



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes y los criterios de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento

Concordance between expectations and preferences of patients and evaluation criteria of the European Medicines Agency

Manuel David Gil-Sierra¹, María del Pilar Briceño-Casado²,
Ángel Jesús Arias-Arias³, Santiago Martín-Rodríguez⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina (Toledo). España. ³Departamento de Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Las Palmas. España.

Autor para correspondencia

María del Pilar Briceño-Casado
Servicio de Farmacia
Hospital General Nuestra Señora del Prado
Ctra. Madrid-Av. Extremadura, Km 114
45600 Talavera de la Reina (Toledo). España.

Correo electrónico:
pilarbricenocasado@gmail.com

Recibido el 28 de octubre de 2021;
aceptado el 20 de diciembre de 2021.
Early Access date (03/29/2022).
DOI: 10.7399/fh.13050

Cómo citar este trabajo

Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Arias-Arias AJ, Martín-Rodríguez S. Concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes y los criterios de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento. *Farm Hosp.* 2022;46(3):157-65.

Resumen

Objetivo: Los criterios de autorización de comercialización de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento se reflejan en los *European Public Assessment Reports*. El objetivo es describir las expectativas y preferencias de nuestros pacientes externos oncohematológicos con respecto a sus tratamientos orales, y evaluar la concordancia con los resultados de los *European Public Assessment Reports*.

Método: Se elaboró una encuesta sobre las expectativas y preferencias de los pacientes oncohematológicos respecto a la supervivencia global y calidad de vida, con tres ítems: expectativas sobre el tratamiento, preferencias de beneficio y disposición a recibir tratamientos novedosos con resultados inmaduros. Se revisaron los *European Public Assessment Reports* de los fármacos indicados. Se utilizó el índice kappa (κ) para evaluar la concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes respecto al beneficio en supervivencia global y calidad de vida descrito en el *European Public Assessment Report* correspondiente. La concordancia entre la disposición de los pacientes a recibir nuevos tratamientos y los resultados de los *European Public Assessment Reports* se evaluó mediante la concordancia absoluta (Ao).

Abstract

Objective: The European Medicines Agency's marketing authorisation criteria for drugs are reflected in the *European Public Assessment Reports*. The objective is to describe the expectations and preferences of our onco-hematological outpatients with respect to their oral treatments, and to evaluate the concordance with the results of *European Public Assessment Reports*.

Method: A survey of onco-hematological patients' expectations and preferences about overall survival and quality of life was developed, with three items: expectations on treatment, preferences of benefit and willingness to receive novel treatments with non-definitive results. *European Public Assessment Reports* of the indicated drugs were reviewed. Kappa index (κ) was used to assess the agreement between patients' expectations and preferences respect to the benefit in overall survival and quality of life described in the corresponding *European Public Assessment Report*. Concordance between willingness of patients to receive novel treatments and *European Public Assessment Reports* results was evaluated by absolute agreement (Ao).

PALABRAS CLAVE

Medicina basada en la evidencia; Hematología;
Oncología médica; Calidad de la atención sanitaria;
Normativa sanitaria internacional.

KEYWORDS

Evidence-based medicine; Hematology;
Medical oncology; Quality of health care;
International health regulations.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Resultados: Se incluyeron 29 participantes y se consultaron 19 *European Public Assessment Reports* diferentes. Expectativas de los pacientes sobre su tratamiento: el 82,1% esperaba una mejora de la supervivencia global y calidad de vida; el valor κ entre las expectativas y los resultados de los *European Public Assessment Reports* fue de 0,091 (intervalo de confianza 95%: -0,025 a 0,207). Preferencias de los pacientes sobre el beneficio de su tratamiento: el 92,6% prefirió la calidad de vida; el valor κ fue de 0,016 (intervalo de confianza 95%: -0,127 a 0,160). Disposición a recibir tratamientos novedosos: el 82,1% de los participantes exigió un beneficio en la supervivencia global o en la calidad de vida; las exigencias se cumplieron en $A_o = 53,6\%$ de los pacientes.

Conclusiones: Se observó poca concordancia entre las expectativas y preferencias de nuestros pacientes oncohematológicos y los *European Public Assessment Reports*, según la supervivencia global y la calidad de vida. La mayoría de los pacientes preferían una mejora de la calidad de vida, pero también esperaban un aumento de la supervivencia global con su tratamiento. Casi la mitad de los pacientes no cumpliría con sus requisitos para recibir su medicación cuando ésta fuera autorizada.

Introducción

El empoderamiento del paciente se ha convertido en una importante prioridad en los últimos años. No obstante, la falta de claridad conceptual y de una metodología específica dificultan la inclusión del paciente en el proceso de toma de decisiones clínicas^{1,2}. Por otro lado, la escasez de recursos que padecen los sistemas sanitarios y la creciente necesidad de asistencia sanitaria por parte de la población hacen que la fijación de prioridades en la práctica clínica sea algo esencial³. Asimismo, la Organización Mundial de la Salud ha publicado informes que apuntan a un gasto sanitario excesivo en determinadas áreas clínicas como oncología y hematología⁴.

En este contexto, ¿cómo podemos tener en cuenta la opinión de los pacientes y establecer prioridades? La respuesta a esta pregunta podría encontrarse en los estudios dedicados a evaluar las preferencias de los pacientes y en la evidencia científica que avala el uso de medicamentos. Las preferencias de los pacientes oncohematológicos están claras: incrementar la supervivencia y la calidad de vida (CdV), una buena muerte y preservar la propia dignidad^{5,8}. En lo relativo a la evidencia científica sobre los medicamentos, la supervivencia global (SG) y la CdV se consideran las variables más apropiadas para evaluar el beneficio obtenido por los pacientes oncohematológicos^{9,10}. Aunque la supervivencia libre de progresión (SLP) es una variable subrogada de considerable relevancia clínica, debe ser cuidadosamente analizada en función de cada contexto clínico, no estando exenta de controversia en muchos casos^{11,12}.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) es la institución encargada de la regulación y control de los medicamentos en la Unión Europea (UE)¹³. Se ocupa, entre otras cosas, de evaluar los beneficios aportados por los nuevos fármacos. En la UE, los medicamentos deben ser autorizados antes de su comercialización. El sistema vigente contempla diversos procedimientos para solicitar dicha autorización. La mayoría de los medicamentos no se autorizan en la UE mediante un proceso centralizado, sino que son autorizados por las autoridades nacionales competentes de los estados miembros. Este procedimiento descentralizado permite a las empresas farmacéuticas solicitar autorización para comercializar un fármaco simultáneamente en varios países sin autorización previa en ninguno de ellos. Existe un procedimiento de reconocimiento mutuo que permite a empresas que tienen un fármaco autorizado en un estado reconocer esta autorización en otros países.

Por otro lado, el procedimiento centralizado permite comercializar un medicamento en base a una única evaluación, ya que la autorización concedida es válida en toda la UE. Las empresas farmacéuticas sólo deben presentar una única solicitud de autorización ante la EMA. El Comité de Medicamentos para Uso Humano lleva a cabo una evaluación científica y formula una recomendación a la Comisión Europea en cuanto a la autorización de un producto farmacológico. La autorización de comercialización centralizada de la Comisión Europea es válida en todos los estados de la UE. El uso del procedimiento centralizado es obligatorio para algunos medicamentos, tales como los utilizados para el tratamiento de enfermedades raras y de tumores. El procedimiento centralizado es un requisito legal que garantiza la eficacia y seguridad de los fármacos. La transparencia es

Results: There were 29 participants, and 19 different *European Public Assessment Reports* were consulted. Patients' expectations about their treatment: 82.1% expected improvement in overall survival and quality of life; the κ value between expectations and results of *European Public Assessment Reports* was 0.091 (confidence interval 95%: -0.025 to 0.207). Patients' preferences about benefit of their treatment: 92.6% preferred quality of life; the κ value was 0.016 (confidence interval 95%: -0.127 to 0.160). Willingness to receive novel treatments: 82.1% participants demanded benefit in overall survival or quality of life; exigences were met in $A_o = 53.6\%$ of patients.

Conclusions: Little agreement was observed between expectations and preferences of our onco-hematological patients and *European Public Assessment Reports*, according to overall survival and quality of life. Most patients preferred an improvement in quality of life, but also expected an increase in overall survival with their treatment. Almost half of patients would not meet their requirements to receive their drug when it was authorized.

una característica importante del sistema europeo de regulación de medicamentos. Se publica un Informe Público Europeo de Evaluación (*European Public Assessment Report*, EPAR) para cada medicamento cuya autorización de comercialización se concede o deniega tras la evaluación de la EMA.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son los estudios con mayor nivel de evidencia científica, lo que los convierte en la herramienta más robusta para analizar intervenciones en salud^{14,15}. Sin embargo, las agencias evaluadoras a menudo se ven obligadas a posicionar alternativas terapéuticas o autorizarlas con investigaciones menores, como estudios descriptivos retrospectivos¹⁶. La demanda por la industria farmacéutica y las asociaciones de pacientes de una mayor rapidez en la aprobación de nuevos fármacos podría favorecer la toma de decisiones basadas en datos prematuros, incrementando el grado de incertidumbre en torno a ellos. Esto podría tener importantes consecuencias para la eficacia, seguridad y eficiencia de los tratamientos autorizados, especialmente en el ámbito de las patologías oncohematológicas.

Teniendo en cuenta lo anterior, puede deducirse que no es fácil satisfacer las necesidades de los pacientes en el actual contexto económico-sanitario. Los profesionales de la salud e instituciones gubernamentales tienen una responsabilidad común: poner a disposición de los ciudadanos la mejor asistencia sanitaria disponible optimizando los recursos. Por este motivo, los estudios que analizan las demandas de los pacientes son una fuente enriquecedora de información para los sistemas sanitarios y podrían ayudar a mejorar la selección de los medicamentos más idóneos. Existen numerosas herramientas validadas destinadas a conocer las expectativas de los pacientes oncológicos. Trask *et al.* desarrollaron un cuestionario de 16 preguntas encaminado a evaluar la experiencia de los pacientes oncológicos¹⁷. Esta encuesta contiene información sobre las expectativas del efecto del tratamiento antitumoral en el aumento de la SG. No obstante, dicho trabajo no ofrece información acerca de si los pacientes esperan que su tratamiento mejore su CdV o sus preferencias entre la SG y la CdV. Rose *et al.* utilizaron un cuestionario para evaluar las preferencias asistenciales de los pacientes y las opiniones del personal facultativo¹⁸, analizando si los pacientes priorizaban más la SG o la CdV. Por otro lado, aunque los autores analizaron la perspectiva del médico en relación con la SG y la CdV de los pacientes, no preguntaron a los pacientes sobre sus expectativas en relación con las terapias recibidas. Gleason *et al.* analizaron la relación entre las expectativas de curación de los pacientes oncológicos antes de interactuar con su oncólogo y su decisión de seguir las recomendaciones de tratamiento¹⁹. Este estudio evaluó las expectativas de los pacientes acerca del efecto del tratamiento en sus posibilidades de curación, que no es exactamente lo mismo que aumentar su SG, o de mejorar su CdV. Sin embargo, este cuestionario no aportaba datos sobre las preferencias de los pacientes en la elección de la SG o la CdV.

El desarrollo de un estudio dirigido que englobe los datos ofrecidos por las citadas herramientas podría aportar información de gran interés. El objetivo de nuestro estudio es describir las expectativas y preferencias de nuestros pacientes oncohematológicos externos tratados con fármacos orales, y evaluar la concordancia con los resultados descritos en los EPAR.

Métodos

Basada en la literatura previa sobre las preferencias de los pacientes oncohematológicos⁵⁻⁸, se desarrolló una encuesta para recoger datos sobre pacientes externos de nuestro centro con diagnóstico oncológico. La herramienta se diseñó para registrar las expectativas y preferencias de los pacientes en relación con su tratamiento y posteriormente compararlas con los resultados de las variables finales —SG y CdV— recogidas en los EPAR¹³. El cuestionario, que comenzaba con una explicación inicial en la que se informaba a los pacientes sobre la garantía de anonimidad y el carácter voluntario de su participación, estaba dividido en dos partes. En la primera, se registraban las variables clínicas y sociodemográficas (edad, sexo y contexto clínico) de los participantes. La segunda constaba de tres ítems: (I) las expectativas de los pacientes sobre el beneficio obtenido por su tratamiento; (II) las preferencias de los pacientes sobre los posibles beneficios que puede aportar un tratamiento, y (III) la disposición de los pacientes a recibir tratamientos novedosos con resultados no definitivos. La selección de los pacientes estuvo a cargo de dos farmacéuticos hospitalarios en el área de dispensación a pacientes externos, entre enero y marzo de 2020. La herramienta fue entregada a los pacientes, quienes durante el proceso podían solicitar las explicaciones que consideraran necesarias en caso de duda. Posteriormente, se llevó a cabo la encuesta con el tiempo necesario y garantizándose la intimidad de los encuestados. La figura 1 muestra el cuestionario aplicado a los pacientes externos seleccionados.

Por otro lado, se llevó a cabo una búsqueda del primer EPAR publicado sobre el fármaco recibido por cada paciente para analizar los resultados de SG y CdV en la indicación correspondiente, registrándose los siguientes datos: fecha del informe, diseño del estudio, comparadores, magnitud del efecto de los tratamientos, *hazard ratio* (HR), intervalos de confianza (IC) y

significación estadística (*p*). Se consideró que el fármaco era beneficioso en materia de SG con respecto al comparador cuando se observaba una diferencia estadísticamente significativa en las medianas de SG. A su vez, se estimó que existía un beneficio en CdV cuando se objetivaba una diferencia estadísticamente significativa en cualquiera de las escalas analizadas respecto al comparador. Se excluyeron los estudios no aleatorizados sin brazo control debido a sus importantes sesgos. La principal limitación de estos estudios es la dificultad de establecer una inferencia causal del defecto de los tratamientos^{4,15}. La revisión de los informes fue realizada por tres farmacéuticos hospitalarios.

Posteriormente, se realizó un análisis para determinar la concordancia entre las preguntas I y II (expectativas y preferencias en relación con el beneficio de los tratamientos) y los resultados recogidos en los EPAR en términos de SG y CdV. Para ello, se utilizó el índice kappa (κ) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de acuerdo con la siguiente fórmula: $\kappa = [\text{concordancia observada (Ao)} - \text{concordancia esperada (Ae)}] / (1 - \text{Ae})$. La Ao se definió como la respuesta más consensuada, y la Ae como la concordancia esperada de acuerdo con el número de respuestas posibles para cada pregunta. Se siguieron los criterios de Landis y Koch para interpretar la fuerza de concordancia de los valores κ^{20} : se interpretó que un valor $< 0,0$ indicaba falta de concordancia, $< 0,2$ concordancia insignificante, $0,21-0,4$ concordancia leve, $0,41-0,6$ concordancia moderada, $0,61-0,8$ concordancia significativa, y $0,81-1$ concordancia casi perfecta. Las respuestas a la pregunta III se compararon con los resultados de los EPAR a fin de evaluar la disposición y la exigencia de los pacientes de recibir tratamientos novedosos con resultados preliminares que mostraran un beneficio incierto en la SG o la CdV. En este caso, el parámetro Ao se utilizó para determinar la concordancia, ya que no fue posible calcular el valor κ . Se presumió que los pacientes que estaban dispuestos a recibir estos nuevos tratamientos,

Figura 1. Cuestionario sobre las expectativas y preferencias de los pacientes externos oncohematológicos en relación con el tratamiento de su patología.

Le formularemos una serie de preguntas acerca de sus expectativas y preferencias en relación con el tratamiento oncológico que recibe o que tiene programado. Se trata de un cuestionario anónimo administrado a pacientes en tratamiento oncológico y que están dispuestos a participar. Le asistiremos con cualquier duda que le pudiera surgir durante la cumplimentación del cuestionario. Por favor, proporcione la siguiente información antes de continuar:

Edad:
Sexo:
Tratamiento recibido:
Contexto clínico:

Ítems:

I. **Expectativas acerca de los beneficios que supone el tratamiento:**
¿Qué beneficio piensa que le ofrecerá el tratamiento que recibe en comparación con otros fármacos?
a) Mayor supervivencia
b) Mejor calidad de vida
c) Mejora tanto de la supervivencia como de la calidad de vida
d) Ninguno

II. **Preferencias en relación con los beneficios que puede ofrecer un tratamiento:**
¿Qué beneficio preferiría obtener del tratamiento que recibe?
a) Mayor supervivencia
b) Mejor calidad de vida
c) Ninguno

III. **Disposición a recibir tratamientos novedosos cuyos resultados aún no son definitivos:**
¿Estaría dispuesto a recibir un tratamiento nuevo cuyos beneficios en supervivencia o calidad de vida sean aún inciertos puesto que los ensayos clínicos realizados no presentan resultados definitivos sobre su eficacia?
a) Sí
b) No

independientemente de los datos del EPAR, no tenían exigencias y que los pacientes que no estaban dispuestos a someterse a estos tratamientos en cambio sí tenían exigencias. En este grupo de pacientes, se consideró que aquellos tratados con medicamentos asociados con un beneficio en SG o CdV habían visto satisfechas sus exigencias, mientras que aquellos tratados con fármacos no beneficiosos desde el punto de vista de la SG o la CdV no las habían visto satisfechas. Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS® v.18, considerándose un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

La encuesta fue cumplimentada por 29 participantes, 15 (51,7%) mujeres y 14 (48,3%) hombres. La mediana de edad de los pacientes fue de

64 (28-75) años. Los tratamientos registrados se distribuyeron de la siguiente forma: 4 (13,8%) pacientes con nilotinib, 3 (10,3%) con sunitinib, 3 (10,3%) con lenalidomida, 3 (10,3%) con capecitabina, 2 (6,9%) con abiraterona, 2 (6,9%) con enzalutamida y 12 (41,4%) con otros fármacos. Los contextos clínicos de los encuestados fueron los siguientes: 4 (13,8%) presentaban carcinoma renal de células claras de nueva aparición, 4 (13,8%) cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, 3 (10,3%) mieloma múltiple refractario, 3 (10,3%) leucemia mieloide crónica de reciente diagnóstico, 2 (6,9%) cáncer de mama de reciente aparición, 2 (6,9%) cáncer de mama refractario, y 13 (37,9 %) otras neoplasias. Los datos de los pacientes se detallan en la tabla 1.

Se registraron un total de 19 indicaciones diferentes, recibiendo algunos pacientes el mismo tratamiento para la misma indicación. Los EPAR evaluaron

Tabla 1. Datos de los participantes y respuestas al cuestionario

Núm. de paciente	Edad (años)	Sexo	Fármaco	Contexto clínico	Respuesta a pregunta I	Respuesta a pregunta II	Respuesta a pregunta III
1	75	Mujer	Abemaciclib	Cáncer de mama metastásico (tratamiento inicial)	c	b	b
2	75	Hombre	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico de alto riesgo de nueva aparición	c	b	a
3	82	Hombre	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico de alto riesgo de nueva aparición	c	b	a
4	75	Mujer	Capecitabina	Cáncer de mama resistente tras recaída a quimioterapia	c	b	b
5	68	Mujer	Capecitabina	Cáncer de colon (terapia adyuvante)	c	b	b
6	58	Mujer	Capecitabina	Cáncer de recto	b	b	b
7	63	Mujer	Dabrafenib + trametinib	Melanoma metastásico con mutación del gen BRAF V600E	c	b	a
8	68	Hombre	Enzalutamida	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	c	b	b
9	70	Hombre	Enzalutamida	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	c	b	b
10	64	Mujer	Everolimus	Cáncer de mama tras tratamiento endocrino	b	b	b
11	82	Hombre	Ibrutinib	Linfoma no-Hodgkin de células del manto resistente	c	b	b
12	58	Mujer	Lenalidomida	Mieloma múltiple resistente	a	b	b
13	77	Mujer	Lenalidomida	Mieloma múltiple resistente	c	a	b
14	78	Hombre	Lenalidomida	Mieloma múltiple resistente	c	b	b
15	60	Hombre	Lenvatinib	Carcinoma papilar tiroideo resistente a yodo radiactivo	c	b	b
16	81	Mujer	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica resistente	b	b	b
17	57	Mujer	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica de nueva aparición	c	b	b
18	57	Mujer	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica de nueva aparición	c	b	b
19	73	Mujer	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica de nueva aparición	c	b	b
20	43	Mujer	Osimertinib	Adenocarcinoma pulmonar no microcítico resistente	c	b	a
21	42	Mujer	Ribociclib	Cáncer de mama metastásico (tratamiento inicial)	c	b	b
22	64	Hombre	Sorafenib	Carcinoma hepatocelular	a	b	a
23	28	Hombre	Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	c	b	b
24	63	Hombre	Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	c	a	b
25	63	Hombre	Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	c	b	b
26	65	Hombre	Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	c	b	b
27	61	Hombre	Imatinib	Tumor estromal gastrointestinal de nueva aparición	c	-	b
28	53	Mujer	Temozolomida + Capecitabina	Tumor neuroendocrino de origen gastrointestinal	c	b	a
29	63	Hombre	Vismodegib	Carcinoma basocelular localmente avanzado no candidato a cirugía o radioterapia	c	b	b

los siguientes fármacos²¹: abemaciclib, abiraterona, capecitabina, dabrafenib en combinación con trametinib, enzalutamida, everolimus, ibrutinib, lenalidomida, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, ribociclib, sorafenib, sunitinib, imatinib y vismodegib. Los informes consultados habían sido publicados entre 2006 y 2018. Los diseños de los estudios recogidos en los informes fueron de los siguientes tipos: ECA de superioridad en 12 casos (63,2%), ECA de no inferioridad en 3 (15,8%) y 4 estudios no aleatorizados sin brazo control (21%). En 8 estudios (42,1%) se utilizó placebo como comparador. Para 15 indicaciones (78,9%) se disponía de datos comparativos de SG, mientras que para 6 indicaciones (31,6%) existían datos comparativos relativos a CdV. La tabla 2 contiene los resultados individuales de los EPAR consultados.

La tabla 3 proporciona información sobre las expectativas de los pacientes en cuanto a su medicación (pregunta I), sus preferencias sobre el beneficio proporcionado por el tratamiento (pregunta II) y su disposición a recibir un tratamiento novedoso con una mejora incierta de la SG o la CdV (pregunta III). Un paciente no contestó la pregunta II. Otro fue tratado con una combinación de fármacos —capecitabina con temozolomida— sin indicación autorizada por la EMA, por lo que las respuestas a las preguntas I, II y III no pudieron incluirse en el análisis en este caso. Las respuestas individuales de cada paciente se recogen en la tabla 1.

Atendiendo a la disposición de los pacientes a recibir un tratamiento novedoso cuyos beneficios en SG o CdV son aún inciertos (pregunta III),

Tabla 2. Resultados individuales de los Informes Públicos Europeos de Evaluación (*European Public Assessment Report, EPAR*) consultados

Fármaco ¹	Indicación o contexto clínico	Fecha del informe	Diseño del estudio	Comparador	Datos de SG ² comparativos	Diferencia de medianas de SG ² entre los grupos experimental y control [meses] [IC 95%]	HR de SG [%IC] ²	Significación estadística de SG ²	Datos de CdV ³ comparativos	Diferencia de medianas de CdV ³ entre los grupos experimental y control (meses)	HR de CdV ³¹	Significación estadística de CdV ³¹
Abemaciclib	Cáncer de mama metastásico (tratamiento inicial)	26/07/2018	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	Medianas no alcanzadas	1,1 [IC 95%: 0,68-1,60]	P = 0,80	No	-	-	-
Abiraterona con prednisona (baja dosis)	Cáncer de próstata metastásico de alto riesgo de nueva aparición	12/10/2017	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (NA, NA) - 34,73 (33,05, NA) ⁵	0,621 [IC 95%: 0,509-0,726]	P < 0,0001	Sí	BPI-SF: sin datos globales; FACTP: 4,6 meses; BFI: medianas no alcanzadas; EQ-5D-5L: sin datos	BPI-SF: sin datos globales; FACTP: 0,853 [IC 95%: 0,736-0,989]; BFI: 0,652 [95% CI: 0,527-0,805]; EQ-5D-5L: sin datos	BPI-SF: diferencias significativas; FACTP: p = 0,0322; BFI: p = 0,0001; EQ-5D5L: sin diferencias significativas
Capecitabina	Cáncer de mama resistente tras recaída a quimioterapia	02/04/2008	Ensayo clínico abierto aleatorizado, no inferioridad	5-fluorouracilo	Sí	1*	0,97 [IC 97,5%: 0,84-1,14]	Sin diferencias	No	-	-	-
Capecitabina	Cáncer de colon (terapia adyuvante)	02/04/2008	Ensayo clínico abierto aleatorizado, no inferioridad	5-fluorouracilo	Sí	1*	0,97 [IC 97,5%: 0,84-1,14]	Sin diferencias	No	-	-	-
Capecitabina	Cáncer del recto	02/04/2008	Ensayo clínico abierto aleatorizado, no inferioridad	5-fluorouracilo	Sí	1*	0,97 [IC 97,5%: 0,84-1,14]	Sin diferencias	No	-	-	-
Dabrafenib + trametinib	Melanoma metastásico con mutación del gen BRAF V600E	02/09/2015	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Dabrafenib	Sí	6,4	0,71 [IC 95%: 0,55-0,92]	P = 0,011	Sí	EORTC QLQC30: 3,7-5,8 puntos en las semanas 8, 16 y 24. EQ-5D: sin datos	-	EORTC QLQC30: p < 0,05 en las semanas 8, 16 y 24. EQ-5D: sin datos
Enzalutamida	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	23/10/2014	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (31,7, NA) - 31,0 (28,9, NA) ⁵	0,73 [IC 95%: 0,626-0,852]	P < 0,0001	Sí	FACTP: 11 meses; EQ-5D: sin datos; BPI: 0,3 puntos	FACTP: 0,625 [IC 95%: 0,542-0,720]; EQ-5D: sin datos; BPI: sin datos	FACTP: p < 0,0001; EQ-5D: sin diferencias significativas; BPI: p = 0,082
Everolimus	Cáncer de mama tras terapia endocrina	21/06/2012	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (20,7, NA) - NA (NA, NA) ⁵	0,77 [IC 95%: 0,57-1,04]	P < 0,046	Sí	EORTC QLQ-C30: -5 +2 entre las semanas 0 y 54	EORTC QLQ-C30: sin datos	EORTC QLQ-C30: sin diferencias significativas a favor de la intervención

Tabla 2 (cont.). Resultados individuales de los Informes Públicos Europeos de Evaluación (*European Public Assessment Report, EPAR*) consultados

Fármaco ¹	Indicación o contexto clínico	Fecha del informe	Diseño del estudio	Comparador	Datos de SG ² comparativos	Diferencia de medianas de SG ² entre los grupos experimental y control [meses (IC 95%)]	HR de SG [%IC] ²	Significación estadística de SG ²	Datos de CdV ³ comparativos	Diferencia de medianas de CdV ³ entre los grupos experimental y control (meses)	HR de CdV ³ ¹¹	Significación estadística de CdV ³ ¹¹
Ibrutinib	Linfoma no-Hodgkin de células del manto resistente	24/07/2014	Estudio no aleatorizado sin grupo control	-	No	-	-	-	No	-	-	-
Lenalidomida	Mieloma múltiple resistente	13/01/2012	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	6,5	0,833 [IC 95%: 0,687-1,009]	P = 0,045	No	-	-	-
Lenvatinib	Cáncer papilar tiroideo resistente a yodo radiactivo	26/03/2015	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (30,9, NA) - 19,1 (14,3, NA) ⁵	0,53 [IC 95%: 0,34-0,82]	P = 0,0051	No	-	-	-
Nilotinib	Leucemia mieloide crónica resistente	20/12/2010	Estudio no aleatorizado sin grupo control	-	No	-	-	-	No	-	-	-
Nilotinib	Leucemia mieloide crónica de nueva aparición	20/12/2010	Ensayo clínico abierto aleatorizado, superioridad	Imatinib	Sí	-	0,7108 [IC 95%: 0,30-1,66]	P = 0,4215	No	-	-	-
Osimertinib	Adenocarcinoma pulmonar no microcítico resistente	17/12/2015	Estudio no aleatorizado sin grupo control	-	No	-	-	-	No	-	-	-
Ribociclib	Cáncer de mama metastásico (terapia inicial)	22/06/2017	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (NA, NA) - 33 (33, NA) ⁵	0,746 [IC 95%: 0,517-1,078]	P = 0,059	Sí	EORTC QLQ-C30: -1,5	EORTC QLQ - C30: 0,890 [IC 95%: 0,670-1,182]	EORTC QLQ - C30: sin diferencias significativas
Sorafenib	Carcinoma hepatocelular	20/09/2007	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	2,8	0,6931 [IC 95%: 0,5549-0,8658]	P = 0,000583	No	-	-	-
Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	13/11/2006	Ensayo clínico abierto aleatorizado, superioridad	IFN-α	Sí	Medianas no alcanzadas	-	-	Sí	FACT-G: 5,412 en ciclos 1-10, EQ-5D Index: 0,006-0,047 en ciclos 1-10 y EQ-VAS: 3,514-8,223 en ciclos 1-10	FACT-G: sin datos, EQ-5D Index: sin datos y EQ-VAS: sin datos	FACT-G: p < 0,0001 en ciclos 1-10, EQ-5D Index: diferencias significativas hasta el ciclo 5 y EQ-VAS: p < 0,05 en ciclos 1-10
Imatinib	Tumor estromal gastrointestinal de nueva aparición	28/10/2015	Ensayo clínico aleatorizado, superioridad	Imatinib (diferentes dosis)	Sí	Medianas no alcanzadas	-	-	No	-	-	-
Vismodegib	Carcinoma basocelular localmente avanzado no candidato a cirugía o radioterapia	25/04/2013	Estudio no aleatorizado sin grupo control	-	No	-	-	-	No	-	-	-

¹Los esquemas estándar asociados con el nuevo fármaco y su comparador no se detallan para simplificar la información en la tabla. ²HR: hazard ratio. SG: supervivencia global. %IC: porcentaje del intervalo de confianza. ³CdV: calidad de vida. ⁴Las siglas que figuran en esta columna corresponden a los nombres de las distintas escalas analizadas en la bibliografía; ⁵NA: no alcanzado. ⁶Porcentaje del intervalo de confianza = 97,5%.

Tabla 3. Resultados del análisis estadístico

A) Resultados generales de las respuestas de los encuestados y de los Informes Públicos Europeos de Evaluación (European Public Assessment Report, EPAR)

		n (%)	
		Pacientes	EPAR [†] consultado
(I) Expectativas de los pacientes sobre los beneficios del tratamiento recibido (N = 28)	Incremento SG [‡]	2/28 (7,1%)	5/28 (17,8%)
	Mejora CdV [§]	3/28 (10,7%)	4/28 (14,3%)
	Ambos criterios	23/28 (82,1%)	5/28 (17,8%)
(II) Preferencias de los pacientes en relación con los beneficios de un tratamiento (N = 27) [¶]	Ninguna	0	14/28 (50%)
	Incremento SG [‡]	2/27 (7,4%)	10/27 (37,0%)
	Mejora CdV [§]	25/27 (92,6%)	9/27 (33,3%)
(III) Disposición de los pacientes a recibir tratamientos novedosos con resultados no definitivos (N = 28)	Ninguna	0	0
	Sin exigencias	5/28 (17,9%)	Concuerda en ausencia de exigencias 5/5 (100,0%) 5/28 (17,9%)
	Con exigencias	23/28 (82,1%)	Concuerda en exigencias 10/23 (43,5%) 10/28 (35,7%) No concuerda en exigencias 13/23 (56,5%) 13/28 (46,4%)

[†]EPAR: Informe público europeo de evaluación. El número total de EPAR consultados se consideró igual al número de pacientes (N) que respondieron a cada pregunta: 28 EPAR para las preguntas I y III y 27 para la pregunta II. Hay pacientes con la misma indicación terapéutica y que, por tanto, comparten el mismo EPAR (19 indicaciones diferentes en total). [‡]SG: supervivencia global. [§]CdV: calidad de vida. [¶]Los resultados de los EPAR fueron: 5 aumento de SG, 4 mejora de la CdV, 5 aumento de ambos criterios, y 13 casos en los que no mejoró ninguno de los dos. Este es el motivo por el que la suma de los porcentajes de los EPAR no es igual al 100%.

B) Concordancia entre las respuestas de los pacientes y los Informes Públicos Europeos de Evaluación (European Public Assessment Report, EPAR)

	Ao [†]	κ [‡] (IC 95%)	p
(I) Expectativas de los pacientes sobre los beneficios del tratamiento recibido	7/28 (25%)	0,091 (-0,025 a 0,207)	0,079
(II) Preferencias de los pacientes en relación con los beneficios de un tratamiento	9/27 (33,3%)	0,016 (-0,127 a 0,160)	0,757
(III) Disposición de los pacientes a recibir tratamientos novedosos con resultados no definitivos	15/28 (53,6%)	-	-

[†]Ao: concordancia observada. [‡]κ: valor kappa.

los resultados de los EPAR cumplieron los requisitos de 10 (43,5%) participantes con exigencias, pero no las de otros 13 (56,5%) de estos pacientes. Tomando en consideración el número total de pacientes (N = 28), en 13 (46,4%) de ellos no se cumplieron sus requisitos para acceder a un tratamiento nuevo sin datos confirmatorios de mejorar la SG y la CdV. La tabla 3A describe los resultados generales de las respuestas de los participantes y de los EPAR en relación con las preguntas y respuestas de la encuesta.

Atendiendo a los valores κ estimados, se observó una concordancia insignificante entre los resultados reflejados en los EPAR y las respuestas de los pacientes sobre sus expectativas en cuanto a su medicación (pregunta I) y sus preferencias sobre el beneficio proporcionado por un tratamiento (pregunta II). Se calculó un Ao = 53,6% entre las respuestas de los pacientes y los resultados de los EPAR en cuanto a su disposición a recibir un tratamiento nuevo cuya capacidad de mejorar la SG o la CdV es aún incierta (pregunta III). Los valores de Ao y las concordancias entre las respuestas de los pacientes y los EPAR se recogen en la tabla 3B.

Discusión

Los criterios empleados para la concesión de autorizaciones de comercialización de medicamentos por la EMA se describen a través de los EPAR. En el presente estudio, los resultados de las variables finales descritas en los EPAR (SG y CdV) no cumplían plenamente las expectativas y preferencias de nuestros pacientes externos oncohematológicos. La opinión de los pacientes sobre su tratamiento debería constituir uno de los pilares más importantes a la hora de elegir un tratamiento. De esta manera, se favorecería el empoderamiento de los pacientes en la toma de decisiones clínicas.

En este trabajo, las variables seleccionadas para evaluar la eficacia de los tratamientos descritos en los EPAR, de acuerdo con las preferencias de los participantes, fueron la SG y CdV[§]. Se trata de las variables más relevantes para pacientes oncohematológicos^{9,10}. La SLP también es importante, ya que podría constituir un buen indicador de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la excluimos del estudio ya que su interpretación podría entrañar un nivel más alto de subjetividad que las variables seleccionadas, al depender de múltiples factores tales como el centro de investigación donde se realice el análisis, los criterios de progresión, etc. De igual manera, se han descrito contextos clínicos con una correlación dudosa entre SG y SLP, que requerían un análisis en mayor profundidad. Un ejemplo serían los casos de cáncer de pulmón o de ovario^{2,22}. Por último, los pacientes mayores o de bajo nivel sociocultural podrían tener dificultades para interpretar el concepto de SLP al completar la encuesta.

El criterio elegido para considerar el beneficio obtenido tanto en SG como CdV fue la diferencia estadísticamente significativa entre los brazos experimental y control. Para el desarrollo de este estudio hubiera sido razonable evaluar la relevancia clínica del efecto del tratamiento. No obstante, se decidió no tomar en cuenta la relevancia clínica debido a la heterogeneidad de las patologías analizadas, la controversia en torno a establecer un umbral de relevancia clínica y la falta de consenso en ciertos contextos clínicos. La incorporación del concepto de relevancia clínica podría reducir el número de tratamientos evaluados positivamente en términos de SG y/o CdV, dando lugar a una menor correspondencia entre las opiniones de los pacientes y los resultados de los EPAR. Además, el uso de tratamientos subóptimos o de placebo como brazo control en los ECA, en lugar de tratamientos activos, podría influir en los resultados^{23,24}. La ausencia de comparaciones directas

o indirectas en los ensayos incluidos en los EPAR supuso una limitación adicional a la hora de evaluar el beneficio de los nuevos tratamientos frente al *gold standard*. Por otro lado, no se asumió que los estudios no aleatorizados pudieran demostrar el beneficio asociado a un determinado tratamiento. En estudios con este diseño es difícil determinar la influencia de la patología, de las características basales de la población y de otras variables en los resultados^{14,15}.

A pesar de no haber aplicado el criterio de relevancia clínica, casi la mitad de nuestros pacientes externos oncohematológicos recibió un tratamiento que no había demostrado beneficio en SG o CdV según los EPAR de la EMA. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en SG entre los nuevos fármacos respecto a sus comparadores es comprensible en contextos clínicos tempranos o en pacientes con seguimiento insuficiente²⁵. Sin embargo, la ausencia de beneficio en la CdV de los tratamientos autorizados por la EMA es difícil de justificar considerando la importancia de esta variable²⁶. Casi todos nuestros pacientes prefirieron conseguir mejoras en CdV que un incremento en su SG. Este hallazgo ya había sido publicado por otros autores⁶.

A pesar de su enorme impacto económico⁴, la EMA no evalúa los costes asociados con los tratamientos oncohematológicos. Por este motivo, parece razonable que los EPAR delimiten con precisión los beneficios de los fármacos de reciente aparición frente a sus alternativas terapéuticas en un contexto clínico determinado. En este sentido, el diseño de ensayos clínicos que evalúan los medicamentos es de fundamental importancia. El acceso acelerado a los medicamentos considerando resultados prematuros, estudios no aleatorizados o cuya validez no está clara, podría aumentar la incertidumbre de la relación beneficio-riesgo. Este hecho se ha comprobado en la revocación de la autorización concedida para la comercialización de olaratumab en combinación con doxorubicina para el sarcoma de tejidos blandos²⁷ o en la autorización de osimertinib para cáncer de pulmón basada en estudios no aleatorizados, cuando ya existían alternativas autorizadas fundamentadas en ECA²⁸.

Un análisis crítico de la evidencia científica por distintos profesionales de la salud a través de su participación en comités científicos multidisciplinares, considerando también la opinión de los pacientes, podría favorecer la optimización de la selección de los fármacos. Asimismo, hemos observado que casi la mitad de nuestros pacientes externos oncohematológicos no hubieran estado dispuestos a recibir su tratamiento, puesto que sus exigencias no habían sido cubiertas por los criterios de autorización de la EMA. Finalmente, tomar toda esta información en consideración durante el proceso de selección del tratamiento podría contribuir al empoderamiento de los pacientes.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, el cuestionario utilizado no era una herramienta validada. Esto se debe a que no encontramos ningún cuestionario estándar que permitiera recoger toda la información requerida para desarrollar el estudio. Seleccionar preguntas individuales de distintos cuestionarios no nos pareció una alternativa aceptable^{17,19}. Por ello, fue necesario diseñar un nuevo cuestionario. Otra limitación de nuestro trabajo fue el tamaño de la muestra. Los resultados

obtenidos deberán ser confirmados mediante estudios que incluyan a un número mayor de pacientes. La selección de los pacientes, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, la duración del tratamiento actual y la línea de tratamiento son factores que influyen sobre los resultados²⁹. Nuestro estudio recoge datos individuales sobre la situación de los pacientes (*naive* o refractarios). Sin embargo, no se pudieron obtener datos relativos a línea de tratamiento ni al tiempo transcurrido desde el diagnóstico debido a la irrupción de la pandemia de la COVID-19, la anonimización de los pacientes y problemas logísticos. Este trabajo podría considerarse un estudio piloto con resultados preliminares y podría utilizarse como material de apoyo para futuros estudios multicéntricos en los que se validen las herramientas utilizadas, con mayor tamaño muestral, y mejor selección de los pacientes con criterios según estadios de la enfermedad, tipo de neoplasias, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, y las líneas de tratamiento recibidas.

En conclusión, este estudio encontró escasa concordancia entre las expectativas y preferencias de nuestros pacientes externos oncohematológicos respecto a su tratamiento oncológico y los resultados descritos en los informes EPAR de la EMA en cuanto a SG y CdV. Casi la mitad de nuestros pacientes oncohematológicos no verían cumplidos sus requisitos mínimos para recibir su medicamento en el momento en que éste fue autorizado. Deberían llevarse a cabo estudios adicionales para corroborar los resultados presentados en este trabajo.

Financiación

Sin financiación.

Presentación en congresos

Se presentaron datos preliminares de una parte del trabajo como comunicación bajo el nombre de: "Concordancia entre expectativas y preferencias de pacientes con los criterios de evaluación de la agencia europea de medicamentos". 65.º Congreso Nacional de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (virtual); 20-22 de octubre 2020.

Conflicto de intereses

Manuel David Gil-Sierra participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica, y en simposios sobre fármacos oncohematológicos de Janssen Pharmaceutica y Pfizer. El resto de los autores no posee conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

Se encontró escasa concordancia entre las preferencias y expectativas de los pacientes oncohematológicos y los criterios de evaluación de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento.

Este tipo de estudios evidencian la necesidad de mejorar el proceso de autorización para la comercialización de tratamientos oncohematológicos en Europa.

Bibliografía

- Risling T, Martinez J, Young J, Thorp-Froslee N. Evaluating patient empowerment in association with eHealth technology: scoping review. *J Med Internet Res*. 2017;19(9):e329. DOI: 10.2196/jmir.7809
- Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. *Patient Educ Couns*. 2016;99(12):1923-39. DOI: 10.1016/j.pec.2016.07.026
- Sandman L, Hofmann B, Bogner G. Rethinking patient involvement in healthcare priority setting. *Bioethics*. 2020;34(4):403-11. DOI: 10.1111/bioe.12730
- World Health Organization. Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts [Internet]. 2018 [consultado 17/11/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?ua=1&msckid=daf85fd1acd311ecb3b0f3e2ba8428ab>
- Bröckelmann PJ, McMullen S, Wilson JB, Mueller K, Goring S, Stamatoullas A, et al. Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodg-
- kin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2019;184(2):202-14. DOI: 10.1111/bjh.15566
- Laryionava K, Winkler EC. Patients' Preferences in Non-Curable Cancer Disease. *Oncol Res Treat*. 2019;42(1-2):31-4. DOI: 10.1159/000496120
- Kastbom L, Milberg A, Karlsson M. A good death from the perspective of palliative cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(3):933-9. DOI: 10.1007/s00520-016-3483-9
- Li T, Pei X, Chen X, Zhang S. Identifying end-of-life preferences among Chinese patients with cancer using the heart to heart card game. *Am J Hosp Palliat Care*. 2020;1049909120917361. DOI: 10.1177/1049909120917361
- Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1355-63. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.3439
- Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual

- patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):865-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70200-1
11. Cheema PK, Burkes RL. Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2013;20(2):e150-60. DOI: 10.3747/co.20.1226
 12. Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G, Cook A, Yanaihara N, Tinker A, *et al.* Assessment of progression-free survival as a surrogate end point of overall survival in first-line treatment of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1918939-e1918939. DOI: 10.1001/jamanet-woropen.2019.18939
 13. European Medicines Agency. El sistema europeo de regulación de medicamentos [Internet]. 2016 [consultado 23/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_es.pdf
 14. European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations [Internet]. 2006 [consultado 20/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf
 15. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-10. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
 16. European Medicines Agency. Erivedge [Internet]. 2016 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erivedge>
 17. Trask PC, Tellefsen C, Espindle D, Getter C, Hsu MA. Psychometric validation of the cancer therapy satisfaction questionnaire. *Value Health.* 2008;11(4):669-79. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00310.x
 18. Rose JH, O'Toole EE, Dawson NV, Lawrence R, Gurley D, Thomas C, *et al.* Perspectives, preferences, care practices, and outcomes among older and middle-aged patients with late-stage cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4907-17. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.050
 19. Gleason MEJ, Harper FWK, Eggly S, Ruckdeschel JC, Albrecht TL. The influence of patient expectations regarding cure on treatment decisions. *Patient Educ Couns.* 2009;75(2):263-9. DOI: 10.1016/j.pec.2008.10.015
 20. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
 21. European Medicines Agency [Internet]. [consultado 22/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
 22. NICE. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene. [Internet]. 2013 [consultado 20/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta296/documents/lung-cancer-nonsmallcell-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-previously-treated-crizotinib-final-appraisal-determination3>
 23. European Medicines Agency. Zytiga [Internet]. 2017 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zytiga-h-c-2321-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 24. European Medicines Agency. Xtandi [Internet]. 2014 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 25. European Medicines Agency. Verzenio [Internet]. 2018 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenio-epar-public-assessment-report_en.pdf
 26. Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 3:S3-6. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_3.s3
 27. European Medicines Agency. Lartruvo [Internet]. 2019 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lartruvo>
 28. European Medicines Agency. Tagrisso [Internet]. 2015 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf
 29. Alessy SA, Davies EA, Rawlinson J, Baker M, Lüchtenborg M. How representative are colorectal, lung, breast and prostate cancer patients responding to the National Cancer Patient Experience Survey (CPES) of the cancer registry population in England? A population-based case control study. *BMJ Open.* 2019;9(12):e034344. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034344