

CONCEPTOS BÁSICOS DE FARMACOECONOMÍA

Paloma Santos Fernández
MIR4 Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Organizador por:



Gracias a la colaboración de:





$$A = \pi r^2$$
$$C = 2\pi r$$



$$V = \pi r^2 h$$

	30°	45°	60°
sin	$\frac{1}{2}$	$\frac{\sqrt{2}}{2}$	$\frac{\sqrt{3}}{2}$
cos	$\frac{\sqrt{3}}{2}$	$\frac{\sqrt{2}}{2}$	$\frac{1}{2}$
tan	$\frac{1}{\sqrt{3}}$	1	$\sqrt{3}$

A right-angled triangle with a 30° angle at the bottom left, a 60° angle at the top right, and a right angle at the bottom right. The hypotenuse is labeled '2x', the side opposite the 30° angle is labeled 'x', and the side opposite the 60° angle is labeled 'x'.

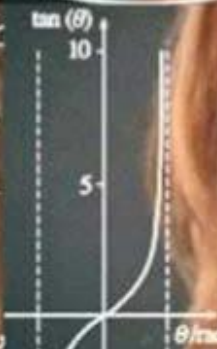
$$\int \sin x dx = -\cos x + C$$

$$\int \frac{dx}{\cos^2 x} = \tan x + C$$

$$\int \tan x dx = -\ln|\cos x| + C$$

$$\int \frac{dx}{\sin x} = \ln\left|\tan \frac{x}{2}\right| + C$$

$$\int \frac{dx}{x} = \ln|x| + C$$



$$ax^2 + bx + c = 0$$

$$a\left(x^2 + \frac{b}{a}x + \frac{c}{a}\right) = 0$$

FARMACOECONOMÍA

FOR
DUMMIES®



CONCEPTOS BÁSICOS

- «La economía es la ciencia de la escasez y la elección»

FJ Carrera Hueso. El valor de la farmacoeconomía. Farm Hosp. 2011;35(Supl2):1-2

- **ECONOMÍA DE LA SALUD**

- Cada vez más importante (crecimiento poblacional)
- Papel clave de los clínicos (optimización de recursos)
- Responsabilidad para equiparar principios básicos de beneficencia ↔ justicia distributiva

CONCEPTOS BÁSICOS

- **FARMACOECONOMÍA** = EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (EETS):
 - Se extiende a las actividades relacionadas con la atención farmacéutica o servicios farmacéuticos.
 - Determinación de la **eficiencia** (relación entre costes y efectos) de un tratamiento farmacológico.
 - Finalidad: **selección** de aquellas opciones que tengan un **impacto sanitario más positivo**.
 - «**¿VALE LO QUE CUESTA?**» Esta es la pregunta clave que define la esencia de la EETS.
 - La progresiva importancia que la EETS está adquiriendo hizo que el Ministerio de Sanidad y Consumo publicara en 2006 una propuesta de guía para la evaluación económica. Asimismo, se han creado Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias autonómicas, además de la dependiente del Ministerio de Sanidad (Instituto de Salud Carlos III).

CONCEPTOS BÁSICOS

□ NOCIONES BÁSICAS SOBRE ECONOMÍA DE LA SALUD

1. Los deseos del ser humano son ilimitados mientras que los recursos son limitados.
2. La economía trata tanto de beneficios como de costes.
3. El coste de los programas de salud y tratamientos no se restringe sólo al hospital o incluso al sector sanitario.
4. Las elecciones en salud implican inevitablemente juicios de valor.
5. Muchas de las reglas simples de las operaciones de mercado no se pueden aplicar a salud.
6. La consideración de costes no es necesariamente antiética.
7. La mayoría de las elecciones en salud hacen referencia a cambios en el nivel o la extensión de una actividad, la relevancia de la elección concierne a los cambios marginales no a la actividad total.
8. La provisión de cuidados sanitarios es sólo una forma de mejorar la salud de la población.
9. Como comunidad preferimos postponer los costes y adelantar los beneficios.
10. Es deseable buscar la igualdad en el cuidado sanitario, pero reducir las desigualdades normalmente cuesta un precio.

CONCEPTOS BÁSICOS

- **...De estas nociones se derivan respectivamente algunas implicaciones entre las que destacamos las siguientes:**
 1. Debemos considerar los recursos en las elecciones.
 2. Como clínicos debemos buscar la eficiencia.
 3. Es importante considerar todas las consecuencias que se derivan de nuestras decisiones, incluidas las económicas.
 4. Algunos opinan que el juicio de valor lo debe hacer la población y éste se puede incorporar en las evaluaciones económicas.
 5. Es importante que se motive la necesidad de consumo eficiente y no se asuma.
 6. No se pueden ignorar los costes. El control de este aspecto se puede llevar a cabo de diferentes formas por ejemplo haciendo partícipes a los clínicos de la responsabilidad de trabajar con un presupuesto determinado o utilizando protocolos en los que se tienen en cuenta consideraciones de coste-efectividad.
 7. En las evaluaciones económicas se consideran cambios marginales.
 8. Debemos considerar alternativas no sanitarias si procede.
 9. En las evaluaciones económicas se debe considerar la tasa de descuento.
 10. Es importante considerar la equidad.

EVALUACIONES ECONÓMICAS PARCIALES / COMPLETAS

- *Para que exista una evaluación económica completa tienen que cumplirse dos condiciones: que se comparen dos o más alternativas y que se comparen tanto los efectos sobre los recursos (costes) como los efectos sobre la salud (llamados en ocasiones beneficios o resultados).*

		¿Se examinan costes y resultados?		
		No		Sí
¿Se comparan dos o más alternativas?	No	Sólo resultados	Sólo costes	Descripción coste-resultado
	Descripción de resultados	Descripción de costes		
Sí	Evaluación de eficacia o efectividad	Análisis de costes	Evaluación económica completa	

Costo-Efectividad: un problema de salud

- EJEMPLO: Nueva molécula contra el Ca mama
 - INTERVENCIÓN A: tto en vigor
 - 250000\$ = 10 vidas salvadas anualmente
 - INTERVENCIÓN B: nueva molécula
 - 600000\$ = 22 vidas salvadas anualmente

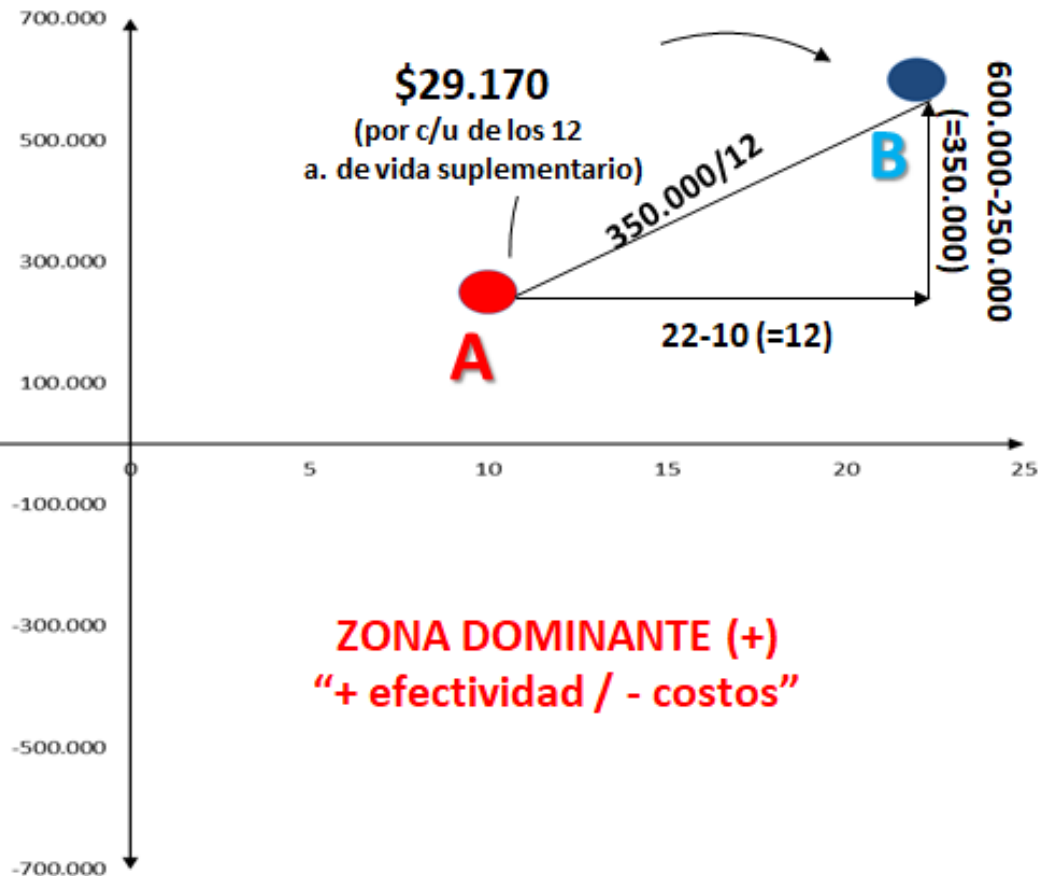
- CE A → $250.000 \$ / 10 = 25.000 \$$ x cada año de vida salvado
- CE B → $600.000 \$ / 22 = 27.270 \$$ x cada año de vida salvado

ZONA DOMINANTE (-)
"- efectividad / + costos"

COSTOS (\$)

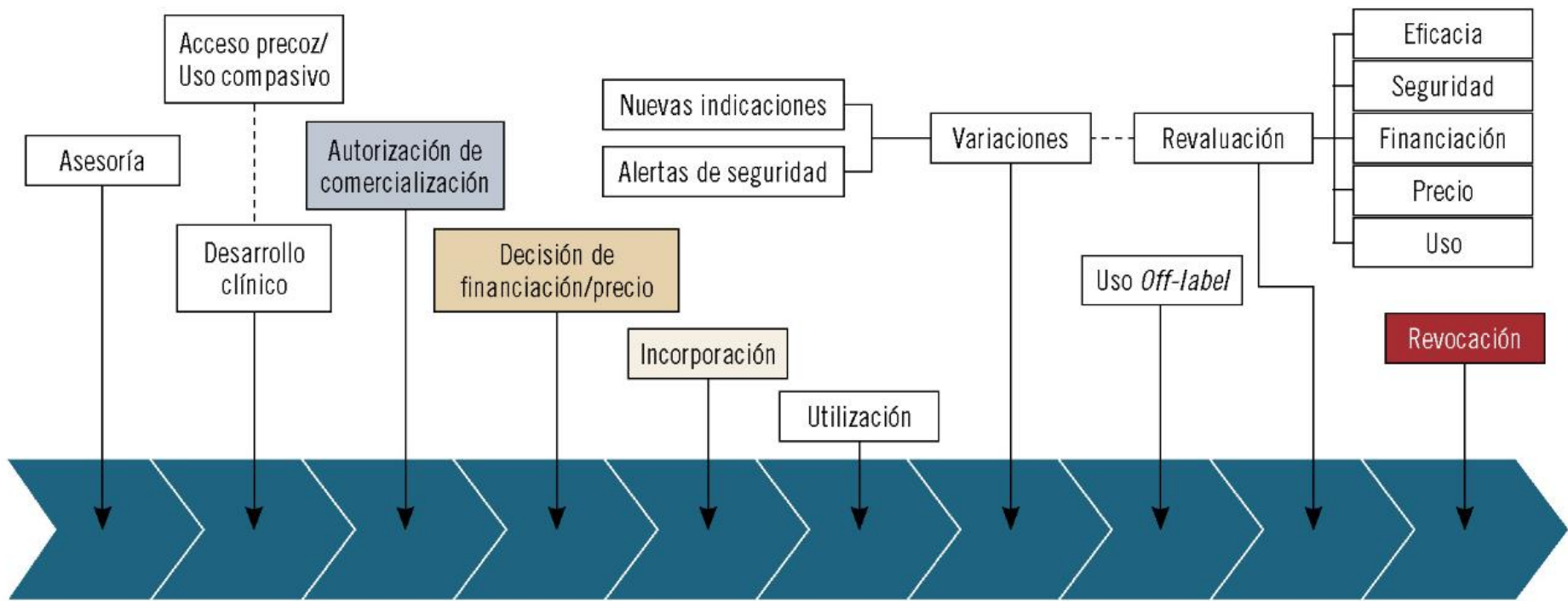
- se debe asumir un **costo de \$29.170** por **cada año de vida salvado** suplementario al implementar la intervención **B** (mas costosa) en lugar de la intervención **A** (menos costosa).
- En otras palabras, **cada uno de los 12 años extra** necesitan una inversión de **\$29.170**

EFFECTIVIDAD (a. de vida salvados)





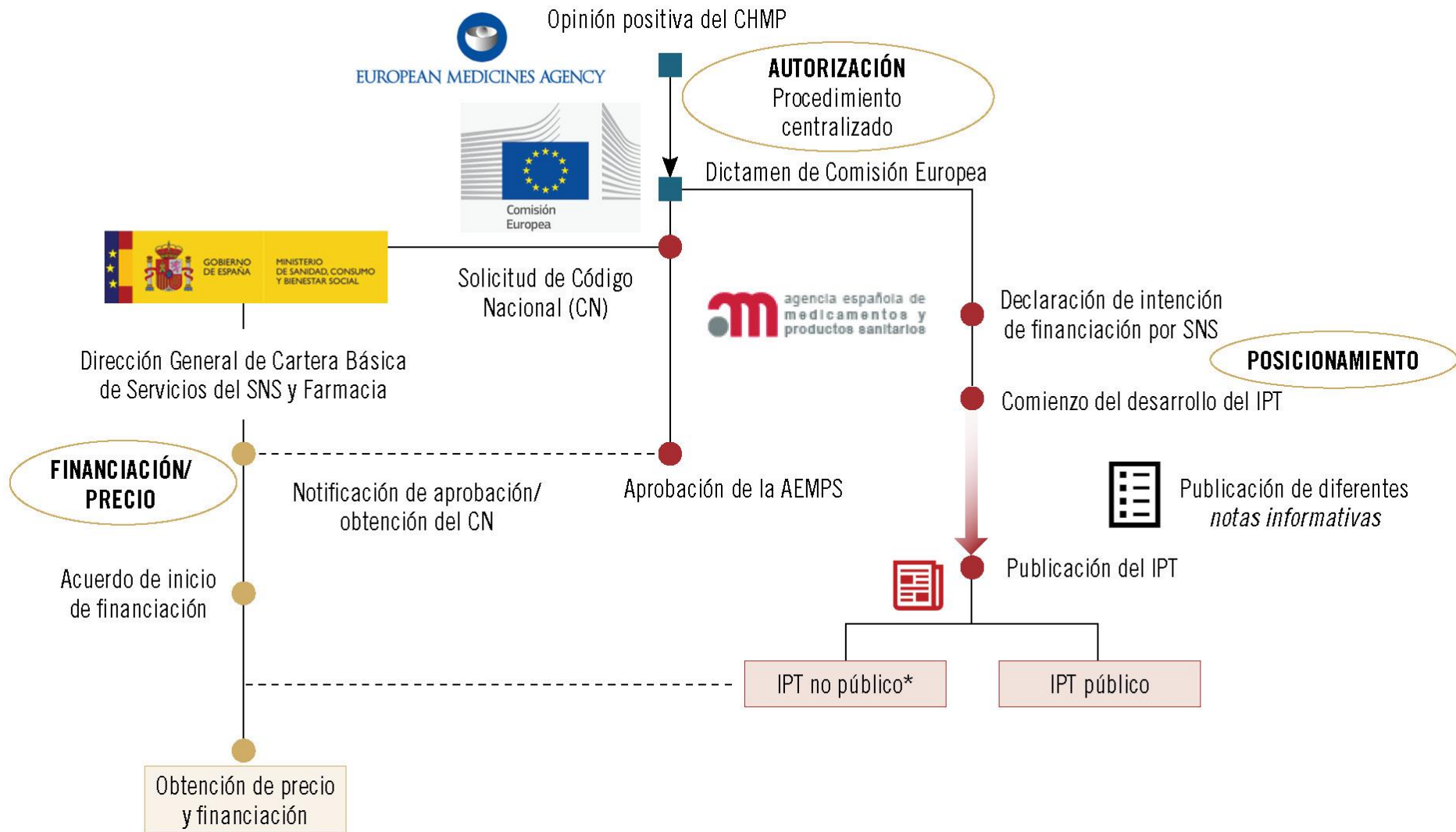
***¿QUÉ PROCESO SIGUE UN FÁRMACO DESDE SU
DESARROLLO EXPERIMENTAL HASTA SU
APROBACIÓN PARA USO ASISTENCIAL?***



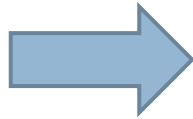
- A la larga fase de **desarrollo clínico** le siguen una serie de hitos, que van desde la **autorización** del fármaco por las entidades nacionales o supranacionales hasta su **posicionamiento** dentro del arsenal terapéutico para esa indicación, la decisión de **precio y financiación**, su utilización a través de los distintos **sistemas regionales de salud** y la **reevaluación**.
- Durante este proceso, los medicamentos pueden **ampliar las indicaciones** por las que se autorizó su utilización, lo que obliga a integrar la **nueva evidencia de seguridad y eficacia**.

1. Autorización de comercialización

- Cuando una compañía opta por obtener la autorización de comercialización del fármaco mediante el **procedimiento centralizado**, entran en acción organismos supranacionales.
 1. La solicitud es evaluada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
 2. En caso de evaluación positiva, es la Comisión Europea la que realmente aprueba la autorización de comercialización (dictamen).
- Si la compañía opta por el **procedimiento nacional**, el organismo encargado de evaluar la evidencia es la AEMPS.
- Una vez obtenida por cualquiera de los procedimientos, las compañías deben solicitar un **código nacional** para cada presentación farmacéutica autorizada.



2. Posicionamiento



3. Financiación y Precio

- Comienza al comunicarse la intención de comercialización por parte la compañía farmacéutica.
- La AEMPS, a través del Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico y en colaboración con las CCAA (mediante la Comisión Permanente de Farmacia del SNS), articula esta fase a través del denominado «**informe de posicionamiento terapéutico**».
- En caso de que se solicite financiación por parte del SNS, una vez se dispone del código nacional la AEMPS lo notifica a la **Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCSF)**, perteneciente al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- La negociación comienza con la entrega por parte de la compañía de documentación clínica (dossier de valor) y farmacoeconómica (análisis del impacto presupuestario, análisis de coste efectividad).
- A esta fase llegará también un **IPT** que incluirá información económica (informe no público), y que influirá en la negociación. Tras la decisión de precio y financiación, el IPT se hace público, pudiéndose incluir consideraciones sobre eficiencia.

Informes de posicionamiento terapéutico (IPT)

- Introducción en 2012/2013
- Ofrecer información que permita ubicar un determinado fármaco dentro del **arsenal terapéutico** existente para una determinada patología o indicación terapéutica, considerando la evidencia científica disponible.
- En su elaboración intervienen:
 - ▣ **1er NIVEL:** AEMPS, DGCSF y direcciones de Farmacia de las CCAA
 - ▣ **2º NIVEL:** técnicos y profesionales sanitarios designados por el 1er nivel.
 - ▣ **3er NIVEL:** asociaciones de profesionales, compañías y pacientes.
- La información relevante de la fase de decisión de **precio y financiación** es añadida al IPT como **«consideraciones finales»**.
- Debe contener información sobre la **indicación terapéutica** (prevalencia, incidencia, pronóstico...) y de **eficacia y seguridad**.

Informes de posicionamiento terapéutico (IPT)

- **Los IPT no son vinculantes** (trata de ser un informe de referencia, y sí que extiende su vinculación a los organismos que han participado en la elaboración; pero más allá de eso, el IPT no tiene carácter coercitivo).
- **Casi el 50% de evaluaciones se han realizado para el grupo L de antineoplásicos e inmunomoduladores** (sólo en 2018 se publicaron 27 IPT de Oncología, coincidiendo con el acceso a fármacos inmunooncológicos en distintas indicaciones).
- **Retos de los IPT**
 - ▣ Cumplimiento de plazos (teórico = 3 meses).
 - ▣ Actualización: no hay un apartado específico con evidencia farmacoeconómica (sólo consideraciones finales p.ej. «la selección tendrá en cuenta criterios de eficiencia»). También se ha propuesto incorporar RWD.
 - ▣ Consideración como herramienta para limitar el acceso: aplicación para la elección de los subgrupos terapéuticos que más se van a beneficiar; al no ser vinculantes, quedan sujetos a evaluación a escala regional y hospitalaria que pueden aplicar criterios más restrictivos.

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea

IPT_58/2018_V1

Fecha de publicación: 8 de noviembre de 2018¹

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1).

En España en 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los hombres y el 5,7% entre las mujeres (2). La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes al año (3, 4). En el caso de las mujeres, la tasa ajustada es de 10,4 por cada 100.000 habitantes al año (3, 4). En España existen aproximadamente 1.000.000 de personas con diagnóstico de cáncer de pulmón. En 2012 se registraron 10.000 nuevos diagnósticos de esta enfermedad (5).

Datos de incidencia, prevalencia, mortalidad y tratamiento en cada estadio del Ca pulmón.

El tabaco sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes, seguido del radón (5).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CMP), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CNMP), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. Dentro de los CNMP se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (6).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con mediana de supervivencia de 9-10 meses en la enfermedad metastásica.

A la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, la presencia de marcadores tumorales para terapias dirigidas, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (7).

Las terapias de elección en pacientes con CNMP localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente

en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino) con otros agentes como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o bevacizumab. En aquellos tumores que presentan mutación del receptor de crecimiento epidermico (EGFR) o translocación de la quinasas del infirma epitelial (ALK) están disponibles otras alternativas tales como erlotinib, afatinib, gefitinib, crizotinib, alectinib, brigatinib, etc.

Las alternativas tras el fracaso de la quimioterapia en primera línea en pacientes no candidatos a cirugía, pemetrexed, eflics administrados en combinación con nivolumab o ramuciclimab.

Información general de pembrolizumab, sus indicaciones, mecanismo de acción y dosis.

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) (8)

Pembrolizumab en monoterapia está indicado en el tratamiento en primera línea del CNMP metastásico en adultos cuyo tumor exprese PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) ≥ 50% sin mutaciones positivas de EGFR o ALK.

Pembrolizumab también está indicado:

- En monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (inoperable o metastásico) en adultos.
- Para el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS ≥ 1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento dirigido antes de recibir pembrolizumab.

Únicamente la indicación de pembrolizumab en el tratamiento del CNMP en primera línea será objeto de este informe.

Pembrolizumab se presenta en vialos de 50 mg como polvo para concentrado para solución para perfusión. Tras la reconstitución la concentración es de 25 mg/mL.

La dosis recomendada de pembrolizumab en primera línea del CNMP metastásico es de 200 mg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Esta dosis es diferente a la aprobada para pacientes con CNMP que han recibido previamente quimioterapia y en melanomas (2 mg/kg).

El tratamiento se debe continuar mientras se observe beneficio clínico, hasta progresión de la enfermedad, o toxicidad insoportable. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme ésta.

Puede ser necesario retener o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Farmacología (8)

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HMAb4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y en crucial en el mantenimiento de la homeostasis tisular en condiciones fisiológicas.

Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

Eficacia (9)

Los datos de eficacia de pembrolizumab en primera línea en CNMP proceden del ensayo clínico KEYNOTE-024 (P01), el resultado de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, fase III, controlado con quimioterapia basada en platino en pacientes con CNMP metastásico (estadio IV) que no habían sido tratados previamente.

Entre los criterios de inclusión destacan: pacientes sin mutaciones activadas de EGFR o translocación de ALK, con una esperanza de vida de al menos 3 meses, un estado funcional ≤ I según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y que expresen fuertemente PD-L1 (TPS ≥ 50%).

Se excluyeron del ensayo pacientes que hubieran recibido tratamiento sistémico con corticoides o cualquier otro inmunosupresor en los tres días previos (excepto pacientes en terapia de sustitución con corticoides), que hubieran recibido más de 30% de radiación tóxica en los 28 semanas previas, pacientes con metástasis cerebrales no tratadas o meningitis carcinomatosa y aquellos con enfermedad autoinmune activa que hubieran precisado tratamiento en los dos años previos. Tampoco se permitió la inclusión de aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con algún fármaco frente PD-1, PD-L1, PD-L2, CDX37 o CTLA-4 o un trasplante alogénico.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada mediante Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) según criterios RECIST 1.1. Como variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluada también según criterios RECIST 1.1 por RCIE. Otras variables exploratorias fueron la duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta y los resultados percibidos por el paciente (RPP).

Un total de 305 sujetos fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas administrado en perfusión intravenosa de 30 minutos (n=154) o bien el estándar de tratamiento elegido por el investigador (n=151). Entre los esquemas de tratamiento estándar permitidos se incluyen:

- Pemetrexed 500 mg/m² + carboplatino AUC 5-6 IV cada 3 semanas (4-6 ciclos).
- Pemetrexed 500 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² IV cada 3 semanas (4-6 ciclos).
- Gemcitabina 1250 mg/m² IV los días 1 y 8 + cisplatino 75 mg/m² día 1 cada 3 semanas (4-6 ciclos).
- Gemcitabina 1250 mg/m² IV los días 1 y 8 + carboplatino AUC 5-6 IV cada 3 semanas (4-6 ciclos).
- Paclitaxel 200 mg/m² + carboplatino AUC 5-6 cada 3 semanas (4-6 ciclos).

En los tumores con histología no escamosa era opcional el tratamiento de mantenimiento posterior con pemetrexed. Tanto el esquema de tratamiento (y la continuación o no con pemetrexed) como la dosis (AUC 5 ó 6 de carboplatino) se determinaron previamente a la aleatorización.

Los pacientes continuaron con el tratamiento asignado hasta progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad insoportable, decisión del investigador u otra circunstancia que obligase a la retirada del paciente del ensayo (embudo, retirada del consentimiento por el paciente...) hasta un máximo de 35 dosis. El paciente podía continuar con el tratamiento más allá de la progresión a criterio del investigador si estaba clínicamente estable o se consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. En los pacientes que presentaban respuesta completa (RC) se podía considerar pausar el tratamiento. Estos pacientes, así como los que hubieran pasado el tratamiento por recibir 35 dosis de pembrolizumab, podían entrar en una segunda fase de reevaluación

Datos de eficacia del KEYNOTE-024

hasta tres meses tras presentar progresión de la enfermedad según el investigador. Por su parte, los pacientes en el brazo control que presentaron progresión de la enfermedad podían pasar a recibir pembrolizumab.

La aleatorización se estratificó por la región geográfica (este de Asia vs resto), estado funcional ECOG (0 vs 1) e histología (escamosa vs no escamosa).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). El objetivo era demostrar la superioridad de pembrolizumab con un valor delta del 0,55 de Hazard ratio (HR) en SLP.

Las características basales fueron en términos generales similares en ambos brazos de tratamiento. La mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo fueron hombres (61,3%), de raza blanca (82,3%) y no originarios del este asiático (86,9%). La mediana de edad era de unos 64 años (rango: 33-90), el 50% en el brazo de pembrolizumab y el 57,6% en el brazo control eran ≥ 65 años. El 64,6% presentaban un ECOG de 1 y en su mayoría un tumor con histología de adenocarcinoma (69,5%). Se observaron diferencias entre ambos brazos de tratamiento en el porcentaje de pacientes que nunca habían fumado (3,2% en el brazo de estudio y 12,6% en el brazo control) y pacientes con metastasis cerebrales (11,7% pembrolizumab y 6,6% control).

Los resultados de eficacia proceden de un segundo análisis intermedio (9 mayo 2016), tras una mediana de seguimiento de 11,2 meses (rango: 6,3-19,7). Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 1 (ver también figura 1 y 2).

Tabla 1. Resultados de eficacia (Estudio KEYNOTE-024)

	Pembrolizumab (n=154)	Terapia estándar según el plan (n=151)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Resumen (95% CI)	71 (46,1)	104 (68,9)
Riesgo relativo (IC 95%)	0,52	(0,37-0,74)
Valor p*	<0,0001	<0,0001
Mediana meses (IC 95%)	6,1 (5,6-6,6)	4,8 (4,5-5,2)
Tasa de TR (n=150)	47	35
Supervivencia global (SG)		
Resumen (95% CI)	84 (54,5)	69 (45,7)
Riesgo relativo (IC 95%)	0,68	(0,47-0,99)
Valor p*	0,0001	0,0001
Mediana meses (IC 95%)	8,8	6,6 (6,4-6,9)
Tasa de TR (n=150)	89	56
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
Resumen (95% CI)	69	45
Riesgo relativo (IC 95%)	1,62 (1,52-1,74)	1,74 (1,64-1,87)
Valor p*	<0,0001	<0,0001
Supervivencia completa (SC)	4 (2,6%)	1 (0,7%)
Supervivencia parcial (SP)	65 (42,2%)	41 (27,0%)
Subtotal estable (SE)	30 (19,5%)	40 (26,5%)
Supervivencia percibida (RPP)		
Resumen (95% CI)	22 (14,3%)	22 (14,6%)
Mediana meses (rango)	2,1 (1,4-3,2)	2,2 (1,6-3,2)
Diferencia de la respuesta (DR)		
Mediana meses (rango)	16,1 (10-18,1)	6,3 (2-12,6)

* P-valor obtenido en un análisis de intención de tratar de supervivencia libre de progresión de supervivencia global.
 CI: intervalo de confianza.
 TR: tasa de respuesta.
 SE: no es estable.
 SG: supervivencia global.
 SLP: supervivencia libre de progresión.
 SP: supervivencia parcial.
 SC: supervivencia completa.
 SE: supervivencia estable.
 SP: supervivencia parcial.
 SC: supervivencia completa.
 SE: supervivencia estable.

Nota: se dispone de datos actualizados de SG, con una mediana de seguimiento de 23 meses. El porcentaje de eventos en el brazo de pembrolizumab fue del 47% respecto al 64% de los pacientes tratados con quimioterapia (HR=0,63; IC 95% [0,47-0,86]), con una diferencia de medianas de 15,8 meses.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el OCPPT: 10 de mayo de 2017



Un total de 66 pacientes de los 116 del brazo control que habían presentado progresión de la enfermedad pasaron a recibir tratamiento con pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta el cambio fue de 200,5 días (rango: 54-443), similar a la mediana de SLP alcanzada en el brazo control.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLP (KEYNOTE-024)

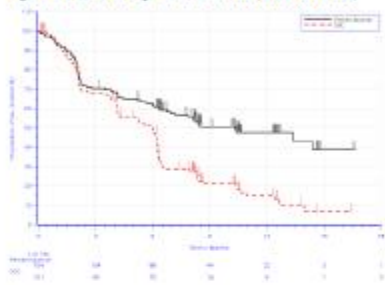
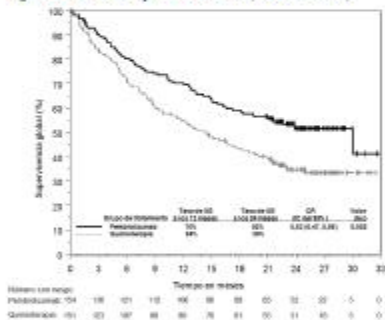


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de SG (KEYNOTE-024)



Los RPP se evaluaron utilizando el cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORT QLQ-C30) y el tiempo hasta el deterioro (TTD, de sus siglas en inglés), variable compuesta por tos, dolor torácico y diarrea. En ambos casos se comparó la puntuación basal con la de la semana 15 en aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis de la medicación en estudio y que habían completado al menos uno de los instrumentos de estudio de los RPP. Las diferencias encontradas entre los dos brazos de tratamiento fueron estadísticamente significativas tanto en la puntuación en la escala EORT QLQ-C30 (diferencia=7,82 [IC 95% 2,85; 12,79], p=0,002) como en el TTD (HR= 0,66 [IC 95% 0,44; 0,97], p=0,029).

Los resultados del análisis primario fueron consistentes en la mayoría de los subgrupos analizados (rango de edad, sexo, estado ECOG, región geográfica, histología, tipo de esquema de quimioterapia y metástasis cerebrales). Se observó un beneficio menor en mujeres tanto en SLP (HR 0,75 [IC 95% 0,46; 1,21]) como en SG (HR 0,95 [IC 95%

0,50; 1,83] y en pacientes que nunca habían fumado (SLP: HR 0,90 [IC 95% 0,11; 7,59], SG: HR 1,69 [IC 95% 0,19; 15,25]). Por otro lado, existe interacción en relación al subgrupo de pacientes que han recibido un doblete de platino basado en penicretin en cuanto a la variable SLP, no así en SG.

Los resultados del análisis de subgrupos se muestran en las figuras 3 y 4.

Figura 3. Forest plot de SLP por subgrupos de pacientes

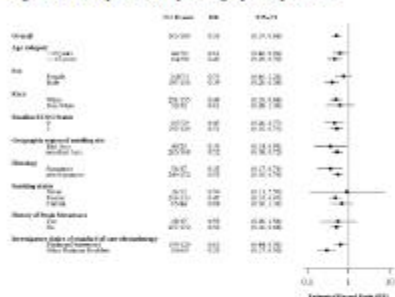
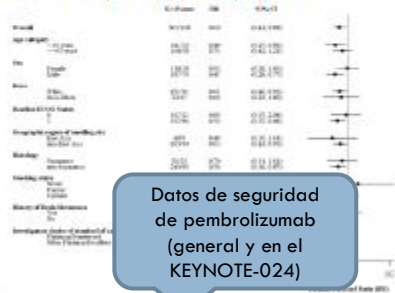


Figura 4. Forest plot de SG por subgrupos de pacientes



Datos de seguridad de pembrolizumab (general y en el KEYNOTE-024)

Seguridad (9)

El perfil de seguridad de pembrolizumab se ha evaluado en 2.799 pacientes (1.567 con metástasis avanzadas y 1.232 con CNMP) y se asoció principalmente con reacciones adversas de tipo inmunológico, entre las que se incluyen fatiga, trastornos gastrointestinales (náuseas y diarrea), reacciones cutáneas (erupción cutánea y prurito) y alteraciones musculoesqueléticas (artralgia).

En el ensayo clínico KEYNOTE-024 la seguridad se evaluó en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento (n=304, 154 tratados con pembrolizumab).

La mediana de exposición al tratamiento fue de 214 días en los pacientes en tratamiento con pembrolizumab y de 106 días en los tratados con quimioterapia. El 56,5% y 15% de los pacientes tratados con pembrolizumab recibieron tratamiento durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses respectivamente.

Entre los pacientes del grupo control, el esquema de tratamiento más utilizado fue el de penicretin en combinación con carboplatino (44%) seguido de penicretin en combinación con cisplatino (34%) y de gemcitabina con carboplatino (13%). El 83% de los pacientes con tumor de histología no escamosa recibieron tratamiento con penicretin, y de éstos, el 37% continuaron con él de mantenimiento.

El total de efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento fue del 73,4% en los tratados con pembrolizumab y del 90% en los que recibieron quimioterapia. La incidencia de EA grado 3-5 también fue menor en el brazo experimental (26,6% vs 53,3%).

Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento con pembrolizumab fueron: diarrea (14,3%), fatiga (10,4%), fiebre (10,4%), náuseas (9,7%) y disminución del apetito (9,1%). Entre los EA grado 3-5 cabe señalar: diarrea (3,9%), neumonitis (2,6%) y anemia (1,9%).

Los EA de especial interés incluyen principalmente los de tipo inmunológico. La frecuencia de aparición de estos EA entre los pacientes tratados con pembrolizumab fue del 29,2% vs 4,7% en el grupo de quimioterapia, siendo los más frecuentes hipotiroidismo (9,1%), hipertiroidismo (7,8%), neumonitis (5,8%), reacciones asociadas a la perfusión (4,5%) y EA dérmicos (3,9%). De éstos, el 9,7% fueron de grado 3-5, siendo los más frecuentes dérmicos (3,2%), neumonitis (2,6%) y colitis (1,3%).

El porcentaje de EA graves relacionados con el tratamiento fue similar en ambos brazos (21,4% vs 20,7%), siendo los más frecuentes en el brazo de pembrolizumab: neumonitis (4,5%) y diarrea (1,9%).

Se registraron 16 muertes en el ensayo KEYNOTE-024, de las cuales 4 se consideraron relacionadas con el tratamiento según el investigador. Tres se dieron en el brazo control y una en el de pembrolizumab (suete súbita).

La proporción de pacientes tratados con pembrolizumab que precisaron interrupciones del tratamiento fue del 34,4%, similar a la observada en el grupo control (34%). Los EA más frecuentes que llevaron a interrumpir el tratamiento en el brazo experimental fueron: diarrea (4,5%) y fiebre (3,2%).

Hubo un 7,1% de pacientes en el brazo experimental que el tratamiento con pembrolizumab se interrumpió por EA que llevó a su muerte. Los EA que llevaron a su muerte fueron: neumonitis (3,9%).

DISCUSIÓN

La estrategia de tratamiento de primera línea con pembrolizumab en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en pacientes con alteraciones de fusión de genes (mutación EGFR, translocación EML4-ALK, ROS1), estado del paciente, estado funcional, así como otros comorbilidades y las preferencias del paciente (7).

En aquellos tumores que no presentan mutación de EGFR o translocación ALK la quimioterapia basada en dobles de platino es considerando el estándar de tratamiento en primera línea en la enfermedad metastásica (7,10). Los esquemas utilizados incluyen la combinación de un platino (cisplatino o carboplatino) con agentes de tercera generación tales como gemcitabina, vinorelbina o un taxano (paclitaxel o docetaxel). Aunque el beneficio conseguido con estos esquemas ha sido clínicamente significativo lo cierto es que no existe evidencia para considerar que uno sea superior a otro.

En un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó la eficacia de cuatro regímenes de quimioterapia (cisplatino+gemcitabina, cisplatino+docetaxel y carboplatino+paclitaxel vs cisplatino+paclitaxel) en una población de 1.155 pacientes, no se encontraron diferencias significativas ni en la supervivencia ni en la tasa de respuesta. Las tasas

de respuesta globales alcanzadas se situaron entre el 17-22% con una mediana de supervivencia de 7,4-8,1 meses y una tasa de supervivencia al año y a los dos años del 31-34% y de 10-13% respectivamente (11). En otro ensayo clínico en el que se compararon tres esquemas de quimioterapia basados en platino (cisplatino+gemcitabina, carboplatino+paclitaxel y cisplatino+vinorelbina, utilizando este último como referencia) tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos esquemas ni en SG, con mediana de SG de 9,5-10 meses ni en la tasa de respuesta (30-32%) o el tiempo hasta la progresión (12).

En pacientes con CNMP de histología no escamosa la combinación de platino con penicretin constituye una opción de tratamiento válida. Penicretin asociado a cisplatino fue evaluado en un ensayo clínico fase III, aleatorizado y controlado con cisplatino+gemcitabina en el que se incluyeron un total de 1.752 pacientes con CNMP estadios IIIB o IV. La combinación de penicretin con cisplatino demostró no inferioridad en términos de SG frente al comparador (HR=0,94 [IC 95% 0,84; 1,05]) en la población por intención de tratar. En los pacientes con tumor de histología no escamosa la SG fue superior en el brazo de penicretin, con una mediana de 12,6 meses frente 10,9 meses en el brazo control (HR=0,84 [IC 95% 0,71; 0,99], p=0,033) en los pacientes con adenocarcinoma. En los pacientes con carcinoma de células glandes la mediana de SG fue de 10,4 meses con penicretin vs 6,7 meses el comparador (HR 0,67 [IC 95% 0,48; 0,96], p=0,03) (13).

Otro ensayo clínico en el que se incluyeron 446 pacientes comparó la eficacia de penicretin+cisplatino con gemcitabina+cisplatino, no encontrándose diferencias en SG (variable secundaria) entre ambos brazos de tratamiento (p=0,63). Hay que tener en cuenta que en este ensayo se incluyeron también pacientes con tumor de histología escamosa (26% en el brazo de penicretin) (14).

La adición de bevacizumab, un agente antiangiogénico, a paclitaxel+cisplatino en pacientes con CNMP avanzada histología no escamosa, consiguió una mejora en la SG, con mediana de 12,3 meses vs 10,3 meses en el brazo control (HR=0,79 [IC 95% 0,67; 0,92], p=0,003). También demostró una mejora en la SLP (HR= 0,66 [IC 95% 0,57; 0,77], p<0,001) y tasa de respuesta (35% vs 15%, p<0,001) (15). Por otro lado, bevacizumab asociado a cisplatino+cisplatino+cisplatino demostró mejorar la SLP y la TRQ pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG. No obstante, la adición de bevacizumab supone también un incremento de la toxicidad, especialmente de hipertensión arterial, proteinuria, eventos hemorrágicos y neutropenia febril (15, 16, 17).

Más recientemente se ha autorizado el uso de nectinumab, un anticuerpo monoclonal frente EGFR, indicado en combinación con cisplatino y gemcitabina en primera línea en pacientes con CNMP escamoso localmente avanzado o metastásico con expresión inmunohistoquímica positiva de EGFR. Los datos de eficacia proceden del estudio SQUIRE, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico en el que se incluyeron 1.093 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con nectinumab+gemcitabina+cisplatino (N-GC) o quimioterapia sola con gemcitabina+cisplatino (GC). Nectinumab combinado con quimioterapia consiguió una mejora estadísticamente significativa, aunque discreta, en la SG (variable primaria) [11,5 vs 9,9 meses, HR 0,84 [IC 95% 0,74; 0,96], p=0,012] con tasas de SG al año del 47,7% y 42,8% en los brazos experimental y control respectivamente (18), a expensas de un incremento importante de la toxicidad.

Independientemente del esquema utilizado, el estándar de tratamiento consiste en la administración de 4-6 ciclos de quimioterapia seguida o no de una terapia de mantenimiento con ramucicamab o pembrolizumab o bevacizumab en monoterapia en tumores de histología no escamosa. La continuación de tratamiento se realizará teniendo en cuenta aspectos como la histología del tumor, la toxicidad residual tras





Comparativa de los datos del KEYNOTE-024 con las opciones estándar

la primera línea de quimioterapia en el estado funcional del paciente y a...

En el ensayo clínico... fuertemente PD-L1 (TPS \geq 50%), consiguiendo un aumento significativo en la mediana de SLP de 4,3 meses (HR 0,50 [IC 95% 0,37; 0,68]). Esta mejora en la SLP se acompaña de un aumento en la SG (HR 0,63 [IC 95% 0,47; 0,86]). Hay que tener en cuenta que se permitió el cruce de pacientes del brazo control al brazo de pembrolizumab tras experimentar progresión. Hay un mayor porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en el brazo de pembrolizumab con TRO del 44,8 % vs 27,8% para pembrolizumab y quimioterapia respectivamente (p < 0,0011).

El comparador incluyó cinco esquemas diferentes de quimioterapia basados en platino, todos ellos incluidos entre las primeras opciones de tratamiento utilizadas en la práctica clínica en este grupo de pacientes.

Una posible limitación del estudio es el hecho de tratarse de un ensayo de tipo abierto, lo que puede introducir un sesgo de selección en la evaluación de los resultados de los brazos de tratamiento.

Limitaciones del estudio (EC abierto, excluidos pacientes con ECOG \geq 2, mut de ALK/EGFR y M1 SNC) y análisis de subgrupos.

En el ensayo clínico se incluyeron pacientes con estado funcional ECOG 0-1, lo que puede haber limitado la generalización de los resultados de los ensayos y el uso de los agentes utilizados. Además, antes del inicio del estudio se excluyeron los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas y cada caso debe ser valorado individualmente. Tampoco se incluyeron en el ensayo KEYNOTE-024 pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o translocación de ALK, por lo que se desconoce la eficacia de pembrolizumab en este grupo de pacientes y por tanto no es posible hacer comparaciones con las terapias dirigidas a estas dianas. Asimismo, los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas también fueron excluidos.

Los resultados del análisis de subgrupos prespecificado podrían sugerir un mayor beneficio de pembrolizumab en SLP en mujeres, en sujetos que nunca han fumado y en los tratados con premetresad. Estos resultados se repiten para la SG. Existen indicios de una posible menor eficacia de la inmunoterapia respecto a la quimioterapia en sujetos no fumadores asociado a una menor carga mutacional. Sin embargo, dado el reducido número de pacientes (n=24) y la ausencia de interacción entre los subgrupos de fumadores y no fumadores, los resultados observados en este estudio podrían ser atribuibles al azar y por tanto no es posible sacar conclusiones al respecto. La diferencia de eficacia según sexo es inconsistente con los resultados obtenidos con pembrolizumab en pacientes pretostados y tampoco parece disponerse de una hipótesis clara que aporte plausibilidad biológica, por lo que no se ha de hacer referencia a estos datos para la toma de decisiones en práctica clínica. Por otro lado, si existe interacción en relación al subgrupo de pacientes que han recibido un doblete de platino basado en premetresad, donde el beneficio de pembrolizumab podría ser menor comparado con otros dobles de quimioterapia, si bien deben tenerse en cuenta las limitaciones inherentes a los análisis de subgrupos.

No se ha determinado beneficio de mantener el tratamiento con pembrolizumab más allá de la progresión o de su reinstauración en aquellos pacientes que lo han suspendido tras una respuesta completa o tras recibir 35 ciclos y que posteriormente vuelven a presentar progresión de la enfermedad.

Actualmente está en marcha un ensayo adicional de pembrolizumab en primera línea (KEYNOTE-042) en pacientes con expresión de TPS \geq 1%, que aportará información sobre la eficacia de pembrolizumab en los pacientes con una menor expresión de PD-L1.

Para la posible comparación con el régimen combinado de cetuximab, debe tenerse en cuenta que el estudio KEYNOTE-024 incluyó mayoritariamente pacientes con histología no escamosa sin disponer de datos desagregados de los pacientes en función de la expresión o no de EGFR. Sin embargo, a pesar de que la expresión de EGFR es mayor en tumores de histología escamosa (19), este factor de crecimiento es detectable en aproximadamente el 85-90% (20) de las muestras de CNMP metastásico, por lo que parece razonable asumir una representación de estos pacientes en el ensayo KEYNOTE-024. En este sentido, los resultados de eficacia, con las limitaciones inherentes a este tipo de comparaciones indirectas, parecen más favorables para pembrolizumab que para la combinación de cetuximab, acompañado de un mejor perfil de seguridad.

En cuanto a la toxicidad, la combinación de cetuximab con quimioterapia en ensayos de fase III ha mostrado un perfil de toxicidad similar al de la quimioterapia sola, con la excepción de un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal grave.

CONCLUSIÓN: mayor eficacia que QT en 1ª LNMP MTS con PDL1 > 50%, mejora 4.3m SLP con beneficio también en SG, y menor toxicidad que QT \rightarrow posicionamiento a favor. STOP to si PE o tox inaceptable; se puede considerar también si RC o 35C (duración máxima en los EC)

CON

Para la posible comparación con el régimen combinado de cetuximab, debe tenerse en cuenta que el estudio KEYNOTE-024 incluyó mayoritariamente pacientes con histología no escamosa sin disponer de datos desagregados de los pacientes en función de la expresión o no de EGFR. Sin embargo, a pesar de que la expresión de EGFR es mayor en tumores de histología escamosa (19), este factor de crecimiento es detectable en aproximadamente el 85-90% (20) de las muestras de CNMP metastásico, por lo que parece razonable asumir una representación de estos pacientes en el ensayo KEYNOTE-024. En este sentido, los resultados de eficacia, con las limitaciones inherentes a este tipo de comparaciones indirectas, parecen más favorables para pembrolizumab que para la combinación de cetuximab, acompañado de un mejor perfil de seguridad.

Pembrolizumab consiguió una mejora de 4,3 meses en la SLP (HR 0,50 [IC 95% 0,37; 0,68]). El beneficio en SG también fue estadísticamente significativo (HR 0,63 [IC 95% 0,47; 0,86]).

La incidencia de EA graves (grado 3-5) fue inferior en el brazo de pembrolizumab (26,6%) frente a la quimioterapia (53,3%).

Estos resultados de eficacia y seguridad muestran un beneficio clínicamente relevante a favor de pembrolizumab. Por ello, pembrolizumab es una opción preferente a la quimioterapia en el tratamiento del CNMP metastásico en primera línea en pacientes con TPS \geq 50% sin mutación activadora de EGFR o translocación de ALK.

El tratamiento con pembrolizumab se mantendrá hasta progresión radiológica confirmada o clínica o hasta toxicidad inaceptable. En caso de alcanzar respuesta completa, se puede considerar para la administración de pembrolizumab antes de la finalización de los 35 ciclos, que es la duración máxima de tratamiento estudiada en los ensayos clínicos. En práctica clínica pueden presentarse casos en los que habiendo recibido respuesta el paciente progresa una vez terminados los 35 ciclos de tratamiento o bien casos en los que el tratamiento se haya interrumpido por alcanzar respuesta completa. Se desconoce el efecto de pembrolizumab en estos escenarios debido a que en el momento de la realización de este IPT no se dispone de datos al respecto. Sin embargo, y hasta disponer de más información, parece razonable considerar de manera individualizada la reintroducción del medicamento en estos situaciones.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizado el análisis económico con los datos de supervivencia no se considera necesario modificar el posicionamiento de pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico, dado que aunque el impacto presupuestario es elevado, el coste eficacia incremental por año de vida ganado (AVG) se considera aceptable.



REFERENCIAS

1. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vi56-vi66a, 2012.
2. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>
3. Sánchez De Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(7):341-8.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346: 92-98.
5. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, Smoking, and Lung Cancer: The Need to Refocus. *Am J Public Health*. 2013 Mar; 103(3):443-7.
6. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012; 31 4811-14.
7. Novello S, Barlesi F, Califano R, Ciferri T, Elmami S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v1-v27.
8. Ficha técnica de Keytrada®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytrada-anti-product-information_es.pdf
9. European Public Assessment Report of Keytrada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytrada-3820-a-001-1-epar-assessment-report-variation_en.pdf
10. Masters GA, Terina S, Azzioli CG, Giaccone G, Baker S Jr et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(30):3488-515.
11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346:92-98.
12. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20:4285-4291.
13. Scagliotti GV, Parkh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetresad in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.
14. Grenberg BH, Brennes RM, Flotten O, Amundsen T, Bruunvig PF et al. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetresad plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3217-24.
15. Ficha técnica de Avastin. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/files/ES/Document_Brochure/EPAR_Avastin/Informacion/sumario003832/AVC500029271.pdf
16. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2543-50.
17. Reck M, von Pawel J, Zatloušek P, Rámáno R, Gorbounova V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *AVAIL J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34.

18. Ficha técnica de Portozoa. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/files/ES/Document_Brochure/EPAR_Portozoa/Informacion/sumario003836/AVC500026294.pdf
19. López-Mañerudo AV, Ladeda MD, Viera G, Pichel JG. Differential E-cadherin expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Lung Cancer*. 2009;65(1):25-33.
20. Fontanini G, Vignati S, Bigini D, Mucci A, Lucchi H, Angeletti CA, Pingitore R, Pepe S, Basolo F, Bevilacqua G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. *Bur J Cancer*. 1995;31A(2):178-183.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servicio Galego de Saúde.

Comunidad Autónoma de Andalucía.

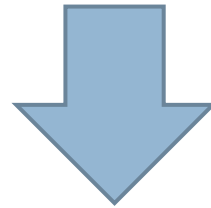
Rosario García Campelo
Servicio Oncología, Hospital Universitario de A Coruña

Servei de Salut, Conselleria de Salut, Família i Benestar Social del Govern Balear.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

PROCESO ARDUO Y LENTO
+
«LIBRE INTERPRETACIÓN» POR LAS ENTIDADES REGIONALES
=
DESIGUALDAD ENTRE CCAA



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

**Estudio SEOM sobre el
acceso a fármacos en Oncología
Médica en las Comunidades
Autónomas | 2015**

Courtesy of Dr Salvador Bofill

- Encuesta a **144 hospitales** del SNS, de las 17 CCAA.
- **11 fármacos** para cáncer de:
 - MAMA (pertuzumab, everolimus, nab-paclitaxel, eribulina)
 - PULMÓN (gefitinib, erlotinib, afatinib)
 - MELANOMA (ipilimumab)
 - PRÓSTATA (abiraterona, cabacitaxel)
 - TTO DE SOPORTE (denosumab)
- Información descriptiva del **centro** al que pertenecen así como información relativa al **proceso de aprobación y utilización** de los fármacos e indicaciones analizadas.
- Información proporcionada por la industria de la cifra de consumo por habitante y CCAA de los fármacos analizados.

RESULTADOS...

Figura 3. Distribución de centros por ámbito de influencia de la Comisión donde se establecen las decisiones vinculantes relacionadas con el acceso de los fármacos [%]

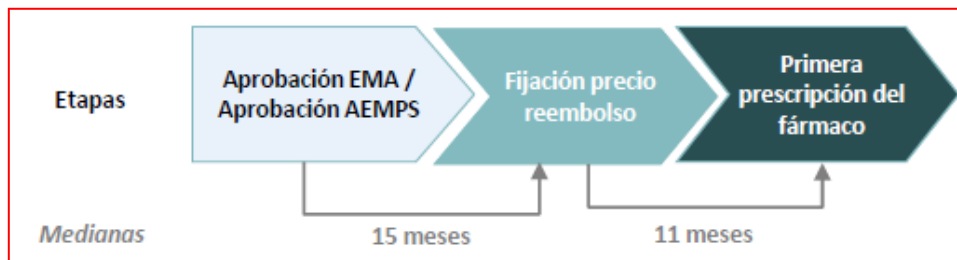
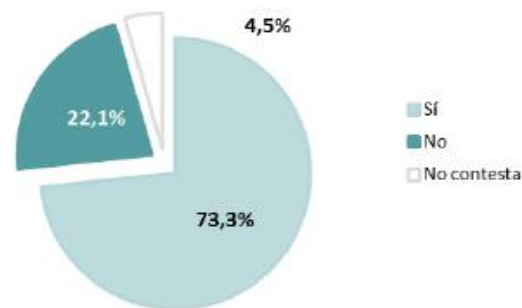


Figura 4. Distribución de respuestas sobre si han solicitado los fármacos a la Comisión vinculante o no [%]



El 22,1% de las respuestas proporcionadas por los centros indica que algunos de los 11 fármacos objeto de análisis no han sido solicitados a la Comisión vinculante para el acceso de los mismos.

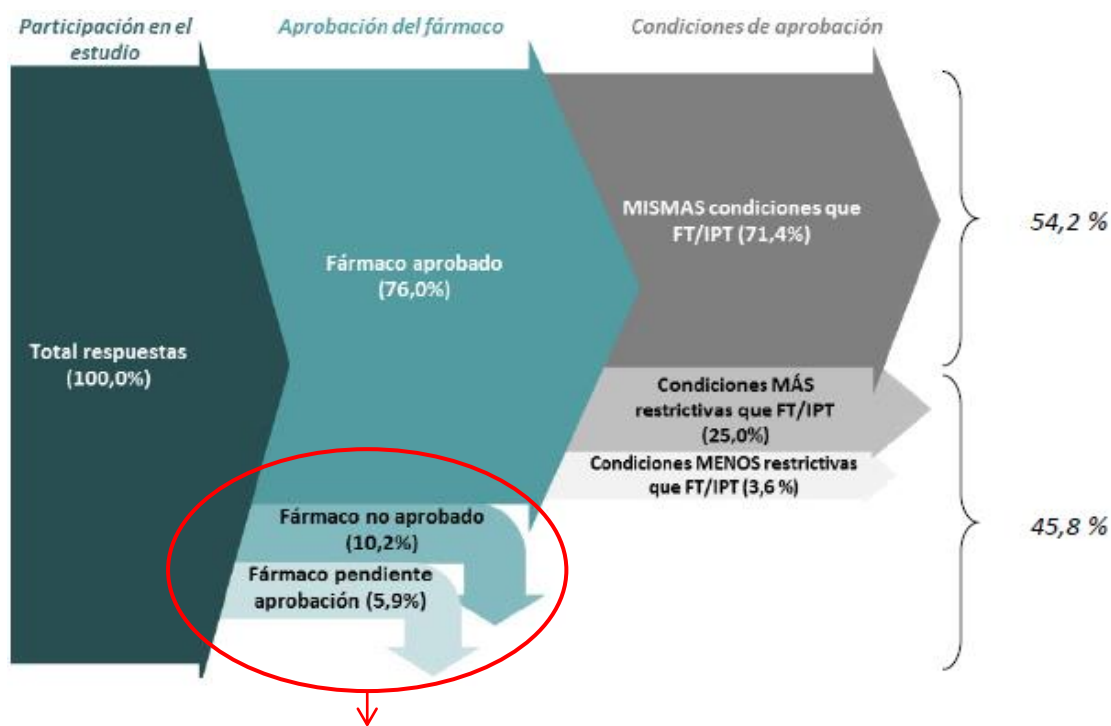
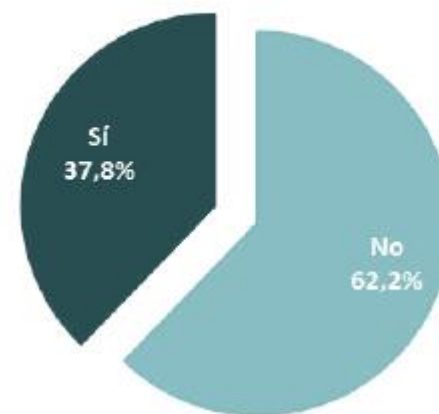


Figura 10. Distribución de las respuestas sobre la existencia de barreras de acceso a los fármacos [%]



Las barreras identificadas más frecuentemente son:

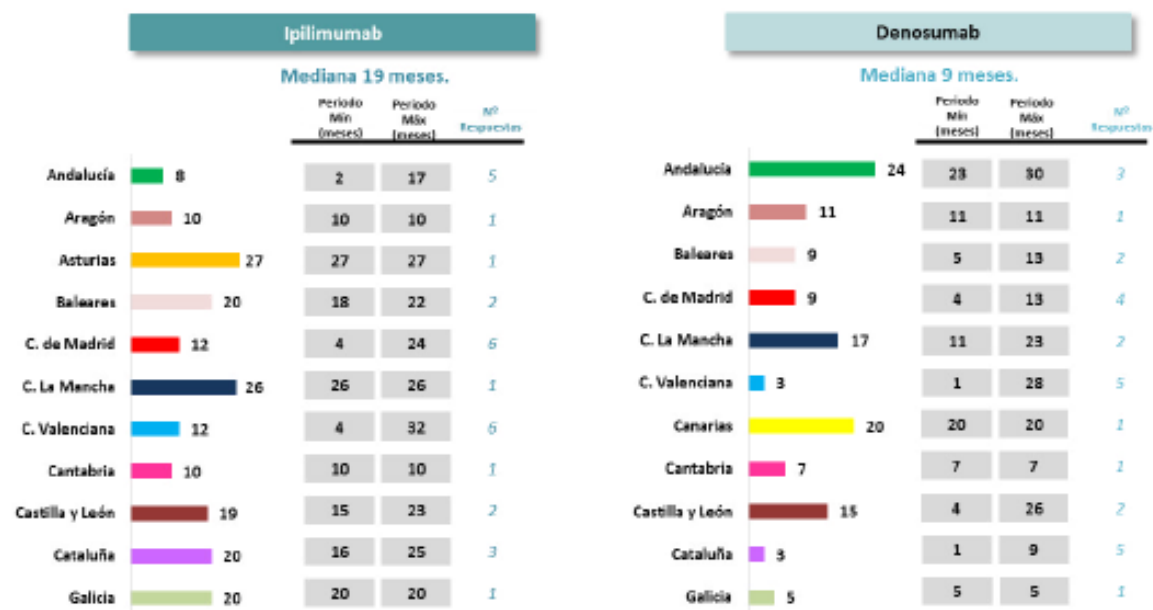
- ✓ Aplicación de criterios más restrictivos que FT e IPT.
- ✓ Existencia de una Comisión Autónoma de Armonización, dado el retraso que ello puede suponer en el proceso de aprobación.

Del 16,1% de las respuestas que indican que algunos de los fármacos analizados no están aprobados o están pendientes de aprobación:

- ✓ El 12,3% de las respuestas indica que no dispone de procedimientos para acceder a los fármacos.
- ✓ El 44,7% indica que no dispone de mecanismos de derivación de los pacientes a otros centros.

Pertuzumab					Everolimus					Nab-paclitaxel					Eribulina				
Mediana 6 meses.					Mediana meses desde aprobación AEMPs hasta 1ª prescripción: 18 meses.					Mediana 23 meses.					Mediana 12 meses.				
	Período Min (meses)	Período Máx (meses)	Nº Respuestas		Período Min (meses)	Período Máx (meses)	Nº Respuestas		Período Min (meses)	Período Máx (meses)	Nº Respuestas		Período Min (meses)	Período Máx (meses)	Nº Respuestas				
Andalucía	6	4	10	7	Andalucía	21	18	27	6	Andalucía	45	29	54	5	Andalucía	13	2	17	3
Aragón	7	7	7	1	Aragón	3	3	3	1	Aragón	17	17	17	1	Aragón	13	13	13	1
Baleares	5	5	5	1	Baleares	20	19	20	2	Baleares	21	19	22	2	Baleares	8	8	8	1
C. de Madrid	7	4	9	4	C. de Madrid	17	13	31	4	C. de Madrid	22	15	33	4	C. de Madrid	5	2	7	2
C. Valenciana	4	1	7	3	C. La Mancha	4	4	4	1	C. La Mancha	22	22	22	1	C. Valenciana	16	16	16	1
Castilla y León	6	5	7	2	C. Valenciana	12	8	19	4	C. Valenciana	40	22	48	5	Canarias	14	14	14	1
Cataluña	2,5	1	7	5	Cantabria	25	25	25	1	C. Valenciana	26	26	26	1	Cantabria	1	1	1	1
Galicia	5,5	1	10	2	Castilla y León	24	16	31	2	Cantabria	26	26	26	1	Castilla y León	11	4	18	2
Navarra	2	2	2	1	Cataluña	17	15	26	6	Castilla y León	58	52	64	2	Cataluña	6	4	8	5
					Galicia	32	32	32	1	Cataluña	23	1	40	6	Galicia	15	15	15	1

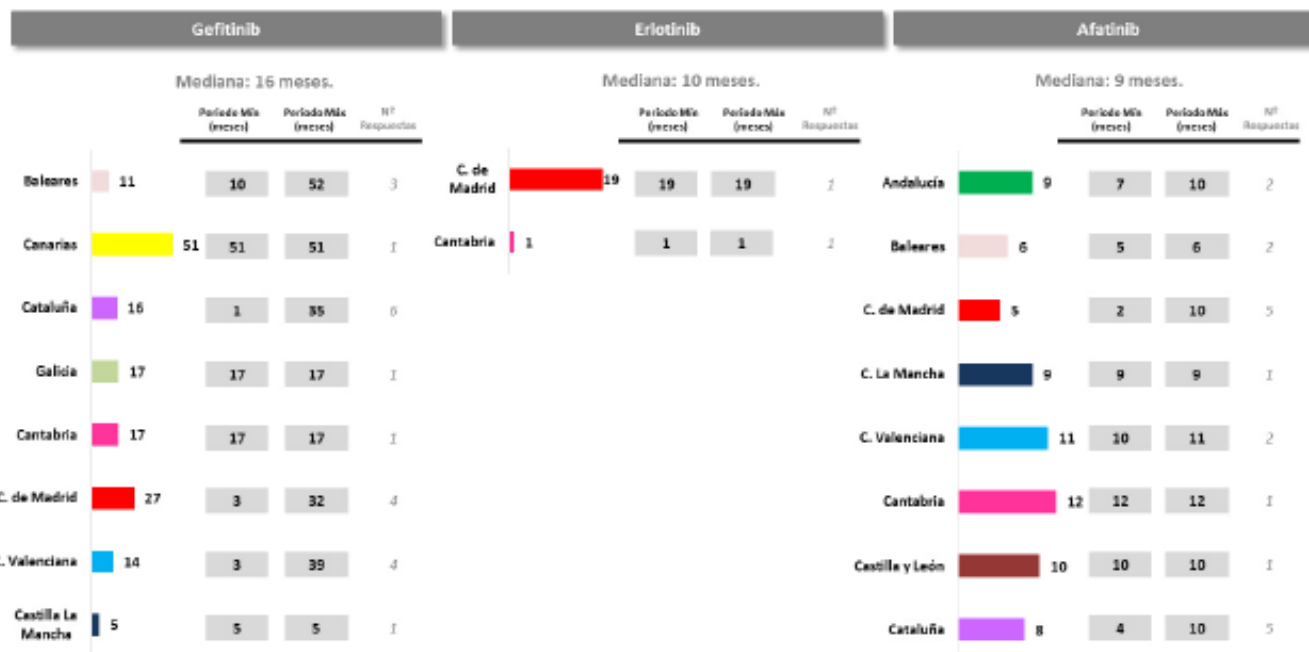
En relación a los fármacos analizados para el abordaje del **cáncer de mama**, la mediana de meses transcurridos desde fijación PR hasta la fecha de primera prescripción oscila entre los **6 meses (Pertuzumab)** hasta los **23 meses (Nab-Paclitaxel)**. Para **Pertuzumab** la variabilidad oscila entre los **2 meses (Navarra)** y los **7 meses (C. Madrid y Aragón)**. En **Nab-Paclitaxel** la variabilidad oscila entre los **17 meses (Aragón)** y los **58 meses (Castilla y León)**. En **Eribulina** este rango oscila entre **1 mes (Cantabria)** y los **16 meses (C. Valenciana)**. Dado que no se dispone de la fecha PR de **Everolimus**, el análisis de este fármaco se ha realizado respecto a la **fecha de aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**, por lo que las conclusiones no son comparables con el resto de fármacos.



En cuanto a la **mediana** de meses transcurridos hasta el acceso de **Ipilimumab**, el periodo oscila entre los **8 meses** (Andalucía) hasta los **27 meses** (Asturias). En **Denosumab** se aprecia una variabilidad comprendida entre los **3 meses** (C. Valenciana y Cataluña) y los **24 meses** (Andalucía).



En lo que respecta a los dos fármacos analizados para el tratamiento del cáncer de **próstata**, **ambos** muestran una **mediana** de periodo transcurrido de **21 meses**. Si se analiza cada fármaco por separado se aprecia que en el caso de la **Abiraterona** se aprecia una variabilidad entre **5 meses** (Andalucía) y **31 meses** (C. Madrid). En el caso de **Cabazitaxel**, la variabilidad oscila entre los **2 meses** (Galicia) y los **44 meses** (Castilla la Mancha).



En los fármacos analizados para el cáncer de **pulmón**, la variabilidad oscila entre los **9 meses** (Afatinib) y los **16 meses** (Gefitinib).

En **Gefitinib** la variabilidad oscila entre los **5 meses** (Castilla la Mancha) y los **51 meses** (Canarias). En **Erlotinib** la variabilidad oscila entre **1 mes** (Cantabria) y **19 meses** (C. de Madrid). En **Afatinib** esta variabilidad oscila entre **5 meses** (C. Madrid) y **12 meses** (Cantabria).

Estudio SEOM sobre el acceso a fármacos en Oncología Médica en las Comunidades Autónomas | 2015

4. Conclusiones

- ✓ Entre las distintas CCAA, así como entre los centros de una misma Autonomía, se detecta heterogeneidad en el acceso a los fármacos analizados, tanto en lo relativo a los ámbitos de las Comisiones de evaluación, como en el periodo de duración de las distintas etapas desde la autorización de la AEMPS, pasando por la fijación precio reembolso del fármaco hasta que éste se prescribe al paciente.
- ✓ El ámbito de influencia de la Comisión donde se establecen las decisiones vinculantes relacionadas con el acceso de los fármacos en los distintos centros participantes más frecuente es el hospitalario, (65,3%), seguido del autonómico (27,8%).
- ✓ El 16,1% de las respuestas proporcionadas por los centros indica que algunos de los 11 fármacos objeto de análisis no han sido aprobados para su utilización en el centro (el 10,2%) o están pendientes de evaluación (el 5,9%).
- ✓ El rango de meses transcurridos entre la aprobación de la AEMPS de los fármacos analizados hasta la primera prescripción muestra una amplia variabilidad, desde los 0 hasta los 74 meses, con una mediana de 24 meses.
- ✓ De los fármacos analizados en el presente Estudio, aquellos que mayores medianas de periodos transcurridos desde la fecha de fijación de precio reembolso hasta la fecha de su primera prescripción son Nab-Paclitaxel (23 meses), Abiraterona (21 meses), Cabazitaxel (21 meses) e Ipilimumab (19 meses).
- ✓ A pesar de la existencia de Informes de Posicionamiento Terapéutico, cuyo fin es el de garantizar la máxima equidad en su acceso, evitar la redundancia de evaluaciones y el consumo de recursos en el Sistema Nacional de Salud¹, existen barreras que hacen que las condiciones finales de prescripción sean muy heterogéneas y restrictivas.
- ✓ El 37,8% de los participantes detecta barreras de acceso a los fármacos analizados. En este sentido, se detectan barreras previas a la toma de decisiones del oncólogo médico, asociadas principalmente a la presencia de un mayor número de Comisiones de evaluación a distintos niveles, que conlleva un mayor número de evaluaciones.
- ✓ Se detecta dificultad de acceso a información relativa a la fecha de fijación de precio reembolso de los fármacos, así como en lo referente a la composición de las Comisiones vinculantes al acceso de los fármacos, a su proceso de toma de decisiones y a sus resultados.
- ✓ La heterogeneidad en el acceso a los fármacos afecta directamente al paciente cuya accesibilidad a determinados medicamentos depende de la Comunidad Autónoma y centro donde sea tratado, viéndose afectadas las condiciones de asistencia.

5. Propuestas de SEOM

SEOM, sociedad científica activa referente de la Oncología en España desde su compromiso con la especialidad y con la promoción de una mejor asistencia a los pacientes con cáncer, en base a los resultados obtenidos del Estudio realizado, muestra su preocupación sobre la variabilidad en el acceso a fármacos oncológicos en las diferentes Comunidades Autónomas y centros.

En este sentido SEOM considera necesario implantar las iniciativas encaminadas a:

- Reducir las diferencias detectadas y homogeneizar las condiciones de acceso a los fármacos a lo largo de la geografía española, exigiendo que se cumplan las mismas condiciones de acceso en todo el territorio nacional y que éstas sean las aprobadas por la AEMPS o en su defecto las propuestas por los Informes de Posicionamiento Terapéutico.
- Reducir la demora actualmente existente entre la fecha de aprobación de los fármacos a nivel europeo y su prescripción a los pacientes.
- Eliminar las barreras autonómicas y hospitalarias que dificultan el acceso real a los fármacos aprobados.
- Aumentar la transparencia en el acceso a información relativa a la accesibilidad de los fármacos a los pacientes.
- Medir los resultados en salud para conocer el verdadero impacto de las heterogeneidades detectadas.

Para impulsar estas iniciativas SEOM se ofrece a colaborar con las autoridades sanitarias, para que garanticen la igualdad en el acceso a los fármacos oncológicos, con independencia del lugar de residencia.

¿CUÁL ES NUESTRO PAPEL?

***Cuidar de nuestros recursos es
responsabilidad de TODOS***

Reflexionar:

¿Nos estamos gastando bien el dinero?

Título: ANÁLISIS DE LOS ANTINEOPLÁSICOS QUE SUPONEN MAYOR GASTO FARMACÉUTICO Y SU RELACIÓN CON EL BENEFICIO CLÍNICO SEGÚN LAS ESCALAS

INTERNACIONALES (ESMO-MCBS Y ASCO-NHB).

Autores: Paloma Santos Fernández, Isabel Miras Rodríguez, Irene Carrasco García, Alberto Sánchez-Camacho Mejías, Daniel Herrero Rivera, M^a Rocío Morales Herrero, Clara García Grove, Manuel Nogue Mediavilla, Reyes Bernabé Caro, Javier Salvador Bofill.

UGC Oncología Médica Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

VI CONGRESO SAOM 27.06.2019

	ESMO	ASCO (total)	Clinical Benefit	Toxicity	Bonus
Pembrolizumab (1 ^o L pulmón)	5	98	50	8	40
Nivolumab (escamoso)	5	93	41	12	40
Nivolumab (no escamoso)	5	76	27	9	40
Atezolizumab	5	89	43	6	40
Trastuzumab (ady.)	A	66	46	0	20
Bevacizumab (CCR)	3	54,66	34,66	0	20
Trabectedina (2 ^o L LPS)	3	48,35	45,55	-13,2	16
Pemetrexed (mantenimiento)	4	50,80	39,81	-9	20
Cetuximab (1 ^o L CCR MTS)	4	44,06	41	-12,94	16
Pertuzumab (neoady.)	C	-3,8	0	-3,8	0
Pertuzumab (1 ^o L MTS)	4	47,2	32	-0,8	16
Palbociclib	3	37,2	42	-4,8	0
Ribociclib	3	39,8	43,2	-3,4	0
TDM1	4	55,4	35	4,4	16

- ESMO-MCBS → más manejable, resultados más sencillos de comparar // ASCO-NHB → resultados más concretos, da más peso a calidad de vida, paliación de síntomas y largos supervivientes
- No valen para todos los fármacos (p.ej. no valora ORR)
- Importancia del brazo control, especialmente con la toxicidad (doble QT // placebo)
- Poco peso de la magnitud del beneficio en supervivencia (cálculo con HR, se diferencia poco los fármacos con gran aumento en OS o PFS)



**WITH GREAT
POWER
COMES GREAT
RESPONSIBILITY**