

# GENESIS AL DÍA

Volumen 3, nº 2

Junio de 2017

## Contenido:

Noticias: Curso GENESIS en congreso de la SEFH	1
Proyectos del grupo	1
Web Informes Compartidos	2
Informes compartidos en elaboración	2
Opiniones Positivas EMA	3
El ratón en la biblioteca	3
Hablando de..... Medicamentos biosimilares	4
De interés	4

## Grupo Coordinador GENESIS-SEFH:

- ◆ Emilio Alegre del Rey
- ◆ Vicente Arocas Casañ
- ◆ Rocío Asensi Díez
- ◆ Ana Clopés Estela
- ◆ Sandra Flores Moreno
- ◆ M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes (coordinadora)
- ◆ Eduardo López Briz (coordinador adjunto)
- ◆ Ana Lozano Blázquez
- ◆ Iciar Martínez López
- ◆ Noemí Martínez López de Castro
- ◆ Ana Ortega Eslava
- ◆ Francesc Puigventós Latorre
- ◆ Meritxell Salazar Bravo
- ◆ Jesús F. Sierra Sánchez

## Congreso de la SEFH – Curso GENESIS !!!



El sábado 21 de octubre, GENESIS realizará dentro de las actividades formativas del Congreso, el curso-taller:

**Evaluación Económica e Impacto Presupuestario en los Informes de Evaluación de Medicamentos. Aplicación Práctica.**

**Apúntate!!**

<https://62congreso.sefh.es/pagina/inscripciones>

## Proyectos del grupo

Los proyectos de investigación realizados y en marcha los podéis encontrar en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?>



### Actualmente están en marcha:

- ◆ Lista-guía para comprobar la aplicabilidad en la práctica clínica de un análisis de subgrupos.
- ◆ Adaptación de MADRE 4.0 a la evaluación de preparados nutricionales, conjuntamente con el grupo de trabajo de Nutrición Clínica de la SEFH.
- ◆ Adaptación de la nueva Guía de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario en el Programa MADRE.



**SEGUIDNOS EN LA CUENTA DE TWITTER**

**@GENESIS\_SEFH**

# GENESIS



Grupo Genesis de la SEFH

## Web\_ Informes e Informes compartidos en elaboración

**GENESIS**  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Grupo Genesis de la SEFH

- Grupo de trabajo
- Presentación
- Principios Básicos
- Objetivos Generales
- Objetivos Metodológicos
- Grupo Coordinador
- Grupo GENESIS 2009 - 16
- Subgrupos GENESIS 2015
- Cómo participar

**Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos**

GRUPO DE TRABAJO  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES:

- Informes con metodología programa MADRE, última modificación 9 de febrero de 2016:
  - Acceso a más de 1000 informes: [Enlace](#)
- Informes centros de documentación, última modificación 4 de enero de 2016:
  - Acceso a más de 900 informes: [Enlace](#)

**Novidad, 11 de octubre de 2014:**

- Publicación de la lista de comprobación para la evaluación crítica de comparaciones indirectas del grupo GENESIS: [Enlace](#)

**Novidad, 18 de septiembre de 2014:**

- Instrucciones y modelo de alegaciones para los informes compartidos GENESIS-SEFH: [Enlace](#)

**Novidad, 4 de julio de 2014:**

- Guía Metodológica de Intercambio Fármaco-Terapéutico (Guía GFT versión 2.0, mayo 2014): [Enlace](#)

**Novidad, 17 de julio de 2014:**

- Aplicativo web (versión beta) del programa MADRE 4.0: [Enlace](#)

**Novidad, 20 de diciembre de 2013:**

- Jornada sobre Evaluación de Medicamentos el 14 de enero de 2014: "Presentación del

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

Actualmente en la web tenemos **1.358 informes de hospitales** y de **centros autonómicos 1.191.**

Desde abril se han subido 6 informes Génesis, 5 de ellos compartidos (3 borrador y 2 definitivos).

INFORMES COMPARTIDOS EN ELABORACIÓN		
Farmaco	Patología	Estado
GLARGINA/LIXISENATIDA	DM2	Revisión de posicionamiento
MERCAPTAMINE HYDROCHLORIDE	Cistinosis	Revisión de posicionamiento
EMPAGLIFLOZINA/LINAGLIPTINA	DM2	Elaboración del borrador
BEZLOTOXUMAB	Profilaxis I.Clostridium difficile	En periodo de alegaciones
PALBOCICLIB	Cáncer de Mama	Revisión de posicionamiento
ALECTINIB	CPNM ALK(+)	Elaboración del borrador
IRINOTECAN NANOLIPOSOMAS	C.Páncreas	Elaboración del borrador
NIVOLUMAB	C.Urotelial	Elaboración del borrador

## Informes desde abril de 2017

Principio Activo	Indicación	Autor	Tipo informe	Fecha Informe	Fecha Publicación
Bezlotoxumab	Prevención de recurrencia de la infección por Clostridium difficile	GENESIS-SEFH	Borrador público	jun-17	06/17
Daclizumab	Esclerosis múltiple remitente recurrente	GENESIS-SEFH	Definitivo	may-17	05/17
Ibrutinib + Bendamustina + Rituximab	LCC en pacientes con una línea de tratamiento previa	GHEMA	Borrador	abr-17	05/17
Idarucizumab	En reversión del efecto anticoagulante del dabigatrán	H.U. Virgen de la Arrixaca	Original	may-17	05/17
Mepolizumab	Asma eosinofílica refractaria grave	H.U. Son Espases	Original	feb-17	04/17
Mercaptamina	En el tratamiento del cristales corneales de cistina producidos por cistinosis	GENESIS-SEFH	Borrador público	abr-17	05/17
Nintedanib/ pirfenidona	Fibrosis pulmonar idiopática	H.U. Virgen de la Arrixaca	Original	may-17	05/17
Olaratumab	En combinación con doxorubicina para el tto de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados	GENESIS-SEFH	Definitivo	may-17	05/17
Palbociclib	Ca de mama metastásico	GENESIS-SEFH	Borrador público	abr-17	04/17



## Opiniones Positivas de la EMA de Interés

En la reunión junio del CHMP de la EMA nos encontramos con nuevas **recomendaciones** positivas de comercialización de interés, entre las que destacan:

- ◆ **Cáncer de Mama, mujeres posmenopáusicas y receptor estrogénico positivo:** Dos novedades:
  - **Fulvestrant**, dentro de su indicación de tratamiento, se propone su ampliación de utilización a primera línea de tratamiento (no tratadas con terapia endocrina previa).
  - **Ribociclib** el primer competidor de palbociclib (muy próximo a su comercialización en España), ambos inhibidores selectivos de la quinasas dependientes de ciclina CDK 4 y 6. Propuesto para su uso en combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento en mujeres con receptor 2 (HER2) negativo, con enfermedad localmente avanzada o metastásica como terapia endocrina inicial.
- ◆ **Regorafenib**, carcinoma hepatocelular (HCC) que han sido previamente tratados con sorafenib.
- ◆ **Tivozanib**, en primera línea de cáncer renal metastásico. Fue rechazado hace unos años por la FDA por su estudio 301 en primera línea comparado con sorafenib por no mostrar mejora de la supervivencia global (HR 1,25) (IC95%:0,95-1,62) a pesar de mostrar una mejora de la supervivencia libre de progresión (0,88)(IC 95% 0,64 -0,99). El fármaco se compara nuevamente con sorafenib en primera línea de tratamiento(303), hasta el momento solo axitinib se había comparado en primera línea con sorafenib. Con este nuevo EC en curso comparado con sorafenib, esperemos ver la evaluación de los resultados en el EPAR próximamente.
- ◆ **Eculizumab** cuenta con opinión positiva en nueva indicación, esta vez miastenia gravis generalizada refractaria (GMG) en pacientes que son anti-receptor de acetilcolina (AChR) anticuerpos positivos.
- ◆ **Hepatitis C**, dos aprobaciones aceleradas para tratamiento de todos los genotipos: **sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, puede utilizarse en pacientes pretratados con otros antivirales de acción directa, y **glecaprevir/pibrentasvir**, útil en pacientes con IR grave incluso en aquellos en diálisis.
- ◆ **Abatacept**, para tratamiento solo o en combinación con metotrexato (MTX), para tratamiento de la artritis psoriásica activa cuando la respuesta a la terapia DMARD, incluyendo MTX ha sido insuficiente.
- ◆ Para pediatría encontramos opiniones positivas para la ampliación de las indicaciones de **ledipasvir/sofosbuvir** en tratamiento de adolescentes de 12 a 18 años con hepatitis C, para **cinacalcet** en hiperparatiroidismo secundarios de niños a partir de 3 años en enfermedad renal terminal en diálisis y a la combinación **lopinavir/ritonavir** en VIH donde se baja la fecha límite inferior de tratamiento de 2 años a 14 días de vida.
- ◆ También en pediatría encontramos nueva vía de administración e indicación para el **hexafluoruro de azufre** (Sonovue®) vía vesical en la ecografía del tracto excretor en pacientes desde recién nacidos hasta 18 años para detectar el reflujo vesicoureteral, en caso de difícil interpretación de un urosonografía negativa.
- ◆ **Cladribina** comprimidos vía oral, para tratamiento de pacientes adultos con **esclerosis múltiple** recidivante altamente activa (MS).

## El ratón en la biblioteca

- ◆ Comparativa de la herramienta de la ASCO y la ESMO: Del Paggio JC, Sullivan R, Schrag D, et al. Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. Lancet Oncol. 2017 Jun 2. pii: S1470-2045(17)30415-1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28583794>
- ◆ Guía GEMA (Guía Española de Manejo del Asma) versión 4.2: [https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2017/05/GEMA\\_4.2\\_final.pdf](https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2017/05/GEMA_4.2_final.pdf)
- ◆ Guía metodológica para la Estimación de Costes en Asma (GECA): <http://www.gemasma.com/guia-metodologica-para-la-estimacion-de-costes-en-asma-geca/>





## Hablando de ..... Medicamentos Biosimilares

por **Rocío Asensi Díez**



Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico similar a otro medicamento biológico de referencia y cuya patente ha caducado. Según la EMA (agencia europea del medicamento): Producto biológico cuya similitud con el medicamento de referencia haya sido establecida sobre un ejercicio comparativo integral en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia<sup>1</sup>.

El biosimilar y el medicamento biológico de referencia tienen las mismas posologías, vía de administración y mecanismo de acción así como una alta similitud en la estructura físico-química y actividad in vitro. Son posibles algunas desviaciones, si están justificadas y siempre que la seguridad no esté comprometida. No se aceptan cambios que mejoren la eficacia, pero sí que mejoren la seguridad.

Se realiza un ejercicio de comparabilidad para demostrar la biosimilitud en términos de calidad: características físico-químicas, estructurales y actividad biológica entre el biosimilar y el medicamento biológico de referencia, y se evalúa la seguridad y la eficacia con estudios no clínicos y clínicos relevantes cuyo diseño ha de ser lo suficientemente sensible para detectar diferencias. Todo este ejercicio de comparabilidad viene detallado parcialmente en los informes EPAR de la EMA del medicamento biosimilar. Quizás, esta parte aun haya que mejorarla para que los sanitarios involucrados en el manejo de biosimilares entiendan mejor las similitudes y diferencias encontradas entre ambos productos.

En la última actualización de la guía de biosimilares de la EMA destaca que puede NO ser necesario un ensayo clínico confirmatorio siempre y cuando se haya demostrado la biosimilitud en el resto de parámetros y que el perfil de impurezas y los excipientes no generen preocupación<sup>1</sup>. ¿En qué fármacos se admitirá entonces solo demostrar la biosimilitud en términos de calidad y de estudios no clínicos sin llevar a cabo estudios clínicos en pacientes? ¿Cómo se demostrará la inmunogenicidad?. Esto es una incógnita aun por resolver. Una vez aprobado el biosimilar ya no está obligado a demostrar la biosimilitud.

La EMA fue la primera agencia de evaluación en regular la autorización de comercialización de los biosimilares. En Febrero de 2017 la EMA autorizó el Rituximab (RTX) biosimilar: CT-P10 (Truxima®), autorizado también por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMyPS) en Abril de 2017. Ha sido autorizado con las siguientes indicaciones: Linfoma no hodgkin, leucemia linfática crónica, artritis reumatoide y granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica<sup>2</sup>.

Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos randomizados y controlados para comparar la farmacocinética, eficacia, seguridad e inmunogenicidad de CT-P10 y RTX en dos de las indicaciones que comparten: artritis reumatoide y linfoma folicular avanzado<sup>3-9</sup>. De acuerdo con las guías reguladoras de biosimilares, los ensayos clínicos han de llevarse a cabo en aquellas indicaciones que sean lo suficientemente sensibles como para detectar diferencias clínicamente significativas en eficacia o seguridad entre biosimilar y su biológico de referencia.

La extrapolación de indicaciones es un concepto clave y fundamental en el marco de la comercialización de biosimilares. Permite reducir el número de ensayos clínicos que se necesitan. Esto repercute en la pronta comercialización de biosimilares y en consecuencia en ahorros económicos potenciales en los sistemas sanitarios. La EMA ha aprobado CT-P10 para todas las indicaciones de RTX sobre la base de la biosimilaridad entre ambos productos demostrada en el ejercicio integral de comparabilidad, que incluyó ensayos clínicos en pacientes con AR y LFA. La extrapolación de indicaciones ha sido posible gracias a la similitud entre la fisiopatología y el papel que juegan las células B en la AR y las neoplasias hematológicas y también debido al propio mecanismo de acción del RTX, ya que se une específicamente al antígeno CD20 que se expresa tanto en células B normales como tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales<sup>10</sup>.

Referencias:

1. Similar Biological Medicinal Products. EMA. Consulta [Mayo 2017] Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)
2. Informe EPAR de Truxima®. Consulta [Mayo 2017] Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
3. Yoo D-H, Suh C-H, Shim SC et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 76(3), 566–570 (2016)
4. Coiffier B, Sancho J, Jurczak W et al. Pharmacokinetic and safety of CT-P10, a biosimilar candidate to the rituximab reference product, in patients with newly diagnosed advanced stage follicular lymphoma (AFL). *Blood* 128(22), 1807 (2016).
5. Suh C-H, Berrocal Kasay A, Chalouhi El-Khouri E et al. Pharmacokinetics and safety of three formulations of rituximab (CT-P10, US-sourced innovator rituximab and EU-sourced innovator rituximab) in patients with rheumatoid arthritis: results from phase 3 randomized controlled trial over 24 weeks. *Arthritis Rheumatol.* 68(Suppl. 10), 2038–2040 (2016)
6. Yoo D-H, Majstorovic L, Kasay A et al. Efficacy and safety of CT-P10, rituximab biosimilar candidate, and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: results from Phase 3 randomized controlled trial over 24 weeks. *Arthritis Rheumatol.* 68(Suppl. 10), 1635 (2016).
7. Yoo D-H, Park W, Slawomir J et al. Impact of anti-drug antibody on efficacy and safety over week 24 in both CT-P10 and innovator rituximab treatment groups. *Arthritis Rheumatol.* 66, S663–S664 (2014).
8. Yoo D-H, Park W, Suh C-H et al. Efficacy and safety of switched CT-P10 from innovator rituximab compared with those of maintained CT-P10 in patients with rheumatoid arthritis up to 56 weeks. *Arthritis Rheumatol.* 67(Suppl. 10), 1675 (2015).
9. Yoo D-H, Park W, Suh C-H. Efficacy and safety of rituximab biosimilar candidate (CT-P10) and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: results from Phase I randomized controlled trial over 72 weeks. *Arthritis Rheumatol.* 67(Suppl. 10), 2058 (2015).
10. Ogura M, Coiffier B, Kwon HC, Yoon SW. Scientific rationale for extrapolation of biosimilar data across cancer indications: case study of CT-P10. *Future Oncol.* 2017; 13(15S):45-53.

### De interés...

- ◆ Lectura del libro Medicamentos ¿Derecho humano o negocio?
- ◆ Documento de posicionamiento de la EAHP en medicamentos biosimilares <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/biosimilar>

