



10 RETOS EN ONCOLOGÍA y farmacia hospitalaria

Coordinadores:

Miguel Angel Calleja Hernández

Ana Lozano Blázquez

M^a Estela Moreno Martínez

Álvaro Rodríguez-Lescure

Miguel Ángel Seguí

Ruth Vera García Palmer



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



10 RETOS EN ONCOLOGÍA y farmacia hospitalaria

*Carlos Ángel Alonso Peralta, Isabel Álvarez López,
Francisco Ayala de la Peña, Gerardo Cajaraville,
Antonio Calles Blanco, Belén Caramelo Hernández, Ana Clopés Estela,
Luis de la Cruz Merino, Xandra García González, Andrés García Palomo,
Fernando Gutiérrez Nicolás, Silvia Jiménez, Ana de Juan Ferré,
Margarita Majem, José Antonio Marcos Rodríguez, Virginia Martínez Callejo,
Belén Matilla Fernández, Estela Moreno, Delvys Rodríguez Abreu,
César Rodríguez Sánchez, Ramón Salazar, José Carlos Titos*

© IPSEN PHARMA S.A., SEFH y SEOM

Este documento ha sido financiado por Ipsen. La conclusiones, interpretaciones y opiniones en él, corresponden exclusivamente a los autores. Ipsen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido del material.

DigiCreate - Serviços Gráficos Unipessoal, Lda.

2640-392 Mafra, Portugal

Impreso por: DigiCreate - Serviços Gráficos Unipessoal, Lda.

ISBN: 978-84-09-21510-2

Depósito legal: M-16402-2020

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Prólogo

El uso adecuado y seguro de los medicamentos en Oncología es un principio común para las sociedades de Farmacia Hospitalaria y Oncología Médica que buscan el beneficio de los pacientes con cáncer.

En los últimos años nos estamos enfrentando a nuevos retos en Oncología derivados de una actividad investigadora incesante que afortunadamente está ofreciendo nuevas expectativas a los pacientes con cáncer. Sin embargo, la rapidez con la que estos avances son presentados y la complejidad que van adquiriendo los algoritmos terapéuticos cada vez más personalizados, exigen una especialización e implicación extraordinarias por parte de los profesionales que trabajan en el ámbito de la Oncología.

Estos avances en Oncología están sentando las bases de nuevas estrategias terapéuticas y es necesario seguir investigando para comprobar sus mecanismos de acción y continuar incrementando la supervivencia y mejorando la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

El libro “10 retos en oncología y farmacia hospitalaria” profundiza en 10 aspectos relevantes de la actividad asistencial e investigadora actual a través de una alianza entre la farmacia hospitalaria y la oncología médica, ambas preocupadas por mejorar la atención de los pacientes con cáncer.

Se trata de una obra que aborda cuestiones y temas relevantes que definen el escenario actual del abordaje terapéutico médico del cáncer. Sin duda, el elenco de autores otorga a este trabajo, conciso y exhaustivo, la calidad y el nivel necesarios para que el producto final resulte práctico y, sobre todo, de interés para los lectores.

Alvaro Rodríguez – Lescure

Ruth Vera

Sociedad Española de Oncología Médica

Olga Delgado

Miguel Angel Calleja

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

01 Beneficio Clínico

Isabel Álvarez López

*Oncología Médica.
Hospital Universitario
Donostia.
San Sebastián*

Gerardo Cajaraville

*Jefe de Farmacia.
Fundación
Onkologikoa.
San Sebastián*

02 Seguridad del tratamiento oncológico

Francisco Ayala de la Peña

*Servicio
de Hematología
y Oncología Médica.
Hospital G.
Universitario Morales
Meseguer, Murcia*

José Carlos Titos

*Servicio de Farmacia
Hospital G.
Universitario Morales
Meseguer, Murcia*

03 Actualización de Biosimilares en Oncología

Silvia Jiménez

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario
de Salamanca*

Estela Moreno

*Servicio de Farmacia
Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau,
Barcelona*

César Rodríguez Sánchez

*Oncología Médica.
Hospital Universitario
de Salamanca*

04 Patient-reported outcomes (PRO)

Andrés García Palomo

*Especialista en
Oncología Médica
Jefe de Servicio
de Oncología Médica.
Hospital Universitario
de León*

Belén Matilla Fernández

*Licenciada Especialista
en Farmacia
Hospitalaria.
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario
de León*

05 Nuevos tipos de investigación en Oncología

Estela Moreno

*Servicio de Farmacia.
Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau,
Barcelona*

Margarita Majem

*Servicio de Oncología
Médica.
Hospital
de la Santa Creu
i Sant Pau, Barcelona*



06 Financiación basada en valor

Ana Clopés Estela

*Adjunta a Dirección General.
Instituto Catalán de Oncología.
L'Hospitalet de Llobregat*

Ramón Salazar

*Director de Investigación y Jefe del Servicio de Oncología Médica.
Instituto Catalán de Oncología.
L'Hospitalet de Llobregat*

07 Atención Farmacéutica en la dispensación Oncológica

Belén Caramelo Hernández

*Servicio de Oncología Médica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander*

Carlos Ángel Alonso Peralta

*Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander*

Ana de Juan Ferré

*Servicio de Oncología Médica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander*

Virginia Martínez Callejo

*Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander*

08 Biomarcadores

Delvys Rodríguez Abreu

*Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Gran Canaria*

Fernando Gutiérrez Nicolás

*Hospital Pharmacist Head, Research Unit
Hospital Universitario de Canarias*

09 Inmunología

José Antonio Marcos Rodríguez

*Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital Universitario Virgen Macarena*

Luis de la Cruz Merino

*Servicio de Oncología Médica,
Hospital Universitario Virgen Macarena*

10 Next Generation Sequencing (NGS)

Antonio Calles Blanco

*Servicio de Oncología Médica.
H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid*

Xandra García González

*Servicio de Farmacia,
H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid*

ABREVIATURAS

AECC	Asociación Española contra el Cáncer
AHSP	Asociación de Farmacéuticos Hospitalarios Americana
ARC	Acuerdos de riesgo compartido
ASCO	Sociedad de Oncología Clínica Americana
BOPA	British Oncology Pharmacist Association
CAE	Contaje absoluto de eosinófilos
CMO	Capacidad, Motivación, Oportunidad
CNVs	Copy number variants
CODE	Collaboration for Oncology Data in Europe
COMET	Core Outcome Measures in Effectiveness Trials
COSMIN	Consensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	ADN tumoral circulante
CTM	Carga Mutacional Tumoral
DPYD	Dihydropyrimidine dehydrogenase
ECR	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EMPRO	Evaluating the Measurement of Patient-Reported Outcomes
EPR	Pago basado en resultados
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drugs Administration
FOH	Farmacéutico oncohematológico
GEPAC	Grupo Español de Pacientes con Cáncer
GRD	Grupo relacionado con el diagnóstico
HR	Hazard ratio
HTS	High-throughput sequencing
IC	Límite de confianza
ICHOM	International Consortium for Health Outcomes Measurement
ICI	Immune Checkpoint Inhibitors
INSALUD	Instituto Nacional de Salud
ISMP	Instituto para el Uso Seguro del Medicamento
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research
LI	Límite inferior
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
MEA	Managed Entry Agreements
MMR	Mismatch repair
NGS	Next Generation Sequencing
NK	Natural Killer
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
ONS	Sociedad de Enfermería Oncológica Americana
P4P	Pay-for-performance
PAS	Patient Access Scheme
pCR	Respuesta completa patológica
PRE	Patient Reported Experience
PREM	Patient Reported Experience Measures
PROM	Patients Reported Outcomes Measures
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PROs	Patients Reported Outcomes
QoL	Quality of life
RAECO	Red Andaluza de Ensayos Clínicos en Oncología
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNL	Ratio neutrófilo linfocito
RR	Tasa de respuesta
SAOM	Sociedad Andaluza de Oncología Médica
SEEO	Sociedad Española de Enfermería Oncológica
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recurrencia
SMRT	Single Molecule Real time Sequencing
SNPs	Single nucleotide polymorphisms
SNS	Sistema Nacional de Salud
SV	Supervivencia
TCR	receptor de células T
TDM	Therapeutic drug monitoring
TIC	Tecnologías de la Información y Comunicación
TIL	Tumor-infiltrating lymphocytes
TMB	Tumor mutation burden
TRG	Tasa de Respuesta Global
VF	Value Framework
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing

Índice

01 Beneficio Clínico	
<i>Isabel Álvarez López , Gerardo Cajaville</i>	8
02 Seguridad del tratamiento oncológico	
<i>Francisco Ayala de la Peña, José Carlos Titos</i>	13
03 Actualización de Biosimilares en Oncología	
<i>Silvia Jiménez, Estela Moreno, César Rodríguez</i>	18
04 Patient-reported outcomes (PRO)	
<i>Belén Matilla Fernández, Andrés García Palomo</i>	23
05 Nuevos tipos de investigación en Oncología	
<i>Estela Moreno, Margarita Majem</i>	30
06 Financiación basada en valor	
<i>Ana Clopés Estela, Ramón Salazar</i>	35
07 Atención Farmacéutica en la dispensación Oncológica.	
<i>Belén Caramelo Hernández, Carlos Ángel Alonso Peralta, Ana de Juan Ferré, Virginia Martínez Callejo</i>	42
08 Biomarcadores	
<i>Fernando Gutiérrez Nicolás, Delvys Rodríguez Abreu</i>	47
09 Inmunología	
<i>José Antonio Marcos Rodríguez, Luis de la Cruz Merino</i>	55
10 Next Generation Sequencing (NGS)	
<i>Antonio Calles, Xandra García González</i>	61

01

Beneficio Clínico

Isabel Álvarez López
Gerardo Cajaraville

Introducción

No existe unanimidad a la hora de definir en que consiste el beneficio clínico. Desde la perspectiva de una agencia reguladora, un tratamiento se asocia a beneficio clínico cuando la relación entre la eficacia del tratamiento y su seguridad (toxicidad) es favorable. Esto implica un juicio básicamente cualitativo. En algunos tumores, los clínicos han considerado que un paciente obtiene beneficio clínico si el tratamiento da lugar a una respuesta completa, parcial o incluso a estabilización prolongada. En este enfoque solo se tiene en cuenta la eficacia del tratamiento sin integrar la toxicidad o el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida, ya que se considera que detener la progresión de la enfermedad dará lugar a un efecto positivo sobre el estado de salud. Existe unanimidad en que la supervivencia global (SG) es la mejor variable para medir la eficacia de un tratamiento. Sin embargo, se pueden identificar numerosas situaciones en las que un tratamiento puede producir beneficios al paciente (por ejemplo, mejora sintomática o menor toxicidad que el tratamiento alternativo o un impacto positivo sobre cualquiera de las dimensiones de la calidad de vida) sin aumentar la supervivencia. Por otra parte, no siempre es posible o conveniente utilizar la SG como variable principal. Por ejemplo, por motivos de duración excesiva del estudio, razones éticas (puede ser reprochable impedir el cruzamiento tras progresión en el brazo control) u otras circunstancias. En estos casos se puede recurrir a otras variables alternativas (por ejemplo, la Supervivencia libre de progresión (SLP) o la Supervivencia libre de enfermedad). Con frecuencia este enfoque plantea incertidumbre sobre cual será el beneficio clínico real, ya que sólo en algunas situaciones clínicas se ha podido demostrar que realmente estas variables alternativas son subrogadas de la SG. No cabe duda de que desde la perspectiva del paciente el beneficio clínico consiste en la mejora de la supervivencia y/o en la mejora de la calidad de vida. Pero incluso cuando se utilizan las variables más aceptadas, nos encontramos con la dificultad de cuantificar el beneficio clínico para poder comparar diferentes alternativas.

Hasta hace unos años se consideraba que un fármaco aportaba beneficio clínico (“ensayo positivo”) cuando las diferencias con el brazo control eran estadísticamente significativas. Sin embargo, en los últimos años diversos autores han resaltaron la importancia de que las diferencias sean clínicamente relevantes^{1,2}. En última instancia una diferencia marginal de 2 tratamientos desde el punto de vista clínico puede alcanzar una significación estadística si se aumenta suficientemente el tamaño muestral. Estos autores han postulado la idea de predeterminar que diferencias de eficacia son clínicamente relevantes. En la actualidad esta necesidad ha sido ampliamente reconocida por el colectivo profesional. La discusión sobre la magnitud del bene-

ficio clínico ha cobrado mayor interés con la incorporación de fármacos de alto precio o mayor toxicidad en los que la eficacia incremental es marginal. Todo ello ha promovido el desarrollo de las escalas de beneficio clínico por parte de diversas sociedades profesionales o Instituciones.

¿Dónde estamos?

La necesidad de poder cuantificar de forma objetiva el beneficio de un nuevo tratamiento, más allá de la aprobación por las agencias reguladoras y de los consensos de expertos y que tuviera en cuenta datos de eficacia en cuanto a impacto en la supervivencia, toxicidad, calidad de vida y de coste económico ha llevado a distintas entidades a la creación de escalas que objetivan la magnitud del beneficio clínico. A lo largo de la última década se han elaborado varias escalas con este fin: ASCO Value Framework (ASCO-VF)^{3,4}, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)^{5,6}, ICER Value Assessment Framework⁷, MSKCC Drug Abacus⁸ y NCCN Evidence Blocks⁹. Por su relevancia nos vamos a referir en este capítulo a las desarrolladas por ASCO (American Society of Clinical Oncology) y ESMO (European Society for Medical Oncology).

Ambos proyectos se empezaron a desarrollar por parte de las respectivas sociedades científicas en la década del 2010 y se presentó una primera versión de ambas en 2015^{3,5} y versiones actualizadas posteriormente teniendo en cuenta las opiniones que se recibieron tras trabajar con las primeras versiones^{4,6}. Para el desarrollo de ambos se crearon dentro de las sociedades científicas grupos de trabajo para elaborar las escalas, definiendo en un proceso complejo y laborioso como ponderar cada variable y teniendo en cuenta diferentes situaciones clínicas (situación curativa como en los casos de tratamiento neo/adyuvante o no curativa como en los casos de enfermedad avanzada). En ambas el mayor peso en el cálculo de la puntuación lo tiene la eficacia medida en supervivencia (SV), siendo el *gold standard* la SG, aunque en su ausencia se aceptan otros objetivos (SV libre de recurrencia o progresión, tasa de respuestas) que no siempre son buenos subrogados de la SG. A la puntuación obtenida con los datos de SV se añaden los de toxicidad y datos de calidad de vida cuando los hay y otros bonus. En la tabla 1 se definen las características de ambas escalas y las diferencias entre ellas. Hay que tener en cuenta también el contexto de los sistemas sanitarios donde se elaboran las 2 escalas, de predominio privado en EEUU y público en Europa.

¿Son equiparables los dos sistemas? Su diseño es diferente y el resultado también se expresa de forma diferente. En un estudio se analiza la concordancia entre ambos constructos y su correlación con las recomendaciones de financiación por los sistemas de salud de las agencias británica (NICE) y canadiense (pCODR)¹⁰. En este trabajo se objetiva una correlación débil a moderada entre ambas escalas, y también una correlación débil a moderada con las recomendaciones de las agencias. Otros estudios tampoco objetivaron una buena correlación entre ambas. Con este objetivo ambas sociedades científicas colaboraron para realizar un estudio para valorar la concordancia entre ambas escalas¹¹. Se analizaron 102 ensayos clínicos aleatorizados en el contexto no curativo. Para poder hacerlo tuvieron que realizar ajustes, como categorizar la puntuación continua de la escala de ASCO. Se estimó una correlación de 0,69 (coeficiente de Spearman, 0,7 para la SG y 0,67 para la SLP). Se identificaron 37 estudios discordantes y al analizar cuáles podrían ser las causas de las diferencias, se consideraron como los principales factores responsables: la diferencia en la evaluación de la diferencia relativa y ganancia absoluta de la SG y la SLP, la evaluación de la toxicidad y la valoración de la ganancia de SV en la cola de la curva.

Con estos resultados se han propuesto revisiones para mejorar algunos aspectos y que permita una mayor convergencia de ambas escalas. Por otro lado son complejas de usar, sobre todo

para ponderar los ítems diferentes de la SV. Sin embargo son un paso importante en el camino de cuantificar cuanto aporta cada nuevo fármaco que se incorpora. ESMO ya lo tiene en cuenta en sus guías clínicas y ASCO tiene intención de hacerlo. ESMO en su página web tiene la evaluación realizada para muchas drogas y en diferentes tumores (https://www.esmo.org/ESMO/esmo_mcbs_catalogue.html). El objetivo es que este sea un proceso dinámico de mejora continua y desarrollar herramientas de uso práctico para los profesionales

¿Hacia dónde vamos?

Las escalas que hemos revisado se basan exclusivamente, salvo pequeñas excepciones en los datos de estudios aleatorizados, que como sabemos se hacen en población muy seleccionada. En el futuro sería aconsejable incorporar datos de estudios de vida real bien realizados en el cálculo de la magnitud del beneficio. Por otro lado, los datos de calidad de vida son insuficientes en cuanto a su peso, bien porque no se incorporan como tal (ASCO-VF), o porque hay estudios que no incluyen este objetivo. Los resultados percibidos por los pacientes (PROs, del inglés *patients reported outcomes*) deberán incluirse. Además habrá que tener en cuenta una población creciente como es la población anciana, que tal vez necesiten escalas adaptadas en las que se incluya una evaluación geriátrica.

Tenemos que tener en cuenta que no todas las modalidades terapéuticas tienen el mismo patrón en su evolución, como hemos visto con la inmunoterapia y que igual precisan de formas de ponderación diferentes. Y la medicina de precisión que nos está obligando a rediseñar los ensayos clínicos y por tanto las escalas de medida.

Y el coste económico, independientemente de quien sea el financiador, en el que probablemente haya que incluir los test diagnósticos necesarios para valorar las terapias dirigidas con el coste extra que supone.

Todo ello deberá incorporarse en las escalas de cuantificación. Solo de esa forma los pacientes podrán tomar una decisión de verdad informada y se podrá mantener la sostenibilidad del sistema de una forma lo más justa posible.

Mensajes clave

- Las variables fundamentales para medir el beneficio clínico son la SG y calidad de vida. En algunas situaciones puede ser aceptable utilizar a variables subrogadas, como la supervivencia libre de progresión o la medida de la toxicidad.
- La priorización de un tratamiento frente a otro requiere que se demuestren diferencias clínicamente relevantes. La significación estadística no es suficiente (aunque supone un requisito adicional).
- Diversas Sociedades profesionales han propuesto métodos para estandarizar la medida del beneficio clínico y categorizar diferentes alternativas terapéuticas. Estas herramientas son muy útiles y van mejorando en las sucesivas versiones, pero aún deben profundizar más en la introducción de datos de la vida real, y no solo de los ensayos clínicos, e incorporar en mayor medida la experiencia del paciente a través de los PROs.
- En el futuro, se deberá trabajar en establecer el “valor” de una terapia teniendo en cuenta el beneficio clínico que produce al paciente, considerando cada vez más los resultados relevantes para él mismo, así como el consumo de recursos que requiere

	ASCO VF – NHB ^{3,4}	ESMO-MCBS ^{5,6}
Objetivo	Proporcionar un marco estandarizado que ayude a médicos y pacientes a evaluar el valor de un nuevo fármaco para el cáncer comparado con lo ya existente, para la toma de decisiones compartida	Generar una escala de gradación clara, válida y no sesgada de la magnitud del beneficio clínico de un tratamiento que pueda ser usada en políticas públicas, evaluaciones por agencias reguladoras, guías de práctica clínica, toma de decisiones clínicas y publicaciones científicas
Eficacia - variable	HR (SG > SLR, SLP > RR)	HR (95% IC-LI) (SG > SLR, SLP > RR) Ganancia absoluta
Calidad de vida	Control de síntomas, intervalo libre de tratamiento	QoL
Otros beneficios	Supervivencia en la cola de la curva de SV	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia en la cola de la curva de SV • Enfermedades con situaciones no cubiertas
Resultado de la evaluación	Puntuación como variable continua	Puntuación como variable categórica
Escalas separadas para enfermedad avanzada y curable	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • Avanzada- hasta 130 puntos • Adyuvante- hasta 100 puntos 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • Avanzada 5,4,3,2,1 • Curable- A,B,C
Ambito de evaluación	Tumores sólidos y hematológicos	Tumores sólidos
Origen de la evidencia	ECR	<ul style="list-style-type: none"> • ECR • Estudios de 1 sola rama (enfermedades huérfanas y situaciones especiales)
Opiniones de expertos como bonus añadido	No	No
Medidas de coste económico	<ul style="list-style-type: none"> • Coste de adquisición de la droga • Gastos del paciente 	No analizados (heterogeneidad de los sistemas europeos)

ECR: ensayo clínico aleatorizado. HR: Hazard ratio; IC: límite de confianza; LI: límite inferior; QoL: calidad de vida; RR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SLR: supervivencia libre de recurrencia, SV: Supervivencia.

Tabla 1. Características de las escalas de beneficio clínico – ASCO y ESMO

Bibliografía

1. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al: American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014; 32(12):1277-1280.
2. Sobrero AF et al. Raising the Bar for Antineoplastic Agents: How to Choose Threshold Values for Superiority Trials in Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2015; 21(5):1036-1043.
3. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al: American Society of Clinical Oncology statement: A conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 2015; 33:2563-2577.
4. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al: Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2925-2934.
5. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547-1573.
6. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al: ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28:2340-2366.
7. Institute for Clinical and Economic Review. Value Assessment Framework. <http://icer-review.org/methodology/icers-methods/icer-value-assessmentframework>. Acceso Octubre 2019
8. Memorial Sloan Kettering Cancer Center Drug Abacus Tool. <https://drugpricinglab.org/tools/>. Acceso Octubre 2019
9. Carlson R, Jonasch E.: NCCN Evidence Blocks. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 14:616-619.
10. Cheng S, McDonald EJ, Cheung MC, et al. Do the American Society of Clinical Oncology Value Framework and the European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale measure the same construct of clinical benefit? *J Clin Oncol* 2017; 35:2764-2771.
11. Cherny NI, deVries E, Dafni U, et al. Comparative assessment of clinical benefit using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1 and the ASCO Value Framework net health benefit score. *J Clin Oncol* 2019; 37:336- 349.

02

Seguridad del tratamiento oncológico

José Carlos Titos
Francisco Ayala de la Peña

Introducción

El incremento de la incidencia del cáncer en nuestras sociedades desarrolladas junto con la disponibilidad de nuevos tratamientos con mejores resultados de supervivencia ha aumentado la prevalencia de la enfermedad oncológica y el número de pacientes que están en tratamiento activo antineoplásico. Los fármacos antineoplásicos se consideran fármacos de alto riesgo, de modo que la preocupación por la seguridad del tratamiento antineoplásico ha sido paralela al desarrollo y expansión de los tratamientos oncológicos en las últimas décadas. A partir de algunos casos de errores letales de medicación que tuvieron gran repercusión mediática en los años 90 quedó claro que la implantación de circuitos seguros de prescripción y control del tratamiento era imprescindible para la seguridad de los pacientes. En sintonía con esta necesidad, la respuesta de las sociedades científicas y las instituciones sanitarias ha sido la generación de recomendaciones y guías para la prevención de errores mediante prácticas seguras. Así, tanto las recomendaciones del Instituto para el Uso Seguro del Medicamento (ISMP)¹ como de la Asociación de Farmacéuticos Hospitalarios americana (AHSP)² o de las sociedades de Oncología clínica (ASCO) y Enfermería oncológica (ONS) americanas³ han servido de guía para disminuir el número de errores relacionados con la quimioterapia antineoplásica. La implantación de estas recomendaciones es un requisito en los sistemas de calidad asistencial⁴, además de un aspecto clave de la Estrategia de Seguridad del Paciente de nuestro Sistema Nacional de Salud.

Las demandas de seguridad se han visto además aumentadas por el rápido ritmo de incorporación de nuevos fármacos en los últimos años y por la introducción de nuevas estrategias de tratamiento, como la inmunoterapia y los fármacos dirigidos contra dianas moleculares, que han supuesto una diversificación creciente del rango de toxicidades. Esta situación, además de exigir adaptaciones rápidas de los profesionales y del sistema sanitario, plantea nuevos retos en el control del tratamiento y la atención a las toxicidades del mismo. La falsa sensación de seguridad creada por el aumento de los tratamientos antineoplásicos que se administran por vía oral o que no generan los efectos físicos de la quimioterapia clásica genera también nuevos riesgos para los pacientes y nuevas demandas para los profesionales.

¿Dónde estamos?

En nuestro medio, generalmente está clara la necesidad de circuitos seguros de prescripción, validación, preparación y administración del tratamiento antineoplásico intravenoso. Igualmente, se ha asumido la necesidad de una gestión centralizada de la preparación de citostáticos, que permite estandarizar procesos y facilita la introducción de procesos de calidad y el cumplimiento de buenas prácticas, además de optimizar los recursos, como la creación de salas blancas que aseguran un ambiente controlado para la fabricación de medicamentos. Y en contadas excepciones, los sistemas de prescripción electrónica de la quimioterapia, de utilidad demostrada para disminuir los errores de medicación⁵, han sido implantados en los centros hospitalarios con servicios de Oncología o Hematología. El trabajo conjunto entre los servicios de Farmacia Hospitalaria y los servicios clínicos ha sido clave en este proceso y ha conducido a niveles de error inferiores a los observados en otros contextos de tratamiento. Sin embargo, aunque la implantación de las medidas que conforman ese núcleo central de seguridad se ha universalizado, las cifras del 3% de error (fundamentalmente en la fase de prescripción)⁶ son de hace más de una década y no disponemos de datos recientes sobre errores de medicación en el contexto oncológico en España. Además, el grado de introducción de otras recomendaciones es probablemente todavía limitado y la respuesta del sistema sanitario a los nuevos retos generados por el cambio en el tratamiento oncológico no está siendo todo lo ágil que sería deseable.

En primer lugar, el aumento de los tratamientos antineoplásicos orales, que pueden suponer en algunos casos cerca de la mitad de los tratamientos antineoplásicos de un centro. En algunos hospitales el tratamiento antineoplásico oral todavía sigue incluido en circuitos clásicos de prescripción tradicional, en vez de en los sistemas seguros de prescripción electrónica de quimioterapia. Sin embargo, como muestran múltiples estudios, el nivel de riesgo y los errores con tratamiento oral son equiparables a los del tratamiento intravenoso⁷. Por otra parte, la carga del control y la administración del tratamiento oral se desplaza de los profesionales al paciente y su familia, lo que introduce necesidades mayores de educación y control de la adherencia si se quiere mantener un nivel de seguridad adecuado. Para algunos grupos de fármacos, especialmente los dirigidos contra nuevas dianas moleculares, el número e importancia de las interacciones es también claramente mayor que las que presentaba la quimioterapia clásica, lo que hace aún más relevante el papel del farmacéutico oncológico y aumenta las cargas esperables de trabajo en el control del paciente y las actividades de conciliación farmacéutica con los servicios hospitalarios y con otros niveles asistenciales. En este sentido, los requerimientos de seguridad de los nuevos tratamientos suponen a la vez un reto y una oportunidad para adoptar nuevas formas de atención al paciente oncológico y para mejorar el funcionamiento coordinado de los servicios de Oncología médica, la enfermería oncológica y los servicios de Farmacia Hospitalaria, un objetivo, por otra parte, reconocido en documentos anteriores de ambos ámbitos^{8,9}.

En segundo lugar, un aspecto cuantitativamente menos importante, pero muy relevante, es la existencia en muchos centros de circuitos paralelos, distintos a los sistemas seguros generales, para el tratamiento relacionado con los ensayos clínicos. Aunque existen barreras para su inclusión en los circuitos generales, muchas veces relacionadas con los sistemas informáticos disponibles, no es aceptable que precisamente en el entorno experimental, en el que puede haber riesgos añadidos, se sigan procedimientos con menor nivel de seguridad que los establecidos para el tratamiento convencional.

Por último, la implantación de sistemas informáticos de prescripción y de gestión de todo el proceso del tratamiento, aun siendo crucial para la seguridad del tratamiento, no debería ser considerada como el punto final de las medidas para mejorar la seguridad, sino como uno de los elementos de una política más amplia de seguridad, trazabilidad y calidad en el tratamiento

oncológico. Por un lado, en lo referente a los propios sistemas informáticos, su introducción ha sido parcial en muchos centros y no se ha acompañado del desarrollo de sistemas como la administración con código de barras, que aumentaría el nivel de seguridad para los pacientes¹⁰. La implantación de sistemas de control cualitativo y cuantitativo en la elaboración de las mezclas y la mejora de la trazabilidad de todo el proceso son también necesarias para mejorar la seguridad final del paciente¹¹. Por otro lado, los sistemas informáticos seguros crean a su vez otros riesgos de error derivados de la interacción persona-ordenador¹², que solo son abordables con políticas más ambiciosas de seguridad que incluyan la formación adecuada de los profesionales sanitarios.

Con respecto a esta situación, un hecho relevante ha sido la publicación a finales de 2018 de un documento conjunto de las sociedades españolas de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Oncología Médica (SEOM) y Enfermería Oncológica (SEEO), con recomendaciones adaptadas a nuestro medio sobre el manejo seguro del tratamiento antineoplásico^{13,14}. El documento de consenso recoge 68 recomendaciones que abarcan, de una forma integral y multidisciplinaria, todos los aspectos del tratamiento: estructura y recursos necesarios, sistemas de gestión de riesgos, planificación del tratamiento, consentimiento, sistemas seguros de prescripción y validación, administración del tratamiento, educación y seguimiento del paciente, y formación de los profesionales que intervienen en el proceso.

¿Hacia dónde vamos?

Para que la respuesta al “¿Hacia dónde vamos?” sea de verdad un “Hacia donde debemos ir” es preciso que los profesionales y los gestores del sistema sanitario asuman que es necesario un segundo escalón en la seguridad del tratamiento de los pacientes oncológicos. Las medidas necesarias para mejorar la seguridad implicarán la incorporación de nuevas tecnologías y sistemas informáticos, pero sin duda el paso más complejo y que puede enfrentarse a mayores barreras, también entre los profesionales, es la adopción de nuevas formas de trabajo conjunto y las exigencias de formación y actualización de los implicados en el proceso de tratamiento oncológico.

En primer lugar, los sistemas informáticos de prescripción, validación y administración deben evolucionar para mejorar la integración con la historia clínica electrónica, que también debe compartirse entre niveles asistenciales, lo que permitirá a su vez mejorar los problemas de seguridad derivados de la coordinación limitada, de las interacciones no detectadas y de la ausencia de conciliación farmacéutica en las transiciones asistenciales. Además, es esperable que los sistemas de historia electrónica y los programas de prescripción den un paso más en la seguridad integrando en el flujo de la atención ayudas a la práctica clínica y sistemas de consulta que realmente no entorpezcan la práctica clínica.

En segundo lugar, debe aprovecharse el camino andado en la implantación de circuitos seguros de tratamiento, para dar el paso adicional de mejora tecnológica en la estandarización, la trazabilidad y los controles de calidad en los procesos de preparación, que es el entorno, junto con la prescripción, en el que el riesgo de error es mayor^{10,11}. En centros con volumen suficiente, la robotización del proceso de preparación puede integrar las mejoras de control de calidad y trazabilidad. Lo mismo debería ocurrir con la implantación más amplia de sistemas seguros de administración como la introducción de bombas de infusión “inteligentes” conectadas con la prescripción o los sistemas basados en códigos de barras. Ambos pueden reducir los errores en esta fase del tratamiento, aunque tampoco están exentos de problemas¹⁵ y deberían ser implantados no como una medida aislada, sino como un componente de un abordaje más amplio de seguridad y calidad.

Un aspecto clave, sin el que las medidas de seguridad citadas pueden ser poco eficaces, es la consideración por parte del sistema sanitario y sus gestores de la formación y de la evaluación continua de las competencias de los profesionales como una parte fundamental de una política de seguridad. Especialmente difícil parece en nuestro sistema modificar los sistemas de contratación de personal para servicios con altos requerimientos de formación y seguridad, establecer exigencias de formación y acreditación de la formación y conseguir dotaciones adecuadas en número y estabilidad de los profesionales, aunque la experiencia de otros países de nuestro entorno con sistemas públicos de salud demuestra que no es imposible.

El reto del tratamiento oral, con sus nuevos riesgos, está requiriendo, además de su inclusión completa en los sistemas seguros de prescripción electrónica, nuevas adaptaciones de los servicios de Farmacia y de Oncología y de la relación entre ellos para funcionar con circuitos comunes, que no dupliquen la atención y que aseguren la formación e implicación de los pacientes en el control de la medicación. La conversión de los pacientes en pacientes expertos, aunque deseable, no siempre será posible, pero los pasos dados en este sentido, junto con su participación en la mejora de los circuitos a lo largo de su trayectoria por el sistema de salud, pueden generar mejoras considerables en la seguridad de los tratamientos.

En España, las recomendaciones del consenso SEOM-SEFH-SEEO deberían ser una herramienta útil para avanzar en todos los frentes citados y para resolver los déficits todavía existentes en la seguridad de los pacientes oncológicos. Y su carácter multidisciplinar debería también contribuir a crear, en donde todavía no exista, un entorno de colaboración entre Oncología y Farmacia Hospitalaria, que evite la fragmentación de la asistencia y aumente la seguridad del tratamiento.

Mensajes clave

- La mejora de la seguridad del tratamiento oncológico implica, más allá de la implantación de sistemas de prescripción electrónica, la introducción de nuevas tecnologías y sistemas de información que aumenten la seguridad y la trazabilidad también en los procesos de elaboración y de administración de fármacos antineoplásicos.
- Las mejoras tecnológicas relacionadas con la seguridad deben inscribirse en el seno de políticas más amplias de calidad y seguridad, en las que la formación y actualización continua de los profesionales implicados es un elemento clave.
- El uso creciente de fármacos antineoplásicos de administración oral debe acompañarse de los mismos circuitos seguros que la quimioterapia intravenosa clásica, y genera nuevas demandas de conciliación farmacéutica, educación de pacientes y cuidadores y coordinación eficiente entre servicios de Farmacia y Oncología y entre niveles asistenciales.

Bibliografía

1. ISMP Canada. ISMP International Medication Safety Self Assessment for Oncology. 2012.
2. Goldspiel B, Hoffman JM, Griffith NL, et al. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2015;72(8):e6–e35.
3. Neuss M, Gilmore T, Belderson K, et al. 2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology. *Oncol. Nurs. Forum.* 2017;44(1):31–43.
4. Gilmore TR, Schulmeister L, Jacobson JO. Quality Oncology Practice Initiative Certification Program: Measuring Implementation of Chemotherapy Administration Safety Standards in the Outpatient Oncology Setting. *J. Oncol. Pract.* 2013;9(2S):14s–18s.
5. López-Montenegro Soria MÁ, Albert Marí A, Jiménez Torres N V. [Measurement of continuous improvement in the safety of oncologic patients]. *Farm. Hosp.* 37(2):143–50.
6. Díaz-Carrasco M, Pareja A, Yachachi A, Cortés F, Espuny A. Errores de prescripción en quimioterapia. *Farm. Hosp.* 2007;31(3):161–164.
7. Rudnitzki T, McMahon D. Oral agents for cancer: safety challenges and recommendations. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2015;19(3 Suppl):41–6.
8. GEDEFO. Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico. 2016.
9. Sociedad Española de Oncología Médica. Hospitales de día en Oncología. ISBN: 978-84-608-2806-8; 2015.
10. Levy MA, Giuse DA, Eck C, et al. Integrated Information Systems for Electronic Chemotherapy Medication Administration. *J. Oncol. Pract.* 2011;7(4):226–230.
11. Farriols A, Carreras MJ. Seguridad en el proceso de preparación de citostáticos: trazabilidad y control. *Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña.* 2013;11(3):1–9.
12. Kim MO, Coiera E, Magrabi F. Problems with health information technology and their effects on care delivery and patient outcomes: a systematic review. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2017;24(2):246–250.
13. Vera R, Otero MJ, Ayala de la Peña F, et al. Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 2019;21(4):467–478.
14. Otero MJ, Vera R, González-Pérez C, et al. Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients. *Farm. Hosp.* 2018;42(6):261–268.
15. Bubalo J, Warden BA, Wiegel JJ, et al. Does applying technology throughout the medication use process improve patient safety with antineoplastics? *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2014;20(6):445–460.

03

Actualización de Biosimilares en Oncología

Silvia Jiménez
Estela Moreno
César Rodríguez Sánchez

Introducción

Un medicamento biosimilar es aquel que contiene una versión de una sustancia activa ya autorizada como medicamento biotecnológico original (medicamento de referencia) en el Espacio Económico Europeo, cuyos derechos de patente han caducado y cumple con los principios establecidos en las guías publicadas por la *European Medicines Agency* (EMA)¹. Los biosimilares son comparables en calidad, seguridad y eficacia al medicamento de referencia o innovador, pero tienen un menor coste, contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Los anticuerpos monoclonales son uno de los principales productos derivados de la biotecnología y se utilizan ampliamente en el campo de la oncología. El desarrollo de biosimilares de anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento del cáncer ofrece una gran oportunidad al facilitar el acceso a estos medicamentos, consiguiendo un equilibrio entre innovación y sostenibilidad.

La llegada de los biosimilares de anticuerpos monoclonales a la Oncología implica enfrentarse a nuevos retos, al ser moléculas mucho más complejas que los biosimilares disponibles hasta ahora en el tratamiento de pacientes oncológicos (eritropoyetinas y factores estimulantes de colonias). Dicha complejidad viene marcada porque son medicamentos que presentan numerosos mecanismos de acción, diferentes indicaciones y que dentro de éstas pueden llegarse a utilizar en escenarios, con diferentes objetivos terapéuticos.

Su incorporación en oncología viene acompañada por los mismos puntos de controversia existentes con este tipo de biosimilares en campos como, las enfermedades inflamatorias autoinmunes. Estos aspectos son la comparabilidad, la extrapolación de indicaciones, la intercambiabilidad y la inmunogenicidad y seguridad.

¿Dónde estamos?

Los biosimilares de anticuerpos monoclonales disponibles en Europa para el tratamiento del cáncer han cumplido todos los requisitos establecidos para su aprobación. Los resultados

obtenidos desde el año 2006, año en el que se comercializó el primer biosimilar, no han detectado ninguna diferencia relevante de seguridad y, de hecho, ningún biosimilar se ha retirado del mercado por razones de seguridad. Además, los datos de uso en vida real están confirmando la seguridad y eficacia de estos fármacos en las patologías en las que se están utilizando. No obstante, todavía existen algunas barreras que limitan su uso².

Comparabilidad

La demostración de la biosimilitud se basa en estudios exhaustivos de comparabilidad con el medicamento de referencia. Se trata de estudios comparativos de calidad que demuestran que las propiedades fisicoquímicas y la actividad biológica son similares. Estos estudios, descartan las diferencias que pueden afectar a la seguridad y eficacia del medicamento³.

La normativa que define la comparabilidad entre un medicamento biosimilar y el de referencia es la misma que se aplica a los cambios en el proceso de fabricación de cualquier medicamento biotecnológico (ICH Q5E de noviembre de 2004)⁴. Tiene como objetivo principal garantizar que ningún cambio altera la seguridad y la eficacia del medicamento. Los anticuerpos monoclonales son sustancias especialmente complejas que tienen que cumplir todo lo anterior y, también tiene que evaluarse su eficacia y seguridad en un ensayo clínico en fase III de equivalencia². Además, cada biosimilar debe evaluarse de forma individual frente al original, ya que no se consideran equivalentes entre sí, aunque se comparen frente al mismo biológico de referencia⁵.

Extrapolación de indicaciones

La extrapolación permite la aprobación y el uso de un biosimilar en una indicación contenida en el original, para la cual el biosimilar no ha necesitado realizar ensayos clínicos⁶. La extrapolación es competencia de la EMA y siempre tiene que estar respaldada por todas las pruebas científicas obtenidas en los estudios de comparabilidad. Una vez que el medicamento biosimilar ha demostrado similitud con el biológico de referencia, la EMA permite apoyarse en la experiencia adquirida con el original para extender su utilización al total de indicaciones. En general, se considera inviable e innecesario realizar múltiples estudios de fase III para cada uno de los posibles escenarios clínicos de los biosimilares destinados a indicaciones oncológicas⁶. No obstante, para los anticuerpos monoclonales, dada su complejidad, y que pueden utilizarse en áreas terapéuticas muy diferentes (reumatología, hematología, oncología, etc.), se exige la realización de al menos un estudio de fase III para excluir diferencias clínicamente relevantes y concluir su desarrollo⁶. Un ejemplo de ello es el trastuzumab biosimilar que, tras demostrar equivalencia en pacientes con cáncer de mama, permite que la indicación de los biosimilares de trastuzumab se amplíe a otros escenarios, tales como a otras combinaciones de quimioterapia diferentes a las del ensayo o incluso a otros tumores (p. ej. el cáncer gástrico), sin que exista un ensayo clínico en esas situaciones concretas.

Intercambiabilidad

La intercambiabilidad es competencia de las autoridades nacionales. En nuestro país, el intercambio de medicamento de referencia a biosimilar es posible, pero siempre bajo el conocimiento y la autorización del médico responsable y del paciente, y siempre que se realice una correcta trazabilidad del lote del fármaco recibido por el paciente en cada ciclo.

Existen algunos estudios sobre el cambio del medicamento original a un biosimilar llevados a cabo con rituximab y un estudio para trastuzumab biosimilar (ABP980). En este último caso, los resultados mostraron que el cambio del producto de referencia al biosimilar, seguido de cirugía, fue seguro en pacientes con cáncer de mama temprano. La frecuencia y gravedad de los efectos adversos no se incrementó, no se detectaron diferencias inesperadas en el perfil de

seguridad y no se incrementaron anticuerpos frente al fármaco⁷. Aún así, es necesario realizar estudios prospectivos a largo plazo en los que se monitorice de forma estrecha el intercambio a los biosimilares.

Las sociedades científicas no suelen recomendar el intercambio no clínico, esto es, basado sólo en razones económicas, del original al biosimilar como práctica rutinaria y desaconsejan el intercambio repetido entre biosimilares en un paciente a no ser que responda a problemas de tolerabilidad⁵.

Inmunogenicidad y Seguridad

La evidencia actual indica que los biosimilares son generalmente seguros, bien tolerados y efectivos, si bien persiste como preocupación importante para los clínicos la posible generación de anticuerpos o inmunogenicidad⁵. Tal y como ocurre con otros fármacos biológicos o fármacos de reciente aprobación es imprescindible el seguimiento de los posibles efectos adversos que no se han podido detectar en los ensayos clínicos. El fabricante debe tener un sistema de farmacovigilancia y presentar un plan de gestión de riesgos en el momento de solicitar la autorización de comercialización, que incluya, por ejemplo, test de inmunogenicidad o seguimiento a largo plazo. El objetivo del plan de farmacovigilancia es identificar y conocer la frecuencia y la naturaleza de los efectos adversos asociados con un producto específico, incluyendo los factores de riesgo potenciales para que aparezcan esos efectos adversos⁸. El seguimiento y monitorización de los resultados en los pacientes y la recogida de datos en vida real son necesarios para afianzar el uso de biosimilares en la práctica clínica.

¿Hacia dónde vamos?

Muchos de los medicamentos biológicos de referencia utilizados en oncología tienen patentes cercanas a su finalización, lo que podría suponer una gran expansión del uso de biosimilares en este campo en un futuro próximo⁵.

La selección y posicionamiento de los biosimilares en un centro debe ser consensuada en el seno de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, comisión multidisciplinar en la que están representados médicos, farmacéuticos y en muchos casos la propia dirección del centro. Deberá realizarse tras la evaluación minuciosa de una información veraz, basada en el estudio de los datos aportados por los ensayos clínicos, así como la experiencia de la utilización cada vez más extendida de biosimilares en la práctica clínica.

La utilización de biosimilares en el tratamiento del cáncer viene avalada por diferentes sociedades científicas tales como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), *European Society of Medical Oncology* (ESMO), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y *British Oncology Pharmacist Association* (BOPA), que han elaborado diferentes documentos de posicionamiento claves a la hora de ayudar a la incorporación de los biosimilares en la práctica clínica⁹⁻¹².

BIOSIMILARES DE ANTICUERPOS MONOCLONALES DE USO EN ONCOLOGÍA: RITUXIMAB, TRASTUZUMAB Y BEVACIZUMAB

Hoy en día disponemos de tres biosimilares de anticuerpos monoclonales aprobados por la EMA para el tratamiento del cáncer; sin embargo, se espera la llegada de nuevas moléculas al mercado en un corto periodo de tiempo. En España están comercializados rituximab y trastuzumab para la administración intravenosa.

RITUXIMAB: El biosimilar de rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal biosimilar aprobado en Europa para el tratamiento del cáncer. Existen 6 biosimilares comercializados de rituximab: Rixathon[®], Riximyo[®], Truxima[®], Blitzima[®], Ritemvia[®] y Rituzena[®]. Todos se han evaluado en pacientes con linfoma folicular avanzado, por ser la indicación aprobada de rituximab más común en oncología y suficientemente sensible para detectar potenciales diferencias entre el biosimilar y el biológico original. La variable principal escogida en todos los casos fue la Tasa de Respuesta Global (TRG), relevante en esta indicación según el Comité de Medicamentos de Uso Humano².

TRASTUZUMAB: La mayoría de los ensayos de fase III de los biosimilares de trastuzumab se han realizado en pacientes con cáncer de mama, ya que el mecanismo de acción descrito en cáncer de mama precoz y metastásico HER 2+ y el cáncer gástrico HER2+ es similar¹³⁻¹⁵. Hasta el momento hay datos de cinco biosimilares de trastuzumab: Ontruzant[®], Herzuma[®], Kanjinti[®], Trazimera[®] y Ogivri[®]. Tres de ellos cuentan con estudios en neoadyuvancia, cuyo objetivo primario fue la respuesta completa patológica (pCR) y, en uno de los casos, la pCR fue objetivo secundario. Todos son estudios aleatorizados de equivalencia en los que el objetivo fue alcanzar una pCR que no se desviara de unos límites preestablecidos en cuanto al parámetro de eficacia.

BEVACIZUMAB: Se han desarrollado dos biosimilares de bevacizumab que están muy próximos a su comercialización en España. Se esperan a lo largo del segundo semestre del año 2020. La EMA autorizó en el año 2018 Mvasi[®] y en el año 2019 Zirabev[®]. La patología escogida para los estudios de fase III de los biosimilares de bevacizumab (cáncer de pulmón no microcítico de histología no escamosa) también ha sido evaluada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano como suficientemente sensible, y la variable principal evaluada, TRG, es considerada la más sensible para poder detectar diferencias entre el biológico original y sus biosimilares².

Mensajes clave

- La experiencia clínica acumulada con los medicamentos biológicos de referencia en el campo de la oncología ha permitido simplificar la investigación y acelerar el desarrollo de los biosimilares, favoreciendo la extrapolación a otras indicaciones oncológicas. Esto es posible porque los biosimilares son fármacos eficaces y seguros avalados por un marco regulador muy sólido.
- Entre los puntos más controvertidos de los biosimilares se encuentra la intercambiabilidad del medicamento de referencia al biosimilar, que solo debe contemplarse con el consentimiento del médico prescriptor y del paciente. El cambio a un medicamento biosimilar hace aún más importante el seguimiento de los posibles efectos adversos que puedan surgir en el paciente por la utilización del medicamento.
- En toda la cadena de utilización de medicamentos biosimilares es fundamental el papel de la Comisión de Farmacia, del oncólogo médico, del farmacéutico oncológico y del paciente. Todos deben tener una información completa y veraz, lo que facilitará la penetración de los biosimilares en la práctica clínica. Es necesario el consenso y establecer criterios de uso, intercambio terapéutico y seguimiento (trazabilidad y efectos adversos) de los biosimilares seleccionados.
- La utilización de biosimilares en oncología puede reducir costes y mejorar el acceso de pacientes con cáncer a otros medicamentos, contribuyendo así a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Bibliografía

1. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. [23 de octubre de 2014]; [Consultado: mayo 2020]. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
2. Calleja MA, Martínez JM, Santiago B. Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades. *Farm Hosp.* 2020;44(3):100-8
3. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals; [27 de abril de 2017]; [Consultado: mayo 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
4. European Medicines Agency. ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. [Junio 2005]; [Consultado: mayo 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf
5. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Global Position on the use of biosimilars in cancer treatment and supportive care. [04 de octubre 2019]. [Consultado: mayo 2020]. Disponible en: https://www.isopp.org/sites/default/files/news/files/ISOPP_Global_Position_on_the_Use_of_Biosimilars.pdf.
6. European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. [19 de marzo de 2013]. [Consultado: mayo 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development_en.pdf
7. Von Minckwitz G, Zhang N, Santi P, Hanes V. Biosimilar ABP 980 in patients with early breast cancer: results of single switch from trastuzumab to ABP 980. Poster presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. San Antonio TX.
8. Pittmam W, Wern C, Glode A. Review of biosimilars and their potential use in oncology treatment and supportive care in United States. *J Hematol Oncol. Pharm.* 2019;9(3):133-141.
9. Sociedad Española de Oncología Médica. Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares. [Mayo 2018]; [Consultado: mayo 2020]. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf
10. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open.* 2017;1(6):e000142. Published 2017 Jan 16. doi:10.1136/esmoopen-2016-000142.
11. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. [17 de octubre de 2017]. [Consultado: mayo 2020] Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH_documento_completo_Definitivo.pdf
12. British Oncology Pharmacy Association. Guidelines on implementation of biosimilar monoclonal antibodies. British Oncology Pharmacy Association [5 de febrero de 2017]. [Consultado: mayo 2020] Disponible en: <http://www.bopawebsite.org/sites/default/files/publications/Biosimilar%20MABs%20Implementation%20Guidelines%20%26%20BOPA%20Position%20Statement%2005.02.17.pdf>
13. Pivot X, Bondarenko L, Nowecki Z, Dvorkin M, Trishkina E, Ahn JH, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of SB3 (Trastuzumab Biosimilar) and Reference Trastuzumab in Patients Treated With Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36:1-7.
14. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):917-28.
15. Von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, Morales S, Santi P, Tomasevic Z, et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):987-98.

04

Patient-reported outcomes (PRO)

Belén Matilla Fernández
Andrés García Palomo

Introducción

Los Sistemas Sanitarios occidentales financiados públicamente se enfrentan al reto del ser o no ser. Múltiples son los factores que ponen en peligro su supervivencia, entre los que destacan el envejecimiento y con él, la cronicidad, la pluripatología, la dependencia y la vulnerabilidad. Una buena parte de la solución pasa por humanizar la asistencia sanitaria poniendo al paciente en el centro del sistema y medir los resultados que se le proporcionan en relación con la inversión que se realiza para conseguirlos. Humanización, Medicina Centrada en el Paciente, Medicina Centrada en el Valor y cultura del resultado son conceptos intrínsecamente unidos.

Etimológicamente “humanización” es adquirir características más humanas y amables. En Sanidad se engloban aquellas actuaciones que, tanto desde el nivel micro como en el meso y macro, tienen por objetivo definir líneas estratégicas que impulsen la dimensión humana en el ámbito asistencial. Una definición muy acertada es la de Albert Jovell refiriéndose a “la forma de cuidar y curar al paciente como persona, con base en la evidencia científica, incorporando la dimensión de la dignidad y la humanidad del paciente, estableciendo una atención basada en la confianza y la empatía, y contribuyendo a su bienestar y a los mejores resultados posibles en salud”¹. Si lo afectivo es también efectivo, el camino a seguir es meridiano: reconstruyamos el Sistema Nacional de Salud (SNS) con una mayor conexión con los servicios sociales, con un enfoque más preventivo y con una atención proactiva hacia el paciente, entronizando el resultado percibido por él como la meta a la que nos dirigimos.

De la progresiva alfabetización sanitaria de la población se deriva una gran oportunidad de virar la nave hacia dicho enfoque. El cambio en la relación médico-paciente impulsado por el concepto de “decisión compartida” como una forma de actuar haciendo uso de la mejor evidencia disponible, pero poniendo ésta al servicio de la perspectiva del paciente para ajustar la práctica clínica al individuo que la recibe², casa de manera perfecta con el concepto de Humanización de Jovell. Bajo este prisma, paciente y profesional sanitario se asocian para tomar decisiones consistentes con las necesidades, valores y preferencias de ambos. El paciente ejerce así un mayor control sobre su estado de salud y ayuda al profesional a la progresiva humanización del sistema. Existe evidencia científica que constata que cuanto un paciente autogestiona su proceso mórbido, los resultados son mejores³.

La reconfiguración de la asistencia sanitaria hacia la humanización da sentido a la “Triple Meta”, divisa de los proyectos que aportan valor y que no son otros que los que equilibran simultá-

neamente la mejora de la experiencia de los pacientes, los resultados clínicos y la reducción de costes⁴. Pero todo proceso de mejora exige cultura de resultados y cuando lo que importa es el paciente, el resultado va más allá del dato clínico objetivo para adentrarse en conceptos subjetivos como funcionalidad, calidad de vida, percepción de beneficios, etc., y éstos, solo el paciente los puede comunicar. Los resultados reportados por los pacientes son un instrumento potente que contribuye a la Humanización del SNS.

¿Dónde estamos?

La Medicina tiene la particularidad de que su objeto de estudio es el hombre y su salud multidimensional. Pero la tecnificación, el control de costes, la masificación y la fascinación tecnológica han provocado que con frecuencia la relación de reciprocidad paciente-profesional se haya convertido en un servicio administrativo, económico o procedimental, cuando no una relación de poder y dominio, haciendo de la deshumanización de la asistencia un producto típico de la modernidad. La cosificación del enfermo, la pérdida de multidimensionalidad del concepto salud para restringirse al ámbito de la corporeidad, el distanciamiento afectivo cuando no la indolencia, la ausencia de comunicación y la restricción de derechos, creencias, valores y preferencias, son las señas de identidad de este nuevo *status quo*.

Pero algo se movía en 1948 cuando Karnofsky entendió que necesitábamos medir la capacidad funcional del enfermo, en un intento de redimensionar el concepto de salud y enfermedad⁵. Fruto de esa primera iniciativa, la década de los 70 asistirá a la eclosión de numerosos instrumentos psicométricos y medidas econométricas⁶ precursores de las herramientas actuales y que buscan preguntar al paciente sobre la percepción subjetiva de su estado de salud. Los 90 serán los de la simplificación, la expansión y la adaptación transcultural y lingüística de las mismas, llegando a contabilizarse hasta 1275 instrumentos de este tipo en inglés⁷. Por primera vez el enfermo tenía a su disposición instrumentos que le daban voz y preponderancia sobre la enfermedad.

El siglo XXI será el del asentamiento definitivo de estas herramientas. En 2001, la ISPOR (*International Society Outcomes Research and Pharmacoeconomics*) acuña el término PRO (*Patient Reported Outcomes*) como un "...paraguas que incluye los resultados en salud reportados directamente por el paciente sin la intervención o interpretación de personal sanitario u otras personas..."⁸. En 2005, la EMA (*European Medicines Agency*) introduce el concepto de PROM (*Patients Reported Outcomes Measures*)⁹, para referirse al instrumento validado, fiable y sensible que miden PRO. La FDA (*Food and Drugs Administration*) reconoce el término en 2009. Recientemente se han introducido dos nuevos términos, PRE (*Patient Reported Experience*) y PREM (*Patient Reported Experience Measures*), que miden satisfacción global de la prestación sanitaria y que lo diferencian de PRO-PROM, que es la medida de percepción de efectividad y seguridad¹⁰.

Todas estas herramientas se alinean con numerosos movimientos bioéticos que se plantean los límites de la tecnología biomédica. El *Hasting Center* de New York en 1996¹¹ se pregunta si "...el objetivo genérico de recuperar la salud y evitar la muerte no es demasiado simple?". Dado que, la condición humana es inseparable de la enfermedad y que la vivencia de ésta depende de los valores socioculturales del paciente, los "fines de la medicina" deben ser reinterpretados a la luz de la voz del paciente. Los PRO y sus instrumentos PROM son esa voz.

En España en 1984 el Instituto Nacional de Salud (INSALUD) considera la Humanización como uno de los puntos esenciales de la reforma hospitalaria y de los "Nuevos Modelos de Gestión".

Será fundamental el desarrollo de la Carta de Derechos y Deberes de los Pacientes, precursora de la Ley de Autonomía del Paciente. El Plan de Reforma reconoce, entre otras cosas, el valor irrenunciable de conceptos intangibles como “dolor evitado”, “sufrimiento prevenido”, “capacidades recuperadas” o “alegría recobrada”, aspectos que de una manera más elaborada recogen actualmente los PRO.

Actualmente, y tras la aceptación del valor de los PRO, estamos en los procesos de validación analítica del PROM, en el desarrollo de estándares de resultados para afecciones médicas concretas y en la generalización de su uso en estudios de investigación clínica.

Dos herramientas se han configurado como estándares de validación analítica: COSMIN (*Consensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments*) y EMPRO (*Evaluating the Measurement of Patient-Reported Outcomes*), ambas complementarias. Mientras que EMPRO evalúa mediante consenso de expertos por el método Delphi la evidencia científica disponible sobre ocho atributos ideales de un instrumento¹², COSMIN, concebida en el seno de la Cochrane, desarrolla herramientas para facilitar la comparación y selección de PROM. Dichas herramientas pueden consultarse en el sitio WEB (<https://www.cosmin.nl>).

Otras iniciativas trabajan en el desarrollo de sets de medidas de resultado para afecciones médicas concretas y cuentan con la participación de pacientes en su desarrollo. Destacan ICHOM (*International Consortium for Health Outcomes Measurement*)¹³, OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*)¹⁴, COMET (*Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*)¹⁵, PROMIS (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*)¹⁶ o CODE¹⁷ (Collaboration for Oncology Data in Europe), ésta específica del ámbito de la Oncología.

La incorporación de los PRO a la investigación clínica es ya una realidad, demostrando un impacto favorable en la comunicación médico-paciente y, en algunos estudios, en la supervivencia¹⁸. Revisiones recientes muestran que, durante el periodo 2007 a 2013, hasta el 27% de los estudios identificados en la base de datos *clinicaltrials.org* incorporaban este tipo de instrumentos, lo que supone ya un patrón de comportamiento en los investigadores y quizá el reconocimiento definitivo del valor de este tipo de instrumentos en el ámbito de la investigación clínica¹⁹. Actualmente tanto la EMA como la FDA recomiendan su uso como variables de resultados en ensayos clínicos y asumen un papel clave en la autorización de nuevos antineoplásicos.

En el ámbito de la Humanización existen, en nuestro medio, iniciativas impulsadas desde el ámbito de macrogestión como la Red de Escuelas de Salud para la Ciudadanía, la constitución de Comités de Pacientes en hospitales o los Consejos de Pacientes en los servicios de salud. Madrid y Castilla-La Mancha son pioneras en la aplicación de procedimientos que facilitan la participación del paciente en la organización de las instituciones sanitarias. Un ejemplo es el Programa de Atención Integral al Paciente Oncológico promovido por la Dirección General de Coordinación de la Atención al Ciudadano y Humanización de la Asistencia Sanitaria. Asimismo, diferentes asociaciones científicas están trabajando en el diseño de sus planes de humanización. Es el caso de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), pionera en desarrollar un Plan de Humanización²⁰ con 8 principios de humanización y 8 sugerencias para el proceso y que se pueden consultar en la tabla adjunta.

PRINCIPIOS	SUGERENCIAS
<ul style="list-style-type: none"> • Cultura interna de humanización • Organizarse en torno a las personas y las necesidades • Empoderamiento del paciente • Empoderamiento del farmacéutico • Gestión de la incertidumbre • Activación de la inteligencia emocional • Preservar la dignidad • Infraestructura como impulso para la humanización 	<ul style="list-style-type: none"> • Conocer al paciente como persona y reconocer su individualidad y requisitos específicos según su estado actual. • Desarrollo de arquetipos de pacientes a través de dinámicas de empatía con el personal sanitario. • Tener en cuenta a los acompañantes y darles soporte de cara al trato con el enfermo y su enfermedad. • Incluir en los protocolos técnicas o soluciones para afrontar las distintas situaciones con inteligencia emocional, incluyendo lenguaje verbal y no verbal. Debemos desarrollar procedimientos normalizados de trabajo sobre entrevista clínica y otras comunicaciones claves. • Poner en valor las indicaciones y preferencias expresadas por el paciente a la hora de decidir un tratamiento. • Conocer y respetar los aspectos culturales de las diversas etnias y colectivos. • Establecer programas o talleres de descubrimiento y generación de soluciones en los que se junten profesionales y pacientes. • Los pacientes valoran que los profesionales no les cuenten siempre las mismas cosas y adapten la consulta en función de cómo les vean entrar.

Fuente: Plan de Humanización

Tabla 1. Plan de Humanización

¿Hacia dónde vamos?

La incorporación de PRO-PROM al ámbito de la práctica clínica no es una tendencia reconocible, por lo que se hace necesario avanzar en múltiples aspectos que deben ser abordados y mejorados y que implican la participación de los profesionales, usuarios, gestores y decisores.

Probablemente la primera barrera para la implementación sea cultural. Falta convencimiento entre profesionales, gestores y decisores del valor intrínseco de una medida subjetiva como el PRO. Hay que persuadir de las ventajas que aporta realizar este tipo de mediciones ya que, a pesar de su innegable raíz subjetiva, capturan información de alta complejidad no visible con otros instrumentos y, que son predictores de necesidades individuales y poblacionales no cubiertas. Es cierto que los PROM no sustituyen a la información clínico-biológica, pero estas variables intermedias son complementadas por PROM y las acercan mucho más a los resultados finales que interesan al paciente.

Otra gran limitación en la aplicabilidad del PRO-PROM es el tiempo. Debe trabajarse en la optimización de recursos y procesos, así como en la implementación tecnológica que avance en el registro digital más allá del papel y en la captura de los datos en tiempo real y no durante tiempos añadidos a la consulta médica. No habrá implementación y diseminación en la práctica clínica si éstos no van acompañados de las TIC (Tecnologías de la Información y Comunicación). La *mHealth* se posiciona como la estrategia global para la llegada de los PROM, como así lo recomienda ICHOM²¹. Las aplicaciones móviles (*apps*) revolucionarán la asistencia sanitaria, haciendo de los hospitales entornos líquidos, en los que la atención se hará desde el hospital, pero no necesariamente en el hospital.

El PRO-PROM debe formar parte de las evaluaciones de coste-efectividad, sobre todo en el marco de enfermedades crónicas donde el concepto de salud percibida es fundamental y está por encima del de supervivencia. Este paso es obligado para una atención sanitaria basada en el valor. Es necesaria más investigación en este campo para que los resultados puedan ser prescriptivos para los proveedores. Existe por suerte una posición claramente favorable de muchas agencias gubernamentales. Incluso la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) ha publicado recientemente un plan de 15 puntos para promover y facilitar el uso de PROM y la Comisión Europea se ha comprometido a garantizar que los resultados se midan de forma científicamente válida y que esta información se comparta para ayudar a los Estados miembros a rediseñar sus sistemas sanitarios. En el informe *The Value of Health: Improving Outcomes*²² realizado por la UE en 2018, se afirma que “un mejor uso de los datos sanitarios puede hacer que los sistemas sanitarios sean más eficaces, innovadores y justos, reduciendo las desigualdades en la cobertura sanitaria entre los Estados miembros y dentro de ellos”. El informe ofrece 15 sugerencias para el cambio. Dos de ellas se refieren a la importancia del paciente como motor del cambio:

Mensajes clave

- Como indicaba el Dr. Albert J Jovell, “ser paciente es cuestión de tiempo”, lo que como profesionales invita a plantearnos qué tipo de atención queremos para nosotros mismos.
- Las diferentes asociaciones científicas implicadas en el paciente oncológico apoyan propuestas de codecisión alineadas con las necesidades, valores y preferencias del paciente.
- La cronicidad, la multimorbilidad y la vulnerabilidad social asociadas en muchos casos al paciente oncológico actual exige un abordaje más integral, personalizado y humanizado de los nuevos modelos de atención sanitaria.

- “poner a los pacientes en el centro... Todos los elementos de la asistencia sanitaria -desde el diseño del servicio hasta las prioridades de desarrollo de medicamentos- deben implicar sistemáticamente a los pacientes”.
- “El dinero debe seguir al paciente... Debería importar menos dónde acceden los pacientes a los servicios y primar cuáles son los resultados deseados”.

En el campo de la Humanización aún no sabemos el impacto real de estos esfuerzos y debe reconocerse que tales iniciativas siguen siendo ejemplos aislados. Se trabaja, no obstante, en la introducción de PRO-PRE de satisfacción con la atención sanitaria prestada, prioritarios para ponderar cualquier proyecto de humanización y adjudicarles su valor real. En algunos centros se crean áreas de personalización de la asistencia sanitaria y de responsabilidad social corporativa (atención al paciente, información y acogida, trabajo social y voluntariado entre otras) que garanticen la incorporación de la sociedad civil a la organización sanitaria.

De todos modos, si la Humanización no se integra como un objetivo más de efectividad y eficiencia, no se producirán verdaderos avances. Desde el nivel macro, será mandatorio que se intervenga de forma más general y ambiciosa para conseguir un efecto sistémico y que los ejemplos, que promueven de manera diferencial, la humanización sea la regla más que la ex-

cepción. A nivel meso, necesitaremos diseños organizativos que permitan una implementación coordinada y homogénea de las políticas de humanización y la consolidación de éstas mediante acuerdos de gestión. La creación de Comisiones de Humanización en staff con las Gerencias de los centros será el eje vertebrador de la estrategia de gestión. A nivel micro, la incorporación efectiva de los PRO-PROM permitirá el análisis comparativo de diferentes experiencias de co-decisión informada con los pacientes. Esto pasa por vencer las barreras culturales, organizativas e instrumentales, ya citadas, y por avanzar en el reforzamiento activo de la alfabetización y formación sanitaria del paciente.

En definitiva, el modelo de Humanización que se propone precisa de la introducción de las herramientas PRO-PRE y sus escalas y del trabajo colaborativo de todos los agentes que forman parte del mundo sanitario, con asignación de roles y funciones, creando conexiones y espacios de relación. Existen diferentes iniciativas nacionales e internacionales que indican cómo avanzar en este alineamiento, que pasan por que se considere la Humanización como una prioridad estratégica, asumiendo la deshumanización como una realidad creciente y amenazante que dispone de herramientas de actuación para revertirla.

Bibliografía

1. Foro Premios Albert J Jovell. Construyendo un modelo más afectivo y efectivo. 2017
2. Elwyn G, Edwards A, Thompson R. Shared decision-making in health care: achieving evidence-based patient choice. Third Edit. (Elwyn G, Edwards A, Thompson R, eds.); 2016. https://www.amazon.com/Shared-Decision-Making-Health-Care/dp/019872344X/ref=sr_1_1?s=books&ie=UTF8&qid=1542680820&sr=1-1&keywords=Shared+decision+making.
3. Bailo L, Guidi P, Vergani L, Marton G, Pravettoni G. The patient perspective: investigating patient empowerment enablers and barriers within the oncological care process. Published online 2019. *Ecanermedicalscience*. 2019; 13: 912. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467453/>
4. Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27(3):759-769. doi:10.1377/hlthaff.27.3.759
5. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver IF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma - With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948; 1(4):634-56.
6. McHorney CA. Health status assessment methods for adults: past accomplishments and future challenges. *Annu rev Public Health*. 1999; 20: 309-35.
7. Garratt A, Schmidt I, Mackintosh A, Fitzpatrick r. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ*. 2002; 324: 1417-21.
8. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, et al. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the patient-reported outcomes (PRO) harmonization group meeting at the food and drug administration, February 15, 2001. *Value in Health* 2003;6:522-31.
9. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Reection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. Doc. Ref. EMA/CHMP/ EWP/139391/2004. London: EMA; 2005.
10. Martinez J.M. Patient Reported Outcomes, Patient Reported Experience y papel de las aplicaciones móviles. En Diez Temas candentes en farmacia oncohematológica. Consultado online en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/10T/10TEMASFARMACIAONCOHEMATOLOGICA.pdf> Ultimo acceso: 12.10.2019
11. <http://www.thehastingscenter.org/>
12. <http://www.bibliopro.org/buscador/987/evaluating-the-measurement-of-patient-reported-outcomes-version-espanola>
13. International Consortium for Health Outcomes Measurement. How we are using outcomes measurement to transform healthcare - ICHOM. www.ichom.org. Acceso: julio 25, 2019.
14. OMERACT. OMERACT - Outcome Measures in Rheumatology.

15. High Level Reflection Group On The Future of Health. COMET. <http://www.comet-initiative.org/about/overview>. Published 2017
16. PROMIS®. Dynamic Tools to Measure Health Outcomes from the Patient Perspective. <http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>
17. IQVIA. Oncology Data Network. <https://odn-cancer.com>.
18. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA* 2017;318(2):197-198.
19. Vodicka E, Kim K, Devine EB, Gnanasakthy A, Scoggins JF, Patrick DL. Inclusion of patient-reported outcome measures in registered clinical trials: evidence from Clinicaltrials.gov (2007-2013). *Contemp Clin trials*. 2015; 43:1-9.
20. GUÍA DE HUMANIZACIÓN. Servicios de Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [Internet].2018. Ana Alvarez, Dolores Barreda, Teresa Bermejo, Eva delgado, Angeles Garcia, Marta Garcia, Ana Herranz, Aitziber Illaro, Paula de Juan, Enrique Soler, Miguel Villaronga, Irene Zarra
21. Mak KS, van Bommel ACM, Stowell C, Abraham JL, Baker M, Baldotto CS, et al. Defining a standard set of patient-centred outcomes for lung cancer. *Eur Respir J*. 2016;48(3):852-60.
22. Akerman C, Allvin T, Baker M, Bernal-Delgado E, Dean J, et al. The Value of Health: Improving Outcomes. Final Report. Harvard Business School Press, ed.; 2006. <https://www.efpia.eu/media/412160/180924-the-value-of-health-final-report-hi-res-1.pdf>.

05

Nuevos tipos de investigación en Oncología

Estela Moreno
Margarita Majem

Introducción

Hasta hace pocos años, cuando nos preguntaban por el tipo de investigación que se llevaba a cabo en oncología, pensábamos en los diseños clásicos de los ensayos clínicos, es decir, los ensayos fase I, II y III, que demuestran que un fármaco es eficaz y seguro, en un tumor con una determinada localización o tipo histológico y, habitualmente superior a los tratamientos disponibles hasta ese momento para conseguir su comercialización para esa indicación, y los estudios fase IV, tras su comercialización. La investigación en oncología también se ha dirigido en los últimos años a conocer cómo se desarrollan los tumores, los factores de riesgo, su prevención o las consecuencias o impacto en la calidad de vida de los pacientes o secuelas a largo plazo de los tratamientos utilizados.

Este mejor conocimiento de la biología y características de los tumores, las mutaciones presentes o vías de señalización activadas o inhibidas nos ha llevado a que pasemos de hablar de una neoplasia localizada en un órgano y que afecta a un gran número de pacientes a hablar de tener múltiples tipos de tumores con diferentes características en un número reducido de pacientes. Esto ha obligado a que la investigación en oncología evolucione hacia el diseño de nuevos tipos de estudio, en los que se intenta seleccionar de antemano aquellos tratamientos que, por las características del tumor de un subgrupo de pacientes pueden tener una mayor probabilidad de respuesta.

Entre los nuevos tipos de investigación en oncología nos podemos encontrar los métodos secuenciales de análisis, los diseños adaptativos y los diseños enriquecidos¹. Todos son diseños más flexibles que permiten adaptar el análisis de los datos o modificar el diseño del estudio según los resultados que se van obteniendo. También encontramos los ensayos canasta, cesta o “basket”, los ensayos paraguas o “umbrella” y los estudios plataforma o “platform”^{2,3,4}. Estos ensayos se caracterizan por tener en cuenta las características moleculares o las mutaciones del tumor o sus vías de señalización lo que permite un desarrollo de los fármacos más rápido y una mejor selección o identificación de aquellos pacientes que pueden obtener un mayor beneficio.

A lo largo de este capítulo describiremos en qué punto nos encontramos actualmente y hacia dónde se dirige la investigación en oncología en los próximos años, basándonos principalmente en estos nuevos tipos de estudios.

¿Dónde estamos?

Los ensayos clínicos se han dividido clásicamente en estudios de fase I a IV. Los estudios fase I están diseñados para establecer parámetros farmacocinéticos, la dosis máxima tolerada, la toxicidad limitante de dosis y la seguridad del tratamiento, identificando efectos adversos. En el caso de oncología se llevan a cabo habitualmente en pacientes con tumores avanzados y/o refractarios y no en voluntarios sanos, aunque en los últimos años se están incorporando estudios en tumores con mutaciones específicas o en líneas tempranas de tratamiento. Los ensayos fase II se llevan a cabo en pacientes con un determinado tumor, valorando la eficacia, seguridad y tolerabilidad del fármaco en esa población seleccionada. Los estudios fase III se caracterizan por distribuir los pacientes de manera aleatoria a uno de los tratamientos preestablecidos y se compara la nueva terapia con el tratamiento de elección para una indicación concreta hasta ese momento. Generalmente tienen como objetivo demostrar la superioridad del nuevo fármaco en términos de eficacia y/o seguridad. Estos ensayos son los utilizados habitualmente para aprobar o no el uso del medicamento para una determinada indicación por las agencias reguladoras. Los estudios fase IV son realizados tras la comercialización del fármaco y tienen como objetivo conocer en mayor profundidad los efectos a largo plazo, riesgos, beneficios y uso óptimo del tratamiento.

En los estudios clásicos, la eficacia se determina habitualmente utilizando la *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* o también conocida por las siglas RECIST, que clasifica la respuesta en respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión y no evaluable. La valoración de la supervivencia se realiza generalmente basándose en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión. La seguridad se valora siguiendo los criterios del *National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Los efectos adversos en oncología se clasifican normalmente en grado 1 o leve, 2 o moderado, 3 o grave, 4 o amenazante de la vida o 5 mortal.

Algunos de los inconvenientes o limitaciones que presentan estos ensayos, que podríamos denominar tradicionales, son que requieren un alto coste y tiempo para desarrollarse, el número de pacientes es definido al diseñar el estudio, los datos se analizan en momentos previamente establecidos y no permiten la adaptación a nuevas situaciones o conocimientos que pueden ir apareciendo durante el desarrollo del estudio.

El mayor conocimiento de las características del tumor y la clasificación de los pacientes en función de ellas nos obligaría a realizar múltiples ensayos clínicos fase I, II y III clásicos, dificultando el reclutamiento de pacientes, al ser poblaciones pequeñas y muy seleccionadas, aumentando el tiempo y el gasto para poder llevar a cabo los estudios y, por lo tanto, retrasando la posible autorización de los nuevos fármacos.

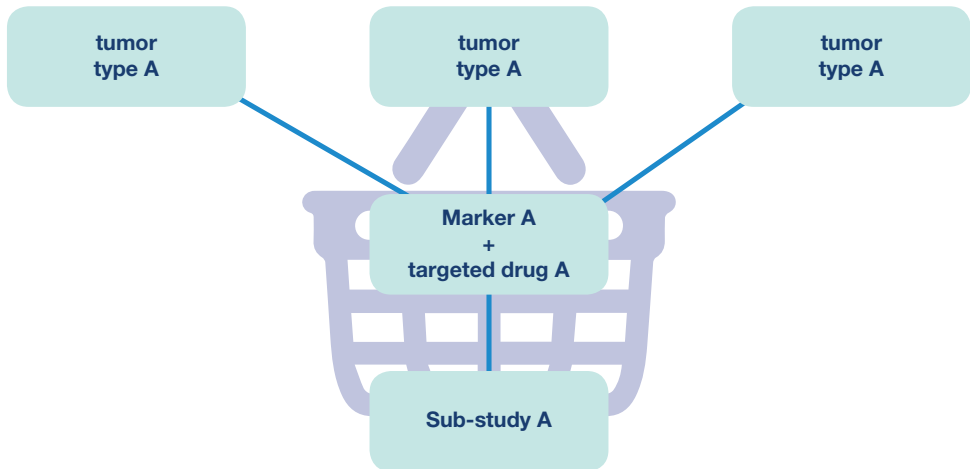
Los nuevos tipos de estudios intentan solventar estas limitaciones, ayudando a identificar mejor a los pacientes que pueden responder a un tratamiento, facilitando el estudio en poblaciones pequeñas de pacientes y permitiendo que la investigación sea más eficiente.

Los estudios con diseño adaptativo permiten modificar el diseño inicial del estudio durante la evolución del mismo^{4,5}. Se caracterizan por tener un número amplio de ramas con tratamientos en los que el paciente recibe un tratamiento predeterminado durante un periodo fijo de tiempo. El investigador puede ir conociendo la respuesta de los pacientes a los tratamientos durante el estudio y, según los datos que se van obteniendo, le permite modificar los criterios de inclusión o exclusión, el tratamiento, el número de pacientes incluidos o los subgrupos de pacientes. Son estudios más flexibles que, permiten evaluar varios objetivos y, además, se pueden ir adaptan-

do los tratamientos a las nuevas indicaciones que aparecen durante el desarrollo del estudio. Esto admite, por ejemplo, que la rama control se pueda ir modificando para que no quede obsoleta en el momento de la finalización y publicación del estudio.

Los estudios con métodos secuenciales de análisis permiten analizar los datos que se van generando durante el desarrollo del estudio y tomar decisiones según este análisis. Por ejemplo, si no se alcanzan los objetivos previamente establecidos se puede interrumpir el estudio, reduciendo el número de pacientes expuestos a un tratamiento y como consecuencia el coste. Los estudios con diseño enriquecido permiten incluir poblaciones de pacientes seleccionadas, por una mutación o biomarcador, y se espera que tengan una mayor probabilidad de responder al tratamiento en investigación. Estos estudios pueden tener dos fases. En una primera fase todos los pacientes reciben el mismo tratamiento y aquellos que responden, pasan a una segunda en la que se aleatorizan para seguir recibiendo el tratamiento en investigación o el tratamiento estándar.

Los ensayos canasta, cesta o “basket” (figura 1) se caracterizan por estudiar la eficacia de una terapia o fármaco dirigido a una mutación o biomarcador específico. Habitualmente se analizan de manera central con una misma plataforma en una amplia variedad de tumores, es decir, diferentes tumores que comparten una misma mutación o biomarcador se ponen dentro de la misma cesta^{3,4}. Los subestudios de estos ensayos se pueden clasificar habitualmente como ensayos fase II, de una sola rama de tratamiento, con un número de pacientes inferior a cincuenta, de prueba de concepto en una fase temprana de desarrollo del tratamiento. La variable de eficacia utilizada en estos ensayos es la tasa de respuesta.

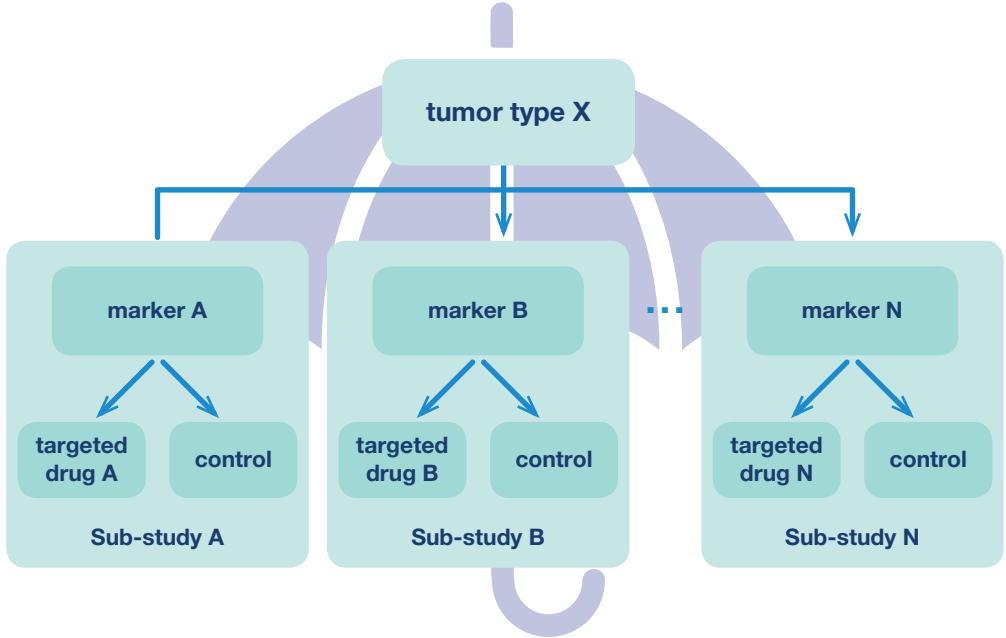


Fuente: A. Hirakawaa, Contemp. Clin Trial Communic 2018

Figura 1. Estudio “basket”

Los estudios paraguas o “umbrella” (figura 2) están diseñados para probar la eficacia de varios fármacos en diferentes mutaciones de un determinado tipo de tumor o histología concreta, es decir, el estudio se lleva a cabo bajo el paraguas de un mismo tumor y utilizando habitualmente una única plataforma de identificación de mutaciones^{3,4}. Los pacientes se clasifican en función de las mutaciones principales del tumor y se tratan con fármacos dirigidos a esas mutaciones, aumentando la probabilidad de respuesta a los tratamientos. Esto permite probar un mayor número de fármacos en pacientes con tumores similares y detectar aquellos subgrupos de pacientes que obtienen un mayor beneficio de estos tratamientos. Los subestudios incluidos

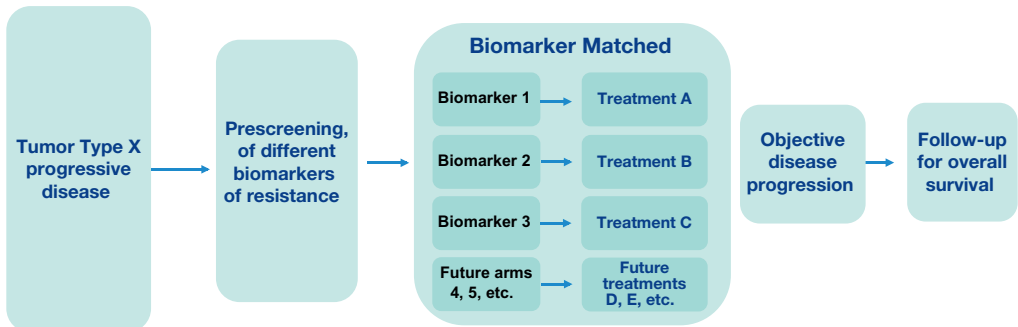
en estos ensayos pueden ser de una sola rama, clasificados como fase II o aleatorizados y clasificados como estudios fase II/III. A diferencia de los estudios “basket”, estos estudios se consideran confirmatorios de una hipótesis.



Fuente: A. Hirakawaa, Contemp. Clin Trial Communic 2018

Figura 2. Estudio “Umbrella”

Los estudios plataforma o “platform” (figura 3) evalúan diversas terapias dirigidas para una única enfermedad y aceptan la adición o exclusión de nuevos tratamientos durante el ensayo clínico. Los estudios “basket” y “umbrella” podrían considerarse estudios plataforma si permiten la adición o exclusión de terapias dirigidas. Durante el estudio se realizan análisis intermedios para evaluar la eficacia o la futilidad de cada terapia dirigida y estos resultados se utilizan para excluir algunas terapias o añadir nuevas. Los retos de este tipo de estudio son la gran envergadura de su diseño, el alto coste y la necesidad de crear redes donde realizarlos.



Fuente: A. Hirakawaa, Contemp. Clin Trial Communic 2018

Figura 3. Estudio “Plataforma”

¿Hacia dónde vamos?

El mayor conocimiento de las características de los tumores ha permitido la implementación de nuevos modelos de investigación en oncología. El futuro que podemos esperar en la era de la medicina de precisión o personalizada es un incremento del número de estos estudios y su utilización para la aprobación de nuevas terapias para subgrupos de pacientes bien definidos, es decir, la aprobación de tratamientos para pacientes identificados como respondedores, gracias a estos estudios.

La investigación en oncología se va a dirigir también a aspectos no tanto relacionados con el tratamiento sino a la prevención del cáncer o dirigidos a un mejor conocimiento de la génesis o pronóstico de diferentes tumores, así como una detección y diagnóstico más precoz.

Mensajes clave

- Los estudios tradicionales requieren un alto coste y tiempo para llevarse a cabo, y no permiten la adaptación a nuevas situaciones o conocimientos que se pueden ir dando durante el desarrollo del estudio.
- Un mejor conocimiento de la biología tumoral ha generado el diseño de nuevos tipos de estudios que permiten seleccionar los tratamientos a los que un subgrupo de pacientes puede tener una mayor probabilidad de respuesta.
- Estos nuevos modelos de ensayos se conocen como estudios con métodos secuenciales de análisis, con diseños adaptativos, con diseños enriquecidos, los estudios “basket”, los “umbrella” y los “plataform”.

Bibliografía

1. Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica - Desafíos y oportunidades. <https://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/4688901/cap9.pdf/614fba22-a0fd-4914-a4fb-5b06e4fcaea6>
2. Verweij J, Hendriks H.R, Zwierzina H, on behalf of the Cancer Drug Development Forum. Innovation in oncology clinical trial design. *Cancer Treatment Reviews* 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.01.001>
3. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncoloHgy: Review and new trial designs. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2018;12:1-8. doi.org/10.1016/j.conctc.2018.08.009
4. Garralda E, Dienstmann R, Piris-Giménez A, Braña I, Rodon J, Tabernero J. New clinical trial designs in the era of precision medicine. *Molecular Oncology* 2019;13:549-557 doi:10.1002/1878-0261.12465
5. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2016;375(1):65-74. doi:10.1056/NEJMra1510061

06

Financiación basada en valor

Ana Clopés Estela
Ramón Salazar

Introducción

Basándonos en la definición de salud de la OMS¹, hay tres dominios que debemos considerar en la salud: salud física, mental y social. Estos tres dominios de la salud han de ser buscados y evaluados en su conjunto si se desea dar respuesta a lo que los pacientes necesitan. Los profesionales de la salud creemos que nuestra actividad está centrada en aquello que es importante y aporta valor al paciente, en los resultados. Pero, ¿es del todo cierto?, cuando un médico y un paciente con cáncer de próstata piensan en los resultados esperados del tratamiento ¿están pensando en lo mismo?. Seguro que ambos piensan en términos de supervivencia, pero ¿no podría ser que el médico piense en términos de niveles de PSA y el paciente piense en si mantendrá su calidad de vida? Y en todo caso ¿tenemos información de estos resultados para informar al paciente? Esta es la razón por la que necesitamos centrar nuestro análisis en el valor y, en segundo lugar y como consecuencia, analizar como realizamos una prestación y atención sanitaria basada en el valor y cómo utilizamos este concepto para financiar el sistema, y en concreto los medicamentos.

Existe una amplia literatura de innumerables estudios que han intentado definir que constituye valor en salud diferentes disciplinas (médicos, investigadores, economistas, evaluadores, psicólogos, filósofos...). El común denominador es que el valor es un concepto multidimensional, incluyendo utilidad, significado social, emocional y coste económico. Un autor que destaca por su claridad y que se ha convertido en referencia internacional en el campo es Porter. En sus estudios y editoriales, Porter sugiere que este concepto “valor” aglutine los beneficios esperados del tratamiento médico de una manera eficiente con un análisis de calidad adecuado que se oriente a resultados en salud^{2,3}. En cualquier ámbito, la mejora de las actuaciones y la responsabilidad sobre las mismas dependen en gran medida de compartir los objetivos de los diferentes actores. En sanidad suele ser habitual que las diferentes partes interesadas o actores del sistema tengan prioridades distintas, incluso contradictorias. Por ejemplo, rapidez en el acceso a nuevos servicios o tratamientos (o la conveniencia de una determinada nueva vía de administración de un fármaco) puede entrar en conflicto con conceptos como la contención de costes, equidad o la sostenibilidad global del sistema. Conseguir mayor valor para los pacientes en las actuaciones realizadas debe ser el objetivo que aúne los intereses de unos y otros. Si aumenta el valor, todos los interesados se pueden beneficiar proporcionalmente de manera que este incremento sea compatible con la sostenibilidad del sistema sanitario. Según Porter, el valor se debe definir en función de los resultados en el paciente-cliente. Si el valor depende de los resultados, no se medirá por el volumen y actividad realizada o por indicadores del proceso.

Es esencial para la aplicación de este concepto de valor que los sistemas de prestación de salud sean integrados y colaborativos, que puedan sobrepasar el sistema competitivo. Diferentes estudios muestran que la atención centrada en el paciente mejora su satisfacción, calidad de vida y los resultados en salud a la vez que disminuye los costes y la variabilidad⁴.

¿Dónde estamos?

Relación entre la evaluación de resultados en salud y los sistemas de financiación de los sistemas sanitarios:

La financiación de los sistemas sanitarios clásicamente se ha dividido en sistemas por tarifas y sistemas capitativos. En los sistemas basados en tarifa según cartera donde de factura por complejidad de cada proceso o grupo relacionado con el diagnóstico (GRD), cada proveedor requiere compensar sus costes con dicha tarifa, pudiéndose generar que los beneficios dependan de la capacidad de los proveedores de generar servicios complejos con tarifas elevadas y de su volumen de actividad. Contrariamente, en los sistemas capitativos los beneficios pueden depender de la capacidad del proveedor de gestionar el contrato y de gestionar los costes por debajo de la cápita establecida. Como alternativa a estos dos modelos opuestos, existen sistemas de pago basados en los resultados (P4P, del inglés *pay-for-performance*), definidos como sistemas de financiación basados en la evaluación del resultado de un determinado procedimiento diagnóstico o terapéutico⁵. En los sistemas P4P, el reembolso se basa en incentivos relacionados con la calidad del servicio y en los resultados y no en volumen de actividad independiente de la medición de la calidad, como ocurre en los sistemas de tarifa. Pero todavía hay mucho escepticismo y controversia respecto de las bondades del P4P. Un autor influyente como Kinding argumenta que estos sistemas no incrementan el valor aportado ya que la salud de la población no sólo depende del sistema sanitario sino de la confluencia de otras variables más relevantes como las políticas de salud pública, educación y prevención⁶.

El reto de la innovación farmacológica en oncohematología y su relación con la orientación a resultados en salud:

La incorporación de innovaciones terapéuticas debe cumplir un triple objetivo: la garantía de acceso de los pacientes a soluciones innovadoras efectivas, la eficiencia y sostenibilidad económica del sistema y la compensación del esfuerzo innovador⁷. La innovación terapéutica conlleva, a menudo, incertidumbres asociadas que dificultan establecer su valor terapéutico en condiciones de práctica real y, consecuentemente, la definición de su precio y financiación⁸. Estas incertidumbres se pueden clasificar en:

- Incertidumbres en la efectividad y seguridad del medicamento, relacionada principalmente con la utilización en práctica clínica y población que puede y suele ser diferente de la definida en el ensayo clínico.
- Incertidumbres respecto a la eficacia comparada con otras alternativas.
- Incertidumbre sobre el impacto económico real del medicamento, debido principalmente a las dificultades en las estimaciones de prevalencia e incidencia y/o por el uso en poblaciones con criterios diferentes del ensayo clínico o de ficha técnica.
- Incertidumbre en la relación coste-efectividad, tanto relacionada a la incertidumbre en la efectividad como en los costes directos, y sobre todo, indirectos.

En España, las decisiones de incorporación de innovaciones terapéuticas a la Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y la determinación de su precio y condiciones de acceso y financiación son una competencia directa del Estado (ley 29/2006 de 25 de julio). No obstante, los entornos territoriales descentralizados del SNS tienen la responsabilidad de su gestión y financiación, así como la de desarrollar medidas para garantizar un acceso equitativo y eficiente a las mismas⁹.

Diferentes organizaciones han propuesto e implementado instrumentos para la evaluación de valor de los medicamentos. La *International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR) revisó en el 2018 los diferentes métodos y perspectivas de la evaluación de valor¹⁰. Asimismo se han publicado escalas de beneficio clínico de las sociedades científicas de oncología médica, la americana ASCO (ASCO-VF)¹¹ y la europea ESMO (ESMO-MCBS)¹².

A continuación, vamos a analizar cómo los esquemas de pago basado en resultados (EPR) pueden ser una opción basada en modelos de pago por valor a la vez que retroalimentan al sistema con datos de vida real (*real world data*).

Los esquemas de EPR como oportunidad de aplicar el pago basado en el valor:

Los esquemas tradicionales de pago de medicamentos se han centrado tradicionalmente en la inclusión o exclusión de un determinado medicamento en la cartera y en la negociación de un precio, teóricamente, según su aportación en beneficio y el volumen de población susceptible de ser tratada. En estos esquemas el precio es fijo, independientemente de los resultados, de la adecuación. Y ante una nueva indicación de un medicamento ya comercializado, se suele modificar el precio, pero sigue siendo fijo, sea cual sea la aportación diferencial entre las indicaciones. La característica fundamental de estos esquemas es que el comprador soporta la totalidad del riesgo, tanto el presupuestario como el de la incertidumbre de los resultados del medicamento en la práctica real y su impacto en términos de salud⁹.

Estos sistemas tradicionales tienen dificultades de enfrentarse a los retos derivados de las innovaciones y especialmente, de las incertidumbres derivadas tanto de la efectividad y seguridad comparadas como del impacto presupuestario y el coste-efectividad. Sobre estos sistemas tradicionales, determinados países han incluido métodos de priorización basados en umbrales de coste-efectividad incremental que expresen la disponibilidad a pagar, como los del NICE Inglaterra-Gales, que llevan a una decisión de inclusión si/no en la cartera. Estos sistemas tienen la ventaja de ser sistemas transparentes de decisión, influyen en la cartera y en el precio, aunque de manera indirecta y no siempre, y son ejecutivos en su territorio (de obligado cumplimiento), aunque se haya generado alguna excepción y tienen el riesgo de generar precios endogámicos entre sí.

Ante el reto de los nuevos fármacos y de las incertidumbres en la evaluación de la innovación y frente a los esquemas tradicionales de pago con precios fijos, en algunos países se han planteado y llevado a cabo modelos flexibles de acceso. El denominador en todos estos modelos es que se distribuyen los beneficios y los riesgos asociados de las incertidumbres entre proveedor y sistema sanitario. Por esta razón, se les denomina acuerdos de riesgo compartido (ARC), aunque la nomenclatura es variable y también se conocen como *Patient Access Scheme* (PAS)^{8,13} o *Managed Entry Agreements* (MEA)¹⁴. Los modelos flexibles de acceso de medicamentos abarcan un amplio rango, que va desde los modelos financieros como acuerdos precio-volumen o techo de gasto hasta acuerdos basados en resultados.

Cuando estos modelos basados en resultados se aplican a nivel individual hablamos de esquemas de EPR. En ellos, el sistema sanitario sólo financia el coste de los pacientes que responden

al tratamiento de manera efectiva en un determinado periodo de tiempo. Los EPR son una aproximación al pago basado en valor, que tienen además la ventaja de que permiten disponer de datos en vida real que retroalimenten el sistema de decisiones. El objetivo de un EPR también incluye corresponsabilizar a la industria en la sostenibilidad del sistema sanitario y en la evaluación de resultados en salud.

Como artículo de especial interés cabe destacar el publicado en 2013 por la ISPOR¹³ con un posicionamiento de buenas prácticas para el diseño, implementación y evaluación de acuerdos de riesgo compartido, incluyendo los EPRs.

Ventajas y desventajas de los EPRs:

Los elementos claves de la implementación de las decisiones, y en concreto de las decisiones con EPR, son la participación de los profesionales en el diseño y ejecución, el papel de los servicios de farmacia en su implementación y la disponibilidad de sistemas de prescripción orientados a resultados.

En la definición de la variable de resultado es especialmente importante considerar que sea un objetivo claro, medible, objetivo, pragmático y clínicamente relevante. Si se utilizan variables subrogadas, deben correlacionarse con variable final, por ejemplo respuesta vs supervivencia global (SG), y deben utilizarse recursos de la práctica clínica habitual y no generar nuevas estructuras o necesidades.

En el Institut Català d'Oncologia, desde 2011, hemos implementado la estrategia de EPRs dentro de nuestro modelo de gestión y de política de medicamentos¹⁵ y de manera alineada con CatSalut. Resaltar que, a partir de la constitución de la alianza de la red oncológica de Cataluña en 2016, dichos esquemas también se han desarrollado en el seno de la red. Hasta el presente, hemos firmado 19 acuerdos en 9 patologías oncológicas distintas y hemos realizado seguimiento de resultados en más de 1600 pacientes. Un primer análisis demuestra que los resultados clínicos han sido muy parecidos al del ensayo clínico pivotal y se ha generado un determinado retorno económico del coste del tratamiento¹⁶. Pero la conclusión más importante deriva de los intangibles, ya que la estrategia ha permitido alinear a profesionales, financiadores y proveedor hacia resultado, según los criterios establecidos en el protocolo acordado, que son los basados en la evidencia. En definitiva, el impacto potencial del EPR pueden tener una relevancia económica mucho mayor que el propio retorno económico del mismo.

En resumen, tras la evaluación de la experiencia propia y la literatura podríamos indicar que los EPRs:

- Permiten reducir la incertidumbre inherente a la incorporación de nuevos fármacos al sistema de salud, repartiendo los riesgos entre el financiador sanitario y el proveedor.
- Permiten el acceso a fármaco de la población diana y evita la prescripción de medicamentos en indicaciones fuera de ficha técnica.
- Satisfacen a los clínicos, ya que ven reducida su incertidumbre.
- Limitan el impacto presupuestario si no hay el beneficio en salud definido
- Posibilitan exportar y compartir los resultados obtenido de manera robusta en la práctica asistencial fuera del ensayo clínico
- Incitan a la industria farmacéutica a la búsqueda de los mejores fármacos para obtener a la vez el equilibrio entre la calidad y el beneficio económico
- Crean lazos de confianza entre el mundo académico y asistencial y la industria farmacéutica.

Para el desarrollo de experiencias es importante conocer las barreras para la implantación de EPR, entre las que se podrían describir las siguientes:

- Su puesta en marcha requiere la existencia de sistemas de información que permitan realizar un seguimiento fiable de la efectividad del tratamiento, lo cual puede resultar complejo y costoso.
- Conllevan una importante carga burocrática y significativos costes administrativos y financieros. Además, las negociaciones que hay que realizar consumen mucho tiempo.
- Elevada complejidad, en función de las características de la tecnología objeto del contrato, especialmente cuando los resultados pactados son inciertos y los indicadores para su medición están poco definidos.
- Si no hay suficiente confianza entre el pagador y la compañía farmacéutica, será difícil conseguir que el acuerdo funcione bien, y pueden surgir conflictos de interés entre ellos.
- Su utilización no es aconsejable en aquellos tratamientos cuyos efectos sólo se pueden observar a largo plazo, para los que no se existen medidas de respuestas específicas, objetivas y relevantes.

¿Hacia dónde vamos?

La búsqueda de nuevas herramientas y modelos de financiación basados en la eficiencia es necesaria para mantener la equidad y universalidad de la sanidad pública. La aplicación del concepto de valor puede llevarnos a nuevos modelos que ayuden a disponer de sistemas de financiación mejores y más centrados en el equilibrio entre incrementar los resultados de salud de una manera eficiente y en el análisis de calidad. La tendencia internacional así está marcando el futuro.

En el campo del acceso a medicamentos y definición de precio y financiación, los EPRs son una aproximación al pago basado en valor, que tienen la ventaja añadida de que generan la cultura de la orientación a resultados de manera consensuada entre todos los agentes de interés, y permiten disponer de datos en vida real que retroalimenten al sistema y a sus decisiones.

Mensajes clave

- Necesitamos centrar nuestro análisis en el valor y, como consecuencia, analizar como realizamos una atención sanitaria basada en el valor y cómo utilizamos este concepto para financiar el sistema, y en concreto los medicamentos.
- La incorporación de innovación terapéutica debe cumplir un triple objetivo: garantizar acceso a soluciones realmente efectivas, garantizar la eficiencia y sostenibilidad del sistema de salud y compensar el esfuerzo innovador.
- La innovación terapéutica conlleva incertidumbres asociadas, que dificultan establecer su valor terapéutico en condiciones de práctica real y consecuentemente la definición de su precio y financiación.
- Los esquemas de pago por resultados son una oportunidad de aplicar el pago basado en valor.

Bibliografía

1. Huber M, Knottnerus JA, Green L, et al. How should we define health? *BMJ*. 2011;343:4163.
2. Porter ME, Teisberg EO. How physicians can change the future of health care. *JAMA* 2007; 297: 1103.
3. Porter. What is value in health care? *N Engl J Med* 2010; 363: 2477-2481.
4. Epstein RM, Fiscella K, Lesser CS et al. Why the nation needs a policy push on patient-centered health care. *Health Aff* 2010; 29: 1489).
5. Eijkenaar F, Emmert M, Scheppach M et al. Effects of pay for performance in health care: a systematic review of systemic reviews. *Health Policy* 2013; 110: 115.
6. Kinding DA. A pay-for-population health performance system. *JAMA* 2006; 296: 2611.
7. Espín J, Oliva, J., & Rodríguez-Barrios, J. M. Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: Los acuerdos de riesgo compartido. *Gaceta Sanitaria*. 2010; 24(6): 491-7.

8. Carlson J, Sullivan S, Garrison L, et al. Linking payment of health outcomes: a taxonomy and examination of performance based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy* 2010, 96: 179-190.
9. Segú Tolsa JL, Puig-Junoy J, Espinosa Tomé C, et al. Guía para la Definición de Criterios de Aplicación de Esquemas de Pago basados en Resultados (EPR) en el Ámbito Farmacoterapéutico (Acuerdos de Riesgo Compartido). Versión 1.0. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, Servei Català de la Salut (CatSalut); 2014.
10. Neumann PJ, Willke RJ, Garrison LP. A health economics approach to US Value Assessment Frameworks- Introduction: An ISPOR Special Task Force Report (1). *Value Health* 2018; 21: 119-123.
11. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS., et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34:24, 2925-2934
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017; 28(10):2340-2366.
13. Garrison LP, Towse A, Briggs A et al. Performance-based risk-sharing arrangements- Good Practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health* 2013; 16: 703.
14. Pauwels K, Huys I, Vogler S, et al. Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: lessons from the European experience to inform the future. *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8: 1-8.
15. Calle C, Clopés A, Salazar R, et al. Nous reptes i noves oportunitats de gestió dels medicaments a l'Institut Català d'Oncologia (ICO): la cerca de la col.laboració pública-privada en l'entorn del medicament. *Annals de Medicina* 2014; 97: 10-13.
16. Clopes A, Gasol M, Cajal R, et al. Financial consequences of a payment-by results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. *J Medical Economics* 2017; 20(1):1-7.

07

Atención Farmacéutica en la dispensación Oncológica

Belén Caramelo Hernández
Carlos Ángel Alonso Peralta
Ana de Juan Ferré
Virginia Martínez Callejo

Introducción

Según el plan estratégico de GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH) 2020, la misión de un farmacéutico oncohematológico (FOH) es proveer atención farmacéutica de calidad para conseguir el máximo beneficio clínico y contribuir a mejorar los resultados en salud de una manera eficiente¹.

Para ello, el FOH estará integrado en el equipo asistencial con un contacto continuo y directo con el paciente y el resto del equipo asistencial. La atención farmacéutica estará orientada a:

- la validación de todas las prescripciones antes de su administración y/o dispensación, considerando los datos antropométricos, analíticos y clínicos^{2,3}
- optimizar la farmacoterapia y proveer al paciente de información sobre su tratamiento con el fin de mejorar la seguridad, comprensión y adherencia al tratamiento, y potenciar su autonomía.

El modelo de Atención Farmacéutica llevado a cabo hasta no hace demasiado tiempo tenía como eje principal el medicamento y la organización, y no las necesidades del paciente y del equipo asistencial.

¿Dónde estamos?

En el seno de la SEFH, durante estos últimos años, se han puesto en marcha varios proyectos.

En 2016, se lanza un nuevo modelo CMO (Capacidad, Motivación, Oportunidad) al paciente ambulatorio con el que se pretende aportar valor desde nuestra actividad profesional⁴. Sus tres grandes líneas son: la capacidad para atender a todos los pacientes en función de sus necesidades; la motivación (capacidad de alinear objetivos a corto plazo con objetivos a largo plazo en relación con la farmacoterapia) y la oportunidad (estar cerca del paciente cuando lo necesite, respondiendo a sus necesidades en tiempo real o útil, a través de las nuevas tecnologías).

En 2018, el Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica se orienta a conseguir los siguientes objetivos: incrementar la efectividad, eficiencia y seguridad de los tratamientos, así como contribuir a los mejores resultados en salud y calidad de vida de los pacientes. El modelo se desarrolla en torno a 22 variables agrupadas en 4 bloques, con un peso relativo por variable que varía en función de su contribución al riesgo global del paciente⁵: variables demográficas, sociosanitarias o del estado cognitivo y funcional, clínicas y del tratamiento. En función de la puntuación obtenida se establecen tres niveles. A mayor prioridad, mayor será la necesidad de formación y educación del paciente, de coordinación con el equipo asistencial y de seguimiento farmacoterapéutico.

La entrevista motivacional es otro campo sobre el que se viene trabajando en los últimos años, con mayor o menor implantación según los recursos disponibles. En toda visita de seguimiento es imprescindible implementar cada una de las siguientes acciones^{6,7}: revisión de la historia clínica; comprobar si hay nuevos medicamentos; interacciones; monitorización de posibles reacciones adversas; explicar la importancia de la dosis correcta y adherencia; recordar qué hacer en caso de olvido o vómito; revisar el tratamiento oncológico y cambios en el domiciliario/alternativos, así como evaluar la adherencia de forma directa o indirecta.

En nuestro caso, la consulta con el farmacéutico oncológico está integrada en el sistema de citas del hospital y, de manera programada, se agenda a continuación de la consulta con su oncólogo. Tanto los protocolos de tratamiento como la información escrita acerca del tratamiento que se le facilita al paciente están consensuados previamente con el equipo de oncología.

¿Hacia dónde vamos?

El paciente oncológico es un paciente, cada vez más, con supervivencias prolongadas y con tratamientos en su mayoría, ambulatorios. Además de, un paciente que tiene importantes necesidades psicológicas, emocionales y sociales. En definitiva, quiere implicarse en las decisiones, necesita sentirse parte del equipo que le rodea y exige que todos y cada uno de los profesionales, estemos a la altura de sus expectativas. Para que estas necesidades sean subsanadas, requieren más que nunca una información clara, accesible e inmediata, derivada de una colaboración estrecha de todos los equipos clínicos y de enfermería implicados en el diagnóstico y tratamiento.

Abordar y cubrir estas necesidades, de modo protocolizado y sistemático, nos permitirá establecer una relación de confianza y obtener unos resultados óptimos. Las tecnologías de la información y comunicación son herramientas para mejorar la calidad de la asistencia sanitaria y la salud de la ciudadanía^{4,9}. En esta línea, y de manera proactiva, ofrecemos al paciente (bien desde la consulta con el oncólogo o bien con el farmacéutico) una relación de direcciones en

los que consultar, recabar y compartir más información, si el paciente así lo desea. Son páginas webs, podcasts y aplicaciones con contenidos rigurosos y entornos seguros (tabla 1).

Por otro lado, en un futuro no muy lejano, los avances tecnológicos debieran favorecer una provisión de atención farmacéutica a distancia y envío de medicación desde el laboratorio/distribuidor o Servicio de Farmacia (telefarmacia y dispensación domiciliaria). Las potenciales ventajas en los pacientes candidatos son: reducción de costes, cobertura a la gran demanda sanitaria, disminución del número de desplazamientos y liberación de recursos para destinarlos a validación, dispensación y seguimiento de la farmacoterapia. Pero existiría el riesgo de pérdida de confidencialidad, dependencia de terceros para el transporte, importante inversión económica y pérdida de la personalización.

Para la mejora a nivel informativo, así como para la integración de todas las nuevas tecnologías, es imprescindible un trabajo coordinado y complementario entre las diferentes especialidades (oncología médica y farmacia hospitalaria, entre otras) con reuniones periódicas. El acceso inmediato a la información, resolución de dudas y comunicación cercana, bien telemática o presencial, es clave para el cumplimiento de todos estos objetivos a corto plazo.

Mensajes clave

- Creación de equipo multidisciplinarios enfocados en torno al paciente. Nuestro trabajo debe ser por y para el paciente. Humanicemos su atención: “no hay enfermedades sino enfermos”.
- Comunicación constante e información compartida. Esto nos permitirá hablar un mismo idioma y trasladar un mismo mensaje, generando en el paciente la confianza que necesita.
- Motivación continuada al paciente. El estímulo informativo/formativo es clave para la adherencia.
- Esta satisfacción repercutirá en una mejor calidad percibida y unos mejores resultados terapéuticos.

Webs	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación Española contra el Cáncer (AECC): https://www.aecc.es/es • Tiene un teléfono de atención 24 horas y una opción de chat online con atención inmediata • Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC): http://www.gepac.es/ • Fundación Jiménez Díaz: listado de tratamiento con efectos secundarios. http://www.oncohealth.eu/es/area-paciente/portal-paciente/tratamientos-especificos-toxicidades • Instituto Nacional del Cáncer de EEUU: https://www.cancer.gov/espanol • Oncosaludable: https://oncosaludable.es/ • Medlineplus: https://medlineplus.gov/cancers.html • American Cancer Society: http://www.cancer.org/es/ • Cancerquest: https://www.cancerquest.org/es • Cancer.net: https://www.cancer.net/es • Tipos de tratamiento y efectos secundarios https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer • Salud sexual: https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/citas-sexo-y-reproducción
Aplicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • CANCER.NET: de ASCO (American Society of Clinical Oncology). • MEDISAFE: para recordar la medicación. • E-ONCOSALUD: desarrollada por el Servicio de Farmacia del H. Gregorio Marañón. • BELONG: https://belong.life/ • Diario del dolor-CATCHMYPAIN: seguimiento del dolor.
Podcasts	<ul style="list-style-type: none"> • CURE Talks Cancer (inglés): cada semana pacientes, supervivientes, cuidadores y profesionales hablan sobre todo tipo de contenido relacionado con el cáncer. • 3Ps of Cancer (inglés): de Rogel Cancer Center Universidad de Michigan hablan sobre prevención, preparación e investigación sobre cáncer. • Oncología Cuéntame: se habla de cáncer, sus tratamientos y consecuencias de la mano de una oncóloga radioterapéutica. • Stupid cancer show, Jesse vs cáncer (inglés): coloquios distendidos sobre experiencias propias, preocupaciones y problemas de pacientes con cáncer.

Tabla 1. Ejemplos de webs, aplicaciones y podcasts con información oncológica dirigida a pacientes

Bibliografía

1. Plan estratégico de atención farmacéutica al paciente oncohematológico [Internet]. Gruposdetrabajo.sefh.es. 2019 [cited 12 September 2019]. Available from: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/plan%20estrategico%202020.pdf>
2. Validación farmacéutica de la prescripción del paciente oncohematológico [Internet]. Gruposdetrabajo.sefh.es. 2019 [cited 12 September 2019]. Available from: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/gedefo_validacion_farmaceutica_prescripcion_version_impresion.pdf
3. Calleja Hernández MA, Garrido Siles M, Lozano Blázquez A, Martínez Sesmero JM, Moreno Martínez ME, et al. SEFH/ IPSEN PHARMA. 2018. 10 Temas candentes en farmacia oncohematológica.[Internet]. [citado 18 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/10T/10TEMASFARMACIAONCOHEMATOLOGICA.pdf>
4. Calleja Hernández MÁ, Morillo Verdugo R, El V. Euromedice vivactics. 2016. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/Libro_CMO.pdf
5. Mangues Bafalluy I, Bernárdez Ferrán B, Martínez Bautista MJ, Marcos Rodríguez JA, Fernández Ávila JJ, et al. SEFH/ Ascendo Consulting. 2018. Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades oncohematológicas [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/images/Modelo-de-Estratificacion-y-Atencion-Farmaceutica-pacientes-oncohematologicos.pdf>
6. Bernárdez Ferrán B, Mangues Bafalluy I, Moreno Martínez ME, Marcos Rodríguez JA, Parada Aradilla MA, Garrido Siles M, et al. Gedefo/Astellas. 2018 ENTREVISTA CLÍNICA Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2018/Doc.-Entrevista-Clinica.pdf>
7. Vera R, Otero MJ, Ayala de la Peña F, González-Pérez C, Peñuelas Á, Sepúlveda JM, et al. Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(4):467-478.
8. Gatwood J, Gatwood K, Gabre E, Alexander M. Impact of clinical pharmacists in outpatient oncology practices: A review. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(19):1549-1557.
9. West HJ. Online Cancer Information and Patient Groups. *JAMA Oncol.* 2019.

08

Biomarcadores

Fernando Gutiérrez Nicolás
Delys Rodríguez Abreu

Introducción

Cualquier plan farmacoterapéutico tiene como objetivo adaptar los tratamientos a las condiciones particulares del paciente, para lograr una máxima efectividad con la menor toxicidad posible. Esta actitud tan básica de la medicina, conocida como personalización de los tratamientos, sitúa al paciente en el eje central del proceso terapéutico, en lugar de la patología, y esto se realiza apoyándose en diversos aspectos clínicos y no clínicos. Los biomarcadores en oncología se han posicionado como una de las herramientas más eficientes para esta personalización¹. Se pueden clasificar en términos generales como pronósticos y predictivos. Los pronósticos permiten identificar la probabilidad de que ocurra un evento clínico como parte de la historia natural de la enfermedad, como la recurrencia, progresión o muerte, permitiéndonos informar a nuestros pacientes sobre el riesgo de recurrencia o muerte y útil a la hora de estratificar en los diferentes ensayos clínicos. Los predictivos permiten identificar subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse o de presentar resistencia a algún tipo de tratamiento. También nos permite estimar las dosis requeridas de los fármacos evitando así exponer a pacientes a una toxicidad innecesaria².

La oncología médica, sin duda, es una de las especialidades donde más se ha avanzado en este campo en los últimos años y todo esto gracias a la estrecha relación con otras especialidades como la patología y la farmacia clínica. La personalización del tratamiento oncológico ha permitido disponer de nuevos fármacos antineoplásicos dirigidos a biomarcadores presentes en el tejido tumoral o en sangre, que intervienen en diferentes vías moleculares de las células tumorales y que, a día de hoy, han cambiado la historia natural de muchas neoplasias.

En la actualidad disponemos de dos herramientas para la personalización de los tratamientos:

- La Farmacogenética, que se basa en la identificación de aquellas mutaciones cuya presencia se correlaciona con alguna alteración en la eficacia y/o seguridad de los fármacos. Son análisis basados en las diferencias genéticas que existen entre los pacientes y que pueden condicionar la acción de los fármacos. Existen dos grandes grupos de mutaciones:

Germinal: cambio genético que se produce en las células reproductoras (óvulo o espermatozoide) y se incorpora en el ADN de cada célula del cuerpo de los descendientes. Las mutaciones de la línea germinal se transmiten de padres a hijos y se denominan mutaciones hereditarias. En el contexto del tratamiento personalizado el determinar estas mutaciones nos permite identificar pacientes que pueden responder mejor a determinados fármacos, como es el caso de mutaciones en los genes que intervienen en las vías reparadoras del ADN (BRCA) o genes de reparación de errores de apareamiento (MMR, del inglés *Mismatch repair*). Mejor respuesta a sales de platino, Inhibidores del PARP, Inmunoterapia. Muchos de estos genes condicionan los procesos de biotransformación y eliminación y, por tanto, suelen relacionarse con procesos de la seguridad del fármaco, ya se han sido descritos algunos casos relacionados con la eficacia como el CYP17A1 en el tratamiento del cáncer de próstata con abiraterona o mutaciones en BRCA para tratamiento de los iPARP³.

Por otra parte, estas mutaciones pueden utilizarse como marcadores de susceptibilidad a padecer diferentes tipos cánceres hereditarios (colorrectal, mama, ovario, etc.).

Somáticas: Alteración del ADN que ocurre después de la concepción y por tanto se puede presentar en cualquiera de las células del cuerpo, excepto las células germinativas, por lo que no pasan a los hijos. Desde el punto de vista de la oncología, son las mutaciones más frecuentes, que predisponen y causan el desarrollo de tumores y, además pueden alterar la farmacodinamia de los medicamentos comportándose como factores predictores de respuesta⁴. Un ejemplo de biomarcador predictivo de respuesta es la presencia de mutación en el gen que codifica al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en cáncer de pulmón⁵ o del BRAF en melanoma. Los biomarcadores de resistencia también son importantes, por ejemplo, la presencia de mutación en el gen KRAS contraindica el uso de anticuerpos anti EGFR en cáncer colorrectal.

- La Farmacocinética, estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo, y que por tanto condiciona su concentración plasmática y eficacia. Su desarrollo está fundamentado en que cada vez hay más indicios de que el ajuste clásico de la dosis por superficie corporal y peso de los pacientes es insuficiente.

¿Dónde estamos?

En estos años se ha producido un gran desarrollo en la identificación de mutaciones predictoras de respuesta, donde la mayoría son mutaciones de tipo somática, como el HER2, EGFR o RAS⁶. Sin embargo, la identificación de mutaciones germinales que nos permitan determinar subpoblaciones de pacientes con alto riesgo de toxicidad es escasa. De los pocos casos que podemos describir se encuentran las mutaciones identificadas en el gen DPyD (*dihydropyrimidine dehydrogenase*), que codifica la enzima encargada de la metabolización de las fluoropirimidinas. Se ha comprobado que los pacientes con una actividad deficitaria de la misma muestran toxicidades, incluso mortales, a las dosis habituales empleadas⁷, razón por la cual la ESMO ya ha establecido unas recomendaciones de ajustes de 5-FU y capecitabina en función del genotipo de los pacientes en el gen DPyD⁸. Por otro lado, también comienzan a describirse mutaciones de tipo germinal que se comportan como predictores de respuesta, como las identificadas en el gen CYP17A1 en respuesta a la abiraterona en el tratamiento del cáncer de próstata⁹ o el BRCA y la recombinación homóloga y la respuesta a los inhibidores de la enzima PARP (iPARP) en el tratamiento del cáncer de ovario¹⁰.

Si la determinación de estas mutaciones germinales ha sido poco asimilada por la oncología, mucho menos lo ha sido la monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos (TDM, del inglés *therapeutic drug monitoring*) antineoplásicos, a pesar de que ha mejorado notablemente los resultados clínicos en otras ramas de la medicina¹¹. La escasa implantación de la TDM en oncología¹² tiene su origen en la terapia pre-dirigida, donde influyeron la falta de rangos terapéuticos establecidos, las relaciones de concentración-efecto, el uso frecuente de combinaciones de múltiples fármacos con efectos terapéuticos y tóxicos superpuestos, y el uso de profármacos o fármacos con metabolitos activos. Además, estos fármacos tradicionales presentan una vida media de eliminación corta que imposibilita su monitorización, puesto que requeriría múltiples muestras de sangre para definir adecuadamente la exposición sistémica. Sin embargo, el panorama farmacológico ha cambiado notablemente en las últimas dos décadas con el desarrollo de agentes de “acción dirigida” con una mejor eficacia y seguridad, y modificaciones cinéticas importantes como vidas medias más elevadas que los transforman en fármacos potencialmente monitorizables¹³.

¿Hacia dónde vamos?

Sin duda, el potente desarrollo de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS, del inglés *Next Generation Sequency*), nos permitirá conocer el material genético tumoral para poder realizar una medicina oncológica dirigida y de precisión¹⁴, incluso es probable que se disponga del genoma completo del paciente de forma previa al desarrollo de cualquier proceso patológico. Así, la combinación de toda esta información genética permitirá realizar una medicina centrada en las características del tumor y del paciente, en algunos casos obviando la localización de la neoplasia¹⁵. Hasta la fecha son los criterios RECIST, en ocasiones acompañados de algunos biomarcadores, los que determinan las progresiones en la enfermedad oncológica basándose exclusivamente en el tamaño tumoral, sin tener en cuenta las variaciones moleculares en el mismo, por lo que cada vez parece más viable que comencemos a considerar los cambios en el perfil genético del tumor como criterios de progresión. Esta afirmación se basa en el hecho de que cuando empleamos terapias dirigidas actuamos sobre un tipo de células neoplásicas con unas características muy determinadas. Sin embargo, los tumores no están constituidos por una población de células homogéneas, sino que, a pesar de su origen clonal, están constituidos por diversas poblaciones de células, por lo que las terapias de acción dirigida al final provocan una presión selectiva sobre el tejido neoplásico, seleccionando

a las células más resistentes. Es decir, inicialmente se produce una respuesta con reducción del tamaño tumoral, donde son destruidas la mayor parte de las células tumorales (reducción de tamaño y respuesta RECIST), pero las resistentes permanecen viables, y porcentualmente pasan a ser las mayoritarias. Con el tiempo, éstas se replicarán produciendo un crecimiento del tamaño tumoral (Progresión RECIST) (Figura 1). De haber conocido el perfil genético de estas células desde un inicio, podríamos asegurar que ese tumor, molecularmente hablando, ya era resistente a la terapia, y es posible que un cambio de tratamiento en ese momento hubiese permitido mejorar la supervivencia de los pacientes¹⁶. En esta línea, quizás uno de los mayores avances que veremos en los próximos años sean los derivados de la implantación de la biopsia líquida, una técnica no invasiva que permite obtener información molecular del tumor a partir de ADN, vesículas extracelulares o células circulantes detectables en fluidos corporales (sangre, saliva, orina, etc.), sin necesidad de tomar una muestra directamente del tejido neoplásico y que desde nuestro punto de vista refleja mejor la heterogeneidad del tumor.

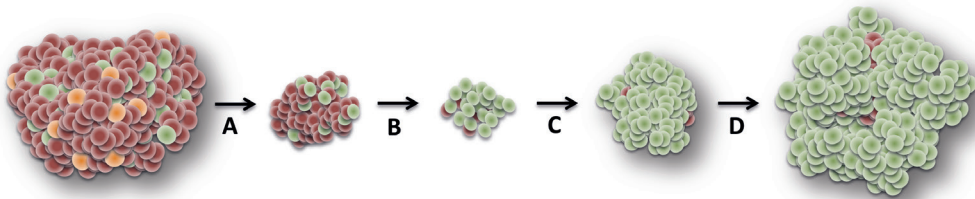


Figura 1. Representación gráfica de la selección clonal de células resistentes. A) Respuesta tumoral según criterios RECIST. B) Selección de células resistentes. C) Crecimiento de células resistentes. D) Progresión tumoral según criterios RECIST. En rojo: células sensibles; en verde: células resistentes.

Pero en la actualidad estamos viviendo una revolución en la oncología, que posiblemente de una solución a la resistencia debida a esa heterogeneidad que muestran los tumores. Tras superar la era de la terapia pre-dirigida, dejaremos atrás la terapia dirigida para adentrarnos en la época de la inmunoterapia oncológica, donde se produce un cambio conceptual: no es el medicamento el que inhibe el crecimiento celular, *sino que es el sistema inmune del propio paciente el que destruye a las células tumorales*.

La interacción entre las células presentadoras del antígeno y los linfocitos T es un proceso complejo en el que intervienen múltiples receptores y ligandos de la superficie celular de ambas células que tienen como fin mantener la homeostasia inmune (*Checkpoint*). Son múltiples las moléculas co-inhibidoras y co-estimuladoras que conocemos hoy.

Sabemos que ciertos tumores usan estas vías para escapar de la inmunovigilancia, encontrando estas moléculas sobreexpresadas en la células tumorales y en las células del microambiente tumoral^{17,18}.

Todo esto, unido a la mejor comprensión de cómo funciona y se autorregula el sistema inmune, y el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a los puntos de control de la respuesta inmune, nos ha permitido en los últimos años ser testigos de una nueva era en el tratamiento del cáncer.

Los inhibidores de puntos de control inmune (ICIs) son una opción terapéutica firmemente establecida cuyas indicaciones previsiblemente seguirán aumentando en los próximos años. Sin embargo, las tasas de respuesta modestas de manera global, la gravedad de algunos efectos adversos, aunque sean de baja incidencia, y el elevado coste económico hacen que sea

necesario una mejor selección de los pacientes. Se han propuesto multitud de biomarcadores predictivos de respuesta (Tabla 1). Sin embargo, todo parece indicar que probablemente no exista un solo biomarcador que por sí solo sea suficiente, sino que es posible que se requiera de la combinación de varios. El desafío es aún mayor si tenemos en cuenta que la mayoría de los biomarcadores propuestos hasta ahora no son estáticos, sino que cambian con la evolución de un mismo tumor en un mismo paciente, la inmunidad es dinámica. La identificación de biomarcadores es probablemente el mayor reto de la era de la inmunoterapia.

Pero a la vez es un campo tan cambiante como apasionante, recientemente sabemos que la microbiota no parece estar implicada únicamente en la génesis del cáncer sino también en su tratamiento. Estudios recientes han demostrado que la microbiota intestinal puede influir en la eficacia de la quimioterapia a través de mecanismos diversos como la modulación del microambiente tumoral o la translocación bacteriana a los ganglios linfáticos¹⁹. Posteriormente se ha demostrado que también existe relación entre la microbiota intestinal y la respuesta a la inmunoterapia a través de una variedad de mecanismos que conectan a la microbiota con el sistema inmune²⁰.

De tal forma que la NSG, el conocimiento de la interacción del sistema inmune con el tumor, las terapias, e incluso la microbiota, será el futuro de la personalización del tratamiento oncológico, acompañado de la implantación de la TDM y la creación de unidades de Farmacogenética-Farmacocinética oncológica, para lograr mejores resultados en salud. Estas unidades integrarán la información genética somática/germinal/microbiota para la selección de subpoblaciones de pacientes en los que los tratamientos son más efectivos, así como las dosis toleradas, junto con los estudios de monitorización de los niveles plasmáticos que aseguren concentraciones plasmáticas dentro de la ventana terapéutica, ajustando las dosis a las características del comportamiento cinético del fármaco en el paciente.

Mensajes clave

- Los biomarcadores se han posicionado como una de las herramientas más eficientes en la personalización de los tratamientos oncológicos.
- Clásicamente, las mutaciones somáticas han permitido identificar biomarcadores predictores de respuesta y las mutaciones germinales de seguridad.
- El desarrollo de la biopsia líquida nos ha permitido identificar mutaciones somáticas sin necesidad de biopsiar el tumor.
- La TDM sobre los fármacos antineoplásicos, con la que ajustar las dosis para lograr las concentraciones plasmáticas terapéuticas, debería instaurarse en la rutina de nuestros hospitales.
- La biopsia líquida probablemente nos sirva para el seguimiento de la evolución molecular de los tumores y en consecuencia poder predecir la progresión del mismo, adelantando las modificaciones farmacoterapéuticas a las clásicas progresiones por criterios RECIST.
- El desarrollo de fármacos que modulen la respuesta inmunitaria permitirá el control de ciertos procesos neoplásicos, que podrán solventar, al menos en parte, el problema de la heterogeneidad tumoral.
- La microbiota del paciente juega un papel en la respuesta a los tratamientos basado en bloqueadores de los *checkpoints*.

BIOMARCADOR	DESCRIPCIÓN	EVIDENCIAS
Basados en el tejido		
PD-L1	Porcentaje de células que expresan PD-L1 en su superficie	CP: expresión elevada se asocia a mayor tasa de respuesta, SLP y SG con anti PD1/PD-L1
Carga Mutacional Tumoral	Número total de mutaciones por área de codificación en el genoma tumoral	CP: alta CMT se asocia a mejor respuesta clínica, beneficio clínico y SLP con anti PD1/PDL1 Melanoma: alta CMT se asocia a mayor SG, beneficio clínico con anti CTLA4 y mejor SLP con PD1/PDL1
Linfocitos Infiltrantes de Tumor	Linfocitos T CD8 presentes en el tumor	CP: La densidad de TILs en estadios precoces es pronóstico de supervivencia libre de enfermedad y SG. El aumento de TILs post tratamiento se asocia con respuesta a antiPD1. Melanoma: La densidad de TILs antes del tratamiento y la variación de la densidad se asocian a una mayor tasa de respuesta.
Inmunoscore	<i>Biomarcador que integra una combinación de: densidad de linfocitos T CD3, linfocitos T CD8 y la localización respectiva de ambos (periferia o centro del tumor)</i>	CCR: Predice el tiempo a la recaída y la SG mejor que el sistema TNM.
Firma inmunogénica	Tecnología de <i>microarray</i> que evalúa múltiples genes tumorales y a la vez su expresión	La firma de expresión del Interferón gamma se asocia a mayor tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión (SLP)
En sangre periférica		
Clonalidad del receptor de células T (TCR)	Cuantificación de la región CDR3 del TCR (determina el reconocimiento antigénico del TCR)	Melanoma y próstata: En pacientes que han recibido antiCTLA4 hay un aumento en la diversidad de TCR en sangre periférica
Contaje de neutrófilos y linfocitos	Contaje absoluto de neutrófilos, contaje absoluto de linfocitos, ratio neutrófilo linfocito (RNL)	CP: RNL>5 pretratamiento se asocia a peor SLP, SG, en pacientes con nivolumab. Melanoma: El contaje absoluto de neutrófilos y de linfocitos pretratamiento tienen valor pronóstico. Un RNL>3 se asocia con progresión y muerte en pacientes que han recibido ipilimumab.

BIOMARCADOR	DESCRIPCIÓN	EVIDENCIAS
Eosinófilos	Contaje absoluto de eosinófilos (CAE)	Melanoma: Un CAE se asocia con mayor SG en pacientes con ipilimumab o pembrolizumab. Un CAE alto al inicio puede asociarse con mayor toxicidad con anti PD1/PDL1
Citoquinas	IL-6	CP: Niveles elevados de IL-6 e IDO se asocian con un fenotipo inflamado en el microambiente
Dependientes del huésped		
Microbiota	Identificación de las especies que conforman la microbiota intestinal mediante secuenciación masiva	CP, Melanoma, CCR, urotelial: determinadas especies se asocian a mejor respuesta.

Bibliografía

- Sun W, Lee J, Zhang S, Benyshek C, Dokmeci MR, Khademhosseini A. Engineering Precision Medicine. *Adv Sci (Weinh)*. 2018; 25;6(1)
- Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenomics J*. 2017 Oct;17(5):395-402.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92.
- Klug, W. S. & Cummings, M. R. *Concepts of Genetics*. Prentice Hall, 6.a edición, 2000
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Masuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
- Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*. 2015 25;349(6255):1483-9
- González-Perera I, Gutiérrez-Nicolás F, Nazco-Casariogo GJ, Ramos-Díaz R, Hernández-San Gil R, Pérez-Pérez JA, et al. 5-fluorouracil toxicity in the treatment of colon cancer associated with the genetic polymorphism 2846 A>G (rs67376798). *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2017;23(5):396-8.
- Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(12):2915-22.
- Binder M, Zhang BY, Hillman DW, Kohli R, Kohli T, Lee A, et al. Common Genetic Variation in CYP17A1 and Response to Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2016 9;17(7).
- Sachdev E, Tabatabai R, Roy V, Rimel BJ, Mita MM. PARP Inhibition in Cancer: An Update on Clinical Development. *Target Oncol*. 2019;14(6):657-79.
- Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics. *Eur J Cancer*. 2014;50(12):2010-9
- Gao B, Klumpen H-J, Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(10):1307-19
- González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariogo GJ, Batista López JN, Ceballos Lenza I, Ramos Díaz R, et al. Influence of Anthropometric Characteristics in Patients With Her2-Positive Breast Cancer on Initial Plasma Concentrations of Trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2017;51(11):976-80.

14. Barata PC, Koshkin VS, Funchain P, Sohal D, Pritchard A, Klek S, et al. Next-generation sequencing (NGS) of cell-free circulating tumor DNA and tumor tissue in patients with advanced urothelial cancer: a pilot assessment of concordance. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2458-63.
15. Beckmann JS, Lew D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: challenges and opportunities. *Genome Med.* 2016 19;8:134.
16. Mader S, Pantel K. Liquid Biopsy: Current Status and Future Perspectives. *Oncol Res Treat.* 2017;40(7-8):404-8
17. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(6):467-77.
18. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
19. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science.* 2013;342(6161):967-70.
20. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 2015;350(6264):1079-84.

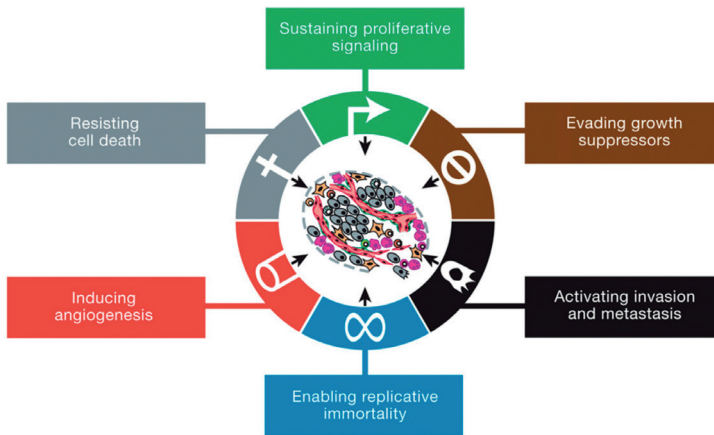
09

Inmunología

José Antonio Marcos Rodríguez
Luis de la Cruz Merino

Introducción

El sistema inmune y las células neoplásicas coexisten en un equilibrio dinámico, y la interacción entre ambos puede ser determinante en el desarrollo de muchas enfermedades neoplásicas¹. El origen y crecimiento de una neoplasia es un proceso gradual que le permite, paso a paso, desarrollar señales proliferativas, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir angiogénesis, reprogramar el metabolismo, evadir el sistema inmune, invadir, migrar, sobrevivir en ambientes adversos y establecer metástasis a distancia² (Figura 1).



Fuente: Hanahan D, et al., 2011

Figura 1. Mecanismos de crecimiento tumoral y diseminación metastásica

Es importante destacar el microambiente tumoral. Las células neoplásicas comparten un microambiente con células aparentemente normales que contribuyen al desarrollo de lo que llamamos «cáncer»³. Este «microambiente tumoral» está constituido por adipocitos, fibroblastos asociados a cáncer, células vasculares endoteliales, células endoteliales linfáticas, pericitos, y una gran variedad de células del sistema inmune (neutrófilos asociados al tumor, macrófagos asociados al tumor, células supresoras mieloides, megacariocitos, células dendríticas, linfocitos T y B de diversos tipos) y células troncales mesenquimatosas⁴.

El sistema inmune es capaz de eliminar de forma proactiva células anormales y prevenir la formación de cáncer. Los pacientes con función inmune comprometida o suprimida y/o el uso

de inmunosupresores tienen mayor riesgo de desarrollar ciertas neoplasias malignas¹. Cierta tipo de respuesta inflamatoria puede promover el crecimiento neoplásico, mientras que una respuesta inmune adaptativa específica del tumor puede controlar el crecimiento del mismo. No obstante, las neoplasias malignas eventualmente pueden desarrollar la capacidad de evadir el sistema inmune.

Se ha investigado una gran variedad de enfoques terapéuticos desde el punto de vista de la inmunoterapia. El enfoque tradicional de la inmunoterapia ha sido incrementar la presencia de células T específicas de tumor mediante la administración de las vacunas tumorales, citocinas, y la transferencia adoptiva de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL, del inglés *Tumor-infiltrating lymphocytes*).

Las citocinas son muy diversas, incluyendo interleucinas, factor de necrosis tumoral, quimiocinas, interferones, factores de crecimiento mesenquimal y adipocinas. Algunos se han utilizado desde hace décadas, como la interleucina 2, que se emplea para el melanoma y el carcinoma renal, o el interferón alfa, para melanoma, que producen activación de linfocitos T y de células NK (*Natural Killer*)⁵.

Las vacunas antineoplásicas se basan en la idea de incrementar la presentación de antígenos neoplásicos activando células T específicas de la neoplasia y linfocitos B. Estas vacunas pueden basarse en células, en péptidos, o pueden ser genéticas, basadas en ADN, ARN o vectores virales. Los primeros estudios que evaluaron la eficacia fueron muy pobres. Otro enfoque es desencadenar la activación inmune innata y la inflamación en el microambiente tumoral con interferón o agonistas de *toll-like receptors*^{1,5}.

Otras opciones son los moduladores de los puntos de control inmunológico y que pueden producir depleción de células T reguladoras y células supresoras de origen mieloide: antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos, muerte celular programada 1, genase indoleamina-2,3-dioxygenasa, células T reguladoras, y las células supresoras de origen mieloide.

Muchos de estos enfoques son totalmente novedosos y han dado como resultado nuevos mecanismos de acción y medicamentos que han cambiado la práctica clínica con grandes resultados. Algunas estrategias consideradas como obsoletas hasta ahora están siendo reconsideradas gracias a nuevos conceptos sobre el conocimiento del sistema inmune.

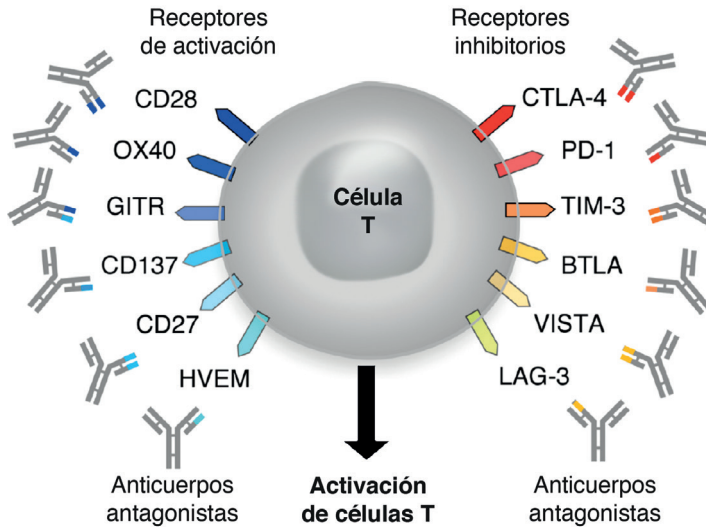
¿Dónde estamos?

La innovación en los tratamientos inmunoterápicos contra el cáncer ha permitido cambiar el pronóstico de muchos tipos de cáncer mejorando la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes⁶.

La inmunoterapia oncológica ha demostrado resultados positivos y ha pasado de aplicarse únicamente en pacientes que habían fracasado al tratamiento convencional, a incorporarse al tratamiento estándar de algunos cánceres de pulmón, vejiga, melanoma, cabeza y cuello, renal y linfoma de Hodking, incluso considerándose en algunos casos de primera elección, lo que ha supuesto un cambio de paradigma en abordaje tumoral.

Ha sido necesario reformular los criterios de respuesta para poder evaluar de manera específica y adecuada la eficacia de estos tratamientos (iRECIST)⁷. Con los criterios RECIST clásicos se subestimaban los resultados debido al fenómeno de pseudoprogresión que aparece en estas inmunoterapias.

Actualmente disponemos de varios fármacos inmunoterápicos basados en el bloqueo de puntos de control inmunológicos⁸ (Figura 2).



Fuente: Mellman I, et al. 2014

Figura 2. Receptores reguladores de la activación de células T

CTLA-4

Esta molécula de la familia de las inmunoglobulinas se expresa como consecuencia de la activación del linfocito T y compite con el receptor CD28 por sus ligandos B7-1 y B7-2, con una afinidad 1000 veces mayor. A raíz del papel inhibitorio de CTLA-4 en la activación de los linfocitos T, se propuso su bloqueo como una herramienta que podría mejorar la respuesta anti-tumoral. La utilización de anticuerpos monoclonales neutralizantes de CTLA-4 (ipilimumab) fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicines Agency*) en el año 2011 para el tratamiento de melanoma metastásico. Si bien esta terapia fue exitosa sólo en un 30% de los pacientes, las respuestas obtenidas en aquellos individuos que sí respondieron fueron sumamente duraderas. De hecho, aproximadamente el 22% de los pacientes se mantuvieron libres de enfermedad a los 10 años⁹.

PD-1 / PD-L1

El receptor PD-1 (receptor de muerte programada) 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. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produciendo la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas.

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) obteniendo resultados positivos en diferentes cánceres de pulmón, vejiga, melanoma, cabeza y cuello, renal y linfoma de Hodking. Actualmente, su aplicación va más allá de la monoterapia, utilizándose en combinación con otras terapias farmacológicas.

Sin duda, la inmunoterapia ha conseguido un porcentaje importante de pacientes con respuestas duraderas no vistas hasta la fecha, pero falta identificar biomarcadores que expliquen la falta de eficacia en ciertos tumores y en determinados casos de pacientes.

En cuanto a seguridad, la inmunooncología presenta menor incidencia de efectos adversos grados 3-5 y menor frecuencia de suspensión del tratamiento debido a toxicidad que la quimioterapia.

Los anti-PD1/PDL1 tienen menor incidencia de efectos adversos que los anti-CTLA4 y la combinación de ambos una mayor incidencia que la monoterapia¹⁰.

El perfil de seguridad es muy diferente al tratamiento convencional, ocurriendo la mayoría de los efectos adversos en las primeras 12-14 semanas (los más frecuentes: cutáneos, digestivos, endocrinos, renales, neurológicos, neumonitis) sin olvidar que pueden aparecer meses después del inicio del tratamiento o incluso después de que el tratamiento ha sido completado.

La mayoría de los efectos adversos son leves, pero pueden desarrollar eventos adversos severos e incluso mortales. Es vital un rápido reconocimiento de los síntomas por parte del equipo multidisciplinar y/o paciente y un tratamiento precoz, que difiere del manejo habitual de la quimioterapia. Será necesario para los efectos adversos moderados-graves el uso de corticoides y en ocasiones de inmunosupresores (p.e. infliximab)¹¹.

¿Hacia dónde vamos?

Sin duda, la inmunoterapia ha supuesto un cambio que puede considerarse revolucionario en el abordaje integral de numerosas patologías oncológicas y hematológicas. Este abordaje integral debe atender las múltiples dimensiones que una innovación terapéutica de este calibre comporta y que serían las siguientes:

- Investigación. El potencial de la moderna inmunoterapia antitumoral en sus diferentes variantes (inmunoterapia con anticuerpos inmunomoduladores, inmunoterapia adoptiva tipo CAR-T, etc.) es muy elevado y aún está por desarrollar plenamente. De hecho, en la actualidad existen cientos de ensayos clínicos en marcha probando la eficacia y seguridad de numerosas estrategias que actúan estimulando de una manera u otra el sistema inmunitario para combatir el cáncer. Este esfuerzo investigador lleva aparejado una gran inversión económica y de recursos, por lo que sería deseable establecer un planteamiento estratégico para optimizar esta oportunidad para el Sistema Nacional de Salud (SNS) y sus pacientes. La creación de redes provinciales, regionales y nacionales de ensayos clínicos, con la posibilidad de una derivación dinámica y segura de pacientes entre centros, redundaría muy probablemente en beneficios asistenciales, sobre todo en situaciones clínicas de las que no se dispone de alternativas eficaces, y en un uso más eficiente de los recursos sanitarios. En este sentido, experiencias como la Red Andaluza de Ensayos Clínicos en Oncología (RAECO) creada por la Sociedad Andaluza de Oncología Médica (SAOM) podrían ser extrapolables a otras comunidades y áreas de conocimiento (<http://www.saom.es>; <http://www.saom.es/contenidos/raeco/raeco>).

Además de la investigación clínica vía ensayos clínicos, la investigación académica y básico-traslacional, en particular la que no tiene una finalidad comercial, es otra área

de especial interés. El apoyo a iniciativas de grupos cooperativos de investigación, equipos investigadores englobados en la Universidad o institutos de investigación biomédica, puede abrir nuevas líneas de desarrollo y generar nuevo conocimiento científico, que de otro modo probablemente no tendría lugar.

- **Incorporación a Cartera de Servicios de SNS.** La historia reciente de la moderna inmunoterapia ha sido realmente exitosa, demostrando un beneficio en supervivencia global en un gran número de ensayos clínicos aleatorizados fase 3 en diferentes entidades oncológicas. Sin duda, esta nueva era está suponiendo también un reto para el Sistema Sanitario en su conjunto, ya que tiene que evaluar pormenorizadamente cada una de las posibles indicaciones de inmunoterapia para las que se solicita aprobación. El sistema de incorporación de estas innovaciones terapéuticas debe ser objetivo, riguroso y fiable, pero también ágil y flexible y sensible a las necesidades de salud que estos nuevos tratamientos vienen a cubrir.
- **Registro de Resultados en Salud.** En línea con lo comentado hasta ahora, la aprobación de los diferentes agentes inmunoterápicos debe acompañarse inexcusablemente de una evaluación de resultados en la práctica asistencial habitual. En este sentido, la colaboración entre los Servicios de Farmacia Hospitalaria, Oncología y Hematología debe ser muy estrecha, de manera que el registro de la información se haga de manera sistemática, dinámica y, en la medida de lo posible, automática, sin que implique una sobrecarga de trabajo excesiva a los profesionales y unidades implicadas. Desde la Administración del Estado, nuevas herramientas como Valtermed (Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS) suponen iniciativas que aportan gran valor y marcan nuevas pautas de trabajo para examinar en vida real lo que aportan efectivamente las innovaciones terapéuticas incorporadas al SNS (<https://valtermed.mscbs.es>).
- **Sostenibilidad.** El valor incuestionable de la inmunoterapia del cáncer en los últimos años ha conllevado la incorporación acelerada al SNS de numerosos tratamientos inmunológicos, lo que ha implicado un notable impacto en los presupuestos y una inversión mayor en las farmacias hospitalarias del país. Nunca en oncología se ha asistido a una revolución terapéutica de tal magnitud, por lo que parecería importante convocar a todos los agentes intervinientes en aras de garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario. La industria farmacéutica, administración sanitaria, sociedades científicas, asociaciones de pacientes y cuantos otros actores se encuentren involucrados e interesados en la incorporación de la moderna inmunoterapia al SNS, deberían alcanzar acuerdos y grandes consensos para poder hacerlo de una manera eficiente, sensata y sostenible.

Mensajes clave

- La inmunoterapia ha supuesto un cambio que puede considerarse revolucionario en el abordaje integral de numerosas patologías oncohematológicas.
- La mayoría de los efectos adversos son leves, pero pueden desarrollar eventos adversos severos e incluso mortales. Es vital un rápido reconocimiento de los síntomas por parte del equipo multidisciplinar y/o paciente y un tratamiento precoz.
- Una colaboración estrecha de los miembros del equipo multidisciplinar es clave para el manejo clínico de los pacientes tratados con inmunoterapia y facilita su gestión.

Bibliografía

1. Prendergast GC, Jaffee EM, editors. Cancer immunotherapy: immune suppression and tumor growth. Second edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier; 2013. 655 p.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74.
3. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;21(3):309–22.
4. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci*. 2012;1;125(23):5591–6.
5. Disis ML. Mechanism of action of immunotherapy. *Semin Oncol*. 2014;41 Suppl 5:S3-13.
6. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–92.
7. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143–52.
8. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480(7378):480–9.
9. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(17):1889–94.
10. Man J, Ritchie G, Links M, Lord S, Lee CK. Treatment-related toxicities of immune checkpoint inhibitors in advanced cancers: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(3):141–52.
11. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(17):1714–68.

10

Next Generation Sequencing (NGS)

Antonio Calles
Xandra García González

Introducción

La secuenciación de nueva generación (NGS, del inglés *Next Generation Sequencing*), también conocida como secuenciación de alto rendimiento (HTS, del inglés *High-throughput sequencing*) es el término con el que se conocen las distintas tecnologías de secuenciación masiva en paralelo. El término inicialmente sirvió para diferenciarlas de la tecnología usada tradicionalmente, que es la secuenciación Sanger (*First Generation Sequencing*), predominante desde los años 70 y aún considerada gold-standard para el diagnóstico clínico¹. Las tecnologías de secuenciación masiva surgieron a mediados de la década de los 90 y han estado comercialmente disponibles, siguiendo una rápida evolución, desde 2005².

La secuenciación masiva en paralelo consiste en fragmentar el ADN en pequeños trozos, amplificarlos mediante PCR y procesarlos todos a la vez. Todos los fragmentos de ADN se secuencian a la vez (paralelización), de ahí que la técnica sea mucho más rápida que la secuenciación tradicional, permitiendo la secuenciación de genomas completos en 1-2 días. La tecnología permite la determinación simultánea de diferentes variaciones genéticas incluyendo polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, del inglés *Single nucleotide polymorphisms*), variaciones en el número de copias (CNVs, del inglés *Copy number variants*), pequeñas inserciones y deleciones (*indels*) y reordenamientos complejos. Además, ofrece un resultado cuantitativo, es decir, proporciona el número de lecturas del alelo *wild-type* y del alternativo, lo que permite inferir si se trata de un individuo homocigoto (100% de lecturas del mismo alelo), heterocigoto (aproximadamente 50% de cada alelo), si se trata de una mutación somática (ej. Si solo aparece en tejido tumoral) o a un artefacto de secuenciación³.

Las tecnologías de secuenciación masiva en paralelo abarcan numerosas técnicas distintas (pirosecuenciación, terminación reversible, por semiconductores...) que permiten un variado rango de experimentos: caracterización de genomas, análisis de expresión génica, perfiles de transcriptoma (RNA-Seq), análisis de interacciones DNA-proteína (ChiP-sequencing), caracterización del epigenoma, etc.

La secuenciación de tercera generación o *Next-next Generation Sequencing* hace referencia a las técnicas basadas en la secuenciación de una sola molécula de ADN a tiempo real (SMRT, el inglés *Single Molecule Real time Sequencing*). La principal diferencia con las anteriores es que no se requiere amplificación clonal, lo que permite lecturas de secuencias mucho más largas y mayor facilidad para ensamblar genomas, lo que le aporta gran utilidad para la secuenciación *de novo*.

¿Dónde estamos?

La realización de grandes proyectos de secuenciación masiva a nivel internacional, tanto en el ámbito público como privado, ha dado lugar a un avance sin parangón en el conocimiento de la genética de muchas enfermedades, entre la que destaca el cáncer. La NGS ha permitido un mayor conocimiento y caracterización de muchos tumores, resultando en la definición de nuevos subtipos moleculares, en la definición de biomarcadores diagnósticos y pronósticos y en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

La creciente accesibilidad de estas tecnologías, gracias a su mayor facilidad de uso, al desarrollo de *softwares* para el procesamiento e interpretación de datos, y al descenso de costes, ha permitido que parte del conocimiento adquirido de la secuenciación de genomas y transcriptomas haya sido ya trasladado a la práctica clínica. Algunos ejemplos destacados incluyen el diagnóstico genético de la predisposición hereditaria al cáncer⁴, el subtipado molecular en cáncer de mama⁵ o la identificación de alteraciones genéticas para el tratamiento dirigido en cáncer de pulmón^{6,7}.

Algunas de las aplicaciones de la secuenciación masiva con mayor utilidad en oncología en la actualidad incluyen:

Realización de perfiles moleculares tumorales (*Molecular profiling*)

Las estrategias para secuenciación masiva en cáncer abarcan la secuenciación dirigida ("*Targeted Exome Sequencing*", paneles genéticos) en la que sólo se secuencian determinadas regiones preseleccionadas por su interés (varios miles de pares de bases o pdb), la secuenciación de exoma completo (WES, del inglés *Whole Exome Sequencing*), que secuencian los cerca de 22.000 genes codificantes (40-50 millones de pdb) y la secuenciación del genoma completo (WGS, del inglés *Whole Genome Sequencing*) de unos 3.3 billones de pdb.

Los paneles genéticos incluyen desde 20-50 genes a varios centenares de genes y permiten una identificación rápida y fiable de las mutaciones más frecuentes y mejor caracterizadas en oncología. Presentan gran profundidad y gran cobertura (>99%) para las regiones analizadas y tienen gran exactitud, buena sensibilidad y especificidad analítica, lo que unido a su coste efectivo, rapidez y facilidad de interpretación hace que sigan siendo la alternativa más fácilmente adaptable a la práctica clínica⁸. Existen varios paneles comerciales para la caracterización somática de tumores y la determinación de mutaciones diana para selección del tratamiento, ej FoundationOne[®] CDx (Foundation Medicine), OncoPrint[®] Focus Assay (ThermoFisher Scientific), Guardant-360[®] (Guardant Health) y muchas plataformas ofrecen además la posibilidad de elaborarlos "a la carta".

La secuenciación WES es útil para el estudio de desórdenes genéticos complejos y para el diagnóstico diferencial en enfermedades con clínica solapante, mientras que la principal utilidad del NGS sigue siendo la el descubrimiento de nuevos genes relacionados con una determinada enfermedad, así como la detección de reordenamientos complejos³. No obstante, son técnicas de mayor dificultad y coste, que requieren un mayor esfuerzo bioinformático y una interpretación clínica por profesionales especializados.

Análisis de carga mutacional (TMB, del inglés *Tumor mutation burden*)

El análisis de carga mutacional es una medida del total de mutaciones somáticas codificantes que hay en el tumor. Actualmente, se está estudiando su utilidad como biomarcador en cáncer de pulmón no microcítico, melanoma, cáncer urotelial, tumores colorectales con deficiencia

de *mismatch repair*, entre otros tumores⁹. Especialmente prometedor es su papel como biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia. Actualmente hay alrededor de 37 ensayos registrados en *Clinical Trials.gov* que utilizan TMB como estratificador para valorar respuesta a inmunoterapia¹⁰. Además, en determinados tumores (ej. ovario BRCA mutado y mama), una alta carga tumoral parece ser un marcador de buen pronóstico^{11,12}.

Biopsia líquida

La secuenciación masiva puede aplicarse a la secuenciación de ADN tumoral circulante (ctDNA), que son los fragmentos de ADN liberados por el tumor a sangre periférica. Esta biopsia líquida permite obtener un perfil molecular del tumor en todas las etapas del diagnóstico y tratamiento, permitiendo una monitorización no invasiva y a tiempo real de la enfermedad. Los aspectos más prometedores de la biopsia líquida se esperan en el *screening* y diagnóstico temprano del cáncer¹³.

Ensayos clínicos personalizados dirigidos por NGS

Con el desarrollo de la genómica del cáncer, la biología molecular y el desarrollo de las terapias dirigidas, el concepto clásico de ensayos clínicos de fase I-III ha sido extendido hacia nuevos modelos como el ensayo en cestas (*basket trial*) o en paraguas (*umbrella trial*). En el primer caso, se ensaya el efecto de un determinado fármaco en diferentes tipos tumorales con una determinada alteración genética y en el segundo los pacientes se asignan a una determinada rama de tratamiento dirigido dependiendo del tipo de cáncer y el perfil molecular específico de su tumor¹⁴.

Como resultado, en septiembre de 2019 se aprobó en Europa Larotrectinib (Vitrakvi), primer fármaco diseñado y autorizado para tratar cualquier cáncer con una determinada mutación (fusión *NTRK*), independientemente del tipo tumoral, es decir con indicación “tejido agnóstica”.

¿Hacia dónde vamos?

El gran reto de la oncología moderna es incorporar la secuenciación tumoral por NGS en la práctica clínica asistencial, así como su aplicación dentro de un plan estratégico de medicina de precisión. Para estos propósitos se hace necesario implementar profesionales de perfiles específicos en las plantillas hospitalarias, como biólogos moleculares, genetistas y bioinformáticos. También la adquisición de tecnología y espacio necesarios para el almacenamiento y análisis de datos, y la previsión por parte de los equipos de gestión de los requerimientos de nuevas adquisiciones y actualizaciones periódicas en tecnología. Es imprescindible implicar a las autoridades sanitarias y los equipos de gestión en la cultura del cambio que supone el acceso a la secuenciación por NGS en la clínica.

Uno de los retos pendientes de la incorporación de la NGS en la práctica clínica asistencial tiene que ver con la homologación y certificación de los procesos y procedimientos relativos a la metodología en el manejo de muestras en el ámbito clínico, para asegurar la calidad, validez y reproducibilidad de los resultados.

La implementación de la NGS en la práctica clínica habitual derivará en el descubrimiento de nuevas variantes patogénicas, pero también otras de significado incierto. Algunos de estos hallazgos tendrán implicaciones terapéuticas y muchos tendrán necesidad de consejo genético. Esto hará necesaria la participación de comités de bioética en estos procesos, así como nuevas fórmulas de consentimiento informado y asesoramiento, y exigirá nuevos modelos de protección

de datos. El seguimiento y la evolución de los pacientes serán críticos para determinar la relevancia de los hallazgos encontrados con tecnología NGS en práctica habitual. La integración de la información clínica y su análisis conjunto será fundamental para la validación de los hallazgos encontrados por NGS. En este punto, la inteligencia artificial y el big data tendrán un papel muy relevante en el análisis de datos proveniente de la incorporación de la secuenciación mediante NGS y su asociación a los datos clínicos y de resultados de tratamiento y en indicadores de salud.

Una de las consecuencias de la implementación de NGS en la clínica es la necesidad de integrar los datos obtenidos dentro de comités moleculares tumorales en las instituciones sanitarias. Estos comités, de ámbito multidisciplinar, permitirán el análisis e interpretación de los resultados de NGS y determinarán cómo informar a los pacientes de las alteraciones encontradas. Deberá asegurarse la formación y capacitación del personal implicado en los comités moleculares, así como asegurar la disponibilidad de tiempo y recursos para su viabilidad. Habrá que distinguir en el análisis de resultados provenientes de NGS aquellos que sean resultados asistenciales debidamente validados de los hallazgos que entran en el ámbito de la investigación, integrar procesos de información en el circuito asistencial para el asesoramiento de pacientes previo a los análisis y en la comunicación posterior de los resultados al paciente, incluyendo los patogénicos y los de significado incierto.

A nivel global, el uso de NGS en la práctica clínica estará más extendido en los próximos años. Toda la información que se genere de manera paralela en los distintos sistemas sanitarios podrá ser debidamente compartida para consolidar los hallazgos que se encuentren y poder avanzar en el conocimiento del cáncer, asegurando la protección de los pacientes y su confidencialidad. Estos hallazgos podrán ayudar a avanzar en la lucha contra el cáncer a nivel global e individual, acelerando los descubrimientos y el acceso de la información a los pacientes. Los nuevos conocimientos generados habrá que integrarlos progresivamente dentro de la práctica clínica asistencial y para ello, los comités moleculares tendrán un papel muy relevante.

Mensajes clave

- La secuenciación masiva tumoral (NGS) ofrece la posibilidad de un conocimiento profundo de los aspectos genéticos del cáncer.
- En algunos tumores, las alteraciones genéticas determinadas por NGS tienen implicaciones clínicas tanto pronósticas como terapéuticas que pueden ser ya aplicadas en la práctica clínica asistencial. Además, pueden ser implementadas dentro del proceso de consejo genético a pacientes y familiares.
- La NGS puede llegar a permitir la detección precoz y la monitorización de la enfermedad mediante un análisis rutinario de sangre.
- La NGS en oncología puede representar una considerable mejora de la eficiencia en el proceso diagnóstico de los pacientes, lo que ayuda a mejorar el uso racional de los recursos disponibles.
- La implementación de NGS en la práctica clínica asistencial representa una gran oportunidad de mejora en el manejo de los pacientes con cáncer y de la medicina personalizada y de precisión.

Uno de los aspectos a evaluar es el impacto económico de la NGS y de su financiación. Empiezan a existir estudios económicos en los que la secuenciación mediante NGS es más eficiente que el análisis gen a gen en enfermedades como el cáncer de pulmón¹⁵. Además, puede reducir los tiempos en análisis múltiples y complejos, lo que en última instancia redundará en un mejor manejo clínico de los pacientes con cáncer y un manejo más racional de los recursos.

Bibliografía

1. Pettersson E, Lundeberg J, Ahmadian A. Generations of sequencing technologies. *Genomics*. 2009;93(2):105-11.
2. Ronaghi M, Karamohamed S, Pettersson B, Uhlén M, Nyrén P. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem*. 1996;242(1):84-9.
3. Manuel P, Amparo T. *Genómica en medicina. Una guía práctica*. Valencia, España: Medigene Press SL.; 2017.
4. Soto JL, Blanco I, Díez O, García Planells J, Lorda I, Matthijs G, et al. Consensus document on the implementation of next generation sequencing in the genetic diagnosis of hereditary cancer. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(2):80.e1-.e10.
5. Ellis MJ, Perou CM. The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. *Cancer Discov*. 2013;3(1):27-34.
6. (CLCGP) CLCGP, (NGM) NGM. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra153.
7. Wu K, Huang RS, House L, Cho WC. Next-generation sequencing for lung cancer. *Future Oncol*. 2013;9(9):1323-36.
8. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. 2013;15(9):733-47.
9. Fancello L, Gandini S, Pelicci PG, Mazzarella L. Tumor mutational burden quantification from targeted gene panels: major advancements and challenges. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):183.
10. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol*. 2019;30(1):44-56.
11. Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, et al. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7(12):13587-98.
12. Thomas A, Routh ED, Pullikuth A, Jin G, Su J, Chou JW, et al. Tumor mutational burden is a determinant of immune-mediated survival in breast cancer. *Oncoimmunology*. 2018;7(10):e1490854.
13. Chen M, Zhao H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics*. 2019;13(1):34.
14. *Clinical Trial Design and Methodology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Available from: <https://www.asco.org/research-guidelines/clinical-trials/clinical-trial-resources/clinical-trial-design-and-methodology>].
15. Pennell NAaMAaZZ-YaRMLaTWaWHaGAaATaDAaS. Economic Impact of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing to Detect Genomic Alterations in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Using a Decision Analytic Model. *JCO Precision Oncology*. 2019(3):1-9.

Con la colaboración de





Con la colaboración de

