

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE  
ONCOHEMATOLÓGICO

**Escala de Beneficio Clínico  
ESMO: DEBILIDADES**

**M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes**  
**Servicio Farmacia. H Gral La**  
**Mancha Centro. Coordinadora**  
**Grupo GENESIS-SEFH**  
**[mdfraga@sescam.jccm.es](mailto:mdfraga@sescam.jccm.es)**

El **propósito** de la herramienta es **cuantificar objetivamente** los **beneficios clínicos** de los tratamientos oncológicos, considerando **diferentes dimensiones**

¿Están **todas** las dimensiones?

¿Se consideran todos los aspectos, se valoran **sesgos**?

¿Es **útil** para la **toma de decisiones**?

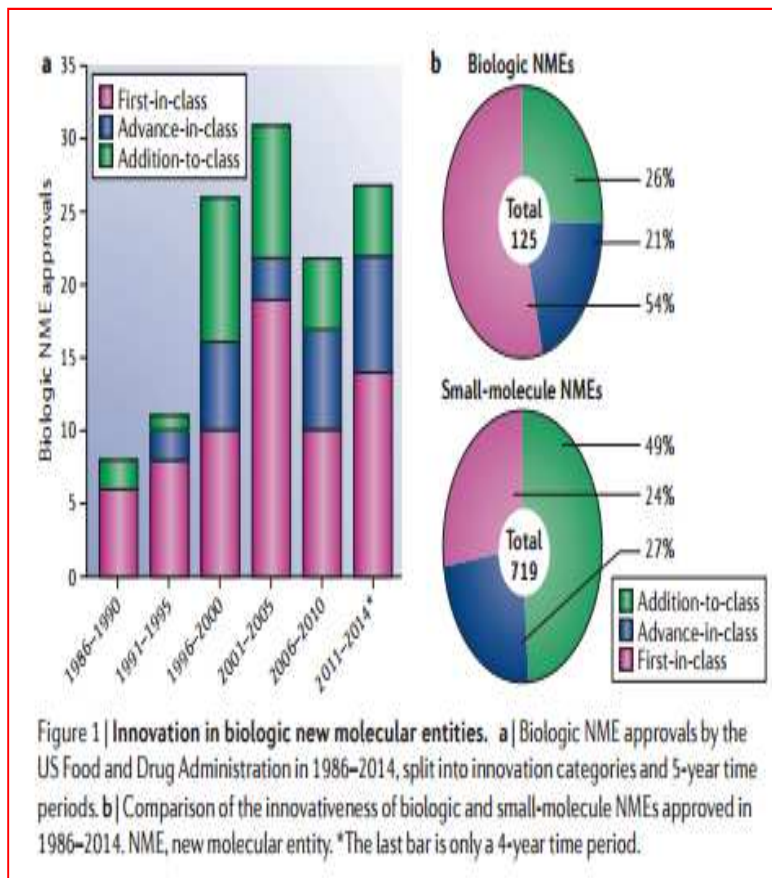
¿Orienta para **condiciones de financiación**?

Tercera Reunión Anual del grupo:



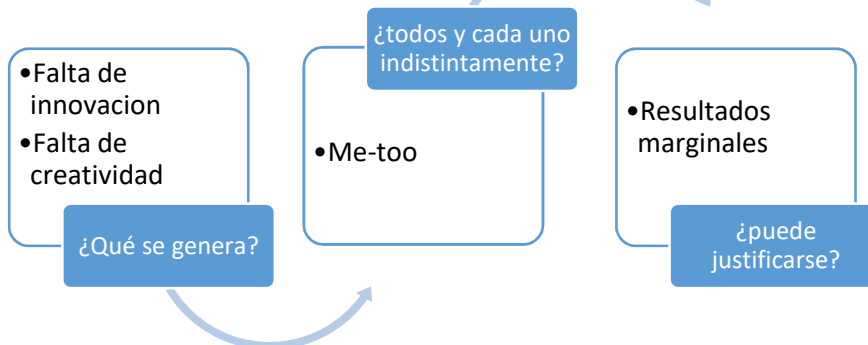
ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# Innovation in biologic new molecular entities: 1986–2014



NATURE REVIEWS 2015;14:83

## ¿Tenemos claro lo que es innovación?



**9 DE CADA 10** MEDICAMENTOS NO TIENEN O SOLO TIENEN VENTAJAS CLÍNICAS MARGINALES PARA LOS PACIENTES<sup>1,2,3</sup>

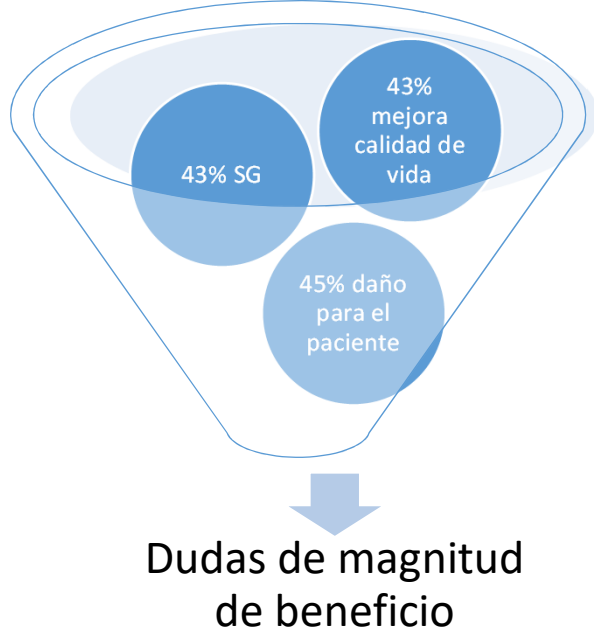
<sup>1</sup> Light, Warburton 2011

<sup>2</sup> Godman, Oortwijn et al 2016

<sup>3</sup> Swabe, Paffrath 2016

32% sin beneficio adicional  
 Si beneficio, menos de 0,1 AVAC incremental (5 sem )  
 2/3 0,3 AVAC (15 sem)  
 150.000\$/AVAC

<sup>1</sup>Chambers JD et al. Health Aff 2014;33(10):1751-60



**Table 2. Study characteristics stratified by whether the study results meet ESMO-MCBS meaningful clinical benefit threshold<sup>a</sup> (n = 138)**

Characteristic(G)	Curative intent (n=31)		P	Palliative intent (n=107)		P
	Meaningful clinical benefit <sup>a</sup>			Meaningful clinical benefit <sup>a</sup>		
	Yes	No		Yes	No	
Disease site						
Breast	13 (57%)	10 (43%)	0.61	9 (32%)	19 (68%)	0.11
NSCLC	2 (67%)	1 (33%)		11 (26%)	32 (74%)	
GI <sup>b</sup>	4 (80%)	1 (20%)		4 (11%)	32 (89%)	
Therapy <sup>c</sup>						
Cytotoxic/hormonal	14 (61%)	9 (39%)	0.94	8 (22%)	28 (78%)	0.97
Molecular	5 (63%)	3 (37%)		16 (22%)	55 (78%)	
End point						
OS	2 (100%)	0 (0%)	0.25	9 (19%)	38 (81%)	0.47
Other	17 (59%)	12 (41%)		15 (25%)	45 (75%)	
Sample size						
< Median <sup>d</sup>	7 (47%)	8 (53%)	0.11	16 (31%)	36 (69%)	0.06
≥ Median <sup>d</sup>	12 (75%)	4 (25%)		8 (15%)	45 (85%)	
Industry funding						
Yes	17 (63%)	10 (37%)	0.62	20 (22%)	75 (78%)	0.52
No	2 (50%)	2 (50%)		3 (30%)	7 (70%)	
Cooperative group						
Yes	3 (37%)	5 (63%)	0.11	2 (18%)	9 (82%)	0.72
No	16 (70%)	7 (30%)		24 (23%)	74 (77%)	

<sup>a</sup>Defined as ESMO-MCBS score of 'C' for curative intent RCTs and ESMO-MCBS score of '1' or '2' for palliative intent trials.

<sup>b</sup>GI comprises both colorectal cancer and pancreatic cancer cases.

<sup>c</sup>Therapy was grouped as cytotoxic/hormonal (cytotoxic, hormonal or other) and molecular (antibody, small molecule inhibitor or immunogenic).

<sup>d</sup>Median sample size for studies of curative and palliative intent studies in these cohorts was 1445 and 512, respectively.

Menos de un 1/3 (43/138) de los ECAs con resultados estadísticamente significativos cumplen el umbral de ESMO de beneficio clínico

Del Paggio JC et al. Ann Oncol 2017;28:157-62



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# Problema



“La respuesta del paciente medio a la terapia no es necesariamente la respuesta del paciente que está siendo tratado”

Bernard, 1865

**Mínimo beneficio:** de 23 medicamentos que mejoran la supervivencia 11(48%) no cumplen criterio de beneficio clínicamente significativo<sup>1</sup>

**Población no representativa:** ventajas marginales aplicadas al mundo real pueden desaparecer

**Variables subrogadas:** pobre correlación con la supervivencia. Necesidad de validación<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Davis C et al. BMJ 2017;359:j4530

<sup>2</sup>Kemp R, Prasad V. BMC Medicine 2017;15:134

<sup>3</sup> Kim C, Prasad V. Mayo Clin Proc 2016;91:713-25

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# ¿cómo manejar la información imperfecta?

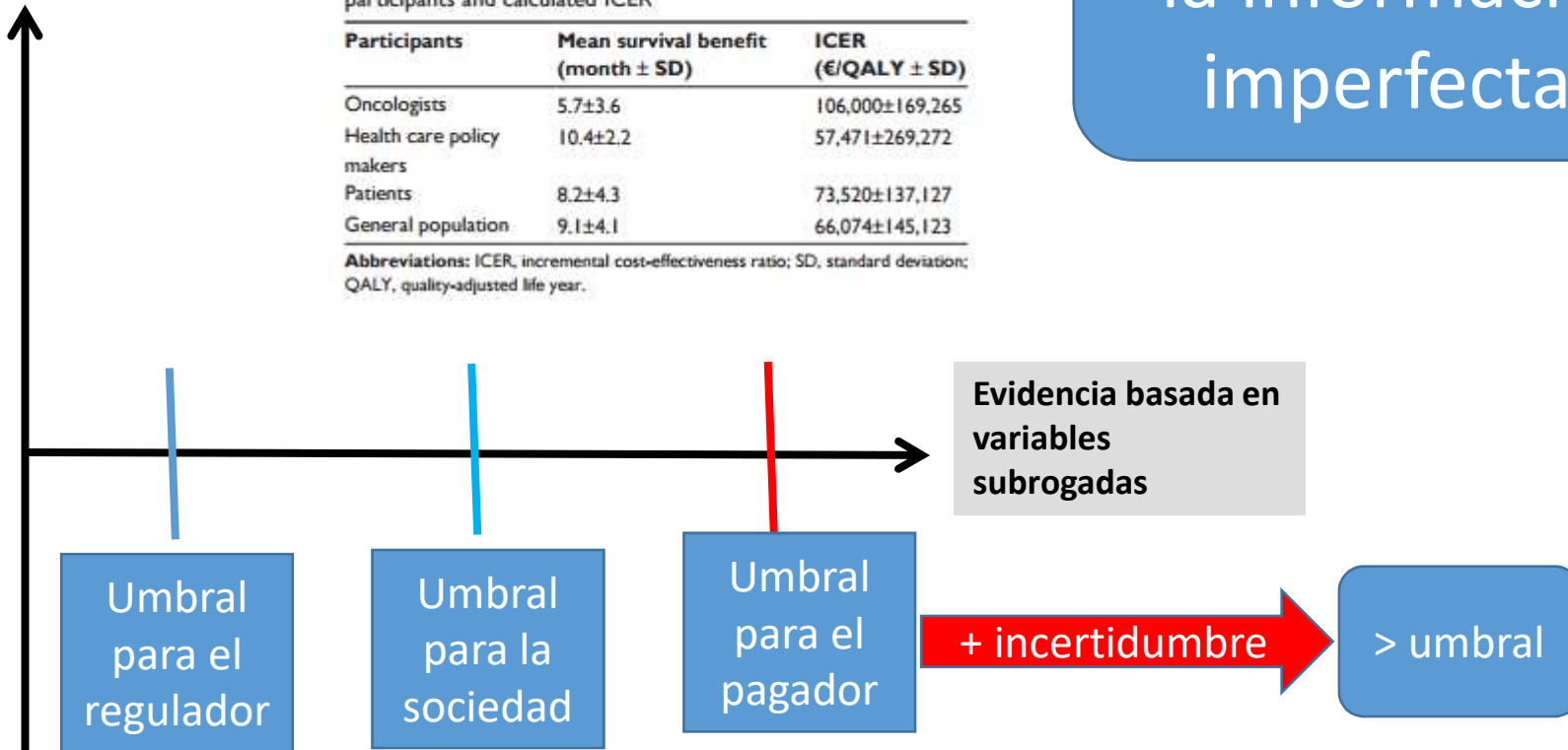
Valor clínico esperado

Dilla T et al. Patient Prefer Adherence. 2015 Dec 18;10:1-7.

**Table 2** Scenario 1: minimum added survival that justifies an incremental cost of €50,000. Mean value expressed by type of participants and calculated ICER

Participants	Mean survival benefit (month ± SD)	ICER (€/QALY ± SD)
Oncologists	5.7±3.6	106,000±169,265
Health care policy makers	10.4±2.2	57,471±269,272
Patients	8.2±4.3	73,520±137,127
General population	9.1±4.1	66,074±145,123

Abbreviations: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; SD, standard deviation; QALY, quality-adjusted life year.



**Table 3** Scenario 2: accepted additional cost for a treatment that improves the QoL (40–80 in a 0–100 scale) twofold. Mean value expressed by the type of participants and by the calculated ICER

Participants	Mean additional cost (€ ± SD)	ICER (€/QALY ± SD)
Oncologists	26,000±18,876	65,000±47,190
Health care policy makers	17,040±12,016	42,600±30,039
Patients	33,167±20,589	82,917±51,472
General population	30,200±20,652	75,500±51,629

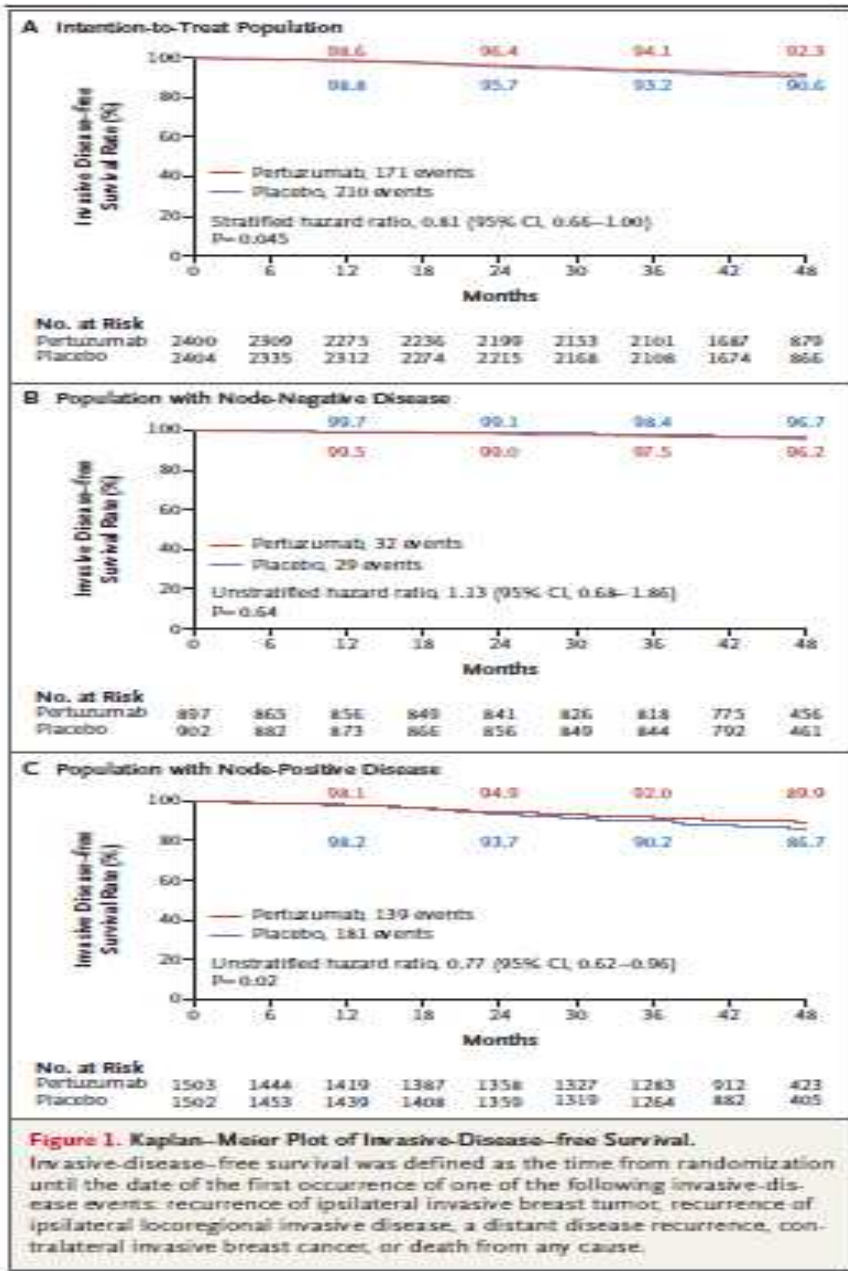
Abbreviations: QoL, quality of life; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; SD, standard deviation; QALY, quality-adjusted life year.

Tercera Reunión Anual del grupo:



Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH





Estadísticamente significativo

Beneficio sustancial?

Clínicamente relevante?

Sin significación pero tolerable?

En determinados subgrupos?

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

SI NO ERES  
PARTE DE LA  
SOLUCIÓN  
ERES PARTE  
DEL PROBLEMA



Elementos	ASCO	ESMO	NCCN	ICER	DrugAbacus
<b>Modelo</b>	Modelo de valor	Escala de magnitud de beneficio clínico	Bloques de evidencia	Evaluación económica	Determinación de un precio apropiado para un agente específico
<b>Concepto</b>	Un medicamento puede alcanzar hasta 130 puntos en base al NHB	Enfoque estructurado para clasificar el beneficio esperado de un nuevo tratamiento oncológico	Cada área se califica en una escala de 1 (menos favorable) a 5 (más favorable)	La RCEI no debe superar el umbral de 100.000-150.000\$/AVAC	Asignación de valores a cada dominio. El precio justo es el producto de las puntuaciones, cada una de las cuales está ajustada a un peso dado por el usuario
<b>Audiencia</b>	Pacientes Médicos	Pagadores Decisores	Pacientes Médicos	Pagadores Decisores	Médicos Decisores
<b>Principales elementos</b>	Beneficio clínico (eficacia), efectos adversos (seguridad) y coste (eficiencia)	Beneficio clínico (eficacia), efectos adversos (seguridad). Calidad de vida	Eficacia, seguridad, calidad de la evidencia, consistencia de la evidencia, asequibilidad	Eficacia, seguridad y coste	Eficacia, efectos tóxicos, novedad, investigación y desarrollo, coste, rareza, carga de salud de la población
<b>Valoración de inmunoterapia: Evaluación de la cola de la curva</b>	Puntos extra incorporados en el cálculo del NHB	SI, parcialmente	Valoración subjetiva de las tasas de respuesta relacionadas con la inmunoterapia	NO (futura aportación)	NO

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Elementos	ASCO	ESMO	NCCN	ICER	DrugAbacus
<b>Datos de los ensayos clínicos</b>					
<b>Evidencia evaluada</b>	1 ensayo, RCT	1 ensayo, RCT, estudios con resultados comparativos, metanálisis	Datos publicados, experiencia clínica del panel de miembros, case reports	Metanálisis de RCT y datos proporcionados por los laboratorios	1 ensayo, ensayos registrados para la primera indicación (FT FDA)
<b>Se contabiliza el tamaño de muestra</b>	NO	Indirectamente (LIIC??)	SI	SI	SI
<b>Permite ensayo de un solo brazo</b>	Parcialmente	SI	SI	SI	SI
<b>Considera preferencias del paciente</b>	NO	NO	SI	NO	SI
<b>Resultados del modelo</b>					
<b>Resultados</b>	Puntuación beneficio neto en salud	ESMO MCBS	Puntuación del bloque de evidencias	Coste-efectividad, impacto presupuestario	Precio Drug Abacus
<b>Coste/precio</b>	Precio por mes o curso de tratamiento	NO	Escala de asequibilidad	Coste por año	Precio Abacus por mes o curso de tratamiento

NHB: balance neto en salud; RCEI: relación coste-efectividad incremental; AVAC: años de vida ajustados por calidad; LIIC: Límite inferior del intervalo de confianza; RCT: Ensayo controlado con asignación aleatoria.

	ESMO-MCBS	ASCO
<b>Diseño</b>	Estudios comparativos (uno de estos): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos con asignación aleatoria</li> <li>• Estudios de cohortes comparativos</li> <li>• Revisiones sistemáticas</li> </ul> Estudios de un solo brazo en huérfanos o para necesidades no cubiertas	Nuevo tratamiento comparado con el estándar en ensayos diseñados y realizados de manera prospectiva
<b>Resultados eficacia</b>	Beneficio relativo de los tratamientos (se aplica uno de los siguientes si es la variable principal) SG, SLP, tasa de respuesta HR (LUC) Corrección por calidad de vida Sin corrección por síntomas paliativos Corrección por toxicidad	Beneficio (uno de los siguientes) Si disponible SG, SLP, si no disponible SG, SLP, si no disponible ni SG ni SLP, tasa de respuesta HR Corrección por calidad de vida Corrección por síntomas paliativos Corrección por toxicidad
<b>Toxicidad</b>	Poco detallada (puede aumentar o disminuir la puntuación final)	Muy detallada. Clasificada según criterios de la OMS en grado 1,2 y grado 3,4 (puede aumentar o disminuir la puntuación final)
<b>Enfermedad</b>	Tumores sólidos	Enfermedad avanzada o potencialmente curable
<b>Alguna cuestión clínica evaluada en más estudios</b>	Prioridad los ensayos de registro	Solo la más elevada evidencia disponible
<b>Subgrupos especificados</b>	Máximo de 3 subgrupos. Cuando la significación estadística está disponible para cualquier subgrupo, cada uno de los subgrupos se considera separadamente. Los que no presenten resultados estadísticamente significativos no se consideran. No los diseños post-hoc	NA

	ESMO-MCBS	ASCO
<b>Análisis de subgrupos post-hoc</b>	No se utilizan, excepto para estudios que incorporan colección de muestras de tejido para permitir la re-estratificación basada en nuevos biomarcadores genéticos u otros	NA
<b>Datos adicionales</b>	Calidad de vida, solo si está disponible. (puede aumentar o disminuir la puntuación final) Meseta curva supervivencia Crossover Cola de la curva	Puntos extra: Cola de la curva Calidad de vida Intervalo libre de tratamiento (puede aumentar la puntuación final)

SG: Supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; HR: Hazard ratio; NA: No aplicable



FDA Approval Year and Study	Cancer Disease Site	Drug	Drug Type	Route of Administration		Primary End Point	ASCO Score*	ESMO Score*
				Experimental Arm	Control Arm			
2014								
Furman 2014	Chronic lymphocytic leukemia	Idelalisib	Targeted agent	Oral	Idelalisib plus rituximab	Rituximab plus placebo	PFS	71.20 2
Fuchs 2013	Metastatic gastric or gastroesophageal cancer	Ramucicicab	Targeted agent	IV	Ramucicicab	Placebo	OS	30.60 1
Caplin 2014	Endopancratic neuroendocrine tumors	Lanreotide	Targeted agent	SC	Lanreotide	Placebo	PFS	32.60 —
Hillman 2013	Chronic lymphocytic leukemia	Otatunumab	Targeted agent	IV	Otatunumab plus chlorambucil	Chlorambucil	PFS	4.80 3
Byrd 2014	Chronic lymphoid leukemia	Ibrutinib	Targeted agent	Oral	Ibrutinib	Otatunumab	PFS	56.00 3
2015								
Moskowitz 2015	Hodgkin lymphoma	Brentuximab vedotin	Targeted agent	IV	Brentuximab vedotin	Placebo	PFS	16.10 2
San Miguel 2014	Relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma	Paranostat	Targeted agent	Oral	Paranostat plus bortezomib plus dexamethasone	Placebo plus bortezomib plus dexamethasone	PFS	12.50 3
Stewart 2014	Relapsed multiple myeloma	Carfilzomib	Targeted agent	IV	Carfilzomib plus lenalidomide plus dexamethasone	Lenalidomide plus dexamethasone	PFS	29.60 3
Schlumberger 2015	Radioiodine refractory thyroid cancer	Lenvatinib	Targeted agent	Oral	Lenvatinib	Placebo	PFS	59.20 2
Weber 2015	Metastatic melanoma	Nivolumab	Immunotherapy	IV	Nivolumab	Placebo plus dacarbazine	OS, ORR	22.60 2
Demetri 2016	Metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma	Trabectedin	Chemotherapy	IV	Trabectedin	Dacarbazine	OS	-5.95 3
Gilliam 2016	Metastatic pancreatic cancer	Nanoliposomal irinotecan	Chemotherapy	IV	Nanoliposomal irinotecan	Fluorouracil plus folinic acid	OS	28.86 2
Larkin 2014	Melanoma	Cobimetinib	Targeted agent	Oral	Cobimetinib plus vemurafenib	Placebo plus vemurafenib	PFS	30.80 3
Mayer 2015	Refractory metastatic colorectal cancer	TAS-102	Chemotherapy	Oral	TAS-102	Placebo	OS	29.20 2
Morreu 2016	Multiple myeloma	Ixazomib	Targeted agent	Oral	Ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone	Placebo plus lenalidomide-dexamethasone	PFS	19.86 2



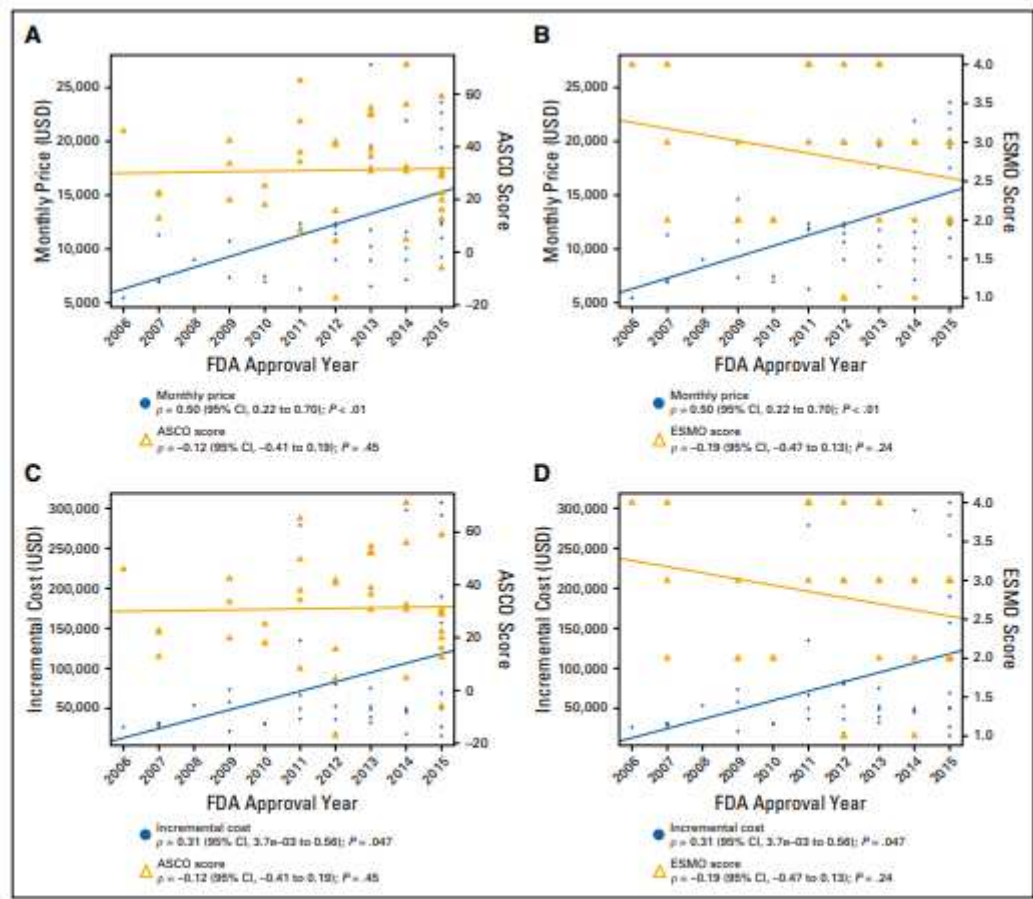
Abbreviations: BSC, best supportive care; ESMO, European Society of Medical Oncology; FOLFIRI, folinic acid, fluorouracil, irinotecan; IV, intravenous infusion; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SC, subcutaneous; TTP, time to progression.  
\*Hematology trials were included and scored using the ESMO framework.

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Tanto el coste mensual como el incremental estuvieron asociados significativamente con el tiempo, la media de incremento anual fue de 9% y 21%, respectivamente. El coste incremental medio predicho aumentó desde 30.447\$ en 2006 a 161.141\$ en 2015 (>5 veces)



**Fig 1.** Spearman correlation plots. (A) Monthly price and ASCO scores over time. (B) Monthly price and European Society of Medical Oncology (ESMO) scores over time. (C) Incremental anticancer drug cost and ASCO scores over time. (D) Incremental anticancer drug cost and ESMO scores over time. The Spearman correlation coefficients ( $\rho$ ) comparing both cost and score to US Food and Drug Administration (FDA) approval year are presented below each figure with their 95% CIs. USD, US dollars.

Saluja R et al. J Oncol Pract 2018;14(5):e280-e294

**Table 1. Cost v Score Spearman Correlation and Regression Coefficients**

Comparison	Spearman Correlation Coefficient (95% CI)	P	Linear Regression Coefficient (95% CI)	P
Monthly price v ASCO	0.044 (-0.26 to 0.34)	.78	0.0012 (-0.0066 to 0.0093)	.75
Monthly price v ESMO	0.067 (-0.25 to 0.37)	.68	0.039 (-0.14 to 0.22)	.67
Incremental anticancer drug cost v ASCO	0.011 (-0.29 to 0.31)	.94	7.80e-04 (-0.017 to 0.020)	.92
Incremental v ESMO	0.0091 (-0.30 to 0.32)	.96	0.014 (-0.42 to 0.45)	.95

Abbreviation: ESMO, European Society of Medical Oncology.

En contraste con el coste, tanto la herramienta de la ASCO como la de la ESMO no mostraron incrementos con el tiempo

Saluja R et al. J Oncol Pract 2018;14(5):e280-e294





# Validez interna y externa

## VALIDITY

- 1 Was treatment allocation randomised?
- 2 Was the person including patients blinded for sequence of treatment allocation?
- 3 Were patients and treating physicians blinded for treatment?
- 4 Were investigators evaluating treatment effect blinded for treatment?
- 5 Were baseline characteristics of patients comparable between study groups?  
If not: was a correction performed?
- 6 Is follow-up of a sufficient percentage of patients available?  
If not: is selective loss-of-follow-up excluded?
- 7 Were all patients evaluated according to the intention-to-treat principle?
- 8 Were study groups treated the same, except for the studied intervention?
- 9 Is selective publication of results excluded?
- 10 Is influence of the sponsor excluded?

¿Se valora en cada ensayo?

**No!**

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO





# Validez interna y externa

**Table 1. Questions to Ask When the Primary Outcome Fails.**

- Is there some indication of potential benefit?
- Was the trial underpowered?
- Was the primary outcome appropriate (or accurately defined)?
- Was the population appropriate?
- Was the treatment regimen appropriate?
- Were there deficiencies in trial conduct?
- Is a claim of noninferiority of value?
- Do subgroup findings elicit positive signals?
- Do secondary outcomes reveal positive findings?
- Can alternative analyses help?
- Does more positive external evidence exist?
- Is there a strong biologic rationale that favors the treatment?

N Engl J Med 2016;375:861-70.  
DOI: 10.1056/NEJMra1510064

**Table 1. Key Questions to Ask When the Primary Outcome Is Positive.**

- Does a P value of  $<0.05$  provide strong enough evidence?
- What is the magnitude of the treatment benefit?
- Is the primary outcome clinically important (and internally consistent)?
- Are secondary outcomes supportive?
- Are the principal findings consistent across important subgroups?
- Is the trial large enough to be convincing?
- Was the trial stopped early?
- Do concerns about safety counterbalance positive efficacy?
- Is the efficacy-safety balance patient-specific?
- Are there flaws in trial design and conduct?
- Do the findings apply to my patients?

N Engl J Med 2016;375:971-9.  
DOI: 10.1056/NEJMra1601511

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Validez interna y externa

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios pivotaes, según la herramienta Cochrane.			
Item	Descripción	Observaciones	Evaluación del riesgo de sesgo
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Los estudios NP28673 y NP28761 fueron estudios no comparativos, de un único brazo.	La principal limitación de la evidencia disponible en la indicación evaluada radica en la ausencia de estudios controlados y aleatorizados, que permitan determinar la eficacia y seguridad relativas de alectinib frente a sus comparadores.	No aplicable.
Ocultación de la asignación			
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Los estudios NP28673 y NP28761 tuvieron un diseño abierto.		Alto
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	Los estudios NP28673 y NP28761 tuvieron un diseño abierto.	La naturaleza abierta de los estudios no permite descartar una evaluación sesgada de los resultados a favor de alectinib, si los evaluadores (Investigadores y pacientes) creían en el potencial beneficio del fármaco. Este riesgo de sesgo intentó minimizarse mediante la evaluación de las variables de respuesta por parte de un CRI, en base a criterios estandarizados (RECIST 1.1).	Alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado			
<b>Sesgo de desajuste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Por lo general, el manejo de los datos en los estudios pivotaes fue adecuado, salvo en el caso de los resultados de calidad de vida relacionada con la salud (procedentes del estudio NP28761).	La cumplimentación de los cuestionarios de calidad de vida en el estudio NP28761 fue pobre. Los datos disponibles fueron muy limitados debido a información incompleta y a la duración del seguimiento. Este hecho, unido al diseño abierto del estudio, hace que los resultados de calidad de vida comunicados deban ser interpretados con cautela.	Alto (en relación a los resultados de calidad de vida del estudio NP28761). Bajo, respecto al resto de variables evaluadas.
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	El análisis de las variables principales, y del resto de variables de respuesta, en los estudios NP28673 y NP28761, fue llevado a cabo en la población "con respuesta evaluable", en lugar de en la población por intención de tratar. Por otra parte, a pesar	El protocolo original de los estudios fue enmendado posteriormente para modificar la población a considerar en el análisis principal, que pasó a ser la población "con respuesta evaluable", en lugar de la población por intención de tratar, establecida inicialmente. Las enmiendas a los protocolos de los estudios pueden comprometer la integridad y la interpretación de los resultados de los mismos. De hecho, en la revisión estadística llevada a cabo por la FDA <sup>21</sup> , se vio que al recalcular la TRO, considerando la población por intención de tratar, se perdió la significación estadística del resultado en el caso del estudio NP28761 [TRO, según CRI (IC 95%) = 38% (22,7% a 49%)], es decir, el límite inferior del IC 95% no superaba el valor umbral de significación estadística establecido para poder descartar la hipótesis nula (35%). En el caso del estudio NP28673, al recalcular la TRO para la población por intención de tratar, la significación estadística del resultado pasó a ser marginal [TRO, según CRI (IC 95%) = 44% (35,6% a 52,9%)].	Alto

Coca MD et al. Informe GENESIS-SEFH. 2017



# Validez interna y externa

5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		Comparador, pauta, dosis, ¿es el tiempo de tratamiento el adecuado?
¿Son importantes clínicamente los resultados?		¿Se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		¿Es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		¿La práctica asistencial ensayada es factible?
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Comentarios

¿Se valora en cada ensayo?

**No!**

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

¿El comparador es el más adecuado o el estándar en la práctica clínica?



Nivolumab en primera línea de tratamiento en melanoma metastásico  
*El estudio CheckMate 066 no incluye ipilimumab como comparador en lugar de DTIC, el estudio se inició en enero de 2013, fecha en la que ipilimumab ya disponía de datos que mostraban su eficacia en el tratamiento del melanoma metastásico.*

Medicamento (ECA)	ESMO MCBS v1.1 NC	ESMO MCBS v1.1 C	Deberíamos ajustar
Nivolumab CHECKMATE 066	4	A	SÍ!

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

ESMO-MCBS	Med-Indic	Variable principal	Mediana ganancia con el tto standard	Eficacia				Toxi/QoL		Ajustes	Score
				Med ganancia meses	HR (IC al 95%)	Cálculo puntuacion form 2a	Puntuación	Toxicidad	QoL		
Modificada	Regorafenib-HCC	SG	≤12 meses	+2,8	0,63 (0,5-0,79)	HR≤0,65 y gan≥2, <3	3	+34,3% EA grado 3-4 +6% <u>discont</u>	==	-1	2
Original	Regorafenib-HCC	SG	≤12 meses	+2,8	0,63 (0,5-0,79)	HR≤0,65 y gan≥2, <3	3	x	==	x	3

RESORCE

Y los criterios de inclusión y exclusión?. Podemos aplicar los resultados en nuestros pacientes? Cómo lo consideramos?

Compromete el cegamiento?

Población altamente seleccionada Se desconoce la eficacia y seguridad de regorafenib en pacientes intolerantes al tratamiento previo con sorafenib, con un estado funcional ECOG ≥ 2 y con función hepática deteriorada (Child-Pugh B o C).



Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Validez interna y externa

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
Number of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Number of patients		Effect			Quality
							Alectinib	Crizotinib	Relative HR (95% CI) <sup>a</sup>	Absolute (95% CI)		
<b>Alectinib vs. crizotinib</b>												
<b>OS (interim analysis)</b>												
1	RCT	Serious limitation <sup>b</sup>	NA	No serious limitation	NA <sup>b</sup>	Serious limitation <sup>c</sup>	152	151	0.76 (0.48–1.20)	1-year survival rate: 84.3% vs. 82.5%	Low	Critical
<b>PFS</b>												
1	RCT	No serious limitation	NA	No serious limitation	No serious limitation	No serious limitation	152	151	0.47 (0.34–0.65)	Median: NE (17.7 months to NE) vs. 11.1 months (9.1–13.1 months)	High	Critical
<b>ORR</b>												
1	RCT	No serious limitation	NA	No serious limitation	No serious limitation	No serious limitation	152	151	—	75.5% (67.8%–82.1%) vs. 82.9% (76.0%–88.5%)	High	Important
<b>Time to CNS progression</b>												

<sup>a</sup> Not adequately powered; after progression treatment at the physician's discretion.

<sup>c</sup> Currently only results of an interim analysis are available.

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Validez interna y externa

**Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia.**

<b>Alta</b>	Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
<b>Moderada</b>	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
<b>Baja</b>	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
<b>Muy baja</b>	Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

**Tabla 2. Factores que modifican la calidad de la evidencia.**

Factores que permiten bajar la calidad de la evidencia	
Limitaciones en el diseño o ejecución de los estudios	↓ 1 ó 2 grados
Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios	↓ 1 ó 2 grados
Disponibilidad de evidencia indirecta	↓ 1 ó 2 grados
Imprecisión de los estimadores del efecto	↓ 1 ó 2 grados
Sesgo de publicación	↓ 1 grado
Factores que permiten aumentar la calidad de la evidencia	
Magnitud del efecto importante	↑ 1 ó 2 grados
Gradiente dosis-respuesta relevante	↑ 1 grado
Impacto de las variables de confusión plausibles	↑ 1 grado

Alonso Coello P et al. <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/>

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Validez interna y externa

¿Puede influir en los resultados?

¿Incorpora sesgos?

¿Aportaría más información con toda la red de evidencia?

¿Complicaría la herramienta?

**SÍ!**

¿Pero cuál es el OBJETIVO? ayuda a la toma de decisiones

*Entonces, ¿no deberían tenerse en cuenta todas las posibles alternativas y no de manera individual, valorando críticamente todos los estudios?*

*¿Tiene el mismo peso un estudio bien diseñado y con comparador apropiado que uno con sesgos y sin comparador estándar?*

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO







# Intervalo de confianza

El uso del límite inferior del IC puede favorecer a medicamentos con **elevado grado de incertidumbre** (amplios intervalos de confianza)

## El IC : precisión de la estimación

El IC no ofrece información sobre la fuerza de un efecto ni tampoco es un rango de valores verdaderos plausibles para el beneficio del tratamiento.

A **nivel de toxicidad**, el poder de detectar EA disminuye si ensayos más pequeños y con menor potencia

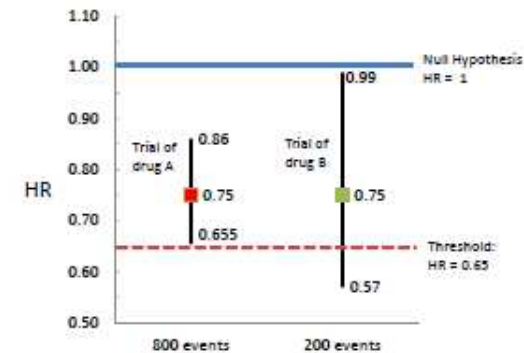


Fig. 1. Hypothetical example of two trials testing two different drugs in a condition where the standard treatment is associated with a median OS of 8 months. In both the trials, the increase in median OS with the experimental drug is 3 months, and the same point estimate of HR (= 0.75) is obtained ( $p < 0.05$ ). However, in trial of drug A, due to the larger number of events, the 95% CI is narrower and does not include 0.65. As a consequence, drug A cannot receive grade 4 on the ESMO scale, which requires ' $HR \leq 0.65$  AND  $Gain \geq 3$  months'. Conversely, the HR estimated in the trial of drug B, due to that fact that the trial was smaller (or with a shorter follow-up) has a wider 95% CI, including 0.65, and drug B can be assigned grade 4, even though the evidence on its efficacy is less convincing."

European Journal of Cancer 83 (2017) 324–328

Tercera Reunión Anual del grupo:

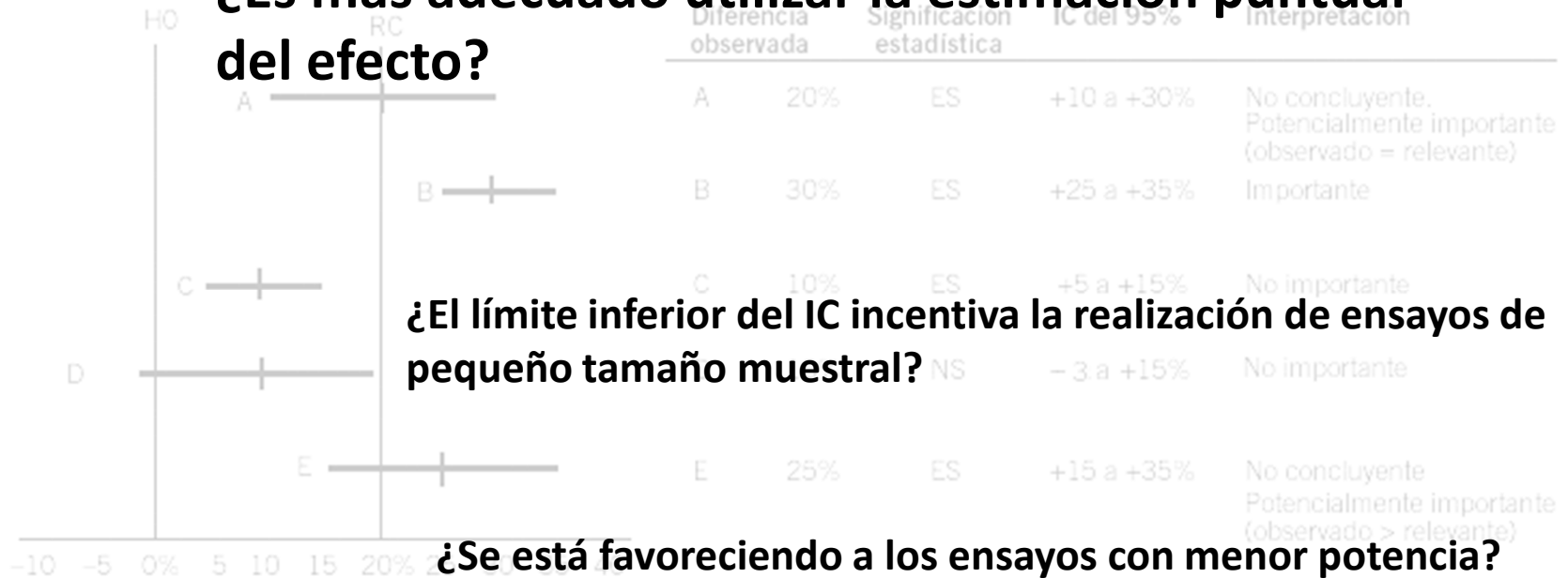


ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Intervalo de confianza

**¿Es más adecuado utilizar la estimación puntual del efecto?**



**¿El límite inferior del IC incentiva la realización de ensayos de pequeño tamaño muestral?**

**¿Se está favoreciendo a los ensayos con menor potencia?**

**¿debería valorarse relevancia clínica?**

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Subgrupos

¿Suficientemente aclarados?

Ensayos positivos y negativos?

Se valora la p de interacción?

¿cuándo se consideran?

Sería para posicionamiento?



Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Subgrupos

Tabla 7.3.0.2. Subgrupos de interés que se pueden considerar en la evaluación económica

	Subgrupos	VARIABLE evaluada	Resultados*	Test de interacción (p)**	Pre-especificación de subgrupos***	Plausibilidad biológica	Consistencia
Ref. x	Subgrupo 1				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DUDOSO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DUDOSO
	Subgrupo 2				<input type="checkbox"/> SI v NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DUDOSO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DUDOSO
Ref. y	Subgrupo 1				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DUDOSO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DUDOSO
	Subgrupo 2				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DUDOSO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DUDOSO

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1.  
 \*Si están en valores absolutos, presentarlo también en valores relativos y viceversa.  
 \*\* Se considera interacción significativa  $p < 0,05$ , aunque puede considerarse un valor de  $p < 0,1$  (Sun X et al., 2010).  
 \*\*\* Para que los subgrupos presenten mayor fiabilidad deben estar pre-especificados y no realizados "post-hoc".

**Diferencia** ¿Puede el azar explicar las diferencias entre los subgrupos?

**Preespecificación** La diferencia de subgrupo procede de **pequeño número de análisis justificados**? ¿Se especificó **previamente**?

**Plausibilidad biológica** ¿Hay una **hipótesis** que apoye el efecto de los subgrupos? ¿Estaba descrita con anterioridad?

**Consistencia** ¿Es la diferencia en los subgrupos **consistente** en diferentes estudios? (**Gran evidencia, estudios similares que verifiquen la hipótesis**)

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Estudios de un solo brazo

Hazardous journeys

## Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, J.P.P. Pell

### Abstract

**Objectives** To determine whether parachutes are effective in preventing major trauma related to gravitational challenge.  
**Design** Systematic review of randomised controlled trials.  
**Data sources** Medline, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library databases; appropriate internet sites and random lists.  
**Study selection** Studies showing the effects of using a parachute during free fall.  
**Main outcome measures** Death or major trauma, defined as an injury severity score  $\geq 15$ .  
**Results** We were unable to identify any randomised controlled trials of parachute interventions.  
**Conclusions** In soft injury interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the main ritual of practitioners of evidence based medicine (registered and participated in a flexible trial, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute).

### Introduction

The parachute is used in recreational, military, police, and military settings to reduce the risk of orthopaedic, head, and soft tissue injury after gravitational challenge, typically in the context of jumping from an aircraft. The perception that parachutes are a successful intervention is based largely on anecdotal evidence. Observational data have shown that their use is associated with morbidity and mortality, due to both failure of the intervention<sup>1</sup> and intrinsic complications.<sup>2</sup> In addition, "natural history" studies of free fall indicate that failure to take or deploy a parachute does not necessarily result in an adverse outcome.<sup>3</sup> We therefore undertook a systematic review of randomised controlled trials of parachutes.

### Methods

**Literature search**  
 We conducted the review in accordance with the QUOROM<sup>4</sup> guidelines of reporting of meta-analyses of randomised trials of parachute use in Medline, Web of Science, Embase, the Cochrane Library, appropriate internet sites, and citation lists. Search terms employed were "parachute" and "trial". We imposed no language restriction and excluded any studies that related jumping from a height greater than 100 metres. The

accepted intervention was a fabric device, secured by straps to a harness worn by the participant and released (either automatically or manually) during free fall with the purpose of limiting the rate of descent. We excluded studies that had no control groups.

### Definition of outcomes

The major outcomes studied were death or major trauma, defined as an injury severity score greater than 15.<sup>5</sup>

### Meta-analysis

Our statistical approach was to assess outcomes in parachute and control groups by odds ratio and quantify the precision of estimates by 95% confidence intervals. We chose the Mantel-Haenszel test to assess heterogeneity and instability and subgroup analysis and fixed effects weighted regression techniques to explore causes of heterogeneity. We selected a fixed point to assess publication bias visually and Egger's and Begg's tests to test it quantitatively. Size of bias, version 3.0, was the tool for all statistical analyses.

### Results

Our search strategy did not find any randomised controlled trials of the parachute.

### Discussion

**Evidence based practice and observational practice**  
 It is a truth universally acknowledged that a medical intervention justified by observational data must be in want of verification through a randomised controlled



Parachutes reduce the risk of injury after gravitational challenge, but their effectiveness has not been proved with randomised controlled trials.

Department of  
 Evidence Based  
 Medicine,  
 University  
 of Liverpool,  
 Leahurst,  
 Neston,  
 Merseyside,  
 UK (GCS);  
 Gordon C S Smith,  
 Professor,  
 Department of  
 Public Health,  
 Eastern Cheshire  
 NHS Trust,  
 Conger (J.P.P.);  
 J.P.P. Pell,  
 consultant  
 Endocrinologist in  
 U.K.S. team  
 performance.uk.

http://www.bmj.com

BMJ 2005;331:1239-1240

1239

Situaciones excepcionales

Tercera Reunión Anual del grupo:



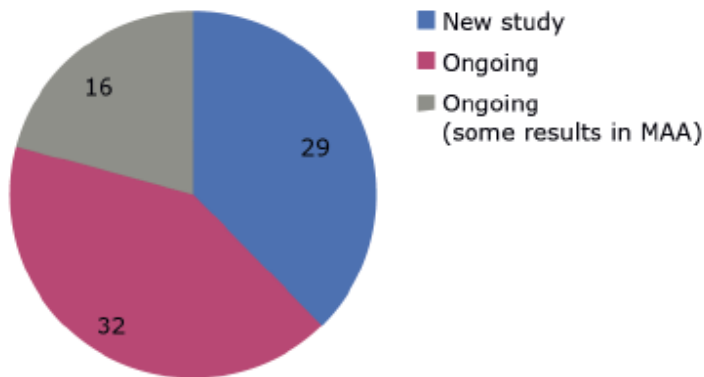
ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
 AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



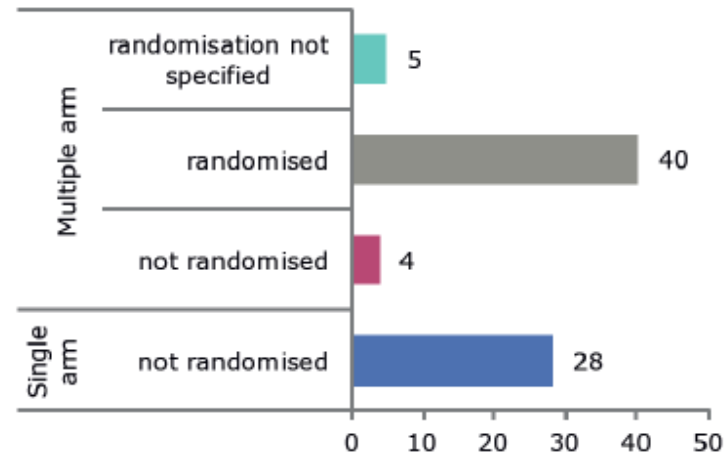
# Ensayos de un solo brazo

## Conditional Marketing Authorisation 10 year EMA report

**Figure 22.** Status of the imposed studies at the time of CHMP opinion (N=77)



**Figure 26.** Study designs of imposed studies (N=77)



*1/3 de los estudios fueron de un solo brazo*

*Esta proporción fue más elevada en el área de oncología 17/37*

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Estudios de un solo brazo

Table. Characteristics of Single-Arm Trials and RCTs<sup>a</sup>

Variable	No. (%)		P Value <sup>b</sup>
	Single-Arm Trials (n = 27)	RCTs (n = 111)	
Sample size, median (range)	119 (12-370)	540 (117-3752)	<.001
Companion diagnostic test	13 (48.1)	24 (21.6)	.005
Orphan drug designation <sup>c</sup>	17 (63.0)	48 (43.2)	.07
Breakthrough therapy <sup>d</sup>	10 (66.7)	18 (28.6)	.006
Priority review	25 (92.6)	81 (73.0)	.03
Initial submission (vs supplemental)	19 (70.4)	42 (37.8)	.002
Multiple trials supporting approval	15 (55.6)	24 (21.6)	<.001
Supplementary trials	5 (18.5)	5 (4.5)	.009
Accelerated approval	17 (63.0)	16 (14.4)	<.001
First-line therapy	4 (14.8)	37 (33.3)	.06
ESMO-MCBS, version 1.1 substantial clinical benefit <sup>e</sup>	2 (7.4)	43 (40.6)	.001

Abbreviations: ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale; RCTs, randomized clinical trials.

<sup>a</sup> This cohort included 134 trials, 4 of which reported data from multiple preplanned subgroup analyses each used to support approval. This resulted in a total of 138 data points.

<sup>b</sup> Based on Mann-Whitney test for continuous variables and  $\chi^2$  tests for categorical variables. All P values are 2-sided.

<sup>c</sup> Orphan drug designation is applied to a drug used to treat diseases affecting fewer than 200 000 American citizens.

<sup>d</sup> Breakthrough therapy designation came into effect in July 2012. This classification was only available for applications after 2011 (n = 64 [12 single-arm trials and 52 RCTs]).

<sup>e</sup> Substantial clinical benefit defined as ESMO-MCBS, version 1.1 grade of A or B for trials of curative intent and 5 or 4 for those of noncurative intent.

Tibau et al. Jama Oncol 2018

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO





## Estudios de un solo brazo

3

Necesidad de una valoración más exigente  
Las conclusiones que pueden extraerse son muy limitadas y normalmente basadas en estudios de baja calidad

¿Deberían establecerse criterios para la comparación con controles históricos?

¿Fiabilidad de estas comparaciones?

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



## *crossover temprano*

¿Por qué solo en SLP?

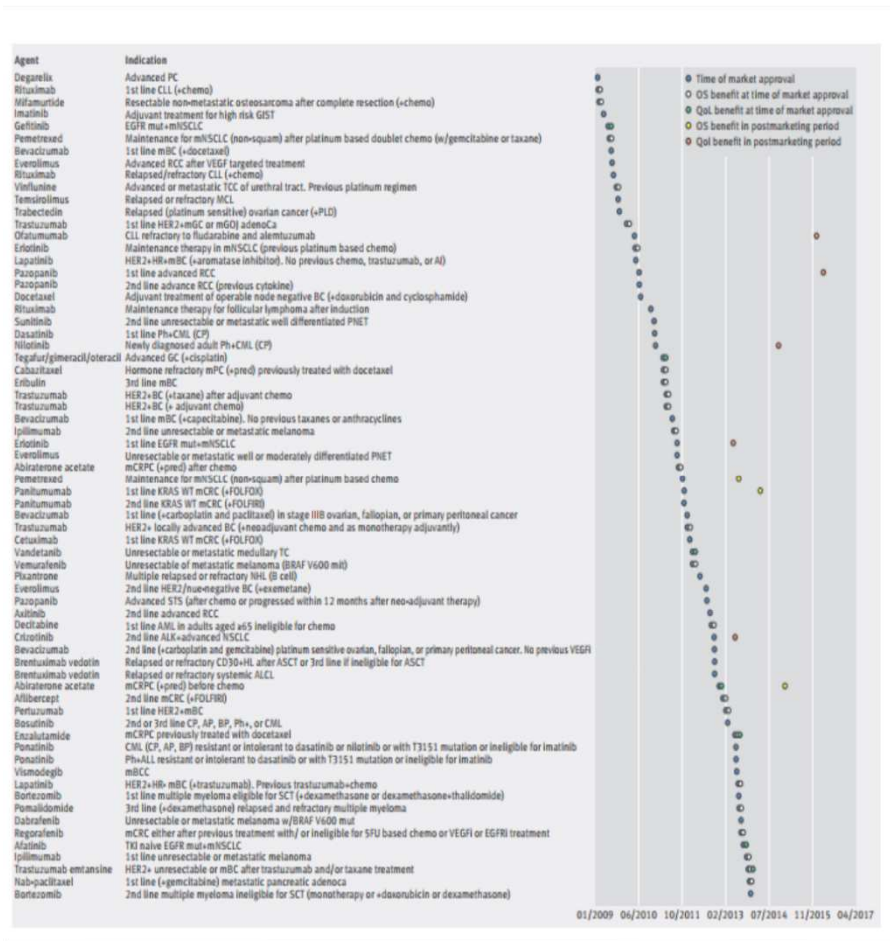
Earling stopping?

Estudios con cruzamiento por interrupción temprana puede alcanzar una puntuación de 4

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
**AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO**



## Results summary

Among 68 cancer drug indications approved by the EMA in the period 2009-13, and with a median of 5.4 years' follow-up, only 35 (51%) were associated with a significant improvement in survival (26/35) or quality of life (9/35) over existing treatment options, placebo, or as add on treatment. Only two of the 26 drugs shown to extend life also showed benefits on quality of life, and 33 (49%) had not shown any improvement on survival or quality of life (fig 2). Of the 23 drugs with a survival benefit that could be scored with the validated ESMO-MCBS tool, only 11 (48%) were judged to offer a clinically meaningful benefit.

Ninguno de los 10 medicamentos aprobados de manera condicional mostraron en el seguimiento mejora en la cantidad o calidad de vida

BMJ 2017;359:j4530 | doi: 10.1136/bmj.j4530

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Differences in Treatment Effect Size Between Overall Survival and Progression-Free Survival in Immunotherapy Trials: A Meta-Epidemiologic Study of Trials With Results Posted at ClinicalTrials.gov

Aidan Tin, Raphael Porcher, Perrine Crequit, Philippe Ravaud, and Agnes Dechartres

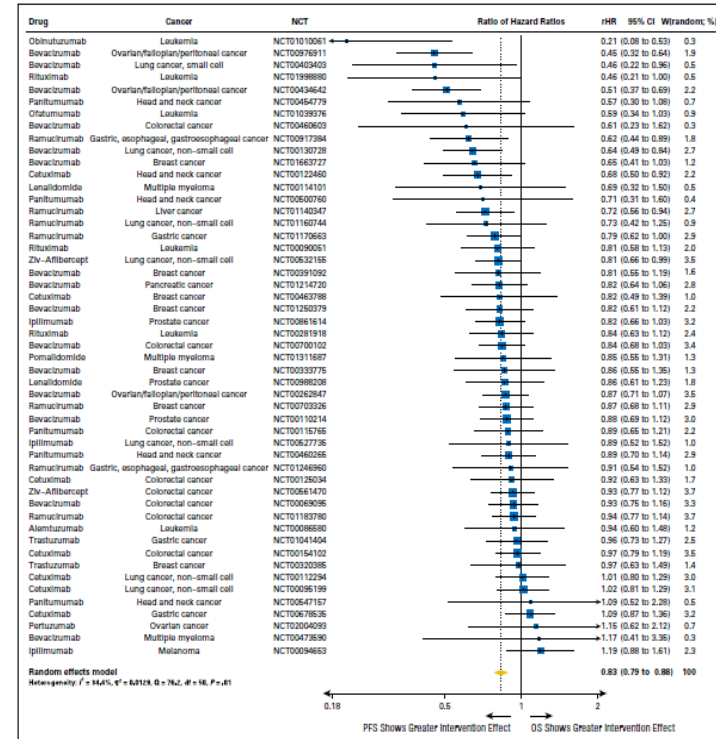


Fig 1. Ratios of hazard ratios (HRs) between overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for 51 trials. An HR < 1.0 indicates greater treatment effect size for PFS than for OS. W, weight.

Overall Survival in Cancer Drug Trials as a New Surrogate End Point for Overall Survival in the Real World

JAMA Oncol 2017; (3(7):889-90

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

*clinical benefit*

*Substantial clinical benefit*

*Meaningful clinical benefit*

**Relevante????**

**Beneficio  
elevado**

**Beneficio  
bajo**

---

Funciona mejor con datos maduros  
¿los tenemos?

**No!**

No tiene en cuenta las variables  
subrogadas

**No!**

Resultados negativos en SG deberían  
tener peso frente a SLP

Calidad de vida beneficia si  
incremento pero no penaliza si  
empeora o no se comunica

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
**AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO**

No permite realizar *efectividad comparativa*, lo que ayudaría a establecer el posicionamiento de distintos medicamentos:

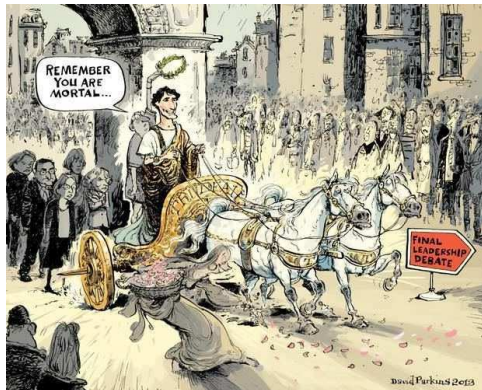
- ✓ No valora la red de evidencias. Normalmente ensayo de registro
- ✓ No tiene en cuenta los sesgos
- ✓ Más centrado en eficacia
- ✓ No valora comparaciones indirectas ajustadas, en primeras líneas si los estudios comparativos con el mismo control estándar, posibilidad de realizarlas
- ✓ No tiene en cuenta si son alternativas terapéuticas o “*me too*”
- ✓ No tiene en cuenta ni costes ni impactos presupuestarios

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# ¿Qué necesitamos?



*Claro beneficio clínico* o las  
*mínimas incertidumbres*

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# Registro frente precio/financiación



**Calidad**



**Seguridad**



**Eficacia**



Relevancia clínica

**Coste-  
efectividad**

**Impacto  
presupuestario**

*Efectividad  
comparativa*  
*Variables  
principales,  
comparador....*

Posicionamiento

Pivotales, soporte, incertidumbres a resolver

Necesidad de más conocimiento. Vida real?

Tercera Reunión Anual del grupo:

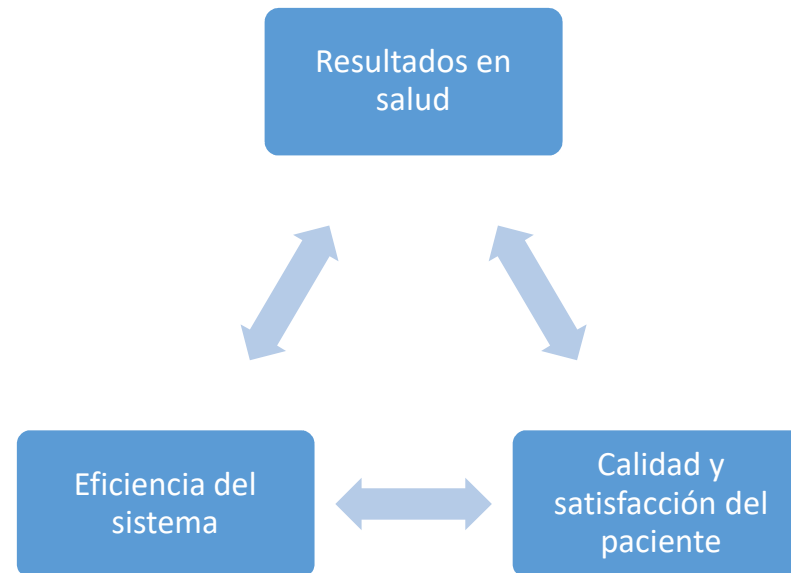
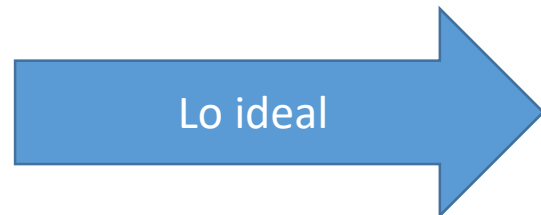


ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

De verdad ¿podemos creer  
que todo lo  
**NUEVO = INNOVACIÓN?**

El **ACCESO TEMPRANO** a  
"nuevos medicamentos"  
¿es indicador de  
**EQUIDAD?**

¿por qué se asocia  
**INNOVACIÓN-  
ACCESO-EQUIDAD?**

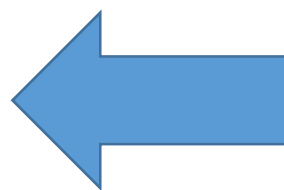




Valorar los nuevos medicamentos  
*por lo que son no por  
lo que esperamos que  
sean*

¿por qué lo nuevo no lo  
consideramos "me too"

Valorar si lo que  
parece ser un avance  
realmente lo es



Actualización  
regularmente  
Perfeccionarse para  
mejorar utilidad y  
fiabilidad

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
**AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO**

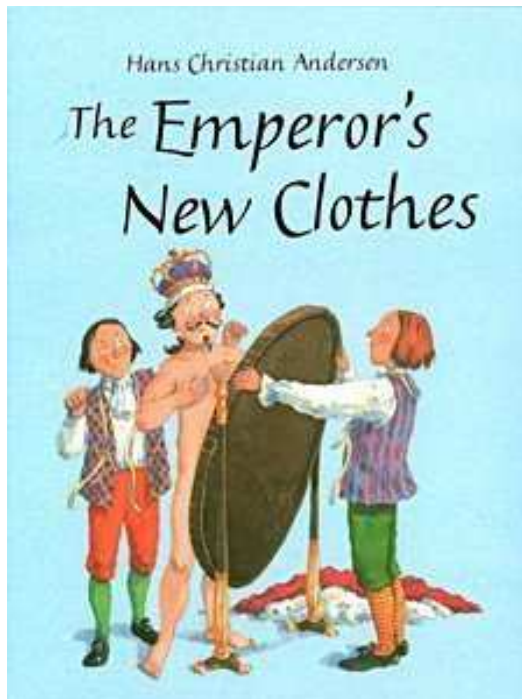


EDITORIAL

## Hans Christian Andersen and the Value of New Cancer Treatments

Richard L. Schilsky, Lowell E. Schnipper

Affiliations of authors: American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA (R.L.S); Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA (L.E.S)  
Correspondence to: Richard L. Schilsky, MD, American Society of Clinical Oncology, 2318 Mill Road, Suite 800, Alexandria, VA 22314 (e-mail: richard.schilsky@asco.org).



Es evidente que algunos medicamentos han transformado el tratamiento de algunos cánceres, pero muchos de los recientemente aprobados producen sólo pequeñas mejoras incrementales en los resultados en los pacientes

### *Necesidad de Cambio:*

**Fabricantes:** estudios bien diseñados, con resultados clínicamente relevantes antes que estadísticamente significativos

**Agencias reguladoras:** Reconsiderar estándares para la aprobación

**Editores de revistas:** Comunicación de resultados relevantes

**Herramientas de valoración:** actualización regular y mejoras para ser útiles

ESMO-MCBS útil pero mejorable

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



*“Ir juntos es comenzar. Mantenerse juntos es progresar. Trabajar juntos es triunfar”.*

Henry Ford 1863-1947

*Imprescindible:  
Trabajo en equipo*



M<sup>a</sup> Dolores Fraga  
mdfraga@sescam.jccm.es  
mfragaf@sefh.es



Gracias

Tercera Reunion Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO