral. Si que la ESMO hace una propuesta de interés a través de la escala ESCAT para homogenizar la terminología y proponer un sistema de clasificación de dianas moleculares y de su utilidad basado en la evidencia disponible[12].

La evaluación de las pruebas de cribado en la evaluación de los fármacos en indicaciones agnósticas es un aspecto crucial y de elevada importancia al requerir estos fármacos que, para ser accesibles, a su vez se requiere identificar a los pacientes candidatos, lo que nos lleva a la necesidad de un cribado molecular[13]. También lo define así el informe de evaluación de larotrectinib del NICE[6], dónde se indica que el diagnóstico tiene implicaciones tanto para la identificación de los pacientes como para el impacto en los costes globales.

Consecuentemente este deberá ser un aspecto incluido en el análisis económico de los fármacos para indicaciones agnósticas. Se deberá tener en cuenta tanto en el coste incremental, que se deberá adaptar a cada localización según comparador según la literatura, como por su SLP. Estos elementos dan como se puede deducir un elevado nivel de incertidumbre de nuevo, tanto porque vamos re-analizando por subgrupos, como por la incertidumbre del comparador y de los costes directos y los asociados a la prueba diagnóstica. Y esto también repercutirá en la evaluación del impacto presupuestario, todo ello considerando las grandes incertidumbres derivadas del desconocimiento de la incidencia de enfermedades oncológicas raras y de la poca evidencia de la prevalencia de la presencia de la alteración molecular según tumores.

Este escenario nos indica que es una toma de decisiones compleja ante una enfermedad grave sin opciones terapéuticas y con un nivel muy elevado de incertidumbres, tanto en eficacia y efectividad comparada, seguridad, eficiencia e impacto presupuestario. Su aprobación condicional supeditado a estudios confirmatorios ya en marcha o planificados *de novo* nos dan una clave para la decisión, y nos orienta a definir modelos de acceso flexibles que nos puedan ayudar a gestionar esta incertidumbre. Como se indica en el interesante documento publicado por la OCDE[14], los acuerdos de acceso basado en resultados son herramientas de manejo de la incertidumbre, cuando los pagadores no desean pagar un precio con incertidumbres o/y asumir el riesgo de una cobertura no condicionada. Consecuentemente debemos incorporar este tipo de acuerdos en las conclusiones, y así se propone desde los informes indicados.

En resumen, la evaluación y posicionamiento de los fármacos en indicaciones agnósticas es un reto actual debido a la cada vez más frecuente aprobación utilizando vías aceleradas en enfermedades graves y sin opciones terapéuticas. Ante este reto, una metodología estandarizada y con adaptación a los aspectos claves, nos permite la gestión de las incertidumbres para la mejor toma de decisiones informada. Y así intentar superar los desafíos que nos suponen la interpretación de evidencia poco robusta, con resultados de los ensayos precoces con datos inmaduros y uso de variables surrogadas. En definitiva, valorar si los posibles beneficios de las estrategias de acceso temprano superan los riesgos para los pacientes y para los sistemas sanitarios.

REFERENCIAS:

1. Larotrectinib en tumores sólidos con fusión del gen NTRK. Informe GENESIS-SEFH. Febrero 202(revisor). MADRID: SEFH (ed.), [2020]. ISBN-978-84-09-24159-0
2. Entrectinib en tumores sólidos con fusión del gen NTRK. Informe GENESIS-SEFH. Septiembre 2020. Borrador público. MADRID: SEFH (ed.), 2021.
3. Cox EM, Edmund AV, Kratz E, Lockwood SH, Shankar A. Regulatory Affairs 101: Introduction to Expedited Regulatory Pathways. Clin Transl Sci. 2020 May;13(3):451-461. doi: 10.1111/cts.12745.
4. Warreth S. https://bioprocessintl.com/business/regulatory-affairs/accelerated-approval-of-medicines-in-europe-and-the-united-states/ Consultado 16 septiembre .
5. Gyawali B, Rome BN , Kesselheim AS. Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study. BMJ 2021; 374: 1959
6. Larotrectinib for treating NTRK fusión-positive solid tumours. Technology appraisal guidance. NICE www.nice.org.uk/guidance/ta630 Consultado 16 septiembre 2021.
7. Italiano A, Nanda S, Briggs A, Garcia-Foncillas J, Lassen U, et al. Larotrectinib versus Prior Therapies in Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer: An Intra-Patient Comparative Analysis. Cancers (Basel). 2020 Nov 4;12 (11):3246.
8. Alegre E. Cuestiones en el desarrollo clínico de inhibidores TRK. Blog 18 Julio 2021. Consultado 16 de septiembre 2021.
9. 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.
10. Photopoulos J. The future of tissue-agnostic drugs. Nature 2020; 585 S16-S18.
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. **ESMO**-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. .Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310.
12. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902.
13. 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.
14. Wenzl, M. and S. Chapman (2019), "Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward", *OECD Health Working Papers*, No. 115, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en.

El ratón en la biblioteca

Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Díaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Izcovich A, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2021 Sep 23;374:n2231.doi: 10.1136/bmj.n2231. PMID: 34556486; PMCID: PMC8459162. https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2231

Revisión sistemática y metaanálisis en red elaborada a través de la base de datos de la OMS COVID-19. Seleccionaron ensayos que asignan al azar a personas con COVID-19 sospechoso, probable o confirmado a terapias con anticuerpos antivirales, hemoderivados, atención estándar o placebo. Identificaron 47 ensayos que evaluaban plasma de convalecencia (21 ensayos), inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (5 ensayos), células madre mesenquimales del cordón umbilical (5 ensayos), bamlanivimab (4 ensayos), casirivimab-imdevimab (4 ensayos), bamlanivimab-etesevimab (2 ensayos), plasma de control (2 ensayos), células madre enriquecidas no hematopoyéticas de sangre periférica (2 ensayos), sotrovimab (1 ensayo), IgIV anti-SARS-CoV-2 (1 ensayo) , plasmaféresis terapéutico (1 ensayo), anticuerpo policlonal XAV-19 (1 ensayo), anticuerpo monoclonal CT-P59 (1 ensayo) y anticuerpo policlonal INM005 (1 ensayo) para el tratamiento de la COVID-19. Los pacientes con enfermedad no grave asignados al azar a anticuerpos antivirales monoclonales tuvieron un riesgo menor de hospitalización que los que recibieron placebo: casirivimab-imdevimab (odds ratio (OR) 0,29 (IC del 95%: 0,17 a 0,47); diferencia de riesgo (DR) -4,2%; certeza moderada), bamlanivimab (OR 0,24 (0,06 a 0,86); DR -4,1%; certeza baja), bamlanivimab-etesevimab (OR 0,31 (0,11 a 0,81); DR -3,8%; certeza baja) y sotrovimab (OR 0,17, 0,04 a 0,57); RD -4,8%; certeza baja). Ningún tratamiento tuvo un impacto importante en pacientes con COVID-19 grave o crítico, excepto casirivimab-imdevimab, que podría reducir la mortalidad en pacientes seronegativos.

Incluye un gráfico, muy visual, que ofrece una descripción general de la evidencia para el tratamiento del COVID-19 con anticuerpos y tratamientos celulares disponible hasta el momento. La información presentada proviene de un metaanálisis en red. La confiabilidad de la evidencia se evaluó mediante las recomendaciones GRADE.

Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, Kazemlou S, Gao S, Wen S, et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. J Neuroimmunol. 2021 Sep 15;360:577721. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577721. Epub ahead of print. PMID: 34547511. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-5728(21)00248-4

Las terapias modificadoras de la enfermedad (DMT) de alta eficacia en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) tienen un efecto favorable sobre la tasa de recaídas y la progresión de la discapacidad; sin embargo, pueden aumentar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En este estudio se pretende conocer los factores de pronóstico que pueden determinar el resultado en pacientes con LMP relacionada con la EM a través de una revisión de la literatura. Se detectaron un total de 194 pacientes (66,5% mujeres, 33,5% hombres) con diagnóstico de LMP. El 81% presentó progresión en su puntuación EDSS en al menos 1 punto desde el momento del diagnóstico de LMP (grupo EDSS-P). Una mayor edad en el momento del diagnóstico de LMP resultó ser un factor de riesgo de empeoramiento de la discapacidad y aumento del EDSS en al menos 1 punto. El natalizumab, seguido del fingolimod, dimetilfumarato, ocrelizumab y alemtuzumab fueron los DMT más frecuentemente asociados a LMP.

Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, et al. The International EAACI/ GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. Allergy. 2021 Sep 18. doi: 10.1111/all.15090. Epub ahead of print. PMID: 34536239https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15090

Artículo que revisa y actualiza la guía internacional para la urticaria a través de las recomendaciones de la Cochrane y el grupo de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). La urticaria es una enfermedad frecuente impulsada por mastocitos que se presenta con ronchas, angioedema o ambos. La prevalencia de por vida de la urticaria aguda es aproximadamente del 20%. La urticaria crónica, es decir, la urticaria crónica espontánea y la urticaria crónica inducible, es incapacitante, perjudica la calidad de vida y afecta el rendimiento en el trabajo y la escuela. Esta versión actualizada de la guía internacional para la urticaria cubre la definición y clasificación de la urticaria y los esquemas guiados por expertos y los enfoques diagnósticos y terapéuticos. En concreto establece la evidencia del uso de los antihistamínicos anti- H1, antihistamínicos anti-H2, ciclosporina, corticoides y ciclosporina. Asimismo, recoge las recomendaciones de tratamiento en poblaciones especiales como pacientes pediátricos o embarazadas.

Gyawali B, Rome BN, Kesselheim AS. Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study. BMJ. 2021 Sep 8;374:n1959. doi: 10.1136/bmj.n1959. PMID: 34497044; PMCID: PMC8424519. https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1959.long

Interesante estudio observacional retrospectivo que investiga la influencia de los estudios confirmatorios negativos post-autorización de medicamentos oncológicos aprobados de manera acelerada por la FDA.

Se identificaron 18 indicaciones para 10 medicamentos oncológicos que recibieron aprobación acelerada pero no lograron obtener mejores resultados en la variable principal en los estudios confirmatorios post-autorización. De estos, 11 (61 %) fueron retirados voluntariamente por el laboratorio y uno (bevacizumab para cáncer de mama) fue revocado por la FDA. Las seis indicaciones restantes (33%) permanecen en la ficha técnica. Las Guías NCCN otorgan un alto nivel (categoría 1 para uno y 2A para siete) para los medicamentos con aprobación acelerada con resultados fallidos en los ensayos confirmatorios posteriores, a veces incluso después de que se haya retirado o revocado.

Los autores concluyen que tras este estudio se ha observado que los medicamentos oncológicos con aprobación acelerada que en los estudios confirmatorios no consiguen mejorar los resultados de la variable principal, a menudo no se modifica en la ficha técnica a probada y siguen recomendándose en las guías varios años después. Las guías deberían alinearse mejor con los resultados obtenidos tras la aprobación acelerada de fármacos oncológicos.