



Programa de formación sobre el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)

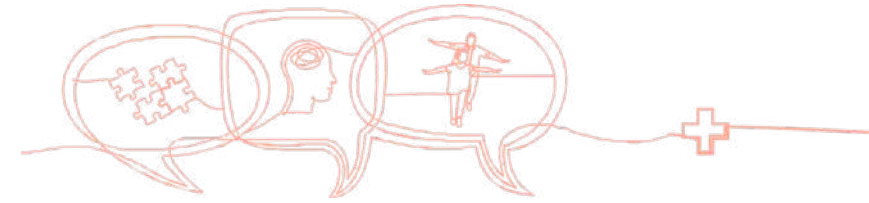
Sesión Práctica

26 de enero de 2023

Ponentes: Gloria Tapias

Consultora Senior

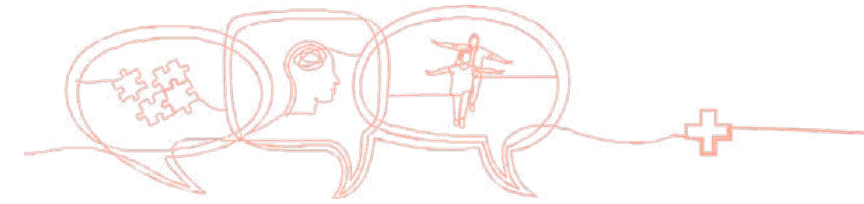
GET ACCESS Consulting/ Cariotipo



AGENDA

- ☐ De la aprobación Europea al acceso del paciente.
- ☐ Experiencia Internacional en Participación del paciente en evaluación
- ☐ El IPT. Qué es y que pretende. Expertos. Proceso.
- ☐ Confidencialidad y Conflictos de interés
- ☐ Niveles de participación de los pacientes en el IPT
- ☐ La importancia de participar
- ☐ Cómo optimizar la participación de las AAPP? Ejemplos
- ☐ Revisión desde la perspectiva del paciente: por apartados.
- ☐ Barreras y riesgo de la participación de los pacientes.
- ☐ Análisis del caso: Casos prácticos

Programa de Formación IPTs



Evaluación Europea : EMA



EPAR



Autorización Nacional
AEMPS. REVALMED.
SGCCSSNSyF



IPT
CN
P&R



Asociaciones de pacientes



Evaluación
Regional



INFORMES EVALUACIÓN

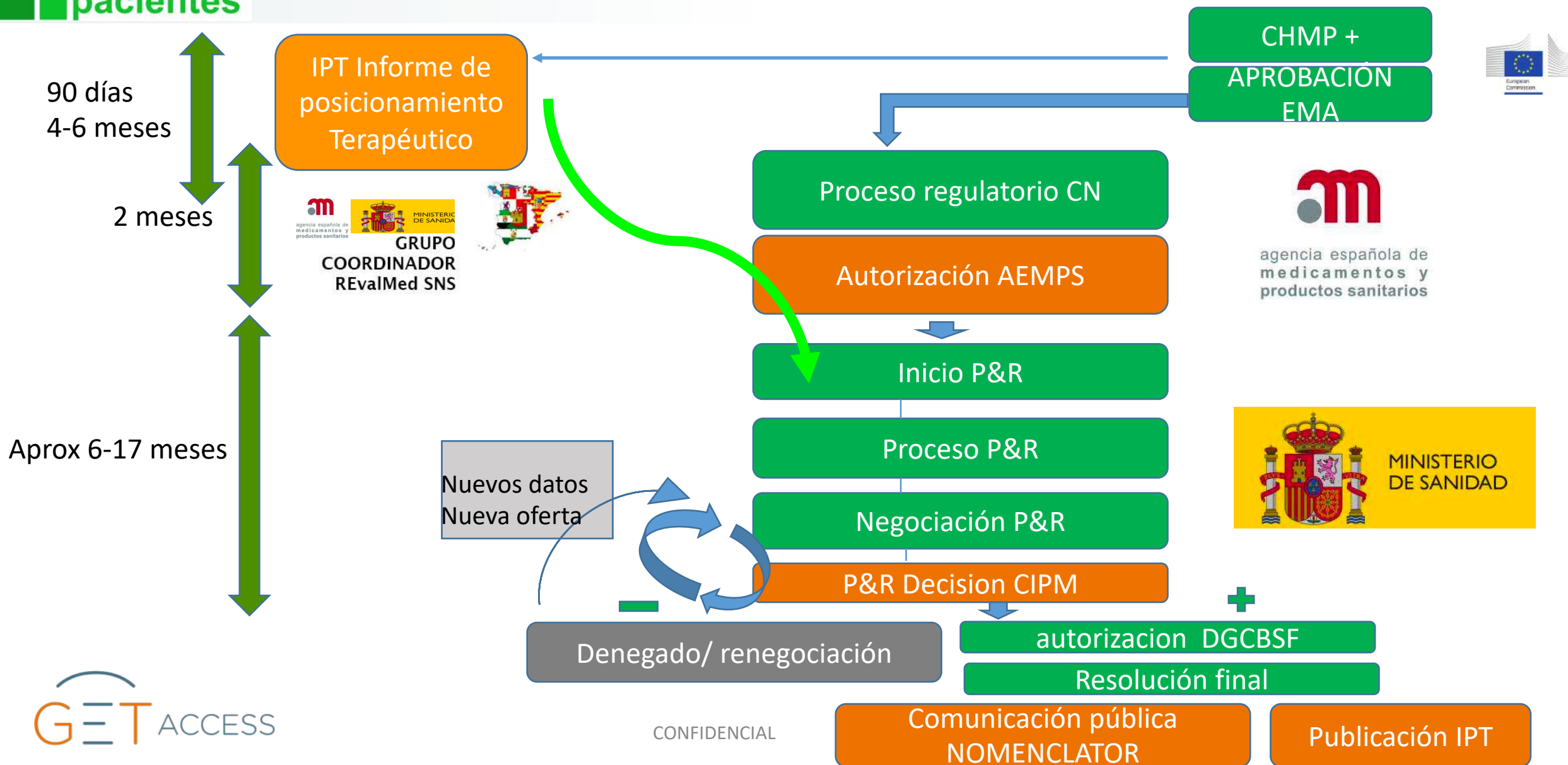


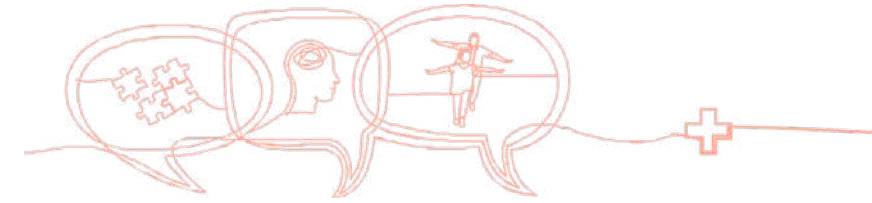
Evaluación
Hospitalaria



GUIAS HOSPITALARIAS

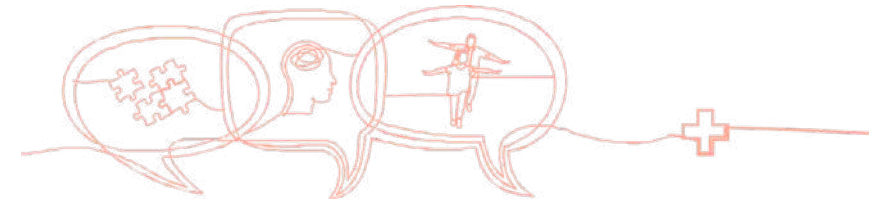






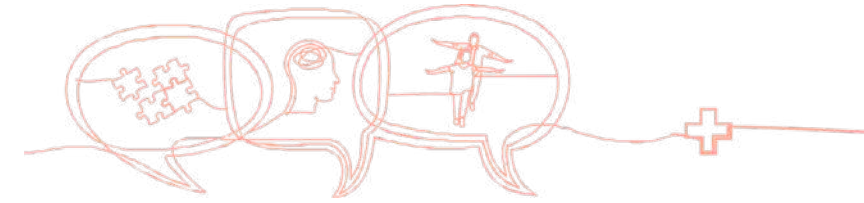
INCORPORACIÓN DEL PACIENTE. EXPERIENCIAS INTERNACIONALES

ORGANISMO			
NICE	Reino Unido	Incorporación a comités y grupos trabajo independientes (min 2 represent./ grupo)	Aporte propuestas Aporte información Revisión borradores
CADTH	Canada	Estructuras participación. Vía web	Identificación necesidades Valoración 1er borrador
G-BA/ IQWiG	Alemania	5 representantes de AAPP 1 mes para aportar información No voto	Opinión, experiencia, tecnologías a evaluar, medidas resultado relevantes, revisión borradores e informes.
EUnetHTA Joint ASF	EU	Representantes sociales incluido pacientes	Consulta pública informes Evaluación HTA



Informe Posicionamiento Terapéutico





¿Qué es un IPT?

- Es un informe que revisa las características de un nuevo medicamento, y evalúa los resultados de los EECC en la indicación en la que se pretende financiar.
- Se incluyen comparativas con otras alternativas terapéuticas
- Define en que grupos y circunstancias se autoriza la prescripción de este fármaco
- Por lo tanto determina el acceso del paciente a este nuevo fármaco y su posicionamiento en relación a alternativas.




INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico (Cablivi®) en los episodios de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa)

IPT, 33/2021. VI
Fecha de publicación: 06 de agosto de 2018*

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida o autoinmune (PTTa) está caracterizada principalmente por una trombosis microvascular sistémica que origina una trombocitopenia grave, anemia hemolítica, íctericos tóxicos y disfunción orgánica que puede afectar al cerebro, corazón o riñones principalmente causando ictus u otras alteraciones neurológicas, infarto de miocardio, y muerte prematura (1,2). La PTTa es un síndrome tipo es, junto con el síndrome urémico hemolítico, una de las formas más importantes de microangiopatías trombóticas (MAT).

La PTTa es una enfermedad rara que tiene una incidencia de unos 4-6 casos nuevos por millón de habitantes/año (3,4). Tiene un pico máximo de incidencia en la cuarta década de la vida, con un discreto predominio de mujeres (3-2) y entre personas de raza negra (2). Aunque raramente, la PTTa también se puede presentar en la población pediátrica (<18 años), y sus manifestaciones clínicas son similares a las del adulto (5,6).

La PTTa, al igual que la grieta, aparece como consecuencia de un déficit o disfunción de la metaloproteína ADAMTS13, responsable de la escisión del factor von Willebrand (FvW) (7). En el caso de la PTTa la enfermedad está mediada por la producción de anticuerpos anti-ADAMTS13. El déficit congénito o adquirido de ADAMTS13 conlleva un aumento en la adhesión plaquetaria (8,9) y la formación de microtrombos en la circulación, que conlleva una disminución en el número de plaquetas, fragmentación de los hematíes debido al flujo turbulento, y el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) tóxica entre las complicaciones clínicas (10).

El curso clínico habitual se caracteriza por episodios agudos, con tendencia a la recidiva y a la asociación ocasional de otros trastornos autoinmunitarios (1,2,11). El diagnóstico diferencial de las MAT se realiza midiendo la actividad de ADAMTS13. Una actividad inferior al 5-10% y la presencia de un subtipo contra ADAMTS13 evidencia que nos encontramos ante un caso de PTTa (12).

El curso natural de la PTTa sin tratamiento lleva a la muerte al 90% de los pacientes, a menudo antes de las primeras 24h y se debe principalmente a episodios isquémicos cardiovasculares y cerebrales. La introducción como primera línea de tratamiento del recambio plasmático (RP) junto con la terapia inmunosupresora supuso una reducción de la mortalidad a aproximadamente un 20% (1,2). El RP permite la eliminación de los anticuerpos dirigidos contra ADAMTS13 y, mediante la solución de reposición, aporta la metaloproteína deficitaria. Como terapia inmunosupresora para suprimir la producción de anticuerpos anti-ADAMTS13 se han usado

corticosteroides de forma generalizada (1,13,14). La incidencia de casos refractarios a la terapia actual es un 17% con una mortalidad asociada del 42% o a un déficit neurológico irreversible con consecuencias a largo plazo (15).

Por otra parte, cabe mencionar que se ha extendido el uso fuera de indicación de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 autorizado para el tratamiento de linfomas no Hodgkinianos y otros procesos linfoproliferativos de células B, que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades con base autoinmunitaria, como la artritis reumatoide, la púrpura trombocitopénica inmune, la anemia hemolítica autoinmune y la hemofilia adquirida (16-18). Se han publicado varios estudios que han mostrado la eficacia del uso de rituximab en el tratamiento de PTTa refractarias (19) o en las recidivas precoces (20), e incluso sobre su uso en primera línea (21) aunque este no está exento de reacciones adversas.

Además, ninguno de los tratamientos existentes hasta ahora actúan sobre el proceso de adhesión plaquetaria que lleva a la formación de los microtrombos, ni sobre el proceso autoinmunitario, es decir, sobre los procesos fisiopatológicos específicos de la PTTa. Por tanto, podemos afirmar que existe una necesidad médica no cubierta para los pacientes que no responden al tratamiento actual y que sufren recurrencias con importantes consecuencias a nivel neurológico, cardiovascular y de muerte prematura (15).

CAPLACIZUMAB (CABLIVI®) (22,23)

El principio activo de Cablivi® es caplacizumab, un nanocuerpo bivalente humanizado que actúa sobre el dominio A1 del factor von Willebrand inhibiendo la adhesión plaquetaria mediada por los multímeros de alto peso molecular del factor von Willebrand característica de la PTTa.

Caplacizumab ha sido autorizado para el tratamiento de adultos que presenten un episodio de PTTa, junto con recambio plasmático a inmunosupresión.

Caplacizumab se presenta en vial para la administración intravenosa (IV) y subcutánea (SC), y está formulado como polvo y disolvente para solución inyectable (cada vial de polvo contiene 10 mg de caplacizumab y cada jeringa precurada de disolvente contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables).

La dosis recomendada consta de una primera dosis IV de 10 mg de caplacizumab antes del recambio plasmático y posteriormente la administración SC diaria de 10 mg de caplacizumab después de completar cada recambio plasmático mientras dure dicho recambio plasmático diario, seguida de una inyección SC diaria de 10 mg de caplacizumab durante 30 días después de responder al recambio plasmático. Si al final de este periodo hay evidencia de enfermedad inmunológica no resuelta, se recomienda optimizar la pauta de inmunosupresión y continuar la administración SC hasta que se resuelvan los signos de la enfermedad inmunológica subyacente (p.ej., normalización continua del nivel de actividad de ADAMTS13). En el programa de desarrollo clínico se ha administrado caplacizumab a diario durante un máximo de 65 días. No se dispone de datos sobre el tratamiento con caplacizumab.

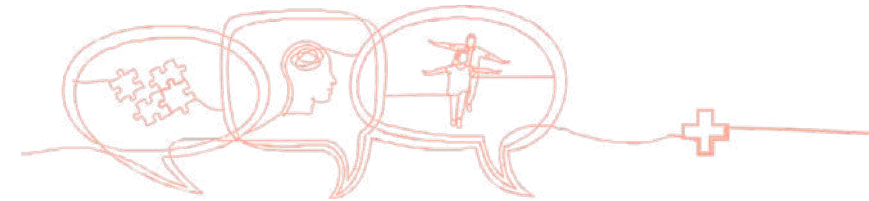
Los viales se deben conservar en nevera (entre 2°C y 8°C), en su envase original protegidos de la luz y no congelar. La solución reconstruida se ha demostrado en uso que mantiene su estabilidad química y física durante 4 horas a 25°C.

Farmacología (22,23)

Se ha investigado la farmacocinética de caplacizumab en sujetos sanos después de dosis únicas por perfusión IV y después de dosis únicas y repetidas por vía SC. En voluntarios sanos que recibieron

* Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de abril de 2019.

Ministerio de Sanidad Página 1 de 6

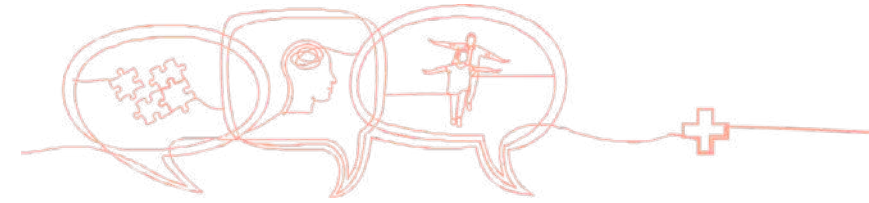


Importancia del IPT

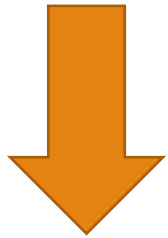
- Marco único de evaluación que sirve de base para la toma de decisión
- Consenso una amplía la red de expertos científicos/clínicos
- Reducir las duplicidades en la evaluación
- Reducir las potenciales inequidades
- Participación de agentes externos - **ASOCIACIONES DE PACIENTES**



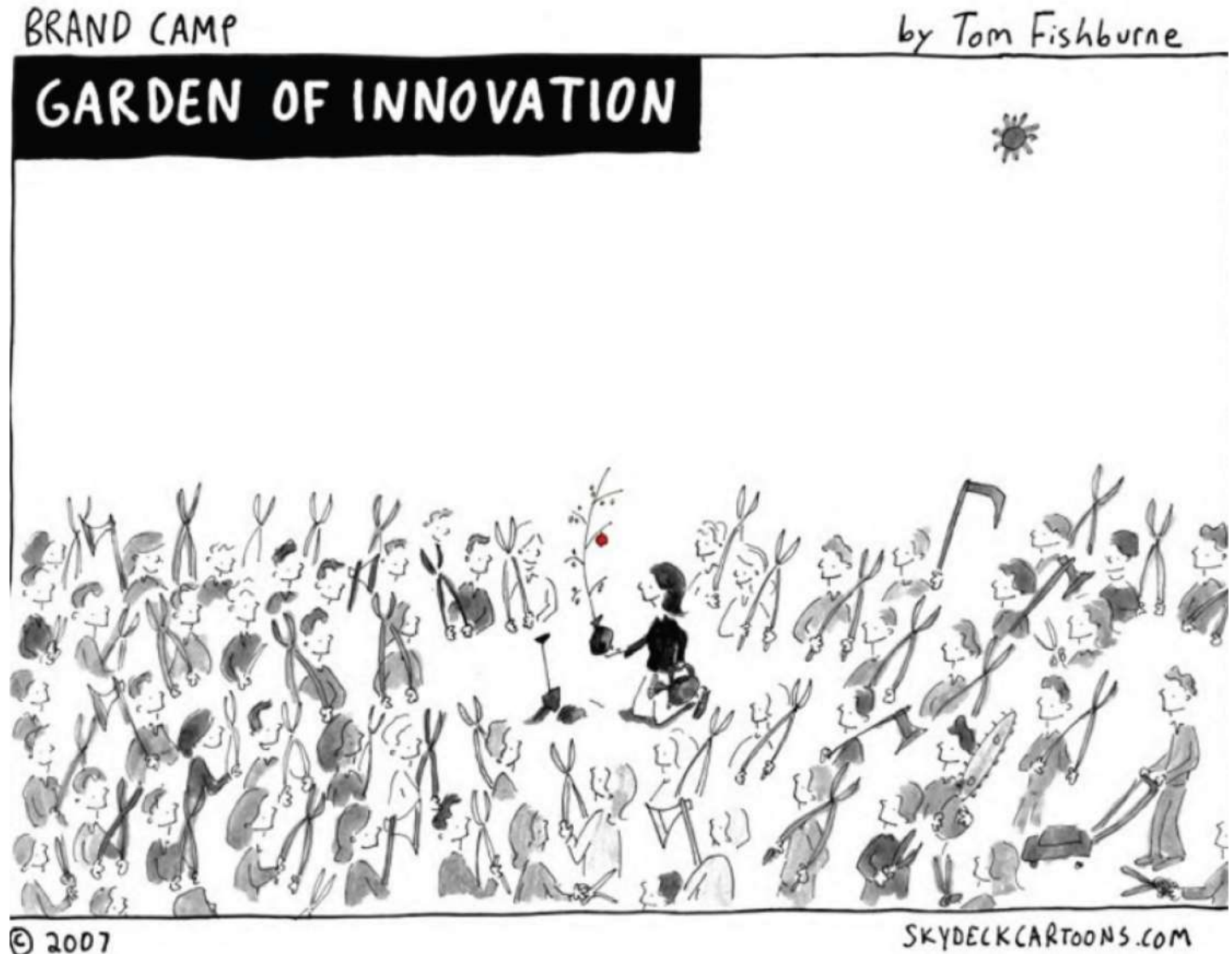
REVISIÓN DEL BORRADOR

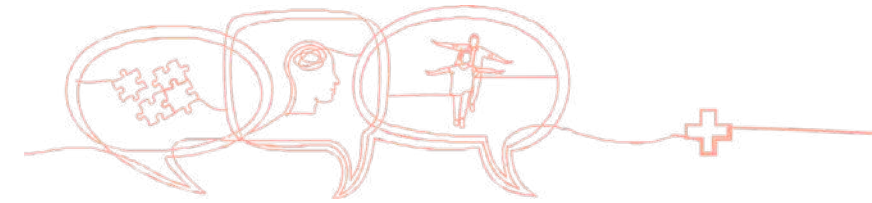


- Limita?????



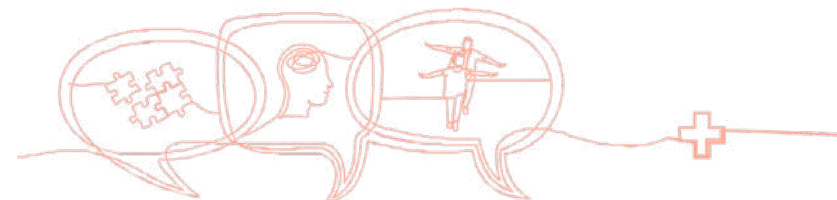
La participación de pacientes puede contribuir al desarrollo de recomendaciones más acordes a las experiencias de los pacientes y a que se tengan en cuenta a grupos específicos de pacientes; además de a que se formulen con un lenguaje más adecuado





NODOS DE EVALUACIÓN

Nodos de evaluación	Áreas
Enfermedades inmunomediadas	Patología reumática
	Patología dermatológica
	Patología digestiva
Enfermedades raras y terapias avanzadas	Enfermedades raras
	Terapias avanzadas
Antiinfecciosos	
Oncología	Digestivo, renal y prostata
	Ginecología y mama
	Pulmón
	No incluidos en los anteriores
Hematología oncológica	
Sistema Nervioso Central	
Patología y factores de riesgo CV, hematología no oncológica y respiratorio	Patología y factores de riesgo CV
	Hematología no oncológica
	Respiratorio



Distribución de los expertos que forman parte de los siete nodos de Revalmed para la elaboración de IPT

Distribución de expertos por CCAA

	Número de expertos	Porcentaje de expertos	% Población sobre España
Andalucía	12	8,4%	17,9%
Aragón	5	3,5%	2,8%
Asturias	13	9,1%	2,2%
Baleares	4	2,8%	2,4%
C. Valenciana	9	6,3%	10,6%
Canarias	7	4,9%	4,6%
Cantabria	12	8,4%	1,2%
Castilla-La Mancha	19	13,3%	4,3%
Castilla y León	5	3,5%	5,1%
Cataluña	16	11,2%	16,3%
Extremadura	8	5,6%	2,3%
Galicia	4	2,8%	5,7%
La Rioja	3	2,1%	0,7%
Madrid	11	7,7%	14,2%
Murcia	6	4,2%	3,2%
Navarra	7	4,9%	1,4%
Pais Vasco	2	1,4%	4,7%
Total general	143	100,0%	100,0%

■ Sobrerrepresentado

■ Infrarrepresentado

Distribución de expertos por especialidades

	Número de expertos	Porcentaje de expertos
Biología	2	1,4%
Biotecnología	1	0,7%
Cardiología	2	1,4%
Dermatología	1	0,7%
Digestivo	2	1,4%
Economista de la salud	2	1,4%
Endocrinología	2	1,4%
Farmacia	95	66,4%
Farmacología	3	2,1%
Hematología	10	7,0%
Internista	1	0,7%
Médico de familia	1	0,7%
Nefrología	1	0,7%
Neumología	2	1,4%
Neurología	5	3,5%
Oncología	9	6,3%
Pediatría	1	0,7%
Reumatología	3	2,1%
Total	143	

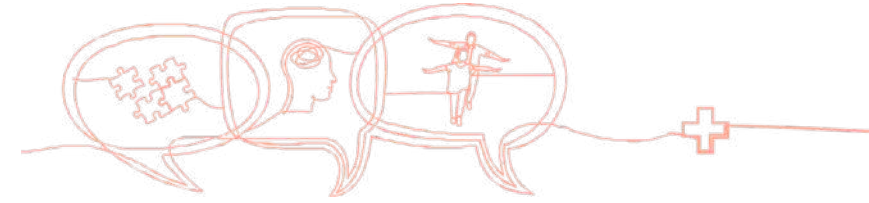
Flujo de Trabajo



90 días hábiles

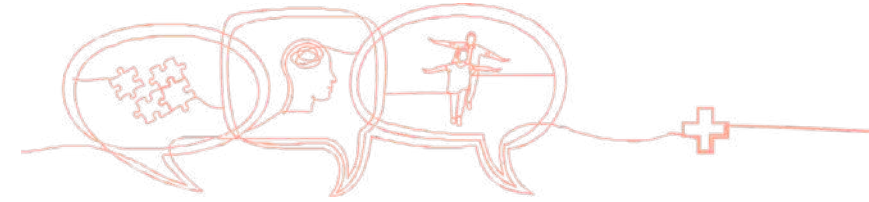


VALORACIÓN POR LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES



FASE II

- 6-Envío a Sociedades Científicas, **Asociaciones de Pacientes**, Laboratorio Titular.
- 7-Valoración de las aportaciones por los equipos evaluadores
- 8- Adopción de la Fase II por parte del GC
- 9- Publicación

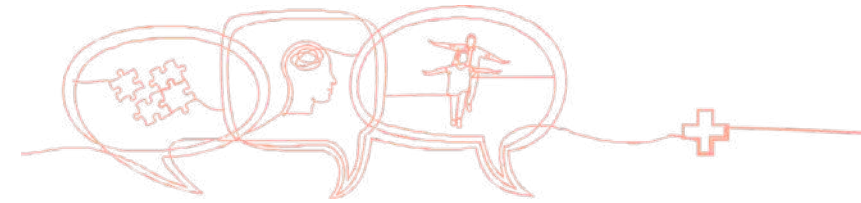


Confidencialidad Y DECLARACIÓN CONFLICTOS DE INTERÉS

- Los pacientes, al igual que el resto de agentes implicados deben realizar una declaración de los potenciales **conflictos de interés**.
- La relación entre asociaciones de pacientes y la industria puede generar conflictos de interés.
- Todos los pacientes que vayan a colaborar o participar activamente en los procesos de Evaluación deberán explicitar la existencia o no de posibles conflictos de interés tanto a nivel individual como por parte de las organizaciones a las que representen.
- También puede ser necesario firmar un **acuerdo de confidencialidad**.

Programa de Formación IPTs

Niveles Participación Pacientes



Aportación experiencia

- Sintomatología clave
- Grupos de pacientes
- Experiencia con MSE
- Vías de administración
- Dispensación

Voluntarios
con interés

Revisión crítica.

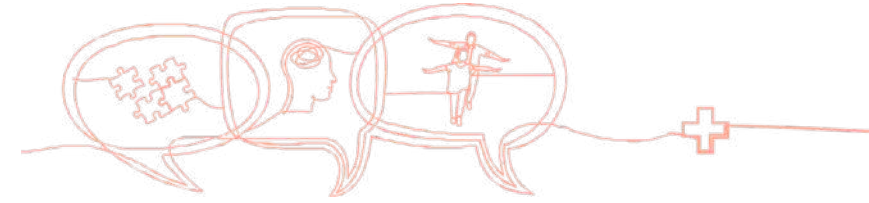
Interlocutor
referencia

- Definición de la enfermedad
- Características de los pac incluidos en EECC
- Comparativa con alternativas
- % Discontinuación

Participación estructurada.

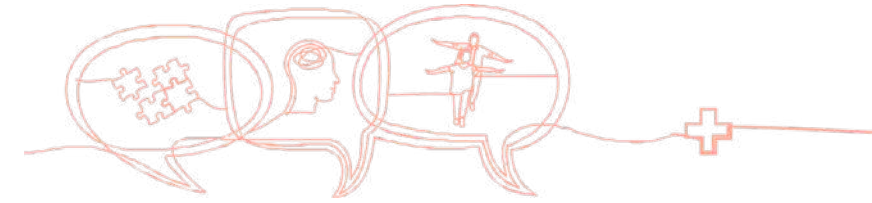
Comité
multidisciplinar
organizado

- Aporte de evidencia
- Evaluación EECC
- Evaluación QoL
- Evaluación económica



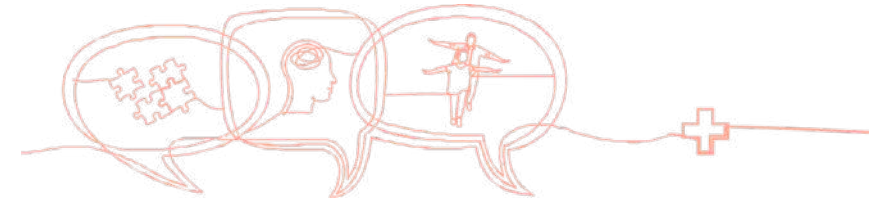
LA IMPORTANCIA DE LA PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE

- La participación de los pacientes en la transformación de las evidencias en recomendaciones puede contribuir a que tanto estas como las decisiones tomadas sean más informadas y aseguren una mayor **rendición de cuentas ante la ciudadanía**.
- La participación de pacientes puede contribuir al desarrollo de **recomendaciones más acordes a las experiencias de los pacientes** y a que se tengan en cuenta a **grupos específicos de pacientes**; además de que se formulen con un **lenguaje** más adecuado



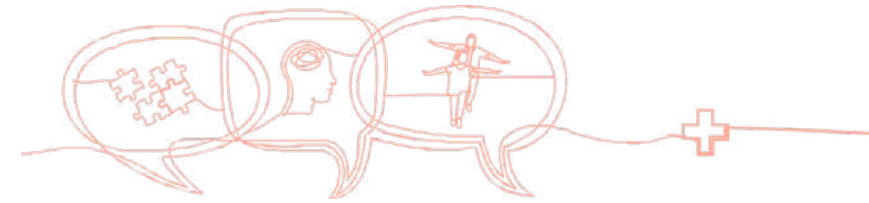
LA IMPORTANCIA DE LA PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE

- Los pacientes pueden identificar **medidas de resultado** de interés específico diferentes a aquellas típicamente formuladas por los clínicos, agencias o gobiernos
- Las contribuciones de los pacientes en la fase de **valoración de la literatura** científica pueden servir para contextualizar y completar la información del análisis convencional de la evidencia, dado que los pacientes pueden identificar los vacíos o limitaciones de la literatura publicada en un determinado contexto
- La participación de pacientes en el **proceso de revisión externa** puede ser un momento oportuno, caso de no haberse tenido oportunidad anteriormente, para incorporar sus perspectivas, experiencias, necesidades y preferencias.



¿ CÓMO OPTIMIZAR LA PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE EN EL IPT?





¿ Recibe tu asociación de pacientes Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) para su revisión?

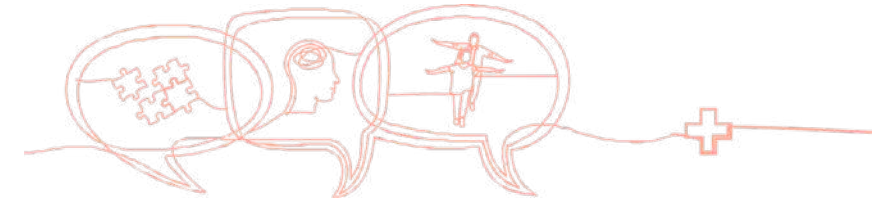
- Puedes solicitarlos a gcpt@aemps.es.



¿ Dónde localizar los Informes de Posicionamiento Terapéutico ?

- En la página web de la AEMPS:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>



Evaluación de los pacientes



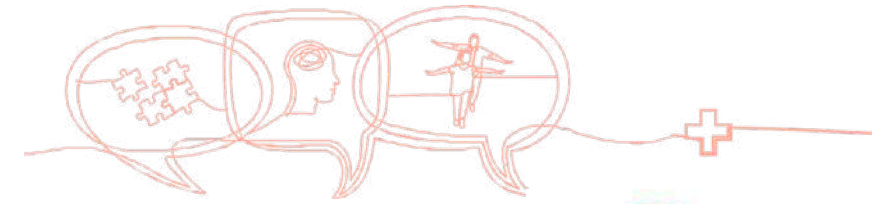
PLAZO



10 DÍAS HÁBILES !!!!



- ✓ PREVEER CUANDO LLEGARÁ EL **CHMP** + DE UN TRATAMIENTO EN EVALUACIÓN QUE NOS INTERESE
- ✓ ESTAR EN CONTACTO CON LA AGENCIA PARA ESTAR INFORMADO
- ✓ TENER UNA ESTRUCTURA ORGANIZADA PARA RESPONDER CON PREMURA



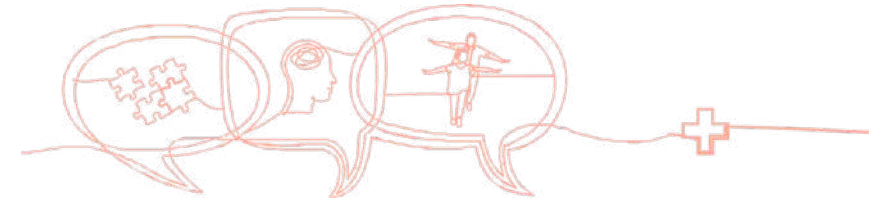
¿DÓNDE INFORMARSE?



1. LAS COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS TIENEN INFORMACIÓN ACTUALIZADA
2. LOS MÉDICOS ESPECIALISTAS TIENEN INFORMACIÓN ACTUALIZADA POR CONGRESOS.
3. REVISAR LA PÁGINA WEB DE LA **EMA** PARA CONOCER EL ESTADO DE LA EVALUACIÓN
4. TENER INTERACCIÓN FLUIDA CON LA **AEMPS**.
5. REVISAR LAS **ACTAS REVALMED** DONDE INDICAN QUE IPT VAN A INICIARSE.
6. SI HAY ALTERNATIVAS AUTORIZADAS PREVIAS, REVISAR POSIBLES IPT PUBLICADOS

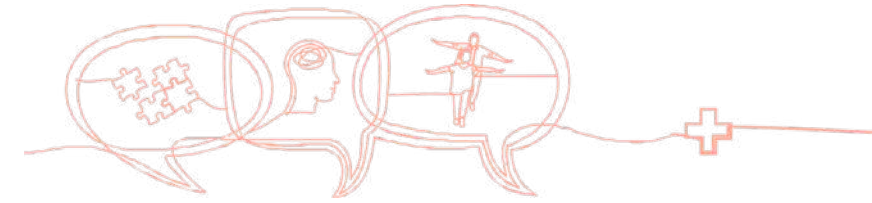
- Descripción de la enfermedad
- Condiciones de prescripción
- Limitación de especialistas prescriptores

- Expertos participantes
- Identificación riesgos de exclusión de grupos
- Identificación de barreras de acceso



CLAVES PARA OPTIMIZAR LA PARTICIPACIÓN

- DEFINIR **INTERLOCUTOR/REFERENTE** DE LA ASOCIACIÓN CON GCPT.
- **GESTIONAR LA RED** DE INTERESADOS EXTERNOS PARA ASEGURARSE QUE PARTICIPAN (SSCC, ESPECIALIDADES, KOL, IF...)
- TENER **CONTACTO** FLUIDO CON **GCPT** (AEMPS/DGCCS Y F)
- (ORGANIZAR INTERNAMENTE UN **COMITÉ MULTIDISCIPLINAR**(
Dirección Médica- Dirección AAPP- Asociados sensibilizados/
afectados con riesgo)
- CUMPLIR LOS **PLAZOS**.
- (opcional) SOLICITAR **REUNIÓN CON LA AEMPS** PARA PRESENTAR
ALEGACIONES



CLAVES PARA OPTIMIZAR LA PARTICIPACIÓN

➤ Formarse en webs para PACIENTES

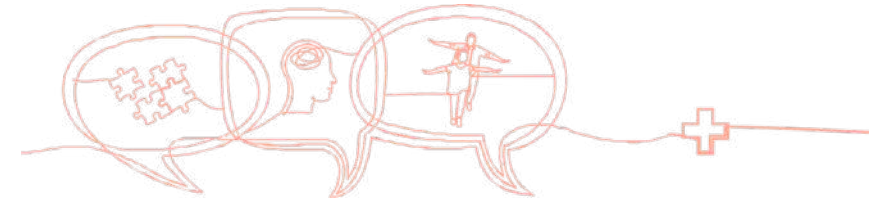
- Eunetha
- NORD (USA)
- EUPATI
- EURORDIS
- ...

➤ Formación adaptada “in house”

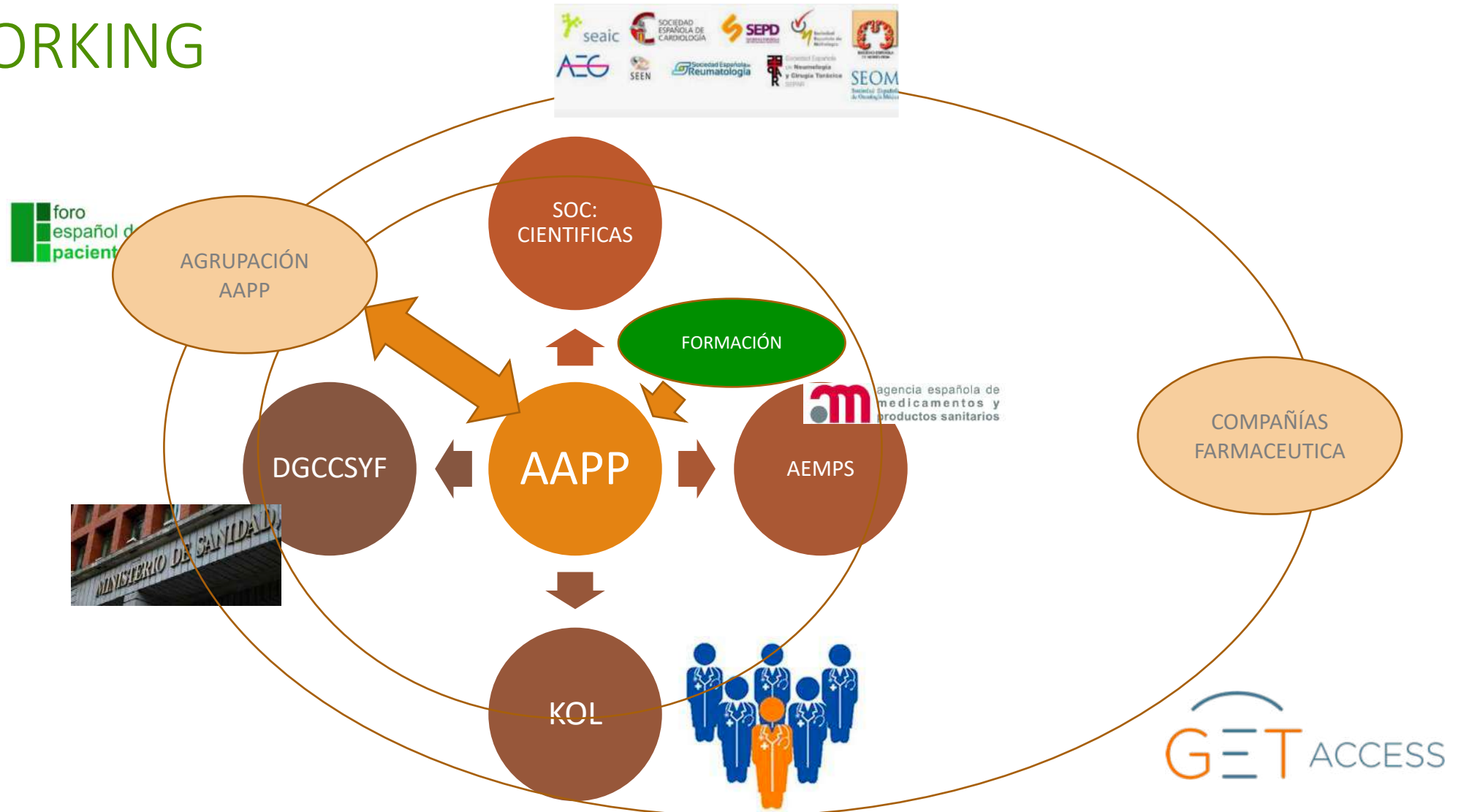
- Conceptos clave: E. Pivotal, observacionales, nivel de evidencia, descripción enfermedad, AVAC,....
- Introducción conceptos estadística. Significación estadística
- Tipos de EECC
- Lectura crítica de literatura científica
- Introducción básica a la farmaco-economía

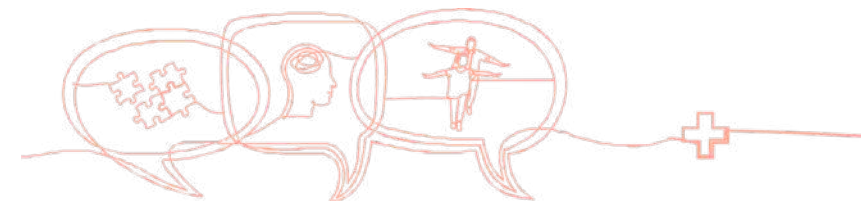
Autores	Título y link	Año	Idioma	Descripción
Health Equality Europe	Entendiendo la Evaluación de la Tecnología en Salud	2008	Español	Documento (PDF) que describe "cómo los pacientes y el público pueden participar en la toma de decisiones sobre disponibilidad de tecnologías sanitarias".
EUPATI	Glosario La investigación y desarrollo de medicamentos, de la A a la Z https://www.eupati.eu/es/	2015	Español	Material educativo para pacientes y organizaciones. Incluye temáticas de ETS.
EURORDIS	Recursos formativos Eurordis	s.f.	Inglés	Programas de formación y recursos diseñados para fortalecer la capacidad de los representantes de pacientes a participar en ensayos clínicos". Especialmente diseñados para enfermedades raras. Incluye una sesión sobre ETS.
HTAi	Introducing HTA to patients and patient organisations. www.htai.org/webinars/pcisg-intro-hta/	2013	Inglés	Videos y presentaciones introductorios a la ETS. Recursos para pacientes.

FUENTE: Participación de los pacientes en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias: manual metodológico / A. Toledo-Chávarri... [et al.]. –



NETWORKING





<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation>

Medicines for human use under evaluation



Each month, the European Medicines Agency's (EMA) publishes an updated list of medicines for human use currently under evaluation by EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) to obtain a marketing authorisation in the European Union (EU).

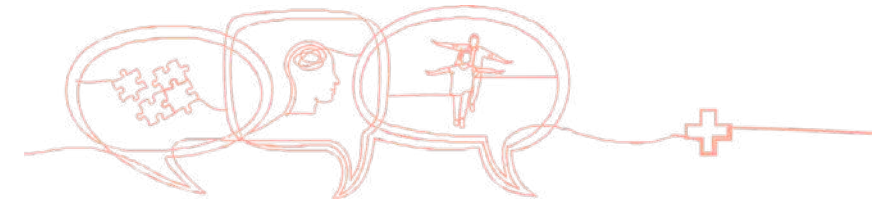
Monthly lists - 2023



Applications for new human medicines under evaluation by the CHMP:
January 2023 (XLSX/98.73 KB) (new)

First published: 12/01/2023
EMA/13171/2023

[illegible]



<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/reuniones-del-gc-de-la-revalmed-sns/>

Información de la reunión del GC de la REvalMed SNS, celebrada el 17 de noviembre de 2022

[Inicio](#) > [Acciones informativas](#) > Información de la reunión del GC de la REvalMed SNS, celebrada el 17 de noviembre de 2022

[Formato pdf](#) Fecha de publicación: 20 de diciembre de 2022

Este documento ofrece un resumen de los temas tratados en la reunión del Grupo Coordinador REvalMed SNS (GC), en fecha 17 de noviembre, celebrada por teleconferencia.

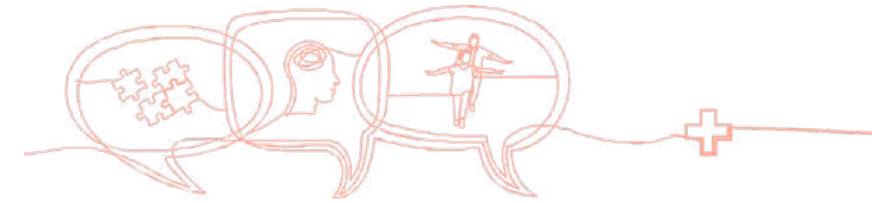
El GC realizará los IPT para las nuevas indicaciones o extensiones de indicación de **Enhertu® (trastuzumab deruxtecan)**, **Dupixent® (dupilumab)**, **Imfinzi® (durvalumab)** y **Lynparza® (olaparib)**.

De acuerdo a lo establecido en el Plan REvalMed, se realizarán todos los IPTs acordados por el GC, aplicando para su priorización los criterios aprobados por la Comisión Permanente de Farmacia.

Finalmente, el GC de la REvalMed ha finalizado los informes de **Opdivo® (nivolumab)** en el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (CUMI) PD-L1 $\geq$ 1%, **Keytruda® (pembrolizumab)** con quimioterapia con o sin bevacizumab, en el tratamiento del cáncer de cuello uterino persistente PD-L1 CPS $\geq$ 1, **Keytruda® (pembrolizumab)** en cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar, irresecable o metastásico con MSI-H o dMMR, **Beovu® (brolucizumab)** en la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD), **Kerendia® (finerenona)** en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (estadios 3 y 4 con albuminuria) asociada a diabetes tipo 2 y **Nucala® (mepolizumab)** en rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) grave.

Por otra parte, finalmente se ha acordado no realizar los IPTs de las 2 nuevas indicaciones de **Xalkori® (crizotinib)** con opinión positiva del CHMP de septiembre 2022.

SE REALIZARÁN LOS SIGUIENTES IPT

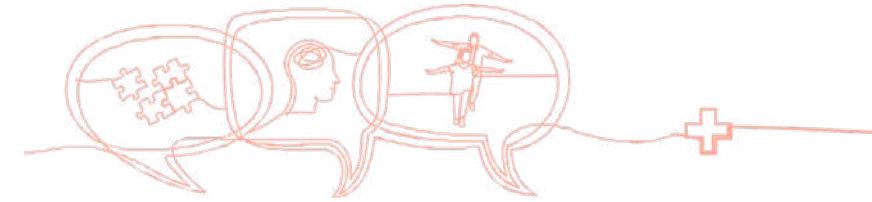


EJEMPLO:

Grupo V - Varios

Subgrupo V03 - Todo el resto de los grupos terapéuticos

Fecha de publicación	Título del documento
03/06/21 - v.2	Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zirconium Ciclosilicato (Lokelma®) en el tratamiento de la hiperpotasemia
15/7/19 - v.1	Informe de Posicionamiento Terapéutico de patiromer (Veltassa®) en el tratamiento de la hiperpotasemia 



Revisar:



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de patiromer (Veltassa®) en el tratamiento de la hiperpotasemia

IPT, 29/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de julio de 2019†

2. Pacientes con necesidad de inicio temprano del tratamiento, por insuficiencia renal severa o cirugía inminente. Se incluyen pacientes sin emergencia hiperpotasémica pero que requieren inicio del tratamiento en 6-12 horas, con valores de potasio entre 5,5-6,4 mmol/L y asintomáticos. Se emplean medidas como hemodiálisis, bicarbonato intravenoso, glucosa 5% en infusión nocturna para estimular la liberación de insulina, resinas de intercambio catiónico, zirconium ciclosilicato (ZC) o diuréticos del asa.

3. Pacientes que pueden reducir el potasio de forma lenta. Esta es la situación de muchos pacientes con elevación crónica del potasio sérico leve ($\leq 5,5$ -5,9 mmol/L) o moderada (6-6,4 mmol/L), debido a ERC o al empleo de fármacos que inhiben el SRAA (i-SRAA). En estos casos se emplean medidas como adaptación de la dieta, uso de diuréticos, tratamiento de la acidosis metabólica crónica, evitar el uso

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Veltassa® (patiromer) en 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 SRAA y en los que se considere imprescindible su continuación, y con fracaso o intolerancia a resinas de intercambio iónico. El tratamiento con patiromer debe ser prescrito por especialistas en nefrología, cardiología y medicina interna.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Canarias

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Nefrología, la Federación Nacional de Asociaciones para la lucha contra las enfermedades del riñón y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.



CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha financiado **LOKELMA®** (ciclosilicato de sodio y zirconio) para el tratamiento de la 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 SRAA y en los que se considere imprescindible su continuación, y con fracaso o intolerancia a resinas de intercambio iónico.

La elección entre **LOKELMA®** y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Comunidad Autónoma de La Rioja.

Catalina Martín Cleary. Servicio de nefrología. Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Foro Español de Pacientes y la Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Visado para especialistas



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zirconium Ciclosilicato (Lokelma®) en el tratamiento de la hiperpotasemia.

IPT, 21/2021. V2

Fecha de publicación: 3 de junio de 2021†

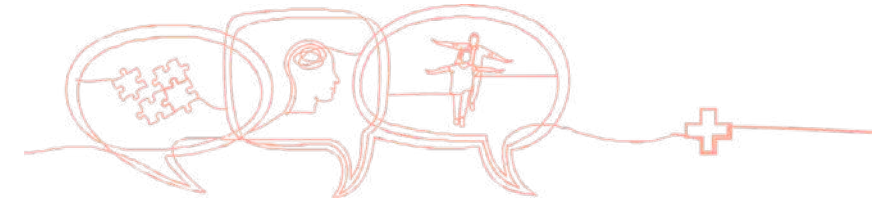
INTRODUCCIÓN

Na⁺/K⁺-ATP-asa para promover la entrada de potasio al espacio intracelular, estimula las células β pancreáticas y promover la secreción de insulina; fármacos que favorezcan la eliminación de potasio como diuréticos del asa, si la función renal no está muy alterada o resinas de intercambio catiónico (poliestirenosulfonato de calcio o sodio); empleo de técnicas de sustitución renal (hemodiálisis).

2. Pacientes con necesidad de inicio temprano del tratamiento, por insuficiencia renal severa o cirugía inminente. Se incluyen pacientes sin emergencia hiperpotasémica pero que requieren inicio del tratamiento en 6-12 horas, con valores de potasio entre 5,5-6,4 mmol/L y asintomáticos. Se emplean medidas como hemodiálisis, bicarbonato intravenoso, glucosa 5% en infusión nocturna para estimular la liberación de insulina, resinas de intercambio catiónico o diuréticos del asa.

3. Pacientes que pueden reducir el potasio de forma lenta. Esta es la situación de muchos pacientes con elevación crónica del potasio sérico leve (5,5-5,9 mmol/L) o moderada (6,0-6,4 mmol/L).

Inclusión otras AAPP



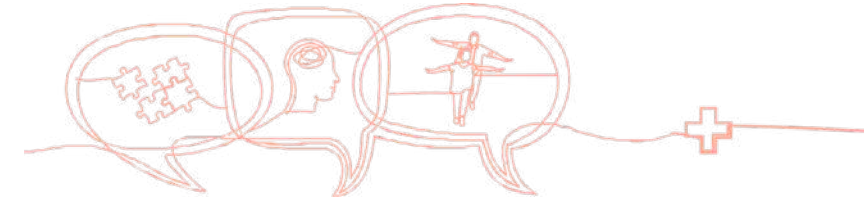
DIRECCIÓN GENERAL DE
CARTERA COMÚN DE
SERVICIOS DEL SNS Y
FARMACIA



REvalMed SNS
Comisión Permanente de
Farmacia

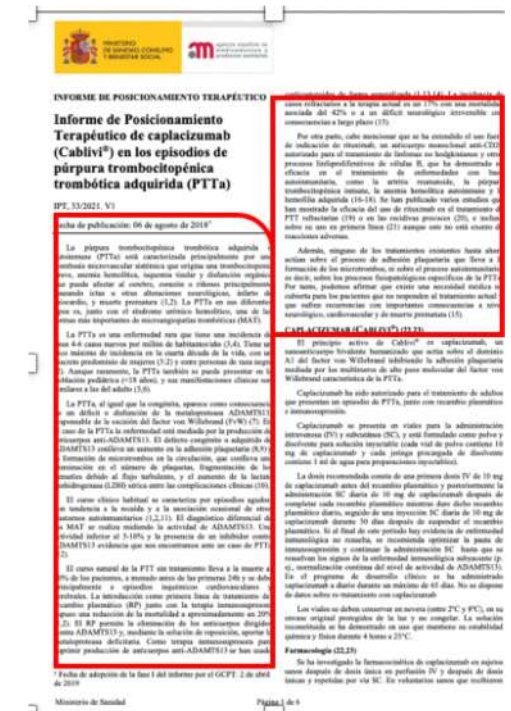
ESTRUCTURA DEL IPT METODOLOGÍA

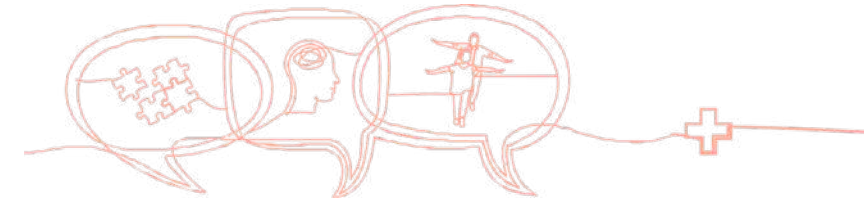
**PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE EVALUACIÓN
CLÍNICA, EVALUACIÓN ECONÓMICA Y POSICIONAMIENTO
TERAPÉUTICO PARA LA REDACCIÓN DE INFORMES DE
POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE MEDICAMENTOS EN EL
SISTEMA NACIONAL DE SALUD**



INTRODUCCIÓN

- Descripción del problema de salud
- Descripción de la población
- Tratamiento actual (comparador)
- Cuál es el objetivo de tratamiento de la enfermedad y cuáles se consideran las variables clínicas relevantes, así como el umbral de relevancia clínica en los casos en los que se disponga de uno comúnmente aceptado.





Introducción

¿Describe Correctamente La Enfermedad Y Su Alcance En El Paciente?

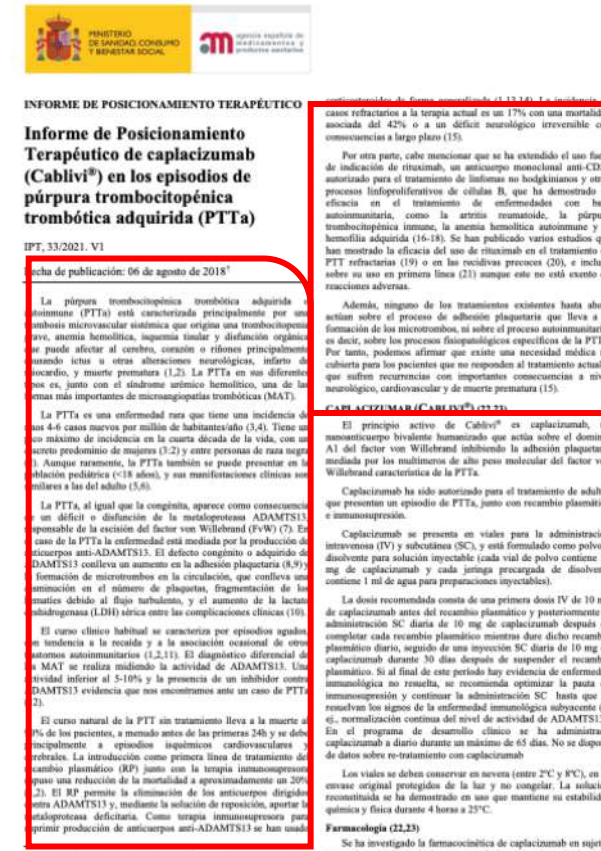
¿Como Afecta La Enfermedad Al Paciente ?
¿ Hay Algún Grupo Al Que Afecte De Forma Especial?

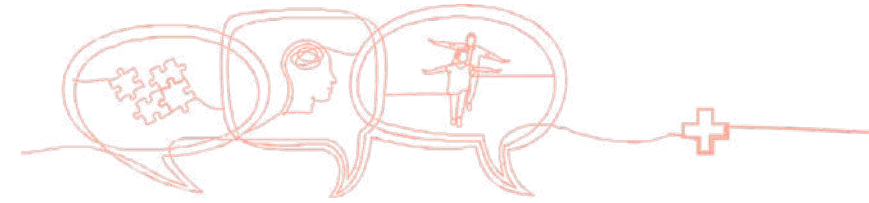
¿Como Afecta A La Enfermedad A Los Cuidadores?

Se Excluye Algún Grupo De Pacientes, Por Edad? Por Estadío?

El Objetivo De Tratamiento Coincide Con Las Aspiraciones Del Paciente?

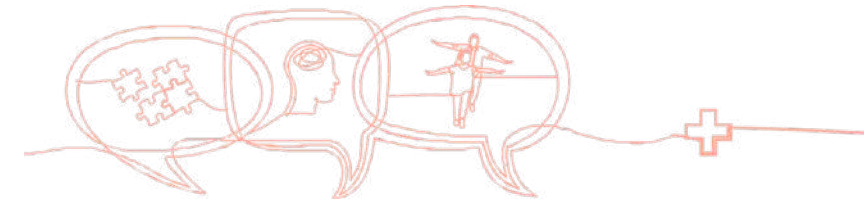
¿Es El Comparador Adecuado? ¿Es El Utilizado De Forma Estándar?





DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

- Nombre del principio activo y nombre comercial
- Indicación terapéutica
- Presentación
- Dosis
- Forma farmacéutica
- Aspectos relevantes de la administración o duración del tratamiento
- Aspectos relevantes de la autorización (por ejemplo, si se trata de un nuevo medicamento o de una nueva indicación, si el medicamento ha sido designado huérfano, si tiene autorización condicional o excepcional, si está condicionado a resultados de nuevos estudios, etc.).



Fármaco: PA y nombre comercial

Conocemos Necesidades No Cubiertas Que Cubra Este Fármaco?

Tiene Una Forma Farmacéutica Que Mejore Nuestra Cumplimentación?

La Dispensación Hospitalaria Puede Dificultar El Acceso?

Mejora La Posología De Otras Alternativas Haciéndolo Más Cómodo?

Revisar Los Datos Solicitados Si Es Una Aprobación Condicional

Que Aporta Al Arsenal Terapéutico?



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de caplacizumab (Cablivi®) en los episodios de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa)

IPT, 33/2021. V1

Fecha de publicación: 06 de agosto de 2018*

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida o autoinmune (PTTa) está caracterizada principalmente por una trombosis microvascular sistémica que origina una trombocitopenia grave, anemia hemolítica, ictericia insular y disfunción orgánica que puede afectar al cerebro, corazón o riñones principalmente causando íctus u otras alteraciones neurológicas, infarto de miocardio, y muerte prematura (1,2). La PTTa en sus diferentes tipos es, junto con el síndrome urémico hemolítico, una de las formas más importantes de microangiopatías trombóticas (MAT).

La PTTa es una enfermedad rara que tiene una incidencia de unos 4-6 casos nuevos por millón de habitantes/año (3,4). Tiene un pico máximo de incidencia en la cuarta década de la vida, con un discreto predominio de mujeres (3,2) y entre personas de raza negra (2). Aunque raramente, la PTTa también se puede presentar en la población pediátrica (<18 años), y sus manifestaciones clínicas son similares a las del adulto (5,6).

La PTTa, al igual que la congénita, aparece como consecuencia de un déficit o disfunción de la metaloproteasa ADAMTS13, responsable de la escisión del factor von Willebrand (FvW) (7). En el caso de la PTTa la enfermedad está mediada por la producción de anticuerpos anti-ADAMTS13. El defecto congénito o adquirido de ADAMTS13 conlleva un aumento en la adhesión plaquetaria (8,9) y la formación de microtrombos en la circulación, que conlleva una disminución en el número de plaquetas, fragmentación de los hematíes debido al flujo turbulento, y el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica entre las complicaciones clínicas (10).

El curso clínico habitual se caracteriza por episodios agudos, con tendencia a la recidiva y a la asociación ocasional de otros trastornos autoinmunitarios (1,2,11). El diagnóstico diferencial de las MAT se realiza midiendo la actividad de ADAMTS13. Una actividad inferior al 5-10% y la presencia de un inhibidor contra ADAMTS13 evidencia que nos encontramos ante un caso de PTTa (12).

El curso natural de la PTTa sin tratamiento lleva a la muerte al 90% de los pacientes, a menudo antes de las primeras 24h y se debe principalmente a episodios isquémicos cardiovasculares y cerebrales. La introducción como primera línea de tratamiento del intercambio plasmático (RP) junto con la terapia inmunosupresora supuso una reducción de la mortalidad a aproximadamente un 20% (1,2). El RP permite la eliminación de los anticuerpos dirigidos contra ADAMTS13 y, mediante la solución de reposición, aportar la metaloproteasa deficitaria. Como terapia inmunosupresora para suprimir producción de anticuerpos anti-ADAMTS13 se han usado

corticosteroides de forma generalizada (1,13,14). La incidencia de casos refractarios a la terapia actual es un 17% con una mortalidad asociada del 42% o a un déficit neurológico irreversible con consecuencias a largo plazo (15).

Por otra parte, cabe mencionar que se ha extendido el uso fuera de indicación de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 autorizado para el tratamiento de linfomas no Hodgkinianos y otros procesos linfoproliferativos de células B, que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades con base autoinmunitaria, como la artritis reumatoide, la púrpura trombocitopénica inmune, la anemia hemolítica autoinmune y la hemofilia adquirida (16-18). Se han publicado varios estudios que han mostrado la eficacia del uso de rituximab en el tratamiento de PTT refractarias (19) o en las recidivas precoces (20), e incluso sobre su uso en primera línea (21) aunque este no está exento de reacciones adversas.

Además, ninguno de los tratamientos existentes hasta ahora actúan sobre el proceso de adhesión plaquetaria que lleva a la formación de los microtrombos, ni sobre el proceso autoinmunitario, es decir, sobre los procesos fisiopatológicos específicos de la PTTa. Por tanto, podemos afirmar que existe una necesidad médica no cubierta para los pacientes que no responden al tratamiento actual y que sufren recurrencias con importantes consecuencias a nivel neurológico, cardiovascular y de muerte prematura (15).

Caplacizumab (Cablivi®) (22,23)

El principio activo de Cablivi® es caplacizumab, un nanocuerpo bivalente humanizado que actúa sobre el dominio A1 del factor von Willebrand inhibiendo la adhesión plaquetaria mediada por los multímeros de alto peso molecular del factor von Willebrand característica de la PTTa.

Caplacizumab ha sido autorizado para el tratamiento de adultos que presentan un episodio de PTTa, junto con intercambio plasmático e inmunosupresión.

Caplacizumab se presenta en viales para la administración intravenosa (IV) y subcutánea (SC), y está formulado como polvo y disolvente para solución inyectable (cada vial de polvo contiene 10 mg de caplacizumab y cada jeringa precargada de disolvente contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables).

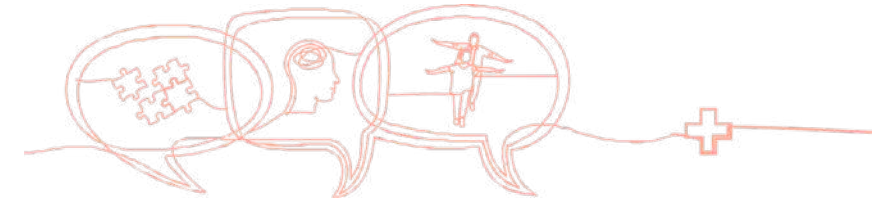
La dosis recomendada consta de una primera dosis IV de 10 mg de caplacizumab antes del intercambio plasmático y posteriormente la administración SC diaria de 10 mg de caplacizumab después de completar cada intercambio plasmático mientras dure dicho intercambio plasmático diario, seguido de una inyección SC diaria de 10 mg de caplacizumab durante 30 días después de suspender el intercambio plasmático. Si al final de este periodo hay evidencia de enfermedad inmunológica no resuelta, se recomienda optimizar la pauta de inmunosupresión y continuar la administración SC hasta que se resuelvan los signos de la enfermedad inmunológica subyacente (p.ej., normalización continua del nivel de actividad de ADAMTS13). En el programa de desarrollo clínico se ha administrado caplacizumab a diario durante un máximo de 65 días. No se dispone de datos sobre re-tratamiento con caplacizumab.

Los viales se deben conservar en nevera (entre 2°C y 8°C), en su envase original protegidos de la luz y no congelar. La solución reconstituida se ha demostrado en uno que mantiene su estabilidad química y física durante 4 horas a 25°C.

Farmacología (22,23)

Se ha investigado la farmacocinética de caplacizumab en sujetos sanos después de dosis única en perfusión IV y después de dosis únicas y repetidas por vía SC. En voluntarios sanos que recibieron

* Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de abril de 2019



Farmacología: mecanismo de acción

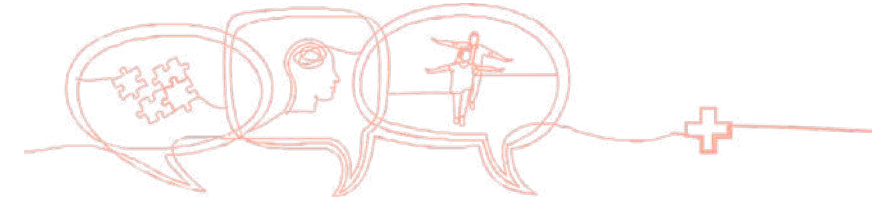
Revisar el EPAR, para evitar errores de redacción

Señalar La Importancia De Que Sea Un Mecanismo De Acción Innovador

Farmacología

Lumasiran (Oxlumo®) es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip) bicatenario, que reduce los niveles de una enzima, la glicolato oxidasa (*GO*), al dirigirse al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen hidroxilato oxidasa 1 (*HAOI*) en los hepatocitos mediante interferencia del ARN. La disminución en los niveles de la enzima *GO* reduce la cantidad de glioxilato disponible, el cual es un sustrato de la producción de oxalato. Esto se traduce en la reducción de los niveles de oxalato en orina y en plasma, lo que representa la causa subyacente de las manifestaciones de la enfermedad en pacientes con HP-1. Dado que la enzima *GO* está por encima (*upstream*) de la AGT deficiente, causante de la HP-1, el mecanismo de acción de lumasiran es independiente de la mutación del gen *AGXT* subyacente (20).

Este tratamiento no va dirigido a corregir el defecto enzimático de la AGT. No proporciona una secuencia



Eficacia: Ensayos clínicos

- Ensayos pivotaes
- Ensayos Fase III / Ensayos fase II
- Otros ensayos (RWE) (QoL)
- Frente a placebo o frente a comparador activo

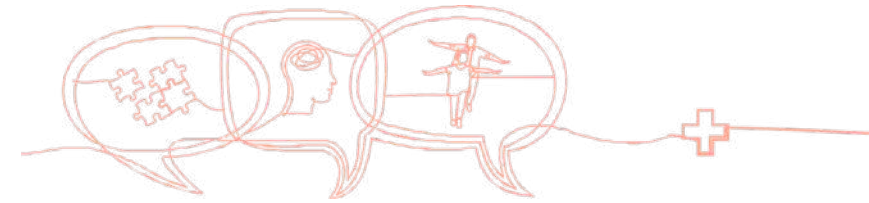
❖ LECTURA CRÍTICA
❖ ACTUALIZACIÓN EECC

Existe información reciente publicada que evidencie nuestras alegaciones

El comparador utilizado es el estándar de tratamiento en España?

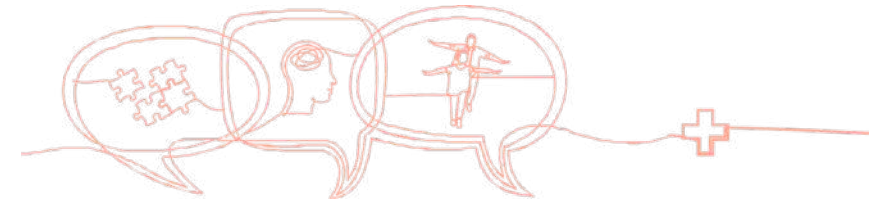
Conocemos si existen guías de tratamiento de la enfermedad?

Las variables de eficacia que se consideran son valiosas para el paciente? SG o QoL



SEGURIDAD

- Los estudios que han aportado información de seguridad
- El número de pacientes que se han incluido en el análisis de seguridad
- Eventos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)
- La frecuencia de los diferentes acontecimientos adversos
- Proporción de pacientes que han tenido que reducir dosis
- Proporción de pacientes que han interrumpido el tratamiento
- Proporción de pacientes que han abandonado el tratamiento por acontecimientos adversos
- Presencia o ausencia de información en poblaciones especiales



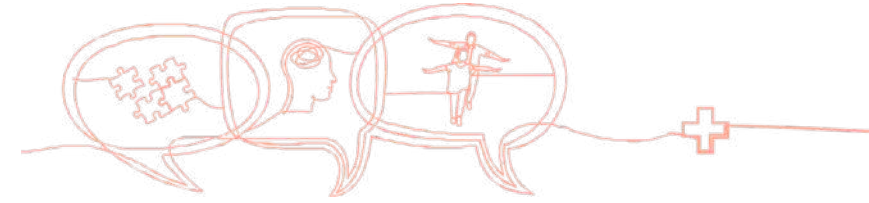
Seguridad : Ensayos clínicos

Son relevantes para el paciente los efectos adversos considerados?

¿Qué nos sugiere el % de discontinuación de tratamientos?

¿Que efectos adversos a evitar son prioritarios para los pacientes?

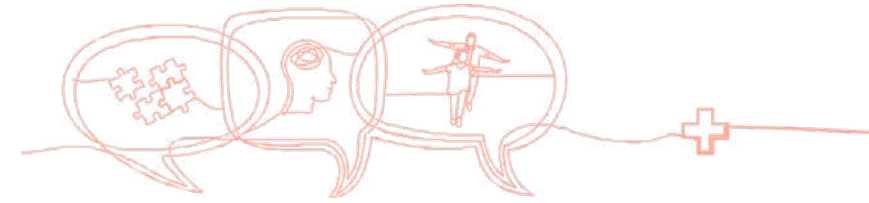
¿El comparador presenta un mejor /peor perfil de seguridad para los pacientes?



VALORACIÓN BENEFICIO CLÍNICO

RELEVANCIA PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:

- Magnitud del beneficio y su relevancia clínica
- Si es o no equivalente a las alternativas terapéuticas
- Qué añade el nuevo tratamiento a los tratamientos disponibles, reemplaza a los existentes, puede producirse secuenciación, etc.



Valoración del beneficio clínico // Evaluación económica

- Posicionamiento del nuevo fármaco en relación a las alternativas terapéuticas
- Valor incremental del fármaco en la indicación estudiada.

Cuál es a criterio del paciente el beneficio clínico aportado?

Qué otros beneficios destacan los pacientes?

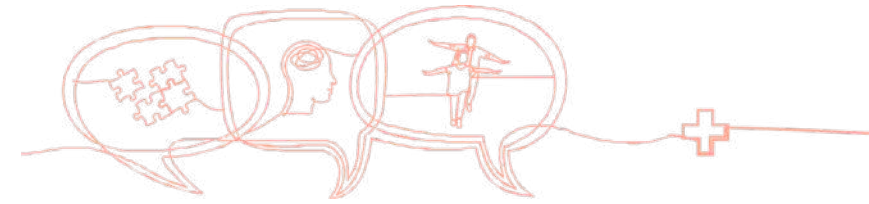
Son relevantes y realistas los datos económicos aportados?

Está correctamente posicionado versus las alternativas terapéuticas?

Tienen las alternativas el mismo grado de evidencia científica que el fármaco analizado?

Programa de Formación IPTs

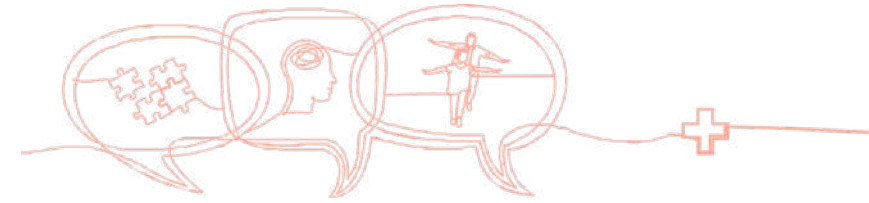
DISCUSIÓN



Sentar las bases de la conclusión del informe, sobre el posicionamiento del medicamento frente a las alternativas existentes

Se tendrá en cuenta:

- La gravedad de la enfermedad
- La ausencia o no de tratamientos disponibles
- La relevancia clínica de las variables
- Los resultados frente a los competidores
- El nivel de incertidumbre (la calidad de los datos disponibles)
- Se considerarán la futura comercialización de competidores
- Se debería considerar el criterio y aportaciones de los pacientes



Discusión

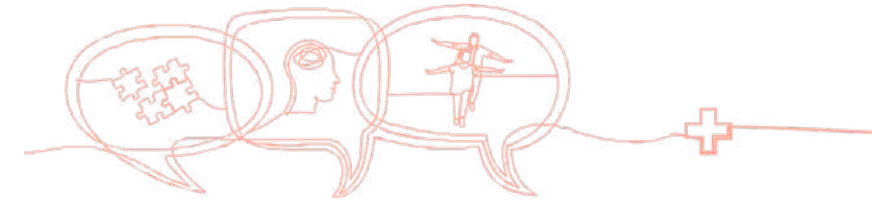
- Argumentos que llevan al posicionamiento del fármaco respecto a las alternativas, considerando la gravedad de la indicación y teniendo en cuenta las variables clínicas consideradas, los resultados y si existen alternativas o no. También se considera la evaluación económica y el Impacto presupuestario.

Revisaremos las preguntas de los distintos apartados :

¿Describe Correctamente La Enfermedad Y Su Alcance En El Paciente?

¿Qué Aporta Al Arsenal Terapéutico?

Está correctamente posicionado versus las alternativas terapéuticas?



CONCLUSIÓN

Aportación del medicamento para toda la indicación

Aportación para diferentes subpoblaciones de la misma

Valoración:

eficacia

beneficio clínico incremental

seguridad

costes

coste-efectividad incremental

impacto presupuestario

Incertidumbres

Gravedad de la condición

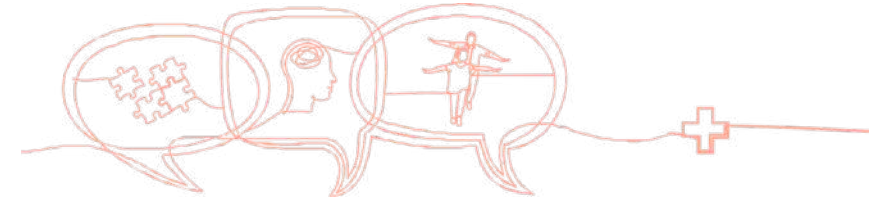
¿La conclusión está alineada con el análisis?

Insistir en los criterios importantes para el paciente a la hora de posicionarlo: grupos de población al que debe ir dirigido, comodidad, criterios de mejora de calidad de vida, ventajas para el cuidador, alternativas reales accesibles, etc.

CONCLUSIÓN

Evolocumab ha mostrado una reducción sustancial de los niveles de C-LDL en diversas poblaciones. No obstante, dada la ausencia de estudios de morbi-mortalidad en el momento actual y la limitada información sobre la seguridad a largo plazo, su uso se considerará preferentemente en las siguientes situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de C-LDL en las cuales existen opciones de tratamiento muy limitadas, siempre asociado a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas:

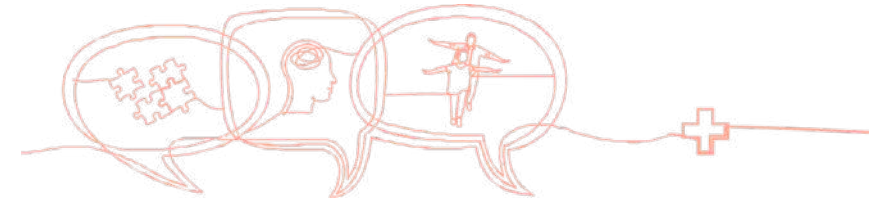
- Pacientes ≥ 12 años de edad con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigótica (8) que tengan mutación de receptor LDL defectuoso o mutación del gen PCSK9, en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.
- Pacientes adultos con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigótica (6) en los que:
 - o existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas (12);
 - o en los que un tratamiento hipolipemiente intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes) ha sido insuficiente, una vez descartada falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.
- Pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria no familiar o dislipemia mixta primaria que presenten enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) clínica en los que:
 - o existe contraindicación o intolerancia demostrada a las estatinas (12);
 - o en los que un tratamiento hipolipemiente intensivo con estatinas a la dosis máxima tolerada (con o sin otros hipolipemiantes) ha sido insuficiente, una vez descartada falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.



POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

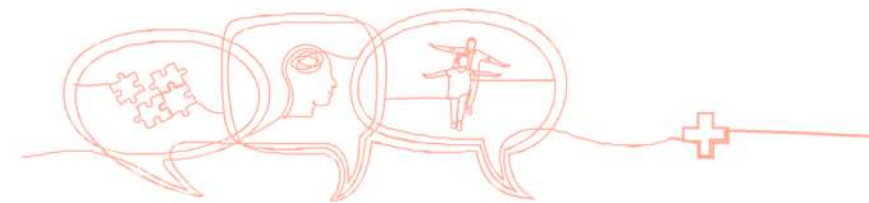
- Determina el lugar en el arsenal terapéutico que ocupará el fármaco evaluado, según según la evidencia científica y de efectividad aportadas.





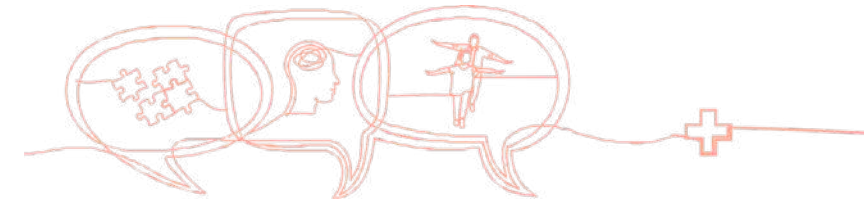
RIESGOS Y OBSTACULOS PARA LA PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE



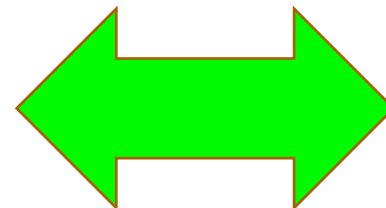


RIESGOS Y OBSTÁCULOS PERCIBIDOS PARA LA PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE

- **Educación y formación**
 - Necesidades educativas de las partes interesadas, incluidos los conocimientos científicos
 - Falta de un entendimiento común de lo que implica la participación de los pacientes
 - Necesidad de formación y orientación sobre la participación efectiva de los pacientes
- **Comunicación**
 - Necesidad de una comunicación eficaz con una redacción adecuada que entiendan todas las partes interesadas y que refleje la diversidad de la población de pacientes
 - No existe una definición consensuada y exhaustiva de paciente
 - El paciente necesita feed-back de sus aportaciones
- **Percepciones y barreras culturales**
 - Percepción de que la participación de los pacientes está impulsada principalmente por cuestiones normativas
 - Fenómeno simbólico, en el que los pacientes participan pero sus aportaciones no se escuchan realmente ni se tienen en cuenta.
 - Percepción de la participación de los pacientes como una ciencia "blanda".
 - Percepción del compromiso con los pacientes como algo arriesgado
 - Necesidad de un cambio cultural para aceptar la importancia de la participación de los pacientes
 - Necesidad de establecer un entorno de confianza y respeto mutuos, apertura y reciprocidad.
- **Evidencia**
 - Falta de pruebas sólidas de los beneficios y el valor de la participación de los pacientes



CASOS PRÁCTICOS: A TÍTULO ILUSTRATIVO



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal

IPT, 5/2018. VI

Fecha de publicación: 2 de marzo de 2018¹

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva producida por degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular que ocasionan debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio proximal y de amplio espectro de gravedad. La causa más frecuente es debida a la alteración del gen *SMN1* (Survival Motor Neuron 1), localizado en la región cromosómica 5q13, que codifica para la proteína SMN. El 95-98% de los pacientes presentan ausencia en homocigosis del gen *SMN1*, detectable por estudio molecular del exón 7 y que confirma genéticamente el diagnóstico de AME (1, 2).

Por otro lado, el ser humano tiene un número variable de copias (de 0 a 8 copias) del gen homólogo *SMN2* en la misma región, que presenta pequeñas diferencias en sus nucleótidos con respecto al *SMN1*. Como consecuencia de estas diferencias se suprime el ensamblaje del exón 7 en la mayoría (60-90%) de los transcritos del *SMN2*, por lo que se produce una proteína completa y funcional sólo en bajo porcentaje (10-40%) según los distintos tejidos. El número de copias del gen *SMN2* es un indicador importante (aunque no absoluto) de la gravedad de la enfermedad, de forma que los pacientes con mayor número de copias presentan una forma menos grave de la enfermedad al resultar en una mayor cantidad de proteína normal (3-5).

Aunque la AME es una enfermedad rara, representa la causa

• Tipo II o Forma intermedia (30%): Los síntomas aparecen entre los 6 y los 18 meses. Los pacientes tienen 3 copias del gen *SMN2* en más del 80% de los casos. Los niños consiguen la sedestación pasiva, pero no llegan a deambular. Las complicaciones respiratorias y la escoliosis son los problemas más importantes en esta forma de la enfermedad. La expectativa de vida de estos pacientes es variable [dos tercios de pacientes con AME tipo II pueden llegar a adultos de 25 años (14)] y esto ha mejorado en los últimos años gracias a medidas proactivas y mejor manejo de las complicaciones como la rehabilitación, cirugía para la escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva.

• Tipo III (10-20%): Los síntomas suelen manifestarse a partir de los 18 meses, los pacientes llegan a deambular y en general alcanzan la edad adulta. La gran mayoría de los pacientes presentan 3 o 4 copias del gen *SMN2*. Los pacientes de este grupo que manifiestan más precozmente la enfermedad (antes de los 3 años) pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y están confinados más precozmente a silla de ruedas (tipo IIIa) mientras que los del grupo que comienza más allá de los 3 años (tipo IIIb) pueden mantener la deambulación por más tiempo incluso décadas (15).

• Tipo IV o Forma adulta (1-5%): Aparece en la segunda o tercera década de la vida, los pacientes tienen capacidad de caminar sin ayuda y en general presentan una afectación clínica, menos grave. Suelen tener 4 o más copias del gen *SMN2* (16).

Ante la sospecha clínica de AME el análisis genético permite confirmar el diagnóstico así como la identificación de familiares afectados durante la fase presintomática y la detección de portadores de la enfermedad. Para ello será necesaria la participación de clínicos con experiencia en el manejo de esta enfermedad.

No existe ninguna terapéutica específica para esta enfermedad. Su tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y se fundamenta en el soporte respiratorio y nutricional, así como el manejo de la escoliosis neuromuscular y las contracturas musculotendinosas mediante ortesis, terapia física y cirugía. La optimización del tratamiento de soporte, con el uso sistemático de ventilación no invasiva, manejo de las secreciones y técnicas de mejora de la tos, y



Programa de Formación IPTs

CASOS PRÁCTICOS: A TÍTULO ILUSTRATIVO

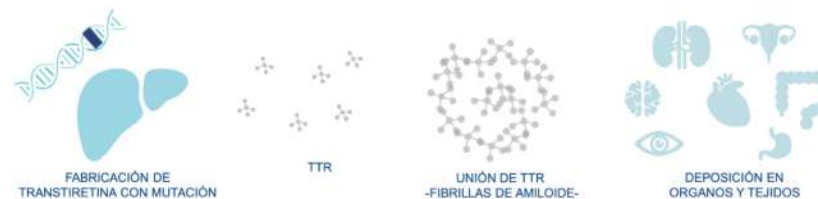


CASO 1

Restricción grupos de pacientes

Comparativa de resultados vs alternativas

- Amiloidosis por transtiretina. Neuropatía familiar hereditaria.



- Estadiaje:



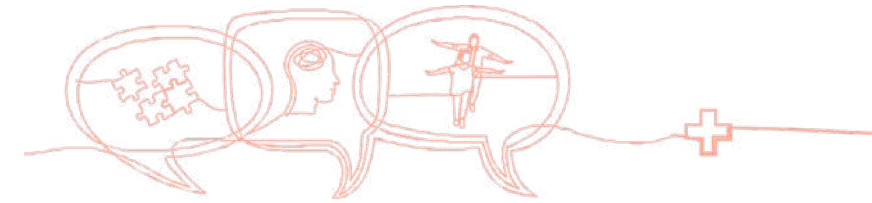
Estadio I: el/la paciente camina sin dificultad.



Estadio II: el/la paciente precisa de una ayuda técnica (muleta, bastón, andador, ortesis, etc.) o de ayuda de otra persona para caminar.



Fase III: el/la paciente no puede caminar, hace uso de la silla de ruedas y/o se encuentra encamado/a.



COMPARATIVAS



Tafamidis

Se trata de una pastilla diaria que intenta impedir que la proteína mutada, la Transtiretina, se deposite en diferentes tejidos y órganos del cuerpo.

Se sabe que un 60% de los/as pacientes responden al tratamiento, mientras el resto no responden o lo hacen parcialmente.

Es un medicamento muy seguro, con larga experiencia en su uso y pocos efectos secundarios.

Está indicado cuando existe polineuropatía, y solo en **estadio I de la enfermedad.**

Dispensación hospitalaria.



Patisiran

Es un fármaco que intenta impedir que se produzca la proteína Transtiretina mutada evitando así que esta se deposite.

Se administra de forma intravenosa cada 21 días, generalmente en el hospital.

Precisa de medicación previa como son corticoides para evitar posibles efectos secundarios.

Según la evidencia, ha demostrado ser eficaz para enlentecer la progresión de la enfermedad a nivel de los nervios y del corazón, con pocos efectos adversos.

Indicado cuando existe polineuropatía y en **estadio I y II** de la enfermedad.



Inotersen

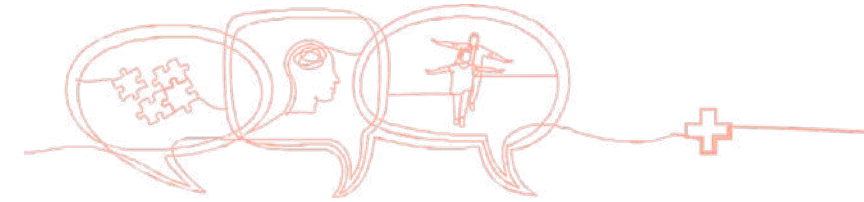
Es un fármaco que intenta impedir que se produzca la proteína Transtiretina mutada.

Se administra por inyección subcutánea cada 7 días en el propio domicilio.

Según la evidencia, ha demostrado ser eficaz también para enlentecer la progresión de la enfermedad a nivel de los nervios y del corazón.

Su efecto secundario más fuerte, aunque poco frecuente, es la bajada de plaquetas por lo que se precisa de analítica quincenal para controlar los niveles.

Indicado cuando existe polineuropatía y en **estadio I y II** de la enfermedad.



Revisar siempre si la población es similar a la real y argumentar bien Similitudes/diferencias

Además es muy importante comparar las características basales de las poblaciones incluidas en el ensayo clínico (por ej en este caso eran mayoría mutación agresiva de mal pronóstico y estadio avanzado de la enfermedad para inotersen vs alternativas, y a diferencia del tratamiento previo aprobado).

La administración de la TTR provoca la degradación del Aβ, evitando la síntesis de la proteína TTR en el hígado, con la consiguiente reducción de los niveles de la proteína TTR en la circulación (16).

En el estudio pivotal de inotersén, NEURO-TTR CS2 (17), en relación a las características basales de la población incluida, el 52,3% tenían la mutación V30M, el 54,7% habían recibido tratamiento previo con tafamidis o diflunisal y el 34,3% presentaban estadio 2 de la enfermedad.

Los pacientes del grupo de inotersén, presentaron en el momento

inot
real
para

sost
la r
disn
trata
inot

No es comparable un fármaco que únicamente esté aprobado en estadio I con otro que tenga aprobación para estadios I/II. Estadio II sin alternativa, necesidad no cubierta.

Como opciones farmacológicas de tratamiento de la ATTRh, tafamidis está indicado para el retraso de la neuropatía periférica en pacientes con polineuropatía sintomática en estadio I de la enfermedad (4). En pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad, se dispone de ensayos que muestran eficacia de diflunisal con mejoras significativas en la neuropatía y la calidad de vida (15), si bien diflunisal no dispone de la autorización en ATTRh. Inotersen y patisirán son dos medicamentos de reciente autorización en el momento de elaboración de este informe, y se encuentran indicados en el tratamiento de la ATTRh en pacientes en estadios I o

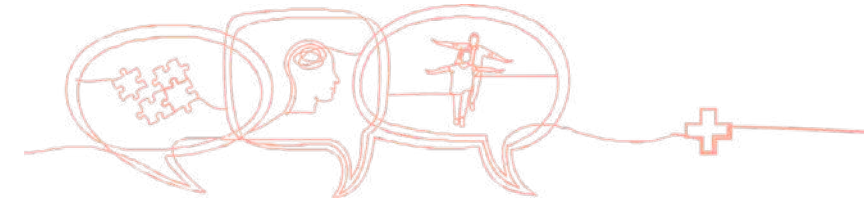
cias en la definición y puntuación de la variable primaria +7 y mNISionios en los ECA de patisirán e inotersén, respectivamente), que mide la afectación neurológica, lo que impide extraer conclusiones sobre el beneficio de uno sobre el otro.

Existen diferencias en la administración de inotersén y patisirán. La administración de inotersén es más cómoda pues se administra en inyección subcutánea una vez por semana, y no requiere premedicación, aunque requiere la realización de analíticas al menos cada dos semanas para monitorizar las plaquetas. Por su parte, patisirán se administra por perfusión intravenosa cada 3 semanas, y se debe premedicar a los pacientes con corticoides, paracetamol, y antagonistas H1 y H2. Si bien, patisirán se puede administrar en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado adecuadamente 3 perfusiones, esta debe realizarse por un profesional sanitario, lo que puede ser complicado para algunos pacientes en la práctica real. Tafamidis se administra vía oral.

La necesidad de continuidad del tratamiento en práctica clínica



Reflejar siempre criterios “no-clínicos”, vía de administración, otros fármacos, conveniencia, posibilidad de tratamiento a domicilio...



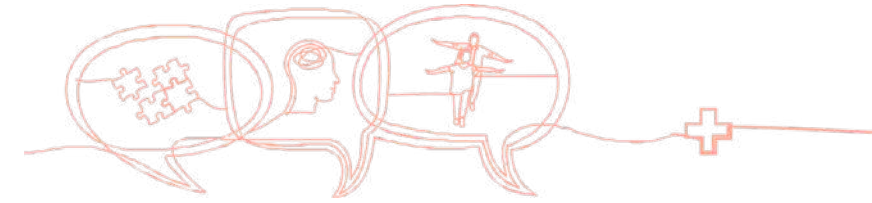
- Diflunisal no tiene indicación aprobada oficialmente. No es una alternativa equivalente.

- La opinión del paciente es fundamental cuando tenemos un perfil de secundarismos o vías/ lugares de administración distintos

enfermedad (4). En pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad, se dispone de ensayos que muestran eficacia de diflunisal con mejoras significativas en la neuropatía y la calidad de vida (15), si bien diflunisal no dispone de la autorización en ATTRh. Inotersén y patisirán son dos medicamentos de reciente autorización en el momento de elaboración de este informe, y se encuentran indicados en el tratamiento de la ATTRh en pacientes en estadios 1 o 2 de la enfermedad.

CONCLUSIONES

No se dispone de estudios comparativos directos con tafamidis o inotersén. Tanto en pacientes con ATTRh con polineuropatía en estadio 1 o estadio 2, comparaciones indirectas no ajustadas parecen apuntar a un mayor efecto de patisirán sobre inotersén para la neuropatía, si bien debido a la dificultad de realizar dichas comparaciones por las diferencias en la definición y puntuación de las variables utilizadas en los estudios pivotaes, patisirán e inotersén se consideran opciones terapéuticas con diferente perfil de efectos adversos (caracterizados por la trombocitopenia y riesgo de sangrado y glomerulonefritis para inotersén y por reacciones infusionales y alteraciones oculares para patisirán) y diferente vía y pauta de administración (inyecciones subcutáneas semanales frente a perfusión intravenosa cada tres semanas respectivamente).



Asociaciones de pacientes



CASO 2

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es un grupo de enfermedades neuromusculares que tienen un origen genético. Se considera una enfermedad rara y grave, que se caracteriza fundamentalmente por una **pérdida progresiva de la fuerza muscular y el deterioro de la función pulmonar.**

Se estima que en Colombia **1 de cada 6.000-10.000 (0.01%) nacidos vivos** tienen esta condición. Esta enfermedad tiene una incidencia muy baja y los pacientes presentan síntomas muy específicos.¹

Aunque la **Atrofia Muscular Espinal (AME)** no tiene cura, existen alternativas terapéuticas que pueden ayudar a las personas con esta condición a tener mejor calidad de vida al generar mejoras significativas en la respiración, la función motora y la supervivencia.

¿Cuáles son los síntomas?

• Síntomas en un bebé:

- Dificultad para respirar, falta de aliento y respiración forzada
- Dificultad para la alimentación (el alimento puede irse a la tráquea en vez del estómago)
- Bebé flácido (poco tono muscular)
- Ausencia de control de la cabeza
- Poco movimiento
- Debilidad que empeora

• Síntomas en un niño:

- Infecciones respiratorias graves cada vez más frecuentes
- Voz nasal
- Postura que empeora

Con la AME, los nervios que controlan la sensación (nervios sensoriales) no se afectan. Por lo tanto, una persona con esta enfermedad **puede sentir todo normalmente.**²

Definición enfermedad

Edad pacientes

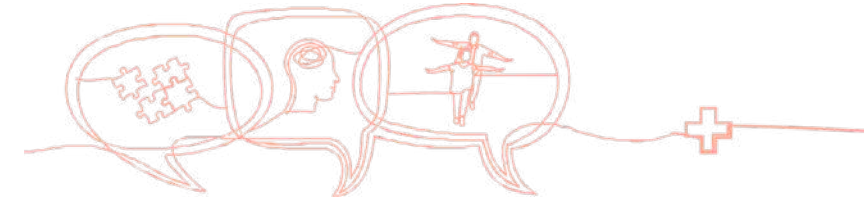
Seguimiento

Clasificación según tipo de AME:

- Tipo 0: Edad de aparición: Prenatal. Síntomas: hipotonía severa; incapaz de sentarse. Si no se trata, no sobreviven más allá de los primeros meses después del nacimiento.
- Tipo 1: Edad de aparición: antes de los 6 meses. Síntomas: Bebés muy débiles, incapaces de sentarse sin apoyo. Si no se trata, la esperanza de vida es inferior a 2 años
- Tipo 2: Edad de aparición: 6-18 meses. Síntomas: Debilidad proximal, incapaz de caminar de forma independiente
- Tipo 3: Edad de aparición: Desde 12 meses entre infancia y adolescencia. Pacientes ambulantes. Síntomas: Dificultad para andar, correr y subir y bajar escaleras. Pueden perder la capacidad de caminar.
- Tipo 4: Edad de aparición: Adultos $\geq$ 30 años. Síntomas: Deterioro motor leve

Programa de Formación IPTs

TRATAMIENTOS



Nusinersen
(Spinraza)

COMERCIALIZADO EN 2018 EN ESPAÑA



El primer tratamiento para la atrofia muscular espinal (AME), tipo 5q, aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Está disponible en más de 40 países. Publicados resultados de los ensayos clínicos Cherny y Endear.

¿EN QUÉ CONSISTE NUSINERSEN (SPINRAZA)?

La Atrofia Muscular Espinal es causada por una mutación en el gen SMN2, el encargado de producir la proteína SMN (neurona motora de supervivencia). Esta proteína también es producida en el gen SMN2, pero solamente una pequeña proporción (10%) de la proteína SMN que produce es totalmente funcional.

Al coar del gen SMN2 y se para funcional la producción de la proteína SMN del gen SMN2, los niveles son insuficientes y provocan que las neuronas motoras (neuronas responsables del movimiento) mueran en la médula espinal que producen y mueren, perdiendo a su vez la musculatura.

Nusinersen es un oligonucleótido antisentido (ASO) diseñado para aumentar la cantidad de proteína de neurona motora de supervivencia (SMN) producida por el gen SMN2.

Los medicamentos oligonucleotídicos antisentido (ASO) son pequeños fragmentos de material genético sintético que se unen al ácido ribonucleico (ARN). Se pueden diseñar como parches moleculares, porque pueden diseñarse específicamente para modificar la forma en que se lee un gen.

¿CÓMO FUNCIONA NUSINERSEN (SPINRAZA)?

En el caso de la AME, los oligonucleotídicos antisentido ASO actúan con precisión sobre el gen SMN2 y la "parchean" para actuar como SMN1 y producir así la cantidad necesaria de la proteína SMN.

El tratamiento se administra mediante inyección intratecal en el líquido que rodea la médula espinal, donde residen las neuronas motoras.

En España el tratamiento con Nusinersen se rige por un protocolo farmacológico donde se establecen los criterios para su acceso a mantenimiento. Tanto fundAME como las especialidades clínicas consideran que el protocolo establece criterios inadecuados por lo que se está solicitando su modificación. Recientemente se publicó el consenso RET-AME en la prestigiosa revista Neurología, de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

Comienzan ensayos clínicos:
Año 2015

EMA recomienda comercialización:
Año 2017

Comercialización en España:
Año 2018

Tratamiento indicado para:
AME 5q

En los siguientes:
Bebés, niños, jóvenes y adultos

Empresa farmacéutica:
Biogen

www.fundame.net

FundAME

Onasemnogen abeparvovec-xi
(Zolgensma)

COMERCIALIZADO EN 2021 EN ESPAÑA



Segundo tratamiento aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y primera terapia génica. La EMA otorgó una "recomendación condicional de comercialización" por lo que se recomienda la comercialización con menos datos sobre el fármaco, de los que habitualmente se requieren. El comité ha considerado que el beneficio de la disponibilidad inmediata del medicamento para los pacientes, supera el riesgo inherente del hecho de que no todos los datos estén aún disponibles.

¿EN QUÉ CONSISTE EL TRATAMIENTO?

Terapia génica diseñada para abordar la causa raíz genética de la Atrofia Muscular Espinal, reemplazando la función del gen SMN1 faltante o defectuoso.

Onasemnogen abeparvovec-xi (Zolgensma) administra una nueva copia funcional del gen SMN1 en las células del paciente, deteniendo la progresión de la enfermedad. Al ser capaz de cruzar la barrera hepatocelular, permite ser administrado por vía intravenosa y no solo llegar a las neuronas motoras, evitando así efectos adversos a otros órganos, también afectados en la AME más severa.

¿CÓMO FUNCIONA?

Esta terapia se compone de una nueva copia funcional de un gen SMN humano que se coloca dentro de un vector. Este vector transporta el nuevo gen SMN funcional a las células de las neuronas motoras del cuerpo.

El vector que lleva el gen SMN está hecho de un virus llamado adenovirus 9 o AAV9. Este tipo de virus es inofensivo. Los vectores se utilizan porque pueden viajar por todo el cuerpo y entregar el gen nuevo y funcional a las células donde se necesita.

Cuando el nuevo gen llega a su destino, las neuronas motoras comienzan a producir suficiente proteína SMN para sobrevivir, funcionar y mantenerse.

Tras el tratamiento, las neuronas motoras comienzan a producir suficiente proteína SMN para sobrevivir, funcionar y mantenerse.

La recomendación de EMA para la autorización de comercialización condicional se basa en los resultados preliminares de un ensayo clínico completo y tres estudios de apoyo en pacientes con atrofia muscular espinal con diferentes intensidades de gravedad de la enfermedad. Estos ensayos incluyen pacientes diagnosticados genéticamente y presintomáticos.

Comienzan ensayos clínicos:
Año 2018

EMA recomienda comercialización:
Año 2020

Comercialización en España:
Año 2021

Tratamiento indicado para:
Ministerio de Sanidad:
AME tipo 1 con 2 y 3 copias de SMN2, menores de 9 meses y AME presintomáticos con 2 copias

Empresa farmacéutica:
Novartis

www.fundame.net

FundAME

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para Zolgensma®, restringida para el tratamiento de pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, así como para pacientes con AME presintomáticos en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1, mediante un acuerdo de pago por resultados bajo las condiciones y objetivos del Protocolo Farmacológico del uso onasemnogen abeparvovec en el SNS.

Dicho protocolo se elaborará por la DGCCSSNSYF y se publicará en la página web del Ministerio de Sanidad, a través del siguiente enlace:
<https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

La elección entre Zolgensma® (onasemnogen abeparvovec) y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

Risdiplam
(Evrysdi)

comercializado



El tercer tratamiento aprobado para la SMA en Europa. Se administra por vía oral y ha sido desarrollado en colaboración con la Fundación SMA y PTC Therapeutics. Se dirige a reducir la cantidad de proteína SMN producida por el gen SMN2.

¿EN QUÉ CONSISTE RISDIPLAM (EVRYSDI)?

La Atrofia Muscular Espinal es causada por una mutación en el gen SMN1, el encargado de producir la proteína SMN (neurona motora de supervivencia). Esta proteína también es producida en el gen SMN2, pero solamente una pequeña proporción (10%) de la proteína SMN que produce es totalmente funcional.

Risdiplam, el principio activo de Evrysdi, ha demostrado que puede ayudar que el gen SMN2 produzca una proteína SMN de longitud completa, que pueda funcionar normalmente. Se espera que aumente la supervivencia de las neuronas motoras y reduzca los síntomas de la enfermedad.

Se administra en forma de jarabe.

ENSAYOS EN MARCHA

Actualmente hay 4 ensayos en marcha:

- Firstfish** para AME tipo 1 en bebés entre 1 y 7 meses
- Jewelfish** para AME tipo 2 y 3 en personas entre 2 y 27 años
- Jewelfish** para AME tipo 1, 2 y 3 desde los 6 meses hasta los 60 años que hayan recibido tratamiento o participado en otros ensayos.
- Rainbowfish** para recién nacidos de hasta 6 semanas de edad con un diagnóstico genético de AME que aún no han mostrado síntomas.

Los resultados son todavía muy preliminares. En el congreso de Care SMA el Dr. Richard Finkel presentó resultados del estudio Rainbowfish, al completar 5 de los 12 primeros niños reclutados al año de tratamiento.

La mayoría de los bebés presintomáticos, que recibieron tratamiento con Risdiplam durante 1 año lograron alcanzar hitos motores de niños sanos, según los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud.

Comienzan ensayos clínicos:
Año 2019

EMA recomienda comercialización:
Año 2021

Comercialización en España:
No actualmente

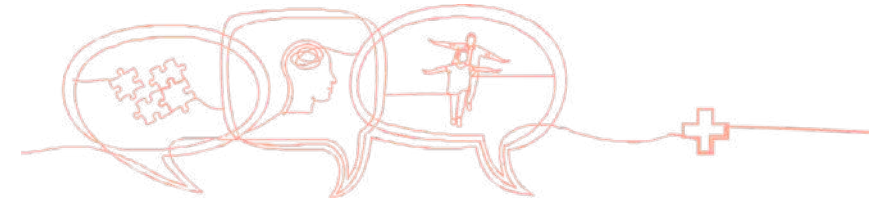
Tratamiento indicado para:
AME 5q tipo 1, 2 y 3

En los siguientes:
Bebés, niños, jóvenes y adultos

Empresa farmacéutica:
Roche

www.fundame.net

FundAME

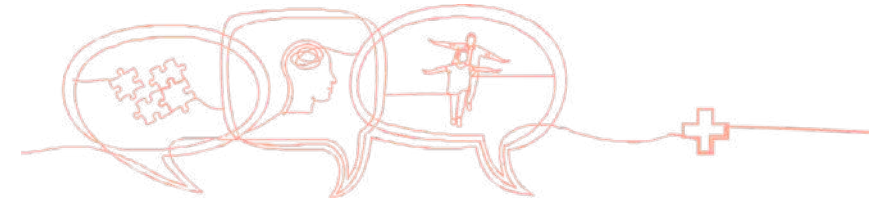


Papel de las AAPP

FundAME alerta que un IPT podría dejar sin tratamiento a muchos pacientes con AME en España

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomendó su comercialización el pasado 26 de febrero de 2021, para pacientes con AME tipo I, II y III, en base al beneficio que han obtenido los pacientes tratados en los ensayos clínicos. Le otorgó el estatus PRIME al tratarse de un medicamento que puede ofrecer una gran ventaja sobre los tratamientos existentes o beneficiar a los pacientes sin opciones terapéuticas.

Un año más tarde, el Grupo Coordinador de RevalMed de la Comisión Permanente de Farmacia publica un Informe de posicionamiento terapéutico en contra de la recomendación europea y cuestiona el beneficio de este tratamiento para pacientes con AME tipo II y III. Implicaría excluir pacientes que potencialmente podrían beneficiarse de esta terapia, estableciendo limitaciones de acceso alejadas de las evidencias científicas.

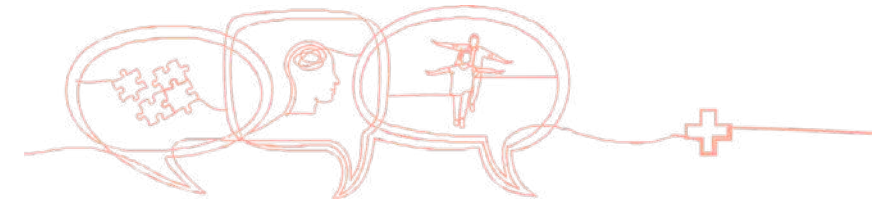


Evaluación periódica y aportar más evidencias de Evrysdi para fijar su IPT

Sanidad irá actualizando el informe de posicionamiento terapéutico del fármaco de Roche para atrofia muscular espinal

En una enfermedad como la AME en la que cada paciente evoluciona de forma diferente, no se puede exigir una demostración de mejora constante e igual para todos, basándose en un sistema de evaluación simplista que no tiene en cuenta el criterio médico, los beneficios reportados por el paciente ni las comorbilidades que puedan estar afectando al paciente.

Este constante examen conlleva un gran sufrimiento para el paciente y sus familiares a añadir al propio deterioro que conlleva su enfermedad. Desde FundAME, reiteramos que el criterio clínico y el del paciente deben prevalecer frente a criterios económicos, para poder ofrecer una atención sanitaria centrada en el paciente.



RISDISPLAM para AME

Inclusión de datos aportados por la asociación de pacientes

Desde FundAME mostramos nuestro agradecimiento a Carolina Darias, Ministra de Sanidad, por haber escuchado sus demandas y haber aprobado el medicamento para todos los pacientes mayores de 2 meses de edad, como recomendó la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por enmarcar en la

Page 1

DEFENSA PACIENTES AME

DESTACADA

TRATAMIENTO AME

Risdiplam estará accesible en España para toda la población con AME a partir de 2 meses de edad

30-11-2022



REvalMed SNS
Comisión Permanente de
Farmacia

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/21-2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de risdiplam (Evrysdi®) en atrofia muscular espinal

Fecha de publicación: 07-03-2022

INTRODUCCIÓN

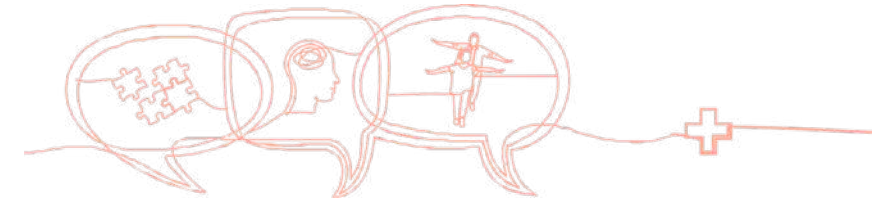
La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva producida por degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular que ocasiona debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio proximal y de amplio espectro de gravedad. La causa más frecuente es una delección homocigótica del gen de supervivencia de motoneuronas 1 (Survival Motor Neuron 1 - SMN1), localizado en la región cromosómica 5q13, o una delección heterocigótica en combinación con una mutación (puntual) en el segundo alelo de SMN1 que

síntomas, la edad de aparición y las capacidades motoras que el paciente puede alcanzar sin tratamiento (1, 2, 4, 9-12), si bien la enfermedad se concibe como un espectro que abarca distintos niveles de gravedad, desde las formas más graves a las más leves, siendo todos ellos discapacitantes.

- Tipo 0 o forma congénita, muy grave, en la que los pacientes suelen contar con 1 copia del gen SMN2. Puede manifestarse con artrogriposis, cardiopatía y trastornos vasculares que evoluciona a la muerte en pocas semanas (4,5).
- Tipo 1 o forma grave (50-60% de casos). Se manifiesta



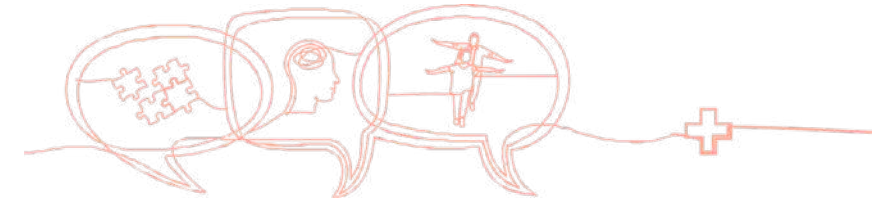
GET ACCESS



Agradecimientos

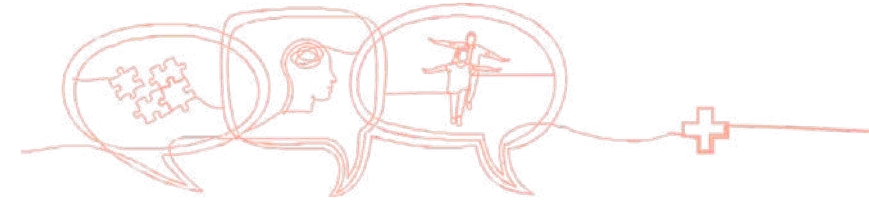
- Maria Dumont FunDAME
- ABEA.
- Laia Cubells Directora Médica TMAC
- Mónica de Elio. Foro de pacientes
- Víctor Rodríguez. Fundación más que ideas. Mind the Gap
- Marcos Chaberman. Cariotipo







Programa de Formación IPTs



Gloria Tapias

es farmacéutica, profesional senior especializada en el asesoramiento estratégico de los procesos de precio y reembolso en España, market access y organización de proyectos con implicación de decisores e influenciadores clave. Especialista en proyectos que incorporan la opinión y necesidades de los pacientes.

Emprendedora y fundadora de GeT Access Consulting, se ha dedicado también a la consultoría estratégica de acceso al mercado para diversas compañías : Actelion, Takeda,, Lacer, Akcea, Chiesi,...

Con más de 25 años de experiencia en el mercado farmacéutico español ha desempeñado responsabilidades directivas y ejecutivas tanto en las áreas de marketing/comercial como en la dirección de acceso y RSC, la mayor parte de su carrera profesional la ha desarrollado en Ipsen Pharma y Akcea Therapeutics.

Licenciada en Farmacia por la UB, Máster en Economía de la Salud por la Universidad Pompeu Fabra (Barcelona), Postgrado en Política Sanitaria y Relaciones Institucionales por el Instituto de empresa (IE Business School -Madrid)-, y postgrado en Dirección y Gestión de Marketing por ESADE Business School (Barcelona), Gloria es profesora de Market Access en la escuela de negocios EADA en Barcelona, en CESIF (Centro Estudios Superiores Industria Farmacéutica), en IEBS, y en la Universidad Pompeu Fabra (UPF).

Gloria es fundadora y presidenta del Grupo RIMA (Asociación española de Relaciones institucionales y acceso a mercado) dedicado al desarrollo de las competencias de acceso, facilitar redes de contactos y oportunidades profesionales entre sus miembros, y a crear eventos de debate de los temas de actualidad en política sanitaria con las principales autoridades sanitarias, locales, nacionales e internacionales. Miembro fundadora de Spanish Women Leaders in Health. (SWL)





Gloria Tapias
Strategic Access Consulting

M +34 669 490 903

gloriatapias@getaccess.es
mgloria.tapias@gmail.com

Muchas gracias

Moltes gràcies

Merci

Grazie

Thank you