

Sostenibilidad e innovación en oncología.

Nuevos retos

Coordinador: Albert Abad Esteve



Una iniciativa científica de



eco

Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

Sostenibilidad e innovación en oncología.

Nuevos retos

Coordinador: Albert Abad Esteve

Una iniciativa científica de



eco

Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

Edición y producción

MEDICAL MEDIA, SCP

Calle Salut, 20

08960 Sant Just Desvern

info@farmacosalud.es

Diseño

dtm+tagstudy

ISBN-13 978-84-121409-5-8

Reservados todos los derechos.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del titular del Copyright.

_Índice

1. Presentación del informe.....	7
Vicente Guillem Porta	
2. El cáncer en España. Estado actual, retos y soluciones.....	11
Eduardo Díaz-Rubio	
3. La nueva oncología centrada en el paciente	22
Carlos Camps Herrero	
4. <i>Real World Evidence, Real World Data</i> e inteligencia artificial en Oncología	37
César Morcillo Serra	
5. El rol de los biosimilares en oncología.....	51
Alfredo Carrato Mena	
6. Biosimilares: extrapolación e intercambiabilidad.....	61
Fernando de Mora Pérez	
7. Innovación sostenible en el siglo XXI	77
Ana Clopés Estela	
8. El proceso regulatorio en España (aprobación, precio y reembolso).....	91
Jorge Camarero Jiménez	
9. Consideraciones finales	101
Albert Abad Esteve	

_Presentación del informe



Vicente Guillem Porta
Presidente Fundación ECO.

Los nuevos retos que aparecen en el camino hacia la excelencia y la calidad de la Oncología médica en España exigen que pongamos lo mejor de nosotros mismos con objeto de garantizar aspectos tan cruciales como la sostenibilidad y la equidad en el abordaje de una enfermedad como el cáncer, que produce más de una cuarta parte de las muertes en nuestro país.

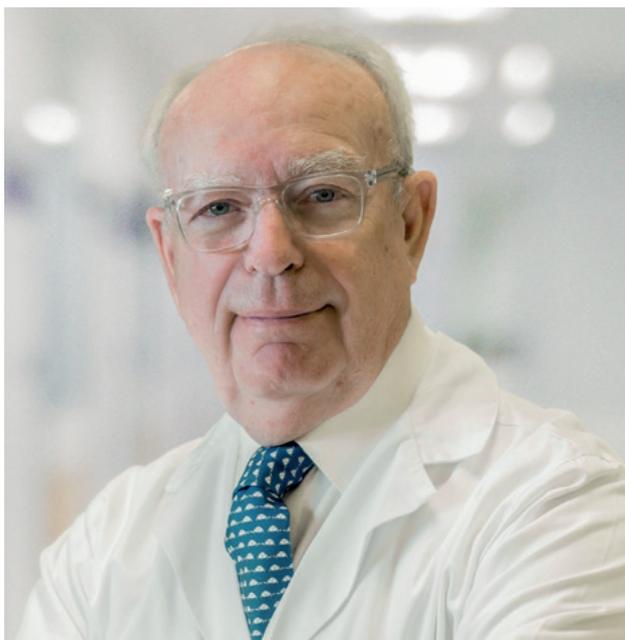
A pesar de los relevantes progresos realizados en los últimos años en cuanto a prevención, diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer, el motor de la innovación no puede detenerse si queremos seguir avanzando en el objetivo común de vencer a esta cruel enfermedad.

En el presente informe se recogen de manera exhaustiva y pormenorizada los temas de interés que implican estos retos, tales como la medicina oncológica de precisión, su enfoque en el paciente, la desafiante y asombrosa llegada de la inteligencia artificial, los datos de práctica clínica real (*Real World Evidence* y *Real World Data*), el papel que juegan los biosimilares en este escenario cambiante, así como la imperiosa necesidad de que la innovación continua sea sostenible, en un sistema sanitario complejo como el español, indisolublemente unido al marco de referencia de la Unión Europea. Todo ello en un entorno altamente regulado, con las implicaciones que eso conlleva a efectos de aprobar, fijar el precio y condiciones de reembolso de los nuevos medicamentos.

Desde la Fundación ECO seguimos apostando por vislumbrar nuevos horizontes en los desafíos que nos presenta la enfermedad, ofreciendo puntos de encuentro y analizando las últimas novedades, para alcanzar las mejoras necesarias en la atención de los pacientes oncológicos, lo que redundará en una mayor supervivencia y calidad de vida de los mismos.

Por medio del diálogo permanente y la búsqueda de estrategias para asegurar la sostenibilidad de nuestro sistema, estoy plenamente convencido de que, con la colaboración de todos, vamos a conseguirlo juntos.

_El cáncer en España. Estado actual, retos y soluciones



Eduardo Díaz-Rubio

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
Real Academia Nacional
de Medicina de España.

—Introducción

El cáncer en el momento actual es un enorme reto mundial debido a su gran incidencia y alta mortalidad que, con toda seguridad, irá incrementándose en los próximos años. En España, concretamente, el cáncer produce el 27% de las muertes, a pesar del notable progreso que se ha producido en los últimos años en la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento. Pero no ha sido suficiente.

Lamentablemente, el acceso y la equidad determinan que exista una enorme variabilidad en los resultados que se pueden obtener en cáncer, y no solo entre los distintos países, sino incluso dentro de España, donde la cohesión es claramente deficitaria.

Para poder progresar necesitamos un activo y fuerte Plan de Cáncer que aborde todos los aspectos del cáncer: la prevención primaria, el diagnóstico precoz, la asistencia, la calidad asistencial, los cuidados paliativos, la investigación y la información. Para ello necesitamos que el Plan de Cáncer del Estado Español, desde hace años dormido, se reactive, se implemente y se dote presupuestariamente.

Pero además nuestras estructuras, nuestros recursos se han quedado obsoletos ante el gran reto de la medicina de precisión y el enorme desarrollo de la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética, lo que demanda la creación y potenciación de unidades de investigación traslacionales en los hospitales. La investigación básica y clínica, el desarrollo tecnológico y la incorporación de la innovación son retos que deben ser abordados no solo con ilusión y de manera estructurada sino con una dotación adecuada que nos sitúe como una locomotora europea.

— El cáncer en España: un problema epidemiológico de poco más de un siglo

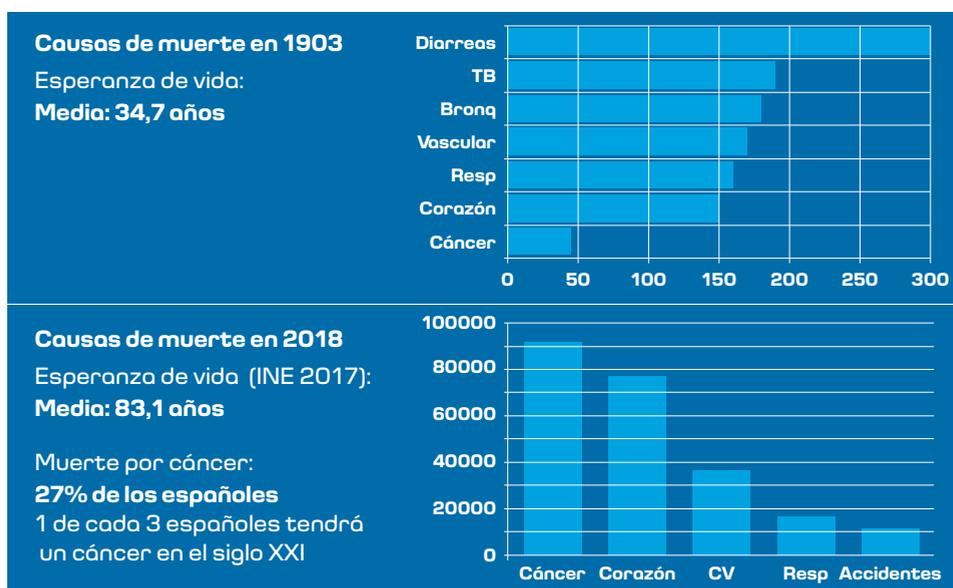
Aunque conocido desde la antigüedad, el cáncer ha cobrado su máxima dimensión a partir de la segunda mitad del siglo XX, coincidiendo con el aumento de la esperanza de vida especialmente en los países más desarrollados, y teniendo en general en todos los confines del mundo unas alarmantes cifras de incidencia y de mortalidad.

De acuerdo al programa GLOBOCAN¹, desarrollado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, durante el año 2018 se produjeron 18,1 millones de casos en el mundo, lo que se trasladó en una mortalidad de 9,5 millones de personas. En la **Tabla 1** se puede ver el incremento esperable de la incidencia de cáncer para el año 2040.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo (GLOBOCAN 2018)

En el mundo	Año 2018	Año 2040	Incremento
Incidencia	18,1 millones	29,5 millones	+63%
Mortalidad	9,5 millones	16,3 millones	+71%

Figura 1. El cáncer en España: un problema epidemiológico de poco más de un siglo.



En España (Figura 1), al igual que en todas las partes del mundo, el cambio de escenario del cáncer en poco más de un siglo ha sido extraordinariamente llamativo, pasando de ocupar una discreta séptima posición en la mortalidad de los españoles en el año 1903 a ser la primera causa de fallecimiento en el año 2018. Independientemente de otros muchos factores, el dato más llamativo del cambio social ha sido el paso de una esperanza de vida de 34,7 años al de 83,1 años, siendo de todos conocida la relación entre cáncer y envejecimiento. Todo ello determina que entre uno y dos españoles de cada tres van a presentar un cáncer a lo largo del siglo XXI.

Las figuras 2 y 3, detallan la incidencia y mortalidad anual del cáncer en España, así como su distribución por los tumores más frecuentes, tanto en el hombre como en la mujer. Además es importante significar que estas cifras se trasladan en una prevalencia del cáncer a 5 años de 772.853 casos, dato extraordinariamente importante para poder establecer las necesidades de los recursos que se precisan para atender adecuadamente a demanda.

Figura 2. Incidencia estimada de cáncer en España (GLOBOCAN 2018).
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de GLOBOCAN 2018

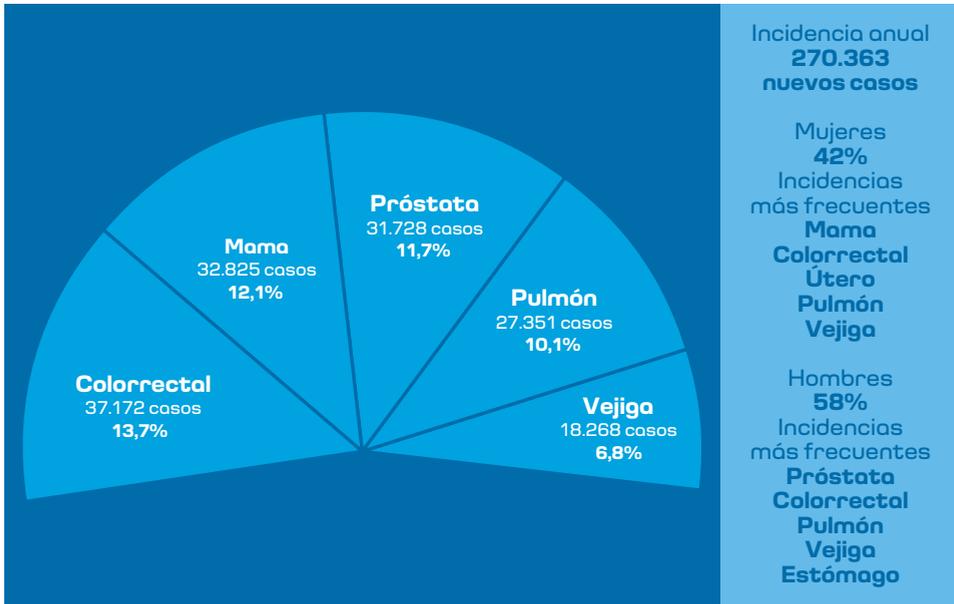


Figura 3. Mortalidad estimada de cáncer en España (GLOBOCAN 2018).

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de GLOBOCAN 2018

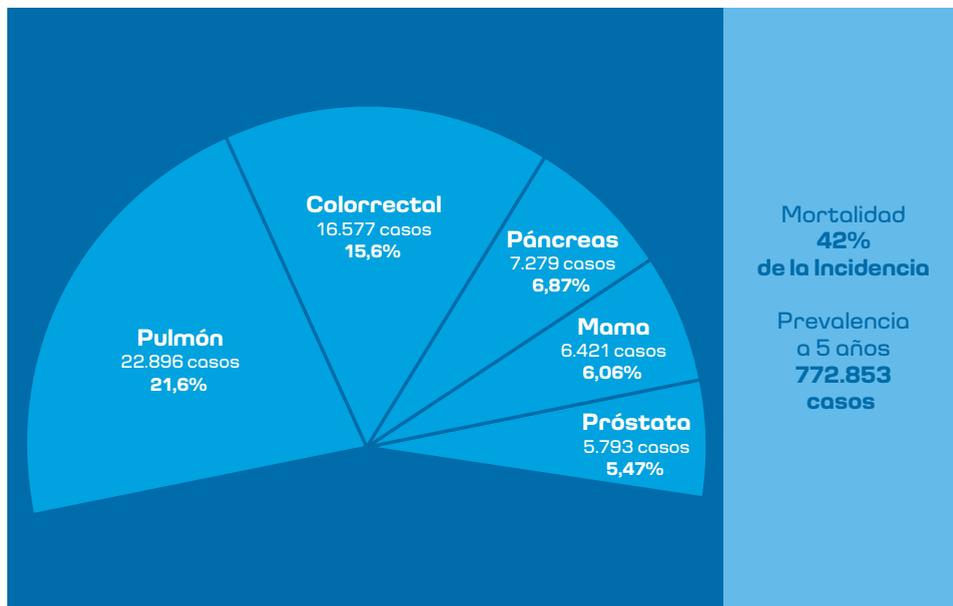


Figura 4. Carga del cáncer en España (datos de 2015). Población: 46.440.099 habitantes.

Fuente: Xavier Badia, Marina Tort, Antón Manganelli, Carlos Camps, Eduardo Díaz-Rubio (CTO 2018)

Costes directos	Fuente SNS	Costes indirectos (pérdida de productividad)	Método fricción
Hospitalarios	2.797 M€	Muerte prematura	125 M€
F. Antineoplásicos	1.717 M€	Incapacidad temporal	222 M€
A. Primaria	304 M€	Incapacidad permanente	292 M€
Total	4.818 M€	Total	639 M€
Costes directos+costes indirectos	5.457 M€	10% del Gasto Sanitario 0,66% del PIB	
Costes cuidado informal	1.710 M€		
Coste total	7.168 M€		

Estas cifras de cáncer se trasladan en España en una alta carga económica en costes directos (hospital, fármacos y atención primaria) y de costes indirectos (muerte prematura, incapacidad), a lo que hoy que sumar los costes de cuidado informal. En la **figura 4** se detallan los datos obtenidos de un estudio recientemente

publicado en el que se analizan las cifras del sistema público, a los que habría que añadir los del sector privado, así como los gastos intangibles, de modo que la cifra se podría acercar a más del doble de lo significado por Badía². De hecho el informe de la AECC³ lo eleva hasta un coste de 19.300 millones de €, de los que el estado soportaría el 55% y las familias el 45%.

De acuerdo a GLOBOCAN 2018¹ la supervivencia global a 5 años del cáncer en España es del 58%, cifra algo alejada a la que por el mismo año reportó la Sociedad Americana de Cáncer con un 69%⁴, y que según EUROCARE-5⁵, nos sitúa en la media europea, si bien con techo de mejora respecto a los países líderes. Por otro lado, hay que resaltar que el progreso realizado en la supervivencia global del cáncer ha sido muy variable dependiendo del tipo de tumor, de modo que mientras en unos casos ha sido espectacular en otros ha sido discreto o mediocre (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Supervivencia global a 5 años en España frente a EEUU

	American Cancer Society (2007-2013)	España EUROCARE-5 (2014)	España GLOBOCAN (2018)	España SEOM (2019)
Supervivencia global a 5 años	69%	55%	58%	55%

Tabla 3. Supervivencia global en España respecto a Europa y EEUU

Supervivencia global a 5 años	Mama	Cáncer colorrectal	Pulmón	Próstata	Melanoma
España	82,8	57,1	10,7	84,7	84,6
EUROCARE-5	81,8	57,0	13,0	83,4	83,2
Europa* (-4,54%)	86,1 (-3,3%)	61,4 (-4,3%)	15,3 (-4,6%)	89,4 (-4,7%)	90,4 (-5,8%)
US SEER (-9,42%)	91 (-8,2%)	66 (-8,9%)	18 (-7,3%)	99 (-14,3%)	93 (-8,4%)

*El mejor resultado en Europa. Fuente: EUROCARE-5 1999-2007 (Lancet Oncol, 2014).

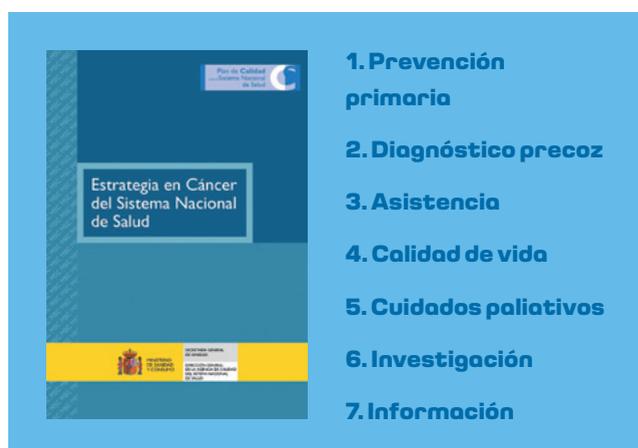
— Acciones y estrategias en la atención al paciente con cáncer

Los objetivos principales de la atención al paciente con cáncer, en esencia se resumen en 4 puntos:

1. Aumentar la supervivencia global a 5 años.
2. Conseguir mejorar la calidad de vida.
3. Que todas las personas tengan equidad en el acceso y en los resultados.
4. La satisfacción del paciente.

Para todo lo anterior se precisa implementar estrategias que pasan por los siguientes aspectos (Figuras 5 y 6).

Figura 5. Pilares para la implementación del Plan de Cáncer.

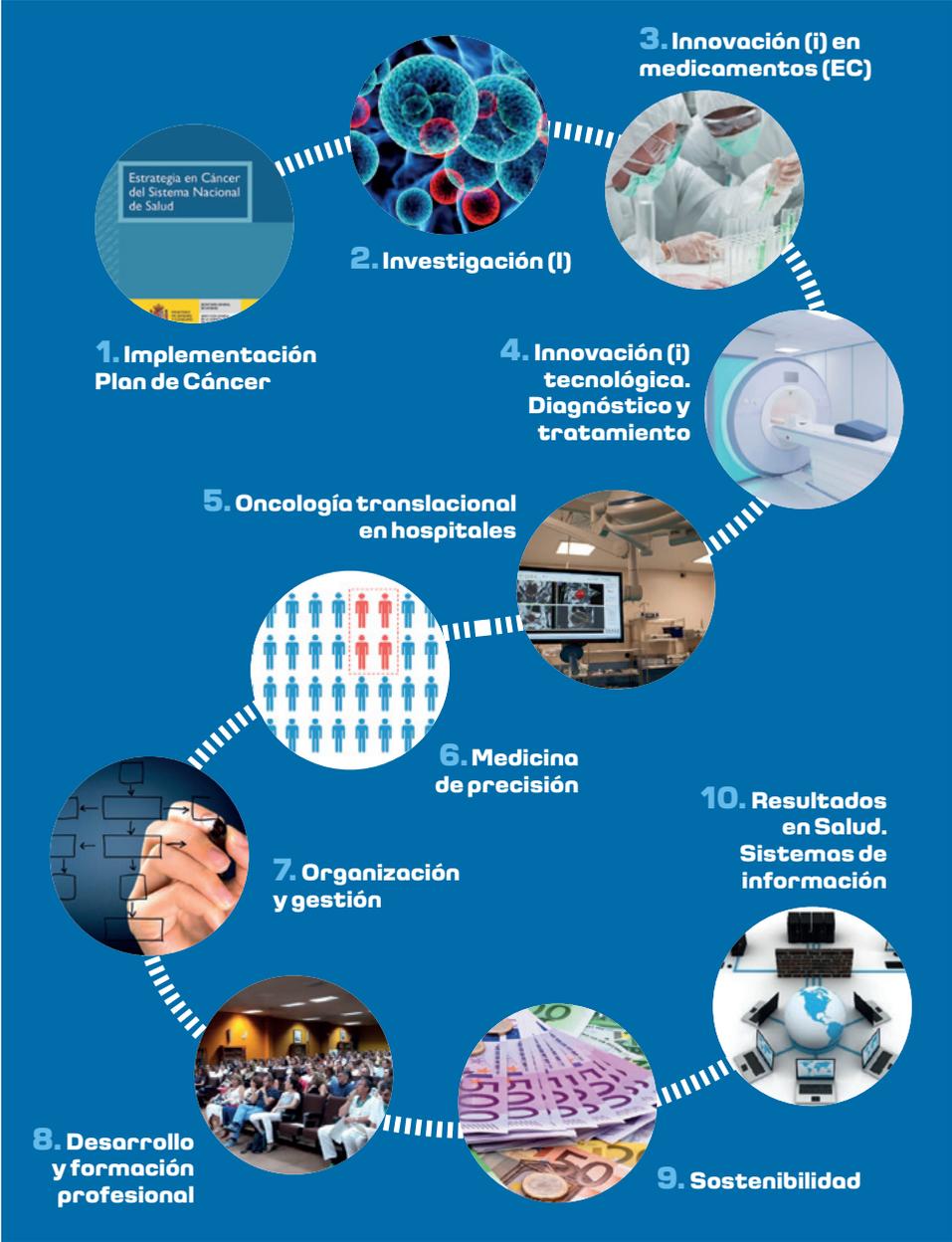


1. **Implementar el Plan de Cáncer del Estado Español.** Este plan o estrategia del Sistema Nacional de Salud, que se inició en el año 2003, está totalmente planificado y analizado en sus puntos críticos, con propuestas concretas en cuanto a las acciones a acometer y además consensuado con todas las sociedades científicas, asociaciones de pacientes, y las distintas comunidades autónomas. Por lo tanto, no se trata de comenzar de cero, sino en realidad de implementarlo y ponerlo en marcha, para lo cual, además de la voluntad política y de los profesionales, es necesario dotarlo de un presupuesto finalista y de los recursos necesarios, para que exista, en el Ministerio de Sanidad, una oficina *ad hoc* de directrices, de evaluación de resultados, de seguimiento y de estructura científica.

Este Plan, tal y como fue generado, debe abordar todos los aspectos: prevención, diagnóstico precoz, asistencia, calidad de vida, cuidados paliativos, investigación y sistemas de información.

- 2. Invertir en conocimiento.** Corresponde a la investigación en mayúsculas, aportando una financiación acorde a la que llevan a cabo los países de referencia y liderazgo en este campo. Los grandes centros de investigación deben salir reforzados, atrayendo cerebros, proyectos y estrategias de cooperación con los hospitales con los que deben integrarse. Las actuales redes de investigación en cáncer deben abrirse para que aglutinen a todos los investigadores básicos y clínicos, a modo de sinergia, y orientados hacia una investigación traslacional que debe ser implementada en los hospitales.
- 3. Apoyo e inversión en la innovación en medicamentos** a través de los ensayos clínicos, donde se tengan en cuenta los proyectos de tipo académico y utilizando los numerosos e importantes grupos cooperativos existentes en España, que constituyen una red insuperable en ambición y desarrollo.
- 4. Inversión en la innovación tecnológica** relacionada con el diagnóstico y tratamiento que determine que España pueda estar en una posición de vanguardia. En este campo es preciso crear una verdadera red nacional donde los pacientes puedan tener las mismas oportunidades y donde los principios básicos sean la equidad y la calidad.
- 5. Creación, y refuerzo de las unidades de investigación traslacional en Oncología** en los hospitales, con una estructura de participación multidisciplinaria, certificación y control de calidad, y donde se integre el personal de investigación básica, aplicada y clínica. Será precisa una acción de inversión en tecnología, recursos humanos y espacios. Además será necesario establecer una política donde los recursos de investigación puedan ser utilizados para la asistencia y que no sean dicotómicos.
- 6. Invertir en una medicina de precisión en cáncer,** donde los pacientes tengan acceso a los biomarcadores que determinen sus mejores opciones terapéuticas y dentro de una política de cohesión, trabajo en red y calidad y, desde luego, universal.
- 7. Mejorar la organización y la gestión,** desarrollando una verdadera medicina multidisciplinar, el trabajo por objetivos y la implicación de todos los profesionales. Aquí es fundamental crear circuitos

Figura 6. Decálogo de estrategias a desarrollar.



específicos y prioritarios para los pacientes con cáncer, y potenciar las unidades de referencia que garanticen los mejores resultados.

- 8. Desarrollo y formación profesional**, con acreditación reglada y basada en criterios de aprovechamiento, y de formación continuada.
- 9. Sostenibilidad**. Para ello, de entrada, hay que cambiar el concepto de gasto por el de inversión en salud, dedicándole un incremento presupuestario en el que impere la calidad, los resultados y la eficiencia.
- 10. Mejorar los sistemas de información**, adaptándolos a las necesidades actuales donde se lleve a cabo el aprovechamiento de los datos, con una clara inversión en la inteligencia artificial. Desarrollar una política de uniformidad en la recogida de datos y en la comunicación entre las distintas Comunidades Autónomas, hospitales y atención primaria. Propiciar la evaluación de los resultados y el *benchmarking*.

— Conclusiones

1. El cáncer produce anualmente una mortalidad del 27% de la población española.
2. Para los próximos años se espera un incremento del número de casos por encima del 50%.
3. El cáncer supone un alto coste económico, representando el 10% del gasto sanitario del sistema público español.
4. La supervivencia global a 5 años en España es del 55%, lo que nos sitúa en la media europea pero con techo de mejora respecto a los países líderes.
5. Para abordar adecuadamente y de forma óptima el problema del cáncer en España se precisa implementar un Plan de Cáncer, con presupuesto finalista.
6. Es preciso invertir en investigación (básica y traslacional), en innovación (investigación clínica), en desarrollo tecnológico y en la medicina de precisión.
7. Hay que mejorar la organización y gestión, para conseguir la equidad y cohesión además de disminuir la variabilidad.
8. Los sistemas de información actuales están obsoletos y deben ser renovados, incorporando la inteligencia artificial y la intercomunicación.
9. Se precisa invertir en formación profesional.
10. Hay que hacer un plan de viabilidad económica para que el sistema sea sostenible.

—Bibliografía

1. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al.** Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. **Badía X, Tort M, Manganeli AG, et al.** The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(6):729-34.
3. **AECC.** Informe “El impacto económico y social del cáncer en España”. Estudio elaborado por Oliver Wyman. AECC, Edit orial CPWorks, 2020.
4. **American Cancer Society.** Cancer Facts and Figures 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>
5. **Trama A, Botta L, Foschi R, et al.** EURO CARE-5 Working Group. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EURO CARE-5. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):896-906.
6. **De Angelis R, Sant M, Coleman M, et al.** Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34.
7. **Diaz-Rubio E.** Creación de la especialidad de Oncología Médica en España. En “Historia de la Oncología Médica en España”. Ed: Sociedad Española de Oncología Médica, 2009; p. 28-54.

_La nueva oncología centrada en el paciente



Marina Meri-Abad¹



**Ana Blasco
Cordellat^{1,2}**



**Carlos Camps
Herrero^{1,2,3}**

¹Servicio de Oncología Médica, Consorcio Hospital General de Valencia.

²CIBERONC.

³Universidad de Valencia.

—Introducción

Actualmente, la Oncología se encuentra sumergida en una profunda metamorfosis. La transformación viene dada, por una parte, por los avances tecnológicos y científicos, sobre todo en el campo de la biología molecular y la bioinformática, con la capacidad de caracterizar genómicamente los tumores y el desarrollar tratamientos dirigidos, permitiendo la transición de “un modelo único para todos” a la búsqueda de biomarcadores para la selección de subgrupos de pacientes. Pero, por otro lado, también estamos viviendo un cambio cultural, con un cambio en los sistemas sanitarios centrados en el paciente.

Respecto al primer aspecto, estamos redescubriendo la variabilidad individual de la enfermedad. A este escenario hace referencia el concepto de “medicina personalizada”, que nace en el año 1990 de la mano del Proyecto del Genoma Humano. En 1999, Francis Collins publicó un documento fundacional titulado “Consecuencias médicas y sociales de Proyecto del Genoma Humano”¹ que hizo predicciones sobre las formas en las que el genoma humano se usaría para predecir, prevenir y tratar la enfermedad en 2010. Existe otro concepto, el de “medicina de precisión”, que se difunde a partir del año 2015 cuando Barack Obama realizó una importante inversión económica destinada a desarrollar un programa de investigación en biología, genómica y bioinformática. Tanto la “medicina personalizada” como la “medicina de precisión” se centran en la variabilidad biológica y el perfil genético de los pacientes. Pero los individuos no se distinguen solo por estos factores, sino también por sus características psicológicas, sociales, culturales y económicas y ahí es donde entra en juego el término “medicina centrada en el paciente” (MCP).

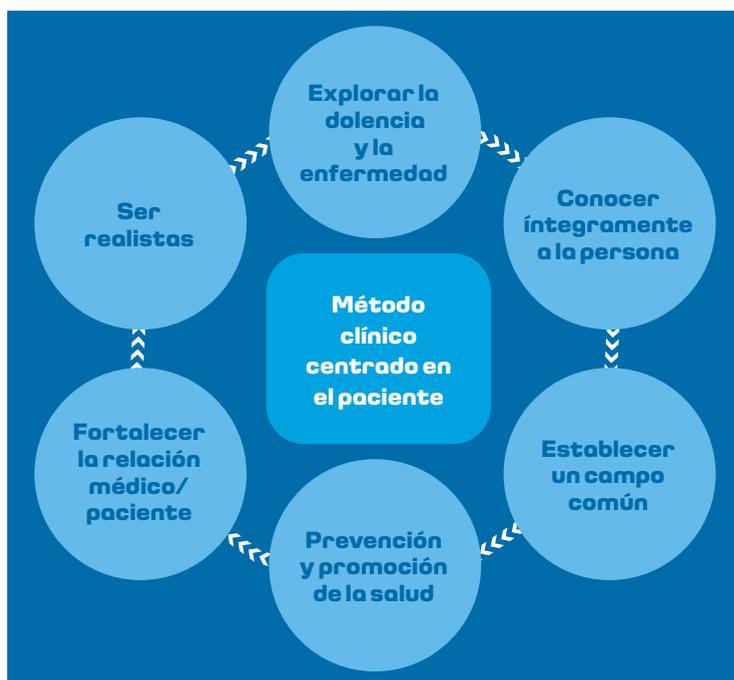
La MCP es un método clínico que tiene como objetivo dar una atención más adecuada y eficaz a los pacientes. Este término fue introducido por Michael Balint en 1969², quien lo contrastó con la “medicina centrada en la enfermedad”. Esto supone una puesta en práctica del modelo biopsicosocial que propugna la teoría de sistemas, modelo en el cual se tiene en cuenta no solo la dolencia orgánica sino también cómo la vive el paciente y cómo afecta a su sistema de valores y a su entorno. En consecuencia, el modelo del cuidado centrado en el paciente supone un cambio en los parámetros mentales del médico, que debe ceder y compartir poder con el paciente. Se logra así una relación médico-paciente donde la responsabilidad se comparte y se genera una alianza que favorezca la salud del paciente.

— Componentes de la medicina centrada en el paciente: paciente como eje de la asistencia

Para Michael Balint², la MCP es un método de entrevista médica que le permite al médico hacer un diagnóstico general: aúna la enfermedad, las circunstancias vitales y psicológicas de los pacientes.

Los componentes de la MCP aplicada a la Oncología son seis (Figura 1):

Figura 1. Componentes de la medicina centrada en el paciente. Adaptado de Balint, 1969².



- 1. Exploración de la enfermedad y de la experiencia de estar enfermo.** En Oncología, los pacientes experimentan una gran cantidad de síntomas como consecuencia de su enfermedad (astenia, anorexia, estreñimiento, insomnio, depresión, etc.). La MCP propugna que además de evaluar el proceso de la enfermedad por medio de la historia y los exámenes físicos, el médico ha de buscar activamente entrar en el mundo del paciente para comprender su experiencia única de la enfermedad.
- 2. Compresión integral de la persona como un todo.** El abordaje del paciente debe incorporar aspectos familiares, sociales, laborales,

culturales y económicos. Los tratamientos deben ser adaptados a todos los aspectos del entorno que puedan ser relevantes.

3. El encuentro de un terreno común con relación al manejo. Es una tarea mutua entre el médico y el paciente. Se centra en tres áreas clave que son:

- La definición del problema y las prioridades.
- El establecimiento de las metas del tratamiento.
- La identificación de los roles que asumen el médico y el paciente.

4. Prevención y promoción de salud.

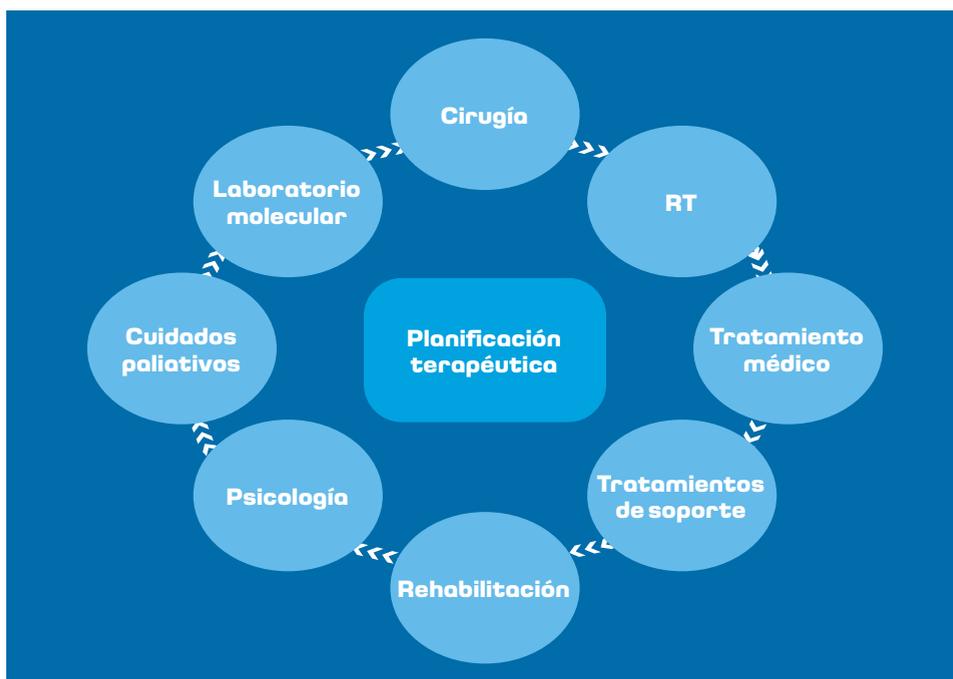
5. La mejora de la relación médico-paciente. Cada contacto con el paciente debe utilizarse para construir la relación. Cuando los médicos atienden a los mismos pacientes obtienen un considerable conocimiento personal de los pacientes, lo cual es una ventaja para el tratamiento de sus enfermedades.

6. Uso realista del tiempo y recursos (trabajo realista). Todo esto debe hacerse en el marco de los recursos reales de los que se dispone; los médicos deben aprender a manejar su tiempo de manera eficiente para el máximo beneficio de los pacientes, definiendo prioridades, asignando recursos y trabajando en equipo.

— Planificación terapéutica personalizada

La planificación terapéutica tiene un impacto importante en el pronóstico. Los factores a tener en cuenta en la planificación son tres (Figura 2 y Tabla 1):

Figura 2. Planificación terapéutica.



1. Dependiente de la enfermedad:

- a. Tipo de enfermedad. Historia natural y pronóstico.
- b. Estadificación.

2. Dependientes del paciente:

- c. Estado general y funcional.
- d. Comorbilidades.
- e. Preferencias.

3. Dependientes de la institución: infraestructura.

Tabla 1. Índice Karnofsky. Tomado de Karnofsky & Burchenal, 1949³.

Puntuación	Situación clínico funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

— Investigación: medicina basada en la evidencia frente a medicina centrada en el paciente

El término de Medicina basada en la evidencia (MBE) lo definió el profesor David Sackett⁴ como “la utilización consciente, explícita de las mejores pruebas, en la toma de decisiones para el cuidado de los pacientes individuales” (Tabla 2). Esta aproximación supone el anclaje actual en investigación:

Tabla 2. Niveles de recomendación de Sackett

Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Nivel I: grandes ensayos clínicos aleatorizados con resultados claros (y bajo riesgo de error)	Grado A
Nivel II: pequeños ensayos clínicos aleatorizados con resultados inciertos (y riesgo moderado-alto de error)	Grado B
Nivel III: ensayos de casos y controles no aleatorizados Nivel IV: ensayos no aleatorizados con controles históricos Nivel V: no controles, series de casos	

Adaptado de Sackett, 1989⁵.

- Tiene como objetivo la generalización.
- Pone el énfasis en el enfoque poblacional y el análisis de semejanzas.
- Tiene como finalidad obtener el mejor resultado para el paciente promedio.

En ella, todo se cuestiona, ya que la ciencia se basa en la incertidumbre, la variabilidad, la sobrecarga de información, la demanda en aumento y la limitación de los recursos.

El hándicap de la MBE es que se ha alejado del paciente individual. La investigación orientada al paciente debe centrarse en el análisis de las diferencias y de las anomalías y en el razonamiento hipotético-deductivo, buscando la particularización y mejorar los resultados de los pacientes individuales (Tabla 3).

Tabla 3. Diferencias entre medicina basada en la evidencia y medicina centrada en el paciente

	MBE	MCP
Objetivo	Generalización	Personalización
Enfoque	Poblacional	Individual
Análisis	Semejanzas	Diferencias
Método	Inductivo	Hipotético-deductivo
Resultado	Paciente promedio	Paciente individual

MBE: medicina basada en la evidencia; MCP: medicina centrada en el paciente.
Adaptado de Sackett et al, 1996⁴.

— Modelo de medicina centrada en el paciente

El objetivo es mejorar los resultados de salud de pacientes individuales en la práctica clínica diaria, teniendo en cuenta los objetivos, preferencias, valores del paciente, así como los recursos económicos disponibles (Tabla 4).

Tabla 4. Diferencias entre el modelo de medicina tradicional y el de medicina centrada en el paciente

Modelo medicina tradicional	Modelo centrado en el paciente
Cuidado médico orientado a la enfermedad	Cuidado médico orientado al paciente
Variables importantes para los médicos	Variables importantes para los pacientes
Principio ético de beneficencia	Principio ético de autonomía
No se interesa suficientemente por la perspectiva del paciente	Basada en las preferencias y valores del paciente
Cumplimiento de las órdenes del médico	Toma de decisiones compartida
Investigación orientada a las poblaciones	Investigación orientada al paciente

Adaptado de Sacristán, 2013⁶.

—Empoderamiento del paciente: figura del “paciente experto”

Según la OMS, se trata de “un proceso a través del cual las personas obtienen un mayor control sobre las decisiones y acciones que afecten a su salud⁷.”

Tiene cuatro componentes fundamentales:

1. Comprensión de su papel.
2. Adquisición por los pacientes de conocimientos suficientes para poder relacionarse con su proveedor de atención médica.
3. Habilidades del paciente.
4. Un entorno facilitador.

Los pacientes entienden su papel, su proveedor de atención médica les brinda los conocimientos y habilidades para realizar una tarea en un entorno que reconoce las diferencias culturales y comunitarias y alienta la participación del paciente (**Figura 3**).

Figura 3. Objetivos del empoderamiento de los pacientes. Adaptado de Angelmar, 2007⁷.

	Información es poder
	La educación aborda los determinantes sociales de la salud
	Reparar patrones de inequidades en salud
	Refuerza la autonomía del paciente frente al modelo paternalista. Decisiones compartidas

— Contribuir a dar forma a la investigación clínica

- La *Food and Drug Administration* (FDA) ha incluido la perspectiva del paciente en las reuniones del Comité Asesor de la FDA desde 1991. Existen diferentes oportunidades para que los pacientes y los cuidadores se involucren en la FDA.
- La *European Medicines Agency* (EMA) involucra a los representantes de los pacientes para la Asistencia de protocolo a las compañías farmacéuticas para recibir asesoramiento sobre el proceso de desarrollo.
- Proyecto DARWIN^B (*Data Analysis and Real World Interrogation Network*). La idea es lograr unir en una misma red todos los datos sanitarios de los países de la Unión Europea para mejorar la “toma de decisiones” sobre fármacos a las autoridades sanitarias. Al disponer de más información sobre su evidencia clínica y seguridad sanitaria, mejorará la eficiencia de los sistemas de financiación pública.
- Las compañías farmacéuticas están incorporando los conocimientos del paciente en el proceso de investigación, incluido el diseño del protocolo.

—Repercusiones de la medicina centrada en el paciente

- Gestión macro y meso.
- Medición de resultados.
- Estandarización y homogeneidad.
- Las Guías y la perspectiva del enfermo.
- Humanización (concepto holístico de medicina).
- Nueva MBE/RDW (medicina basada en la evidencia/datos de vida real).
- Incorporación PROs (resultados reportados por el paciente).
- Cambios en la práctica clínica.

—Conclusiones

1. La medicina centrada en el paciente es un método clínico que surge en contraposición a la “medicina personalizada”, la “medicina de precisión” y la “medicina centrada en la enfermedad” para centrarse en el paciente como eje de la asistencia.
2. La MCP nace del modelo bio-psico-social, en el cual no solo se tiene en cuenta la dolencia orgánica, sino también el entorno y los valores del paciente.
3. La MCP tiene repercusiones a nivel de la estrategia terapéutica, la investigación y la gestión.
4. El modelo de MCP se centra en el enfoque individual, la personalización, el análisis de las diferencias y el mejor resultado para el paciente individual.
5. El empoderamiento del paciente promueve un mayor control de los pacientes sobre las decisiones y acciones que afectan a su salud y tiene el poder de cambiar la asistencia sanitaria.
6. La MCP va a tener en los próximos años un impacto importante en gestión sanitaria, guías clínicas e investigación, que va a dar lugar a una humanización de la medicina.

—Bibliografía

1. **Collins FS.** Medical and Societal Consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med.* 1999;341(1):28-37.
2. **Balint E.** The possibilities of patient-centered medicine. *J R Coll Gen Pract.* 1969;17(82):269-76.
3. **Karnofsky D, Burchenal JH.** Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York, NY, Columbia Univ. 1949;19.
4. **Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al.** Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-2.
5. **Sackett DL.** Rules of Evidence and Clinical Recommendations on the Use of Antithrombotic Agents. *Chest.* 1989;95(2):2S-4S.
6. **Sacristán JA.** Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13:6.
7. **Angelmar R, Berman PC.** Patient empowerment and efficient health outcomes. In: *Financing Sustainable Healthcare in Europe, New Approaches for New Outcomes, Conclusions from a Collaborative Investigation into Contentious Areas of Healthcare*, Grand Duchy of Luxembourg, Ministry of Health, Luxembourg, 2007;139-62.
8. **Mascarenas D, Flynn E, Farrar C, et al.** A mobile host approach for wireless powering and interrogation of structural health monitoring sensor networks. *IEEE Sens J.* 2009;9(12):1719-26.

Real World Evidence, Real World Data e inteligencia artificial en Oncología



César Morcillo Serra
Hospital Digital Sanitas

—Introducción

Los análisis de *Real World Evidence* (RWE) o evidencia del mundo real o de la práctica clínica y *Real World Data* (RWD) o datos del mundo real, podrían ser claves y tener aplicaciones hasta ahora inimaginables en medicina y en concreto en la oncología, como ahora veremos.

RWD son los datos relacionados con el estado de salud del paciente y/o la prestación de atención médica recopilada de forma rutinaria. RWE es la evidencia clínica con respecto al uso y los posibles beneficios o riesgos de un producto médico derivado del análisis de RWD. Ambos pueden obtenerse de una gran variedad de fuentes con varias utilidades en la práctica clínica (**Tablas 1 y 2**).

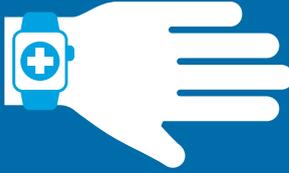
Tabla 1. *Real World Data* generados por el paciente.

	Datos médicos autoinformados: historia personal o familiar, hábitos de vida, factores de riesgo, tratamientos y su cumplimentación.
	Resultados autoinformados: síntomas de la enfermedad, efectos secundarios de tratamientos y calidad de vida.
	Datos biométricos o de wearables: frecuencia cardíaca, presión arterial, glucemia, temperatura, actividad física, sueño, localización, nivel ambiental de luz y ruido, peso, caídas...

Tabla 2. Fuente de datos y beneficios del RWE y RWD

Fuentes de datos		Beneficios
RWE	RWD	Desarrollar medicina personalizada: terapias dirigidas en función de la historia e información genética de los pacientes.
Ensayos clínicos	Datos generados por el paciente	Toma de decisiones: proporcionar al profesional sanitario información de datos y bioestadística específicos.
Estudios observacionales	Datos recopilados por dispositivos móviles (<i>wearables</i>) o <i>chatbots</i> (asistentes de voz conversacionales)	Análisis de variables: permiten interrelacionar variables pudiendo encontrar sucesos probables que hasta ahora no estaban relacionados o cribar la información en función de las necesidades específicas.
	Registros electrónicos de salud	Análisis de tratamientos y calidad de la atención: eficiencia, seguridad y medición de resultados.
	Registros de productos y enfermedades	Diagnóstico precoz e instauración de terapias específicas para estadios iniciales de la enfermedad.
	Reclamaciones y actividades de facturación	Optimización de recursos: reducción de listas de espera, detección de pacientes mal controlados o con mala adherencia, hospitalización, tiempo de consulta...

Figura 1. Internet de las cosas facilita nuevas formas de recopilar RWD. Elaborada por el autor.

	<p>Historia clínica electrónica Proporciona información inmediata que puede ser compartida con el paciente y resto del equipo médico.</p>
	<p>Cumplimentación terapéutica Dispensadores de medicación conectados o pastillas digitales reforzarán y alertarán al equipo médico sobre el tratamiento.</p>
	<p>Citación y realización de visitas online Las videoconsultas facilitarán la comunicación médico-paciente y la recopilación de datos.</p>
	<p>Wearables Conectados directamente a la historia clínica electrónica y al equipo médico recogerán datos biométricos.</p>

Los avances en tecnología inalámbrica, teléfonos inteligentes e internet de las cosas han facilitado nuevas formas de recopilar en tiempo real RWD durante las visitas al hospital y en la vida diaria (**Figura 1**). La integración de estos registros médicos electrónicos y datos biométricos permitirán crear el fenotipo digital del paciente y su integración en la investigación oncológica y la atención clínica¹.

La detección temprana del cáncer es clave para salvar la vida de las personas afectadas, pero la medicina de precisión gracias a la clasificación del tumor y el desarrollo de terapias óptimas, también mejorarán el pronóstico de muchos pacientes. La inteligencia artificial (IA) será un impulsor clave de esta medicina de precisión, dada la creciente cantidad de datos clínicos, de imagen y moleculares, que permitirán identificar subtipos de tumores, y predecir el comportamiento futuro de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

—La necesidad de *Real World Data* en la atención del cáncer

Existe la necesidad de documentación clara del RWD y comunicación entre pacientes y equipo médico. Los pacientes proporcionan información que es complementaria pero diferente de los eventos adversos clasificados por el médico, pues estos tienden a subestimar la sintomatología de los pacientes, habiéndose demostrado que la sintomatología grave no se informa en los ensayos clínicos hasta en un 76%². Los datos sugieren que los RWD son más sensibles a las diferencias de toxicidad relacionadas con el tratamiento que los eventos adversos clasificados por el médico³, lo que refleja la importancia del manejo proactivo de los síntomas en la atención del cáncer de alta calidad⁴.



RWD se asocia con eventos clínicamente importantes en toda la trayectoria de la enfermedad. Estudios que incluyeron RWD de síntomas y calidad de vida se asociaron significativamente con la respuesta radiográfica del tumor a la quimioterapia, radioterapia y/o terapia dirigida. Además predicen la supervivencia mejor que el equipo médico⁵.

La incorporación de RWD en la atención clínica puede mejorar los resultados sobre la atención estándar⁶. Numerosos ensayos han demostrado que la monitorización ambulatoria de síntomas mejora la comunicación entre el paciente y equipo médico, la calidad de vida, el manejo de los síntomas y la supervivencia⁷⁻⁹, y a su vez la satisfacción del equipo médico¹⁰ y el apoyo a la decisión clínica¹¹. Los esfuerzos para esta integración de RWD deben incluir las perspectivas de todas las partes interesadas, incluidos pacientes, familias y proveedores¹².

_Big Data

Big Data es un gran conjunto de datos que puede ser analizado informáticamente para descubrir patrones, tendencias y asociaciones, particularmente aquellas relacionadas con las interacciones y el comportamiento humano¹³. El fenotipado digital (Tabla 3) puede generar conjuntos de datos muy grandes susceptibles de análisis de Big Data¹⁴⁻¹⁷. El desarrollo de nuevos algoritmos de IA y el aumento en el número y la calidad de los datos, permite el análisis de textos biomédicos no estructurados¹⁸ y a su vez extraer información de RWD de sensores y notas de la historia clínica electrónica¹⁹. Aunque existe la obligación ética de proteger la privacidad de los pacientes, estos expresan su disposición a proporcionar sus datos a los registros de cáncer si se mantienen confidenciales²⁰.

Tabla 3. Fenotipado digital. La tecnología móvil con aplicaciones y dispositivos permiten recopilar RWD (fenotipo digital)

Fenotipado digital	
Biometría	Dispositivos que transmiten datos a una aplicación de teléfono que registra las lecturas: balanzas inalámbricas, manguitos de presión arterial, termómetros, pulsioxímetros, medidores de glucosa en sangre.
Actividad física y grado funcional	Relojes inteligentes monitorizan la actividad física, caídas y el bienestar general en pacientes con cáncer.
Ubicación	La ubicación y movilidad de los pacientes puede indicar bienestar mental y físico general.
Dieta	Una dieta saludable reduce el riesgo de mortalidad por cáncer, por lo que aplicaciones que usan la cámara del teléfono y algoritmos de IA para identificar alimentos facilitan la recopilación de información dietética y pueden usarse como intervención clínica para mejorar el pronóstico del cáncer.
Sueño	Acelerómetros y micrófonos de teléfonos o pulseras inteligentes permite evaluar la calidad del sueño.
Informes en tiempo real	Las cámaras de teléfonos permiten evaluar de forma remota afecciones dermatológicas o complicaciones quirúrgicas, facilitando intervenciones a tiempo. Información como recordatorios para hacer ejercicio o para dejar de fumar también han demostrado utilidad.

_Inteligencia artificial

Las opciones de manejo del cáncer han seguido aumentando en cantidad y complejidad debido a los avances en medicina personalizada, terapias novedosas y tecnología²¹, pero sin duda las múltiples aplicaciones potenciales de la IA revolucionarán la oncología en la próxima década (**Tabla 4**).

Tabla 4. Utilidades de la inteligencia artificial en oncología.

Análisis de registros de salud digitales (RWD)
Análisis de imágenes
Genómica
Medicina personalizada
Evaluación de riesgos, de la enfermedad y del tratamiento oncológico
Segmentación automatizada y estadificación
Predicción del pronóstico y respuesta al tratamiento

El aprendizaje automático o *machine learning* (ML) es una rama de la IA (**Figura 2**) centrada en algoritmos que no necesitan una programación previa explícita para funcionar, sino que aprenden automáticamente de los datos disponibles, creando modelos de decisión para completar las tareas. Su uso ha crecido después de la mayor disponibilidad de datos de pacientes debido a los avances tecnológicos, como los registros de salud digitales y la extracción de información de gran volumen de imágenes médicas. Se han propuesto múltiples algoritmos de ML para aplicaciones en oncología. Por ejemplo, para la evaluación de riesgos oncológicos, segmentación automatizada, detección de lesiones, caracterización, clasificación y estadificación, predicción del pronóstico y respuesta al tratamiento. En un futuro cercano, el ML podría convertirse en una parte esencial de cada paso de las estrategias de detección oncológica y el manejo de los pacientes, lo que conduciría a la medicina de precisión²² (**Figura 3**).

Algoritmos de IA han revolucionado la clasificación de imágenes (radiológicas, patológicas o dermatológicas) gracias a la aplicación del aprendizaje profundo o DL, que ha demostrado un rendimiento que iguala o supera al de los expertos clínicos en la clasificación de imágenes médicas²⁴ como la detección de cáncer de piel²⁵, la

Figura 2. Inteligencia artificial, *machine learning* y *deep learning* (DL). La IA se refiere a una amplia gama de métodos computacionales que imitan la inteligencia humana. El ML es un subcampo de IA que se basa en métodos estadísticos para detectar patrones ocultos dentro de un conjunto de datos. El DL es un subcampo del ML que aprovecha el poder de las redes multicapa²³.

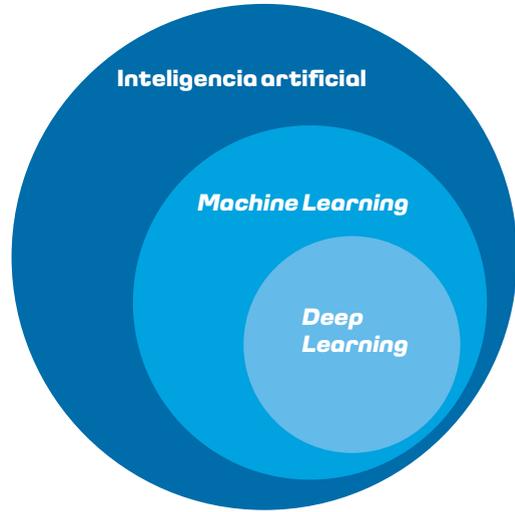


Figura 3. Inteligencia artificial. Un nuevo paso hacia la anatomía patológica de precisión.

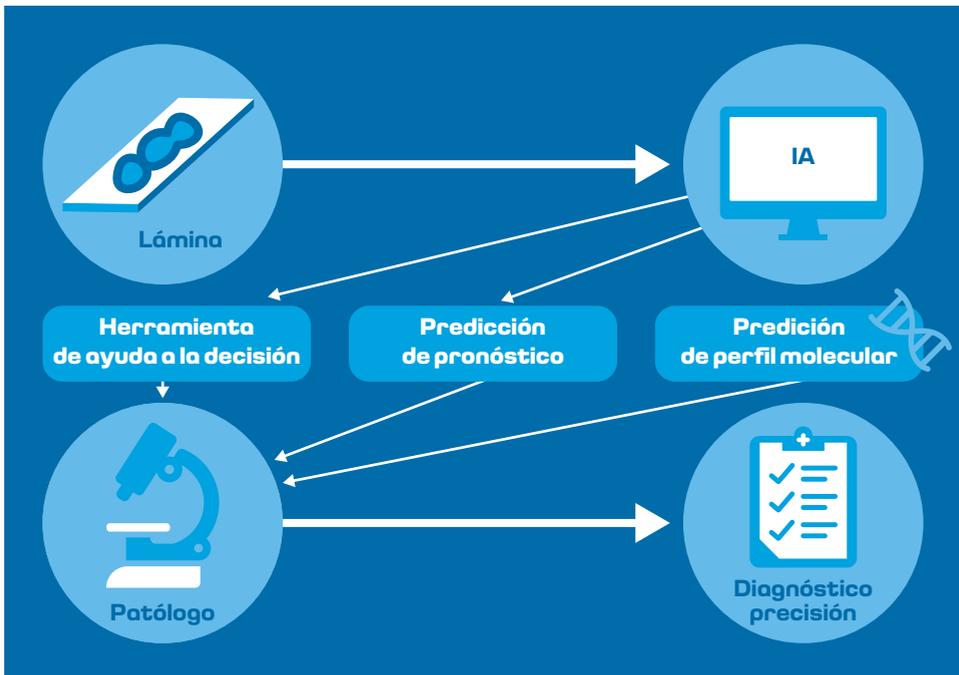
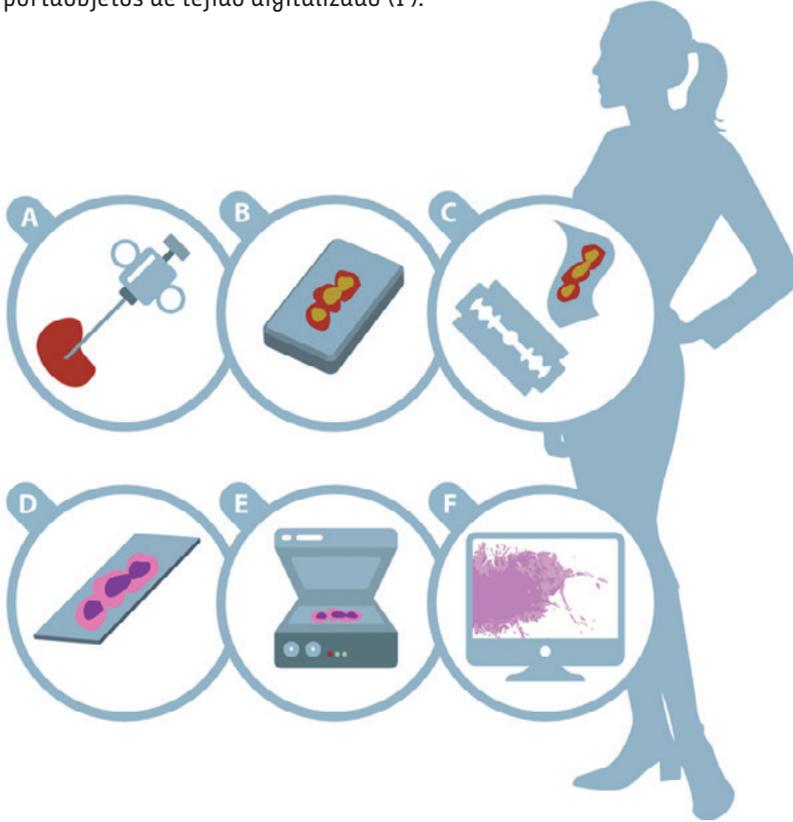


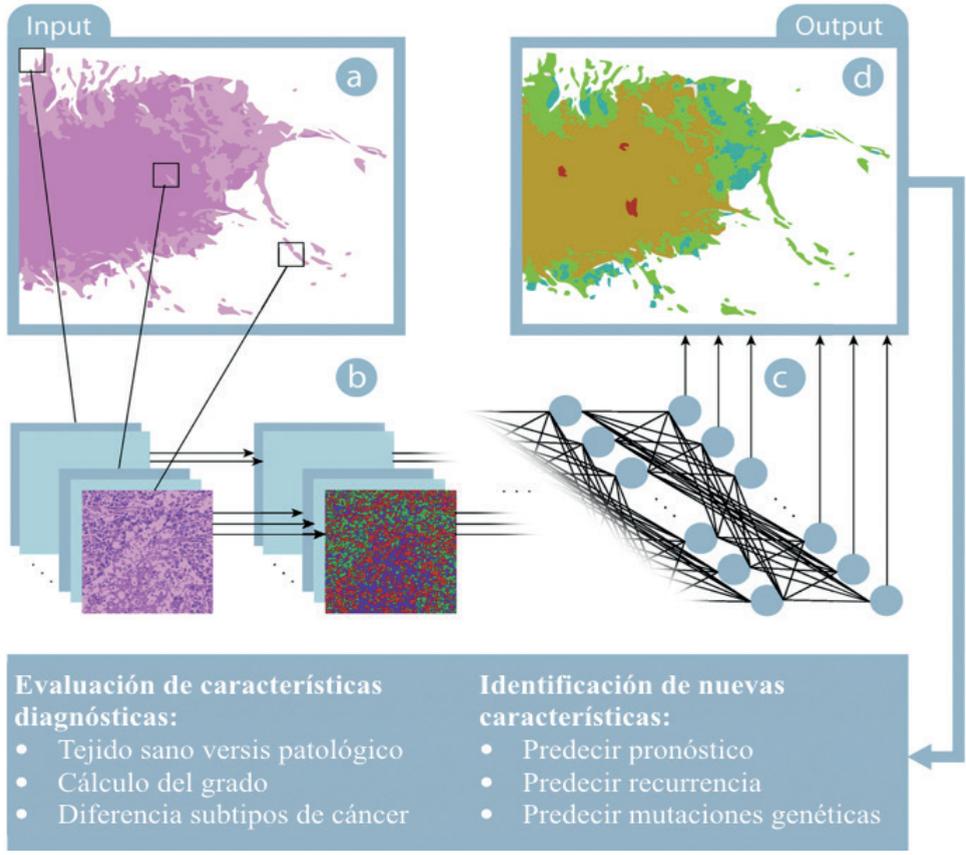
Figura 4. Proceso de digitalización en anatomía patológica. Tras la toma de la biopsia del paciente (A), se realiza un bloque de tejido precedido por fijación e incrustación de parafina (B). Después de cortar el bloque de tejido (C), la sección se coloca en un portaobjetos de vidrio seguido de una tinción especial (D). Luego, el portaobjetos teñido se coloca en un escáner de portaobjetos especial (E), dando como resultado un portaobjetos de tejido digitalizado (F).



interpretación de mamografías para la detección del cáncer de mama ²⁶, detección de pólipos en una colonoscopia, optimización de la dosis de radioterapia, o el estudio anatomopatológico (Figura 4).

El diagnóstico histopatológico es la piedra angular de la atención del cáncer, y más con las terapias personalizadas que requieren una evaluación precisa de biomarcadores. Por ello el análisis de imágenes digitales y la integración del ML en la atención histopatológica será un hito en la próxima década (Figura 4)²⁷. Resultados recientes han demostrado cómo el uso de ML mejora la detección de metástasis en los ganglios linfáticos, la puntuación Ki67 en el cáncer de mama, la calificación de Gleason en el cáncer de próstata y la puntuación de linfocitos infiltrantes de tumores en el melanoma. Además, también se ha demostrado que los modelos de DL

Figura 5. *Deep learning* en anatomía patológica. La imagen HE se divide en parches (a). La red neuronal convolucional (CNN) generalmente consta de varias capas que aplica las mismas transformaciones locales en varias ubicaciones de su imagen de entrada (b). Las capas convolucionales son seguidas por capas que conectan cada neurona en una capa con cada neurona en otra capa (c). Cada neurona en CNN calcula un valor de salida aplicando un vector de pesos y un sesgo a los valores de entrada que provienen de la capa anterior. En base a esto, CNN genera una nueva representación de la imagen, con un número significativo de entrenamientos (d). El DL se puede utilizar para evaluar las características de diagnóstico de rutina utilizadas en anatomía patológica o identificar nuevas.



en base a las imágenes digitalizadas de HE, pueden predecir no solo el estado molecular en el cáncer de pulmón, próstata, gástrico y colorrectal²⁸, sino también resultados de supervivencia en cáncer de pulmón, melanoma y glioma. Las imágenes digitalizadas se están convirtiendo en una rutina en los países desarrollados, lo que permite la acumulación de imágenes de patología digital y la aplicación de DL al diagnóstico patológico de diferentes tipos de cáncer (Figura 5)²⁹.

—Conclusiones

1. La última década ha visto un progreso sin precedentes en la guerra contra el cáncer tanto en el ámbito terapéutico como en el tecnológico. Ahora tenemos la oportunidad de integrar estos logros mediante la creación de nuevos enfoques basados en datos que utilizan RWD para identificar e intervenir tempranamente en eventos clínicamente significativos como la toxicidad y la progresión del cáncer.
2. Al mismo tiempo, la tecnología permite un contacto más cercano con los pacientes fuera del encuentro clínico para facilitar comportamientos de estilo de vida saludables, manejo de síntomas y adherencia a la medicación.
3. La incorporación de RWD en la investigación y la atención del cáncer, junto a las intervenciones basadas en RWE, pueden mejorar drásticamente tanto la calidad como la cantidad de vida.
4. La IA puede ser de gran ayuda para reducir la carga asistencial del personal médico involucrado en la oncología. El DL se convertirá en una herramienta de apoyo importante para los oncólogos, radiólogos y patólogos que mejorará la eficiencia del diagnóstico y tratamiento.
5. La IA evoluciona rápidamente y tendrá un gran impacto en el campo del cáncer en el futuro cercano. Tanto los médicos como los investigadores deben estar preparados para esta próxima era revolucionaria.

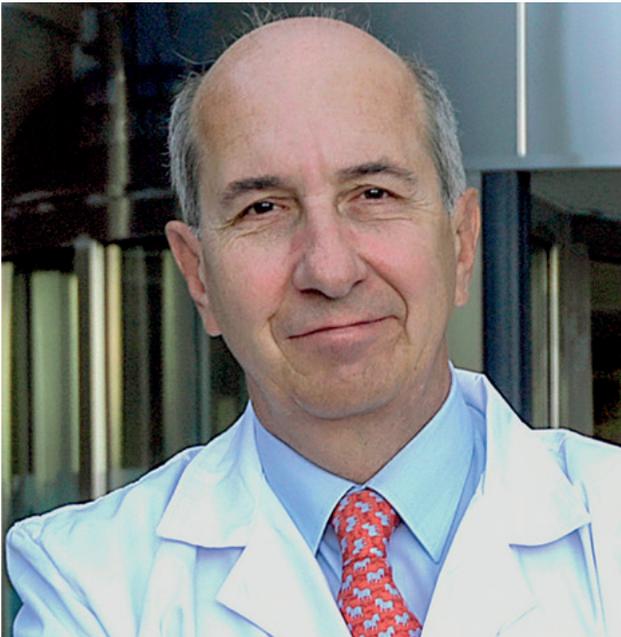
—Bibliografía

1. **Jim HSL, Hoogland AI, Brownstein NC, et al.** Innovations in research and clinical care using patient-generated health data. *CA A Cancer J Clin.* 2020;70(3):182-99.
2. **Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, et al.** Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol.* 2015;33:910-5.
3. **Dueck AC, Scher HI, Bennett AV, et al.** Assessment of adverse events from the patient perspective in a phase 3 metastatic castration-resistant prostate cancer clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:e193332.
4. **Mooney K, Berry DL, Whisenant M, Sjöberg D.** Improving cancer care through the patient experience: how to use patient-reported outcomes in clinical practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:695-704.
5. **Agarwal JP, Chakraborty S, Laskar SG, et al.** Prognostic value of a patient-reported functional score versus physician-reported Karnofsky performance status score in brain metastases. *Ecancermedicalscience.* 2017;11:779.
6. **Ishaque S, Karnon J, Chen G, Nair R, Salter AB.** A systematic review of randomised controlled trials evaluating the use of patient-reported outcome measures (PROMs). *Qual Life Res.* 2019;28:567-92.
7. **Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al.** Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA.* 2017;318:197-8.
8. **Mooney KH, Beck SL, Wong B, et al.** Automated home monitoring and management of patient-reported symptoms during chemotherapy: results of the symptom care at home RCT. *Cancer Med.* 2017;6:537-46.
9. **Yanez B, Bouchard LC, Cella D, et al.** Patient-centered engagement and symptom/toxicity monitoring in the new era of tumor next-generation sequencing and immunotherapy: the OncoTool and OncoPRO platforms. *Cancer.* 2019;125:2338-44.
10. **Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW.** Making patients and doctors happier—the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med.* 2017;377:1309-12.
11. **Warsame R, D'Souza A.** Patient reported outcomes have arrived: a practical overview for clinicians in using patient reported outcomes in oncology. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(11):2291-301.

12. **Stover AM, Tompkins Stricker C, Hammelef K, et al.** Using stakeholder engagement to overcome barriers to implementing patient-reported Outcomes (PROs) in cancer care delivery: approaches from 3 prospective studies. *Med Care.* 2019;57(suppl):S92-S99.
13. **Google.** Big Data. (acceso abril 2020). Disponible en: [google.com/search?client=safari&rls=en&q=big+data+definition&ie=UTF-8&oe=UTF-8](https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=big+data+definition&ie=UTF-8&oe=UTF-8)
14. **Ohri N, Halmos B, Bodner WR, et al.** Daily step counts: a new prognostic factor in locally advanced non-small cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105:745-51.
15. **Manor B, Yu W, Zhu H, et al.** Smartphone app-based assessment of gait during normal and dual-task walking: demonstration of validity and reliability. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6:e36.
16. **Narayan S, Shrivare P, Niranjana T, et al.** Noncontact identification of sleep-disturbed breathing from smartphone-recorded sounds validated by polysomnography. *Sleep Breath.* 2019;23:269-79.
17. **Kummerow Broman K, Gaskill CE, Faqih A, et al.** Evaluation of wound photography for remote postoperative assessment of surgical site infections. *JAMA Surg.* 2019;154:117-24.
18. **Zhang X, Zhang Y, Zhang Q, et al.** Extracting comprehensive clinical information for breast cancer using deep learning methods. *Int J Med Inform.* 2019;132:103985.
19. **Topol EJ.** High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25:44-56.
20. **Smith TG, Dunn ME, Levin KY, et al.** Cancer survivor perspectives on sharing patient-generated health data with central cancer registries. *Qual Life Res.* 2019;28:2957-67.
21. **Kann BH, Johnson SB, Aerts HJWL, et al.** Changes in Length and Complexity of Clinical Practice Guidelines in Oncology, 1996-2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e200841.
22. **Cuocolo R, Caruso M, Perillo T, Ugga L, Petretta M.** Machine Learning in oncology: A clinical appraisal. *Cancer Letters.* 2020;481:55-62.
23. **Shimizu, H, Nakayama, KI.** Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci.* 2020;111(5):1452-60.

24. **Morcillo C, González JL.** Nuevas tecnologías digitales en la práctica médica. *Med Clin Barc.* 2020;154:20-2.
25. **Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al.** Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;542:115-8.
26. **Rodriguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, et al.** Stand-alone artificial intelligence for breast cancer detection in mammography: comparison with 101 radiologists. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111:916-22.
27. **Acs B, Rantalainen M, Hartman J (Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden).** Artificial intelligence as the next step towards precision pathology. *J Intern Med.* 2020;288:62-81.
28. **Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, et al.** Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med.* 2018;24:1559-67.
29. **Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN.** Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol.* 2019;20:e253-61.

_El rol de los biosimilares en oncología



Alfredo Carrato Mena

Servicio de Oncología Médica.

Universidad de Alcalá.

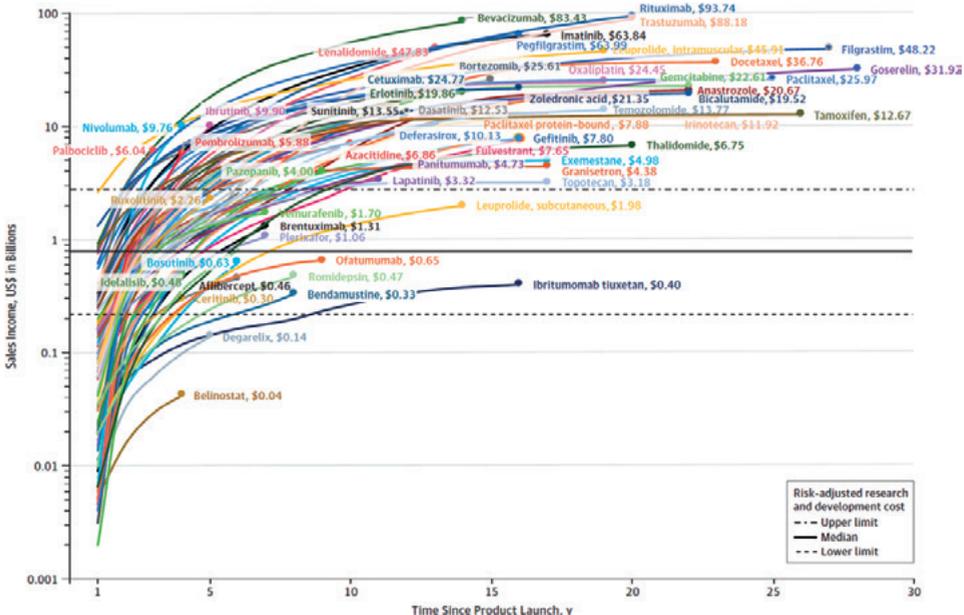
Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERONC, Madrid.

Introducción

El desarrollo de nuevos fármacos empieza en el laboratorio, para seguir con ensayos clínicos. La participación en dichos estudios significa una oportunidad para el paciente, el hospital, la sociedad, la ciencia y un ahorro en nuevos fármacos.

Los nuevos fármacos salen al mercado con un precio convenido con las autoridades regulatorias de cada país, donde llegan a un acuerdo de reembolso. El precio del nuevo fármaco de terapia dirigida o de inmunoterapia es elevado y trata de compensar la inversión efectuada en el desarrollo del fármaco, la efectuada en estudios que resultaron negativos y el inicio, desarrollo y mantenimiento de nuevos ensayos clínicos (Figura 1).

Figura 1. Ventas en dólares por fármacos desde su salida al mercado: la media de ventas fue de 14,5 dólares por dólar invertido en el desarrollo del medicamento. Fuente: Tay-Teo et al. 2019¹.



Pero cuando vence la patente o el certificado de protección de un medicamento biológico, el fármaco puede ser producido por cualquier otra empresa que está obligada a ajustarse a un marco legal establecido desde 2003 en la Unión Europea (UE) que implica un

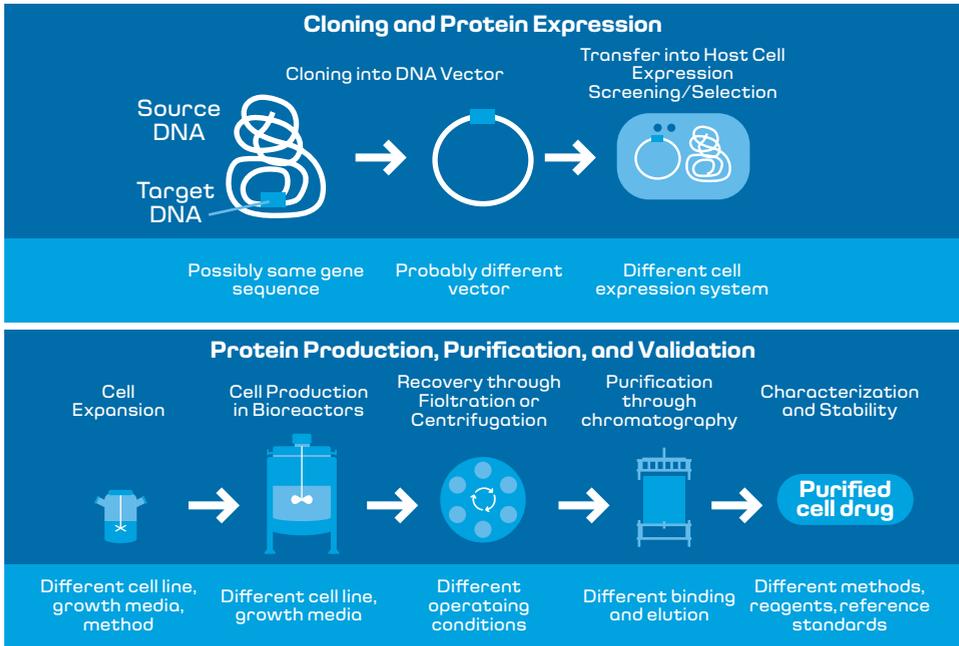
Figura 2. Biosimilares aprobados por la EMA hasta 2019: 15 principios activos y 70 biosimilares.

2006	Somatotropina (Sandoz).
2007	Eritropoyetina (Sandoz, Hexal, Hospira, Medica, Stada).
2009	Filgrastim (Zorzio, Hexal).
2015	Seis moléculas autorizadas y 18 biosimilares en la UE: insulina, somatropina, filgrastim, epoetina, folitropina e infliximab.
2016	Cuatro novedades: Etanercept 'Benepali' (Samsung Bioepis); Infliximab 'Filxabi' (Samsung Bioepis) y Enoxaparinas: 'Inhixa' (Techdow) y 'Thorinane' (Pharmathen).
2017	Dieciséis novedades: Insulina glargina 'Lusduna' (Merck); Teriparatide: 'Terrosa' (Gedeon) y 'Movymia' (Stada); Rituximab: 'Truxima' (Celltrion), 'Blitzima' (Celltrion), 'Ritemvia' (Celltrion), 'Riximyo' (Sandoz) y 'Rixathon' (Sandoz); Adalimumab: 'Amgevita' (Amgen) y 'Solymbic' (Amgen), Etanercept 'Erelzi' (Sandoz), Insulina 'Insulin lispro' (Sanofi); Adalimumab: 'Imraldi' (Samsung Bioepis) y 'Cyltezo' (Boehringer Ingelheim) y Trastuzumab 'Ontruzant' (Samsung Bioepis).
2018	Catorce nuevos biosimilares: Bevacizumab 'Mvasi' (Amgen); Trastuzumab 'Herzuma' (Celltrion), 'Trazimera' (Pfizer) y 'Kanjinti' (Amgen), Ogivri (Mylan); Insulina glargina 'Semglee' (Mylan); Infliximab 'Zessly' (Sandoz); Adalimumab 'Halimatoz' (Sandoz), 'Hefiya' (Sandoz), 'Hyrimoz' (Sandoz) y 'Hulio' (Mylan) Pegfilgrastim: 'Pelgraz' (Accord), 'Udenyca' (ERA Consulting), 'Fulphila' (Mylan) y 'Pelmeg' (Cinfa).
2019	Siete nuevos biosimilares: Adalimumab 'Kromea' 'Idacio' (Fresenius); Bevacizumab 'Zirabev' (Pfizer Europe); Pegfilgrastim 'Ziextenzo' (Sandoz), 'Grasustek' (Juta Pharma), 'Pegfilgrastim Mundipharma' (Mundipharma), Infliximab 'Remsima' (Celltrion), Rituximab (3), Trastuzumab (2) (bajo evaluación).

desarrollo preclínico y clínico del biosimilar, acorde con las directrices de las autoridades regulatorias EMA o FDA, en la UE o en EEUU, respectivamente. Si cumple satisfactoriamente todos los requerimientos, puede ser comercializado tras la opinión positiva del Comité de Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP). A pesar de ser un proceso complejo y costoso, los biosimilares tienen la ventaja de salir al mercado con un menor precio que el de los medicamentos biológicos innovadores (alrededor de un 30%), contribuyen a la sostenibilidad del sistema sanitario y son accesibles a un mayor porcentaje de pacientes. Los monopolios indefinidos conducen a un excesivo incremento de gasto y los biosimilares incrementan la competencia y facilitan la inversión en innovación de nuevos fármacos biológicos.

Los biosimilares se han utilizado durante muchos años en el tratamiento de soporte oncológico (eritropoyetina alfa desde el año

Figura 3. Procesos para el desarrollo y producción de los biosimilares. Fuente: Mellstedt et al, 2008³.



2007, G-CSF desde el 2009), insulina, FSH, heparina, hormona paratiroidea, inhibidores de TNF, hormona del crecimiento desde el año 2006, y un grupo de anticuerpos monoclonales para cáncer (rituximab, trastuzumab, bevacizumab) (Figura 2). Desde 2017 se ha aprobado un 60% de los biosimilares existentes. Cuando han llegado al tratamiento específico del cáncer, se ha evidenciado una falta de confianza en algunos profesionales prescriptores, quizás basada en lagunas del conocimiento en el proceso regulatorio². Entender la dinámica de las fases comparativas con el medicamento de referencia exigido por las autoridades europeas y conocer los resultados publicados con la utilización de biosimilares, por el momento escasos, despejará las incertidumbres.

Se llaman biosimilares porque son productos biológicos equivalentes, no idénticos, como tampoco lo son los sucesivos lotes del fármaco original, debido a la inherente mínima variabilidad biológica que sucede en su proceso de elaboración. La fuente biológica que los origina contiene elementos vivos y su producción requiere de procesos complejos que imposibilita crear una copia exacta del fármaco de referencia (Figura 3). Un biosimilar es un fármaco biológico altamente parecido a otro medicamento biológico de referencia ya aprobado y comercializado. Su estructura, pureza, eficacia, actividad biológica y seguridad deben ser superponibles.

_Desarrollo

El objetivo es demostrar que las mínimas diferencias estructurales observadas no tienen trascendencia clínica. Aunque los biosimilares tengan secuencias idénticas de aminoácidos a sus fármacos de referencia, pueden diferir en sus lugares de glicosilación, su estructura tridimensional, perfiles de isoformas y agregación de proteínas. Deben tener el mismo mecanismo de acción, vía de administración, dosis, potencia e indicación terapéutica del medicamento original.

La normativa aplicable incide más en las primeras fases del desarrollo del producto que en la investigación clínica, al contrario que en los fármacos innovadores (Figuras 4 y 5) y una vez demostrada su similitud de resultados en una indicación puede suponerse su actividad y autorizarse para el resto de las indicaciones del medicamento original sin la exigencia de ensayos clínicos específicos⁴. La extrapolación, cuyos resultados y debate se desarrollarán en el siguiente capítulo, puede ser un reto cuando el mecanismo de acción es distinto o cuando los receptores del fármaco original y biosimilar difieren.

Figura 4. Desarrollo para la autorización de comercialización de fármacos biosimilares. Fuente: Agencia Europea de Medicamentos⁵.

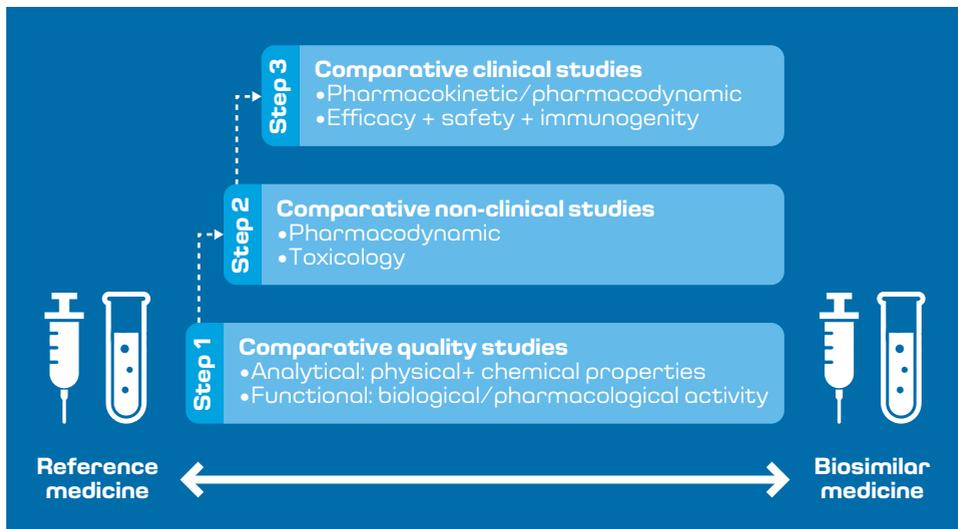
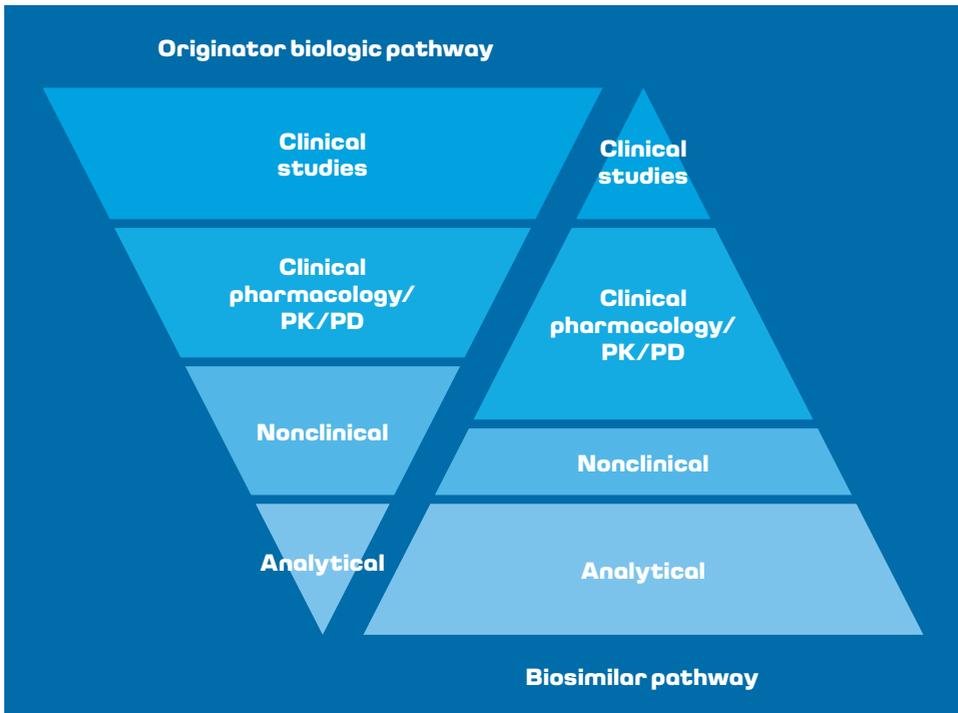


Figura 5. Diferencias de requisitos para la autorización de un biosimilar y de un fármaco innovador. Kirchhoff et al, 2017⁶.



La comparación de un biosimilar con su fármaco innovador de referencia comienza con un exhaustivo análisis estructural y a veces estudios funcionales preclínicos, como la citotoxicidad celular mediada por el anticuerpo, que sirven para demostrar la similitud de comportamiento biológico. Estos métodos analíticos suelen ser más sensibles que la utilización de ensayos clínicos para detectar posibles diferencias⁵. Posteriormente, se procede con ensayos clínicos en humanos donde los estudios comparativos de farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) preceden a los ensayos clínicos comparativos que deben resultar en una eficacia similar. La seguridad y la inmunogenicidad son también aspectos fundamentales que considerar.

La mayoría de los ensayos clínicos son de equivalencia⁴ con su intervalo de confianza basados en datos históricos de eficacia y se

deben hacer en primera línea, en una población idealmente homogénea con un objetivo que se pueda calcular a corto plazo, como la respuesta global o tasa de respuesta completa patológica en vez de evaluar la supervivencia, que a veces depende de segundas líneas de tratamiento, etc. y que mida fielmente su actividad farmacológica. De hecho, un 60% de los ensayos han sido fase III de equivalencia, aunque no son útiles para demostrar hipótesis de intercambiabilidad, 20% fase I PK/PD, 11% fase III de no inferioridad y el resto mixtos.

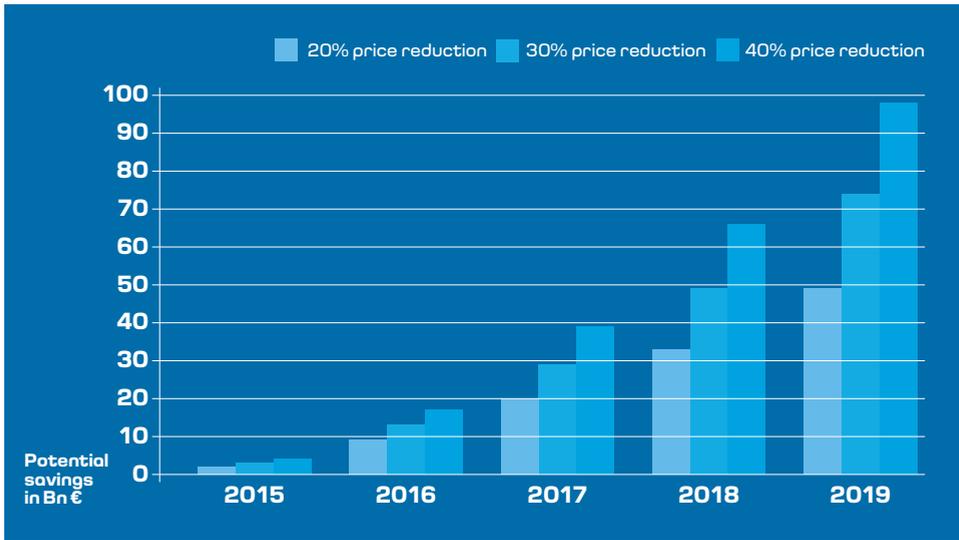
Hay, por ejemplo, cinco biosimilares del trastuzumab (ABP 980, CT-P6, MYL-14010, PF-05280014 y SB3) que están comercializados por haber cumplido con los requerimientos de las autoridades regulatorias EMA y FDA. Se utilizó el 95% del intervalo de confianza para la comparación de la tasa de respuestas patológicas completas obtenidas o tasa de respuestas globales, entre los dos brazos, en el contexto neoadyuvante o metastásico del cáncer de mama HER2 positivo⁷.

Sin embargo, se ha comentado la no necesidad de los estudios clínicos desde el punto de vista científico, ético y económico⁸ y cabe la posibilidad de que las autoridades a veces no soliciten ensayos clínicos para la aprobación de los biosimilares en determinadas circunstancias. La FDA los requiere cuando puede haber dudas sobre si existen diferencias clínicas significativas entre medicamento original y biosimilar, fundamentadas en la caracterización estructural y funcional, resultados de la PK y PD, resultados en animales o en inmunogenicidad. Desde la comunidad científica oncológica creemos que es necesario el desarrollo clínico de un biosimilar que pretende lograr una eficacia igual que la del fármaco innovador al que se compara. Especialmente para verificar que las mínimas diferencias estructurales o funcionales observadas no tengan ninguna trascendencia clínica en el paciente.

Su trazabilidad y farmacovigilancia son obligatorios, como con cualquier fármaco, para evidenciar su eficacia, toxicidad e inmunogenicidad.

Su coste de adquisición es inferior al del innovador y origina un margen presupuestario adicional aportando eficiencia al sistema. Pueden provocar también un descenso del precio de los medicamentos innovadores (**Figura 6**).

Figura 6. Previsión de ahorro en la UE y EEUU en 2020 con los biosimilares, estimada entre 49.000 millones y 98.000 millones de euros. Fuente: Global Biosimilar Medicines Market⁹.



Desde 2009 a 2016, nuestro Sistema Nacional de Salud se ha ahorrado 478 millones de euros con los biosimilares. Se prevé que de 2017 a 2020 se produzca un ahorro de más de 2.400 millones de euros, según Regina Múzquiz, en 2019, Directora General de BIOSIM.

Tanto las sociedades científicas nacionales como la EMA, que no regula la intercambiabilidad de los biosimilares y la deja en manos de cada país, recomiendan la formación independiente de los especialistas y gestores de la sanidad pública, así como la utilización de biosimilares por su seguridad y eficacia, por favorecer la competitividad comercial y el acceso de los pacientes a los medicamentos biológicos, la sostenibilidad del sistema sanitario y dejar margen financiero para la incorporación de innovación terapéutica en la guía farmacoterapéutica.

—Conclusiones

1. Los biosimilares son fármacos establecidos, eficaces y seguros.
2. Su desarrollo está estrictamente regulado por el marco legal constituido desde 2003 en la Unión Europea y posteriormente en EEUU.
3. Su ventaja con respecto a los medicamentos de referencia es que los métodos de desarrollo y control actuales son más modernos y sensibles que los de entonces.
4. Todavía existe un desconocimiento del proceso regulatorio y de la seguridad y eficacia de los biosimilares en parte de la comunidad científica prescriptora.
5. Establecen un nuevo escenario donde existe un ahorro considerable por la competencia creada con el producto de referencia y con otros biosimilares.
6. Este margen económico logrado ayuda a:
 - La sostenibilidad económica del sistema sanitario.
 - Incrementa la posibilidad de:
 - Tratar a un número mayor de pacientes con fármacos biológicos.
 - Mover el biosimilar a una anterior línea de tratamiento.
 - Incrementar la plantilla de profesionales que atienden a los pacientes oncológicos.
 - Adquirir nuevos fármacos específicos contra el cáncer.

—Bibliografía

1. **Tay-Teo K, Ilbawi A, Hill SR.** Comparison of sales income and research and development costs for FDA-Approved cancer drugs sold by originator drug companies. *JAMA Network Open.* 2019;2(1):e186875.
2. **Rugo HS, Rifkin RM, Declerck P, et al.** Demystifying biosimilars: Development, regulation and clinical use. *Future Oncol.* 2019;15:777-90.
3. **Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H.** The challenge of biosimilars. *Ann Oncol.* 2008;19:412-9.
4. **European Medicines Agency: Guideline on similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues, 2014.** Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containingbiotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf
5. **European Medicines Agency; European Commission: Biosimilars in the EU: Information Guide for Healthcare Professionals, 2019.** Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
6. **Kirchhoff CF, Wang XZM, Conlon HD, et al.** Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools. *Biotechnol Bioeng.* 2017;114(12):2696-705.
7. **Stebbing J, Mainwaring PN; Curigliano G, et al.** Understanding the Role of Comparative Clinical Studies in the Development of Oncology Biosimilars. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1070-80.
8. **Webster CJ, Wong AC, Woollett GR.** An efficient development paradigm for biosimilars. *BioDrugs* 2019;33:603-11.
9. **Global Biosimilar Medicines Market.** Disponible en: <https://www.mabxience.com/products/biosimilar/global-biosimilar-market/> [acceso en Junio 2020).

_Biosimilares: extrapolación e intercambiabilidad



Fernando de Mora Pérez
Departamento de Farmacología,
Terapéutica y Toxicología.
Universidad Autónoma de Barcelona.

—Extrapolación e intercambiabilidad en biosimilares: el debate

El objetivo del desarrollo de un medicamento biológico similar (biosimilar) es replicar un medicamento biológico original de referencia¹. El lanzamiento de la versión biosimilar genera una competencia en el mercado que redundará en beneficio para el sistema sanitario y, por lo tanto, para los pacientes². Debido a la variabilidad estructural inherente a cualquier medicamento de origen biológico, detectable analíticamente entre lotes de un mismo producto, el desarrollo de un biosimilar difiere sustancialmente del desarrollo de un medicamento genérico en el número y el tipo de estudios requeridos³. En el marco regulatorio de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), cuando un biosimilar es autorizado, se puede aseverar que biosimilar y medicamento original de referencia contienen en esencia el mismo principio activo⁴.

Tras más de 13 años desde que la Comisión Europea (CE) aprobara el primer biosimilar, el modelo ha demostrado ser exitoso^{5,6}; la presencia de uno o varios biosimilares en una determinada clase terapéutica no ha alterado ni la naturaleza, ni la gravedad, ni la frecuencia de los efectos adversos^{7,8}. Sin embargo la incorporación de biosimilares al nomenclátor de los sistemas sanitarios genera debate; se cuestionan los criterios de aprobación y de utilización. Así, se ha puesto en duda que un biosimilar deba ser aprobado en una indicación sin necesidad de un ensayo clínico específico (extrapolación), y se magnifica el riesgo atribuido al *switch*, o cambio, entre medicamento de referencia y biosimilar, cuestionándose, por lo tanto, su intercambiabilidad. Extrapolación e intercambiabilidad son dos conceptos que se sustentan en análogos principios científicos. En la **Tabla 1** se resumen aspectos clave de su definición y aplicación.

Tabla 1. Conceptos “Extrapolación” e “Intercambiabilidad”*

	Extrapolación	Intercambiabilidad
Formulación precisa	Aprobación de un medicamento mediante extrapolación de información.	Posibilidad de intercambio entre un medicamento y otro con el mismo objetivo terapéutico.
Definición*	Práctica por la cual, de acuerdo con criterios científicos, se autoriza un medicamento en una indicación sin que se requiera de un ensayo clínico específico en esa indicación durante el desarrollo del producto. Práctica frecuente en la autorización de medicamentos biológicos originales sujetos a modificaciones.	Posibilidad de modificar el tratamiento de un determinado paciente sin intención de alterar el objetivo terapéutico, sustentada en que el riesgo es aceptable de acuerdo con el conocimiento científico, el motivo del cambio, etc. Frecuente entre medicamentos biológicos originales, en general por razones médicas, pero también no médicas.
Aplicación a biosimilares	La extrapolación es aplicable en la autorización de un candidato a biosimilar en base a criterios científicos cuando la conclusión de equivalencia terapéutica entre este y el medicamento original de referencia en una indicación no estudiada pueda inferirse de los datos de comparabilidad disponibles (analíticos, farmacocinéticos, terapéuticos, etc.). Es decir, cuando se estima que un ensayo específico en esa indicación no añade un valor significativo a la conclusión de biosimilaridad.	El exigente grado de igualdad requerido permite afirmar que biosimilar y medicamento original de referencia son en esencia un mismo producto y, por lo tanto, son intercambiables. Así, de acuerdo con la evidencia, el riesgo de intercambio entre uno y otro en un determinado paciente es residual. El valor añadido del intercambio por lo general se sustancia en beneficio para el sistema sanitario, es decir, para los pacientes: mayor acceso a tratamientos biológicos, a productos innovadores, etc.
Decisor	Evaluadores de agencias reguladoras de medicamentos (práctica común por agencias de referencia, entre ellas EMA y FDA)	Profesionales sanitarios: médicos (<i>switch</i>) y/o farmacéuticos, gestores sanitarios, u otros (sustitución)

*Reformulación del autor sustentada en las definiciones legales/oficiales, y de acuerdo con la experiencia acumulada/publicada sobre extrapolación e intercambio.

— Biosimilaridad: la ciencia de la extrapolación y de la intercambiabilidad

Se denomina autorización por extrapolación a la aprobación de un medicamento en una enfermedad, población de pacientes o situación clínica, sin el requerimiento expreso de un ensayo de eficacia y/o seguridad en ese escenario clínico específico. La aprobación por extrapolación se rige por criterios científicos garantistas amparados por agencias reguladoras de referencia como la EMA, que, de acuerdo con la evidencia disponible, puede extender a una determinada condición clínica la conclusión de que el equilibrio beneficio-riesgo es favorable. Cabe recordar que la extrapolación es inherente a la autorización de cualquier producto farmacéutico. Por ejemplo, en la autorización de indicaciones pediátricas⁹. En el ámbito de los biosimilares, la conclusión de biosimilaridad (o esencial igualdad) se basa en un extenso ejercicio de comparación. Este incluye estudios preclínicos y ensayos clínicos, y se asienta sobre el principio básico de que leves diferencias estructurales y funcionales pueden ser identificadas analíticamente, pero difícilmente lo serán terapéuticamente debido a la variabilidad de la respuesta interpaciente. Por ello, el objetivo prioritario de ese ejercicio es la demostración de que las diferencias entre original y biosimilar no exceden en sus atributos analíticos esenciales la variabilidad intrínseca al producto de referencia¹⁰. Si se demuestra tal grado de solapamiento estructural y funcional, se acredita equivalencia farmacocinética, y se confirma equivalente eficacia y seguridad en alguna indicación, la sospecha de que el comportamiento terapéutico de ambos productos diferirá en otro escenario clínico puede tener poco fundamento. Por lo tanto, reclamar que se ejecuten ensayos clínicos comparativos entre candidato a biosimilar y producto de referencia siempre en todas las indicaciones, no tiene un sólido sustento científico. La propia EMA contempla la reducción paulatina de dichos ensayos¹⁰. De acuerdo con la premisa de que la sensibilidad de un ensayo clínico en la substanciación de diferencias entre productos de altísima equivalencia analítica es muy baja, el valor probatorio de un ensayo clínico en la demostración de intercambiabilidad de medicamento original y biosimilar es también menor. En efecto, el abordaje experimental para anticipar con mayor garantía la posibilidad de extrapolar y la posibilidad de intercambiar, es la demostración de esencial igualdad entre ambos productos sobre la base de la totalidad de la evidencia, cuyo mayor peso específico recae en la comparabilidad analítica. Por lo tanto, el paradigma científico que sustenta la biosimilaridad subyace también en la justificación de la extrapolación y de la intercambiabilidad.

—Biosimilares: “extrapolables” e “intercambiables”

Extrapolación e intercambiabilidad: experiencia con biológicos originales

Si bien el debate sobre la extrapolación y el riesgo de intercambio ha surgido con la llegada de los biosimilares, el conocimiento y aceptación de ambas prácticas se sustenta en la extensa experiencia con medicamentos biológicos originales. En la **Tabla 2** se recogen algunos ejemplos de aprobación por extrapolación de nuevas versiones (no idénticas) de productos originales, y algunos ejemplos de intercambio entre productos originales distintos.

Es frecuente que se apliquen modificaciones a medicamentos biológicos originales comercializados. Esas modificaciones voluntarias en ocasiones generan alteraciones no deseadas. Es decir, que, con frecuencia, las versiones pre- y posmodificación del producto original revelan diferencias estructurales inesperadas en el principio activo, o en el comportamiento farmacológico, que pudieran tener trascendencia terapéutica¹¹. Ese riesgo aconseja un riguroso ejercicio de comparación entre ambas versiones antes de que se autorice la modificación. La **Tabla 2a** recoge dos casos de extrapolación de productos originales. Humira® fue modificado en sus excipientes y en la concentración del principio activo (adalimumab). A pesar de que esas modificaciones alteraron la exposición, o características cinéticas, del medicamento^{12,13}, y de que esas alteraciones pudieran haber incidido en el comportamiento terapéutico, la nueva versión de Humira® se aprobó en la mayoría de las indicaciones por extrapolación en base a criterios científicos. Por otro lado, en 2013 la CE aprobó una formulación subcutánea de Herceptin® (trastuzumab). Un cambio de formulación entraña variaciones notables en los excipientes y un incremento de la concentración del principio activo, ambas susceptibles de alterar el cociente beneficio-riesgo de cualquier producto¹⁴. En efecto, se alteró involuntariamente la exposición a trastuzumab, y se detectaron cambios en el perfil de seguridad cuyas causas no pudieron atribuirse inequívocamente a esa mayor exposición¹⁵⁻¹⁸. Esas diferencias no impidieron la aprobación de la formulación subcutánea por extrapolación en determinadas indicaciones de acuerdo con una sólida justificación científica.

De igual manera, existe evidencia sobre casos de *switch* entre medicamentos originales cuya semejanza dista mucho de la exigida a biosimilar y producto de referencia. La **Tabla 2b** recoge algunos ejemplos. Si bien un cambio de tratamiento suele estar motivado por una reducción de la eficacia, o por la aparición de efectos adversos, se practica también sin

tales condicionantes. Por ejemplo en casos de *switch* masivo voluntario de un producto original a otro. La experiencia de cambio entre medicamentos originales motivados por fallo terapéutico, por la presencia de un nuevo producto en el mercado, por desabastecimiento, por interés experimental, o para optimizar el coste-eficiencia, permite en cierta medida calibrar y mitigar el riesgo atribuible al intercambio entre dos productos que han demostrado ser esencialmente iguales como son original y biosimilar.

Tabla 2. Medicamentos biológicos originales: ejemplos de extrapolación (2a) y de *switch* (2b)

Tabla 2a. Aprobación por extrapolación de nuevas versiones/variaciones de dos medicamentos biológicos originales sujetos a modificaciones*

Marca comercial	Principio activo (PA)	Modificación solicitada (autorizada)	Alteraciones no deseadas detectadas en versión posmodificación**	Indicaciones posmodificación autorizadas por extrapolación
Humira®	Adalimumab	Incremento de concentración del PA/ Cambio de excipientes	Variación farmacocinética (incremento exposición): estudiado en artritis reumatoide.	Artritis idiopática juvenil/ Artritis psoriásica/Espondilitis anquilosante/ Enfermedad de Crohn adulta y pediátrica/ Colitis ulcerosa/ Psoriasis pediátrica en placas/ Espondiloartritis axial/Artritis asociado a entesitis
Herceptin®	Trastuzumab	Paso de formulación IV a SC: incremento de concentración del PA/Cambio de excipientes	Variación farmacocinética (incremento exposición). Alteración de la seguridad (no inequívocamente asociado a la mayor exposición)	Cáncer de mama metastásico HER2 positivo (4 indicaciones)/Cáncer de mama precoz HER2 positivo (4 indicaciones)

Tabla 2b. *Switch* practicado/aceptado entre medicamentos biológicos originales distintos, no promovido por un fallo terapéutico del tratamiento en curso***

	Productos intercambiados	Diferencias entre productos****	Razón del intercambio	Ref. bibliográfica
Switch masivo: entre biológicos originales diferentes	FSH urinaria - FSH recombinante (folitropina)	Diferentes isoformas + otras	Disponibilidad de nueva alternativa terapéutica	Zwart-van Rijkorn et al. Hum Reprod. 2002;17:857
	Insulina humana - Análogos de insulina	Diferente estructura primaria + otras	Disponibilidad de nueva alternativa terapéutica	Davidson. Diabetes Care. 2014;37:1771
Switch puntual: entre biológicos originales diferentes	Factor VIII plasmático - Factor VIII recombinante	Diferencias fisicoquímicas	Estudio experimental	Gow et al. N Engl J Med. 2013;368:231
	Eritropoyetina-Darbepoetina	Diferente estructura primaria + otras	Estudio experimental	Kawai et al. J Artif Organs. 2019;22:146
	Eritropoyetinas originales diversas	Diferentes isoformas + otras	Evaluación retrospectiva: práctica clínica/ investigación	(a) D'Amore et al. BioDrugs. 2016;30:27 (b) Donck et al. Adv Ther. 2014;31(11):115
	Interferones beta (originales)	Diferentes isoformas y formulaciones	Estudio experimental y evaluación retrospectiva de práctica clínica	(a) Schwid et al. Clin Therapeutics. 2007;29(9):2031 (b) Morra et al. Eur J Neurol. 2004;11(s2): 263 (abstract)

*Extrapolación científicamente justificada. **Alteraciones detectadas en la versión del producto posmodificación. ***Estudios/revisiones en las que los autores no manifiestan temor a la aparición de efectos adversos como consecuencia del switch. ****Diferencias que con toda probabilidad no serían aceptables entre un producto original y un candidato a biosimilar de este.

Autorización de biosimilares por extrapolación: un relato de éxito

A la luz de la experiencia con medicamentos biológicos originales, y de acuerdo con criterios científicos, se han aprobado biosimilares en determinadas indicaciones sin necesidad de ensayos clínicos. La robustez de los resultados de comparabilidad ya disponibles, permitieron en esos casos extender la conclusión de equivalencia a indicaciones no estudiadas¹⁹. Cabe recordar que no se extrapolan las conclusiones, o la información, de una indicación a otra; se extrapola a una o varias indicaciones en base a la totalidad de la evidencia del ejercicio de comparación²⁰. Como se ha dicho, esa totalidad de la evidencia puede incluir la comparación de eficacia y seguridad en una de las indicaciones del producto de referencia. En el caso de que sea recomendable ese ensayo clínico confirmatorio conviene seleccionar el escenario apropiado: una indicación suficientemente sensible a posibles diferencias, y un *endpoint* primario de eficacia que refleje lo más fidedignamente posible la actividad del medicamento. Por eso en oncología la tasa de respuesta global (ORR), o la respuesta patológica (pCR), a pesar de no ser por lo general los *endpoints* de elección cuando el objetivo es demostrar beneficio terapéutico, pueden ser los apropiados en ensayos comparativos. La intención es evitar que la conclusión sobre el grado de equivalencia se vea excesivamente sesgada por factores atribuibles al paciente y/o a la enfermedad, pero no a los productos en estudio. Aun en condiciones clínicas óptimas de comparación, la evidencia clínica no alcanza el nivel de sensibilidad de la comparación analítica²⁰. La decisión de los evaluadores de la EMA de aceptar o no la extrapolación se establece caso por caso de acuerdo con unos estrictos principios básicos que se recogen en la **Tabla 3**. En la **Figura 1** se muestra el número de indicaciones autorizadas para medicamentos biosimilares de uso en oncología y/o hematología aprobados por la CE (bajo opinión positiva de la EMA). Se distingue entre aprobaciones sustentadas en ensayos clínicos específicos y aprobaciones por extrapolación.

Tabla 3. Principios clave y consideraciones más relevantes de los reguladores/ evaluadores de la EMA en la decisión de aprobación de un biosimilar por extrapolación*

Justificación/criterios científicos que sustentan la posibilidad de extrapolación	Consideraciones más relevantes en la aceptación (o no) de extrapolación
Experiencia clínica con el producto original de referencia (conocimiento)	Totalidad de la evidencia de biosimilaridad (analítica y clínica)
Mismo mecanismo de acción en las indicaciones objeto de solicitud de aprobación (grado de certeza)	Magnitud de la incertidumbre residual (ej. sensibilidad de los métodos analíticos utilizados)
Receptores diana implicados en la eficacia (y seguridad)	Perfil de seguridad aceptable ya demostrado con suficiente garantía para el biosimilar
Factores atribuibles al paciente que puedan influir en la seguridad/ inmunogenicidad en las distintas indicaciones (p.ej. comorbilidades)	Una posible mayor inmunogenicidad del biosimilar debe haberse excluido
Factores atribuibles a la enfermedad que puedan influir en la seguridad/ inmunogenicidad en las distintas indicaciones (p.ej. lisis de células tumorales)	La extrapolación de equivalencia en inmunogenicidad solo es posible desde pacientes con mayor riesgo a pacientes con menor riesgo
Capacidad/posibilidad de caracterización analítica detallada de las regiones activas del principio activo	Posible requerimiento de estudios adicionales: comparación farmacodinámica y/o analítica funcional (no, de <i>endpoints</i> de eficacia)

*Reproducción de la Tabla 1 de la Ref. 20 firmada por expertos de la EMA.

Figura 1. Biosimilares de utilización en oncología y/o hematología: número de indicaciones autorizadas con y sin ensayos clínicos específicos*

Indicaciones autorizadas con y sin ensayos clínicos (EC) de eficacia en pacientes, durante el desarrollo del biosimilar (Bs). Se distinguen indicaciones en las que se realizó al menos un ensayo clínico comparativo considerado clave (EC pivotal), de indicaciones en las que se hizo algún EC de Apoyo (no comparativo, comparativo de "no inferioridad", o sin *endpoint* primario de eficacia), y de indicaciones cuya aprobación no requirió de EC en pacientes (autorizadas por extrapolación).

Figura 1a. Biosimilares utilizados en oncología como terapia de apoyo, y en hematología.

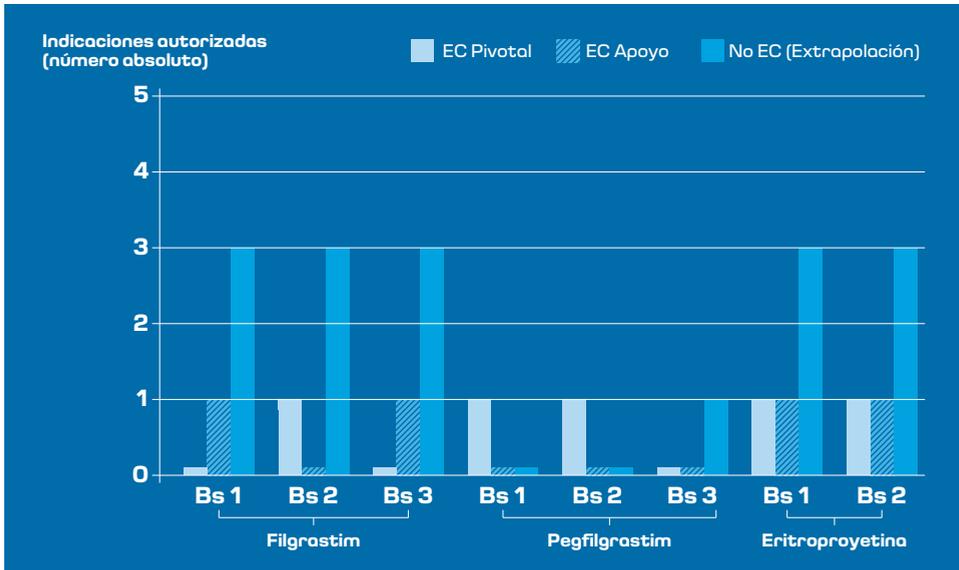
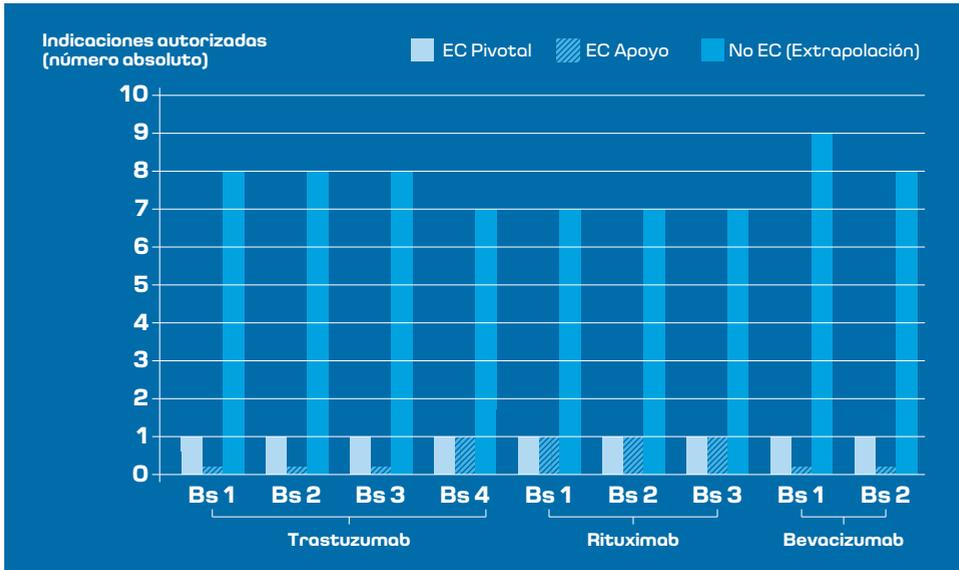


Figura 1b. Biosimilares de productos con anticuerpos monoclonales utilizados en oncología/hematología.



*Biosimilares con autorización por parte de la Comisión Europea vigente el 28 de septiembre de 2020. La información sobre las indicaciones estudiadas durante el desarrollo, y las indicaciones autorizadas, se ha obtenido de los EPAR (European Public Assessment Report) de la EMA y de la Ficha Técnica publicada por la AEMPS a 28 de septiembre de 2020.

Biológico original y biosimilar: intercambiados

Numerosos ensayos pre- y poscomercialización, estudios retrospectivos, metanálisis y artículos de revisión, revalidan la anticipada intercambiabilidad entre producto original y biosimilar. Cabe recordar que por intercambiabilidad se entiende la “posibilidad de intercambio” entre original y biosimilar de acuerdo con criterios científicos (Tabla 1). Queda excluida de esa definición alusión alguna a los decisores. Se habla de *switch*, o cambio, cuando la decisión la ampara el prescriptor, y de sustitución cuando la decisión es exclusivamente del farmacéutico (o incluso del gestor sanitario). La experiencia en especialidades como reumatología o gastroenterología en el intercambio original-biosimilar de moléculas complejas y altamente inmunogénicas, resulta útil para calibrar la magnitud del riesgo de intercambio en indicaciones oncológicas/hematológicas, que en todo caso, de acuerdo con la demostración de esencial igualdad, se anticipa irrelevante. A este respecto conviene destacar tres hitos muy reveladores: la EMA se pronunció favorablemente sobre la intercambiabilidad de original y biosimilar²¹, las autoridades noruegas y danesas promovieron el cambio masivo a biosimilar de medicamentos con infliximab, un anticuerpo muy inmunogénico^{22,23}, y la Sociedad Británica de Gastroenterología recomienda el *switch* en pacientes estabilizados, o en remisión, entre esos mismos productos³⁴. Recogiendo parte de esa evidencia, un metanálisis de Cohen et al²⁵ en el que se revisan más de 14.000 pacientes sometidos a *switch* en Europa, concluye lo esperable: *“los resultados deben transmitir confianza a los profesionales sanitarios en que el riesgo de alteraciones de la seguridad inducida por cambios de inmunogenicidad, o de disminución de la eficacia, es el mismo tras el switch del producto de referencia al biosimilar”*. Más recientemente, el autor de este capítulo cofirmó con médicos de diversas especialidades un artículo que en esencia sostiene que demostrar biosimilaridad es la mejor demostración posible de intercambiabilidad²⁶, como se ha corroborado en práctica clínica^{27,28}.

— Conclusiones

1. La extrapolación, o aprobación de un biosimilar en una o varias indicaciones del medicamento original de referencia sin necesidad de ensayos clínicos específicos, se asienta sobre principios científicos.
2. La equivalencia en el comportamiento terapéutico de un biosimilar y el producto original de referencia está tan garantizada en las indicaciones específicamente estudiadas durante el desarrollo como en las indicaciones autorizadas por extrapolación.
3. La intercambiabilidad es un concepto científico, que en el ámbito de los biosimilares alude a la posibilidad de cambiar del medicamento original de referencia al biosimilar (o viceversa) en un determinado paciente asumiendo un riesgo residual aceptable.
4. La aprobación por extrapolación de un biosimilar, y su intercambiabilidad con el producto de referencia, NO tienen su sustento científico principal en la evidencia clínica dada la variabilidad interpaciente en la respuesta a tratamientos.
5. Numerosos expertos y organismos, incluida la EMA y sociedades médicas, defienden la intercambiabilidad entre biosimilar y medicamento original de referencia.
6. El nivel de exigencia regulatoria de la EMA, y los datos de práctica clínica en la utilización de biosimilares, permiten anticipar que los medicamentos biosimilares oncológicos y/o hematológicos pueden, si se justifica científicamente, ser aprobados por extrapolación, y por lo tanto, ser intercambiados con suficientes garantías.
7. La práctica de la extrapolación (por autoridades) y del intercambio (en utilización clínica) en el ámbito de los biosimilares, ha redundado en un notable beneficio para los pacientes.

_Bibliografía

1. **Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, et al.** Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012;120(26):5111-7.
2. **de Mora F.** Biosimilars: a value proposition. *BioDrugs*. 2019;33(4):353-6.
3. **de Mora F.** Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:949-56.
4. **EMA [Internet].** Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)/837805/2011; 2012 [acceso junio 2020]. Disponible en: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/WC500020062.pdf>
5. **González-Quevedo R, Wolff-Holz E, Carr M, et al.** Biosimilar medicines: why the science behind them matters. *Health Policy Technol*. 2020;9:1-4.
6. **de Mora.** Biosimilar medicines: Why the science matters”: Balanced and reassuring advice for healthcare providers. *Health Policy Technol*. 2020;9:134-5.
7. **Vermeer NS, Giezen TJ, Zastavnik S, et al.** Identifiability of Biologicals in Adverse Drug Reaction Reports Received From European Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(4):962-9.
8. **European Medicines Agency & European Commission [Internet].** Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals; 2019 [acceso junio 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
9. **EMA [Internet].** Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for pediatrics; 2017 [acceso junio 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf
10. **Wolff-Holz E, Tiihonen K, Vlemminckx C, et al.** Evolution of the EU Biosimilar Framework: Past and Future. *BioDrugs*. 2019;33:621-34.
11. **Schiestl M, Stangler T, Torella C, et al.** Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat. Biotechnol*. 2011;29(4):310-2.

12. **FDA [Internet].** Humira® Summary review for regulatory action {BLA 125057 Supplement 394}. FDA/Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2015 [acceso junio 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125057Orig1s394SumR.pdf
13. **FDA [Internet].** Humira® Label. Suppl-394. FDA/Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 23-Nov-2015 [acceso junio 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125057s394lbl.pdf
14. **Bittner B, Richter W, Schmidt J.** Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs*. 2018;32(5):425-40.
15. **EMA [Internet].** Herceptin®-H-C-278-X-0060: EPAR – Assessment Report – Extension. European Medicines Agency; First Published: 25 – Oct – 2013 [acceso junio 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/herceptin-h-c-278-x-0060-epar-assessment-report-extension_en.pdf
16. **Australian Public Assessment Report for Trastuzumab [Internet].** Australian Government Department of health, Therapeutic Goods Administration; August 2015 [acceso junio 2020]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-trastuzumab-150803.pdf>
17. **TGA Health Safety Regulation [Internet] AusPAR attachment 2.** Extract from the Clinical Evaluation Report for Trastuzumab. Australian Government Department of health, Therapeutic Goods Administration; 2014 [acceso junio 2020]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-trastuzumab-150803-cer.pdf>
18. **Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al.** Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a Phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):869-78.
19. **Schiestl M, Ranganna G, Watson K, et al.** The Path Towards a Tailored Clinical Biosimilar Development. *Biodrugs*. 2020; 34(3):297-306.
20. **Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al.** Biosimilars: The science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191-6.

21. **Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al.** Interchangeability: a European perspective. *BioDrugs*. 2017;31(2):83-91.
22. **Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al.** Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
23. **Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al.** A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIOregistry. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1726-31.
24. **IBD Section Committee [Internet]**. BSG Guidance on the Use of Biosimilar Infliximab CT-P13 in IBD; February 2016 [acceso junio 2020]. Disponible en: <https://www.bsg.org.uk/resource/bsg-guidance-on-the-use-of-biosimilar-infliximab-ct-p13-in-ibd.html>
25. **Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, et al.** Switching reference medicines to Biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-78.
26. **de Mora F, Balsa A, Cornide-Santos M, et al.** Biosimilar and interchangeable: Inseparable scientific concepts? *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2460-3.
27. **Braun J, Kudrin A.** Switching to Biosimilar Infliximab (CT-P13): Evidence of Clinical Safety, Effectiveness and Impact on Public Health. *Biologicals*. 2016;44(4):257-66.
28. **Flodmark C-E, Lilja K, Woehling H, et al.** Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther*. 2013;3(1):35-43.

_Innovación sostenible en el siglo XXI



Ana Clopés Estela
Institut Català d'Oncologia.
Barcelona.

—Introducción: el cáncer como problema de salud y la necesidad de mejorar los resultados

El cáncer es uno de los mayores problemas de salud pública en la actualidad¹. Como una de las consecuencias de ello, el cáncer tiene un gran impacto a nivel económico, no solo con los costes asociados a los tratamientos, sino también por la pérdida de productividad asociada a la situación del enfermo y de sus cuidadores².

En relación con el hecho de que el cáncer es un importante problema de salud, se demanda desde la ciudadanía respuestas consecuentes. Así pues, es una de las áreas con más investigación en marcha a nivel diagnóstico (pruebas de imagen, test genéticos, NGS, etc.) y terapéutico (cirugía robótica, técnicas de radioterapia, fármacos...). A ello se añade la incorporación de nuevos sistemas de gestión del cáncer y políticas de salud, incluyendo políticas de cribados y de prevención primaria y secundaria del cáncer.

Estas nuevas tecnologías y estrategias son o serán innovadoras siempre y cuando sean estrategias al servicio de mejoras en resultados en salud, incluyendo la mejora y la extensión de la supervivencia y/o de la calidad de vida. También se debe asegurar la equidad de acceso y de resultado a aquellas innovaciones que obtengan estos objetivos.

Por ello se tiene que valorar que para que una nueva estrategia sea considerada innovación debe:

1. Mejorar la asistencia actual, en términos de calidad de vida y supervivencia.
2. Reducir la variabilidad y la desigualdad en salud.
3. Implantar la asistencia centrada en el paciente y multidisciplinaria para optimizar todas las opciones terapéuticas.

— Sostenibilidad, innovación y cáncer

La definición de sostenibilidad incluye el desarrollo que satisface las necesidades del presente sin comprometer la capacidad de las futuras generaciones, garantizando el equilibrio entre el crecimiento económico, el cuidado del medio ambiente y el bienestar social. El desarrollo sostenible es un concepto que aparece por primera vez en 1987 con la publicación del Informe Brundtland, que alertaba de las consecuencias medioambientales negativas del desarrollo económico y la globalización y trataba de buscar posibles soluciones a los problemas derivados del desarrollo. Como una nueva hoja de ruta para lograr un desarrollo sostenible, Naciones Unidas aprobó la Agenda 2030 que contiene los Objetivos de Desarrollo Sostenible³, una serie de metas comunes para proteger el planeta y garantizar el bienestar de todas las personas. Estas metas comunes necesitan la implicación activa de las personas, las empresas, las administraciones y los países de todo el mundo.

El sector de la salud, y en concreto el cáncer, es uno de los que más puede verse beneficiado del desarrollo sostenible y en concreto de la llamada innovación sostenible. Se entiende por innovación sostenible aquella que, utilizando la tecnología como principal herramienta, tiene un impacto positivo en la sociedad y el medio ambiente y, al mismo tiempo, es rentable económicamente. Según hemos descrito con anterioridad, para poder mejorar los resultados en salud en cáncer debemos poder innovar, pero a su vez debe estar asociado a sostenibilidad.

A continuación se describen y analizan propuestas de innovación sostenible en el entorno del cáncer, tanto en ámbito de la terapéutica como de otros ámbitos, incluyendo nuevas tecnologías y estrategias de gestión.

—Innovación terapéutica sostenible en oncología

La incorporación de innovaciones terapéuticas debe cumplir un triple objetivo de forma equilibrada: la garantía de acceso de los pacientes a soluciones realmente efectivas, la eficiencia y sostenibilidad del sistema y la compensación del esfuerzo innovador. Para ello necesitamos definir qué es innovación en terapéutica. Ninguna definición se ha convertido en la de referencia internacional: son incompletas e imprecisas, aunque es obvio que la innovación disruptiva es aquella que no deja lugar a dudas (la penicilina o el cisplatino en oncología) y otras son de mucha menor magnitud o incrementales o paulatinas (carboplatino vs cisplatino, por poner otro ejemplo).

La *International Society of Drug Bulletins* ha propuesto tres tipos de innovación con medicamentos⁴: comercial, tecnológica y el avance en terapéutica (**Tabla 1**); es decir, las que suponen beneficios para los pacientes cuando se comparan con el estándar de tratamiento. Obviamente, nos debe interesar este último tipo de innovación. Y para decidir qué incorporamos en la cartera de servicios, desde la perspectiva de la eficiencia y el bienestar social, es imperativo diferenciar la innovación que es disruptiva de la que podemos considerar marginal.

Tabla 1. Tipos de innovación con medicamentos según *International Society of Drug Bulletins*⁴

1. Comercial
2. Tecnológica
3. Avance en terapéutica

Evaluación de la innovación terapéutica en oncología

A pesar de la innovación descrita, si nos centramos en la definición de innovación como avance en terapéutica, las evaluaciones realizadas los últimos años muestran claramente que los beneficios de los tratamientos comercializados son variables según el medicamento analizado, paradójicamente menores de lo que se esperaba en el diseño del ensayo clínico, y, como común denominador, su precio no se relaciona con el beneficio aportado.

Un reciente análisis⁵ de la agencia de evaluación de tecnologías de Alemania (IQWiG) sobre la aportación de 216 fármacos oncológicos y no oncológicos autorizados entre 2011 y 2017 indica que el 25% aporta un beneficio considerado mayor o considerable, el 16%, menor o no puede ser cuantificado y el 58%, no ofrece beneficio en mortalidad, morbilidad ni calidad de vida.

Otro análisis específico de los 51 fármacos oncológicos aprobados por la FDA entre 2000 y 2015 muestra que, según la escala de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS), solo el 35% tiene un beneficio clínico significativo (grado 4 o 5) y según la de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO-VF), el rango es de 3,4 a 67, con una mediana de 37. Asimismo, señala que no se encuentra relación entre la aportación de beneficio clínico y el precio de comercialización⁶.

En conclusión, se dispone de avances muy prometedores en terapéutica oncológica con valor terapéutico incremental, de momento y mayoritariamente, medio o bajo, y un precio sin relación con el beneficio aportado⁷.

Los retos de la innovación en medicamentos vistos desde la I+D y por el regulador

La oncología es una de las áreas terapéuticas con más investigación en marcha. Las terapias oncológicas en etapas avanzadas aumentaron de las 711 registradas en 2017 a 849 en 2018, lo que supone un crecimiento del 19%. En 10 años (2008-2018) las investigaciones en oncología aumentaron un 77% debido al incremento de las investigaciones en terapias dirigidas⁹. En cuanto a la productividad, entendida como la tasa de éxito en relación con la complejidad y la duración del ensayo clínico, ha descendido paulatinamente en las últimas décadas. El porcentaje de fracasos de desarrollo de los nuevos medicamentos (de fase I a su autorización en oncología varía globalmente entre 70 y 90%) traduce su complejidad.

El reto principal de la industria es recuperar su inversión en I+D (incluidos los costes de capital y de los fracasos) y obtener beneficio. El de los reguladores es asegurar que las nuevas terapias cumplan los estándares regulatorios de eficacia, seguridad y calidad. Y el de las agencias de tecnología y las administraciones sanitarias, que sus precios permitan el acceso a los pacientes sin menoscabar la eficiencia y sostenibilidad del sistema, y el de los fabricantes recuperar los costes de I+D, de autorización y producción más un margen de beneficio *razonable*⁹.

A ello se añade el riesgo de los errores regulatorios: autorizar tempranamente un tratamiento que a la postre no es eficaz o seguro o que, siendo eficaz en cierta medida, su balance riesgo/beneficio es inadecuado (tipo I); retardar su autorización cuando se demuestra posteriormente que es eficaz y seguro, privando así de su beneficio a los pacientes o retrasándolo (tipo II), y los costes de oportunidad asociados con ambos errores (tipo III)¹⁰.

Incertidumbres en la innovación terapéutica oncológica

La innovación terapéutica conlleva, a menudo, incertidumbres asociadas que dificultan establecer su valor terapéutico en condiciones de práctica real y, consecuentemente, la definición de su precio y financiación¹¹. Estas incertidumbres derivan del marco de evidencia disponible a la hora de valorar una innovación, limitado al entorno del ensayo clínico y con resultados difíciles de extrapolar a la práctica clínica real (**Tabla 2**).

Tabla 2. Incertidumbres en la innovación terapéutica oncológica

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

Cómo se afrontan los retos planteados. Sostenibilidad de la terapéutica oncológica

Para reducir las limitaciones, ineficiencias y externalidades negativas y avanzar ante los retos señalados de la industria, reguladores y ciudadanos, en los últimos años se están introduciendo reformas en la autorización/evaluación, cobertura, definición de precio y financiación. Se resumen en la **Tabla 3** las diferentes medidas de mejora en este proceso⁹.

Las evaluaciones realizadas de estas medidas de reforma indican que las medidas en el ámbito de la autorización y su implantación varían considerablemente entre países y que, en conjunto, son soluciones parciales, lentas, provisionales, insuficientes y deben adaptarse a condiciones cambiantes.

Por otro lado, en el ámbito de la cobertura, definición de precio y financiación, se está implantando cada vez más modelos dinámicos, adaptados a los resultados. Y ante la presencia de incertidumbres, frente a los esquemas de pago fijo tradicionales, se plantean como alternativas esquemas basados en incentivos, en general denominados Acuerdos de riesgo compartido (ARC) o Esquemas de pago por resultado (EPR), que vinculan de forma dinámica el precio de la innovación a sus condiciones de uso y/o a los resultados obtenidos en la práctica real¹². Los EPR pueden ser una opción basada no solo en modelos de pago por valor, sino también en modelos de retroalimentación de información con datos de vida real (*real world data*).

Los esquemas de pago de medicamentos se han centrado tradicionalmente en la inclusión o exclusión de un determinado medicamento en la cartera y en la negociación de un precio, teóricamente, según su aportación en beneficio y el volumen de población susceptible de ser tratada. En estos esquemas el precio es fijo, independientemente de los resultados y de la adecuación¹². Estos sistemas tradicionales tienen dificultades para enfrentarse a los retos derivados de las innovaciones, especialmente la incertidumbre sobre efectividad y seguridad comparadas, el impacto presupuestario y el coste-efectividad.

Frente a este sistema de precios tradicionales, actualmente existe la discusión en medios académicos y también en redes sociales, que proponen el uso de la información de los costes de desarrollo en el cálculo del precio. En esta línea, la Asamblea Mundial de la Salud

Tabla 3. Medidas de mejora de la regulación de los medicamentos

En la autorización
1. Promoción de la utilización de diseños experimentales nuevos más eficientes: ensayos <i>basket</i> *, <i>umbrella</i> ** y aquellos diseños que eliminan y simplifican las barreras entre las fases I, II y III
2. Mejora de la información sobre <i>seguridad</i> en ensayos clínicos (estudios de PK/PD***), valoración riesgo-beneficio, umbrales de tolerancia al riesgo, validación y calificación de biomarcadores, predicción de perfiles toxicológicos mediante modelos de simulación informatizados, refuerzo de la farmacoepidemiología, resultados notificados por pacientes.
3. Incorporación de la validez técnica, validez clínica y utilidad como estándares de regulación de pruebas diagnósticas, incluidos los biomarcadores de diagnóstico, pronóstico, respuesta y toxicidad asociados con los medicamentos (<i>co-development</i>), para mejorar su validez y rendimiento diagnósticos.
4. Revisión de los dinteles de incertidumbre para reducir los errores regulatorios asociados con las autorizaciones y sus consecuencias.
En la cobertura, definición de precios y financiación
Nuevos esquemas de autorización y acceso a nuevos medicamentos: prioritaria, vía rápida de designación, acceso temprano, aprobación acelerada, revisión paralela.
Autorizaciones basadas en la eficacia y seguridad relativas y no de las absolutas y refuerzo de la vigilancia de su cumplimiento y del de los estándares regulatorios y condicionales, como la limitada a un subgrupo de pacientes y posteriormente ampliada con nuevas evidencias, vías adaptativas.
Mayor y mejor utilización de la evaluación económica.
Nuevos modelos de precios como los basados en valor.
Nuevos esquemas de cobertura, financiación y reembolso condicionados (<i>coverage with evidence development</i> y acuerdos de riesgo compartido).
Refuerzo de la vigilancia poscomercialización y de la efectividad comparada, <i>big data</i> , datos de vida real y el <i>machine learning</i> para aumentar y mejorar la información y predicción de la efectividad y seguridad postautorización.

*Ensayos *Basket* se refiere a los ensayos diseñados para evaluar una terapia dirigida en múltiples patologías con la misma alteración molecular. ** Ensayos *Umbrella* se refiere a ensayos diseñados para evaluar múltiples terapias dirigidas en una patología que se estratifica en subgrupos según la alteración molecular. ***PK/PD: farmacocinética/farmacodinamia.

Adaptado de Campillo-Artero⁹.

aprobó recientemente (28 de mayo de 2019) la resolución “Mejora de la transparencia de los mercados de medicamentos, vacunas y otras tecnologías relacionadas con la salud”¹³, que contiene una serie de orientaciones dirigidas a los Estados para mejorar el acceso a la información sobre los diferentes procesos de la I+D y fijación de precios, y mejorar la colaboración entre ellos y los sistemas de salud. Se pretende que los gobiernos dispongan de la información que necesitan para negociar precios justos y asequibles.

Ante el reto de los nuevos fármacos y de las incertidumbres en la evaluación de la innovación y frente a los esquemas tradicionales de pago con precios fijos, en algunos países se han planteado y llevado a cabo modelos flexibles de acceso. El denominador común en todos estos modelos es que los beneficios y los riesgos asociados de las incertidumbres se distribuyen entre proveedor y sistema sanitario. Por esta razón, se les denomina acuerdos de riesgo compartido (ARC), aunque la nomenclatura es variable y también se conocen como *Patient Access Scheme* (PAS)^{11,14,15}. Los modelos flexibles de acceso de medicamentos comprenden un amplio rango, que abarca desde los modelos financieros, como acuerdos precio-volumen o techo de gasto, hasta acuerdos basados en resultados.

En el año 2017 publicamos la primera evaluación de un acuerdo EPR firmado en España¹⁶. Las principales conclusiones son que los resultados clínicos bajo el EPR han conseguido igualar los resultados del ensayo clínico pivotal y obtener un determinado retorno económico del coste del tratamiento. Pero la conclusión más importante deriva de los intangibles, ya que la estrategia ha permitido alinear a profesionales, financiadores y proveedores hacia resultados, y orientar al uso protocolizado del medicamento según los criterios establecidos en el acuerdo, que son los basados en la evidencia. En definitiva, el impacto potencial del EPR, desde la perspectiva de acotar las condiciones de utilización de la terapéutica, puede tener una relevancia económica mucho mayor que el propio retorno de los fracasos. Es razonable pensar que alinear a todos los agentes (fabricante, pagador y profesionales) en la misma dirección de uso y vinculación a resultados incorpora incentivos a la optimización de la terapia y a su aplicación eficiente.

— Estrategias de innovación sostenible en oncología

A continuación se reseñan diferentes estrategias de innovación sostenible en cáncer descritas en la literatura en relación con todas las diferentes incorporaciones tecnológicas, tanto diagnósticas, terapéuticas como de proceso y gestión, que junto las anteriormente descritas respecto a la innovación terapéutica nos deben permitir afrontar la sostenibilidad en el siglo XXI:

- 1. Orientación a resultados.** Conseguir mayor valor, en términos de resultados para los pacientes en las actuaciones realizadas, debe ser el objetivo que una los intereses de todos los actores del sistema. Si el valor mejora, pacientes, financiadores y proveedores pueden beneficiarse, a la vez que se alcanza la sostenibilidad del sistema sanitario¹⁷.
- 2. Rediseñar el proceso de investigación.** Es necesario revisar el proceso de investigación con la mirada puesta en la aportación de valor, según el punto indicado anteriormente. Los investigadores, académicos, las sociedades científicas y a su vez la propia industria farmacéutica y tecnológica deben pedir mejores resultados. Y se debe fijar una mirada crítica en la investigación innecesaria y en la mejora del proceso¹⁸.
- 3. Participación del paciente en la toma de decisiones.** Se requiere una orientación a las necesidades del paciente. Ello se podrá alcanzar de una manera más efectiva si los propios pacientes y ciudadanos participan en el proceso de toma de decisión en todas las fases, desde la investigación hasta la definición de políticas y definición de financiación.
- 4. Desinversión.** Se debe plantear la necesidad de desinversión, es decir, eliminar la tecnología obsoleta y que no aporta valor o que ha sido sustituida por otra. Existe un movimiento denominado *Right care* que es una red de iniciativas independientes que promueven las prácticas clínicas que aportan valor y que se ajustan a las necesidades reales de las personas. Se pretende que desde el debate profesional y académico se combata el despilfarro debido al sobrediagnóstico y a la sobreactuación terapéutica, a cambio de mejorar la equidad de los sistemas sanitarios. En resumen: dejar de hacer lo prescindible, para concentrarse en lo que hace falta¹⁹.
- 5. Innovación en gestión.** Para obtener los mejores resultados en la asistencia al paciente con cáncer no solo se requiere las mejores tecnologías, sino también las mejores organizaciones que permitan

implantar la asistencia centrada en el paciente y multidisciplinaria. También las organizaciones deben orientar la gestión a la mejora de los procesos y a la mejora continua. Solo así se podrá optimizar todas las opciones diagnósticas y terapéuticas.

- 6. Evolución en medicina predictiva e inteligencia artificial.** Las organizaciones sanitarias están empezando a ver la gran riqueza de las historias electrónicas en la predicción de riesgo. En el ámbito del cáncer puede tener impacto en diferentes ámbitos, incluyendo las decisiones orientadas de manera inteligente, englobando los sistemas de soporte a la decisión clínica, la identificación temprana de síntomas y de riesgo y la medicina personalizada²⁰.
- 7. Evolución MHealth y eHealth.** La telemedicina y la utilización de las nuevas tecnologías del internet de las cosas permitirán una nueva manera de realizar la asistencia de manera más sostenible. El cambio de modelo antiguo, donde la asistencia se centra en el hospital, a modelo tecnológico que incorpora todas las opciones asistenciales no presenciales, es una realidad en evolución constante²¹.

— Bibliografía

1. **ECIS-European Cancer Information System.** Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (acceso junio 2020).
2. **Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al.** Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:1165-74.
3. **Sustainable development goals.** United Nations. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/> (acceso junio 2020).
4. **Kopp C.** What is a truly innovative drug? New definition from the International Society of Drug Bulletins. *Can Fam Physician.* 2002;48:1413-26.
5. **Wieseler B, McGauran N, Kaiser T.** New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ.* 2019;10:366-340.
6. **Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, et al.** Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1111-6.
7. **Workman P, Draetta GF, Schellens JHM, et al.** How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs? *Cell.* 2017;168:579-83.
8. **Riesgo M.** Oncología: I+D de alto riesgo. *Revista Española de Economía de la Salud* 2019;14:708-15.
9. **Campillo-Artero C.** Reformas de la regulación de las tecnologías médicas y la función de los datos de la vida real. En: Del Llano Señaris, et al. *Datos de vida real en el Sistema Sanitario Español.* Madrid: Fundación Gaspar Casal, 2016; p. 97-113.
10. **Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, et al.** Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:818-6.
11. **Carlson J, Sullivan S, Garrison L, et al.** Linking payment of health outcomes: a taxonomy and examination of performance bases reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy.* 2010;96(3):179-90.
12. **Segú Tolsa JL, Puig-Junoy J, Espinosa Tomé C, et al.** Guía para la Definición de Criterios de Aplicación de Esquemas de Pago basados en Resultados (EPR) en el Ámbito Farmacoterapéutico (Acuerdos de Riesgo Compartido). Versión 1.0. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, Servei Català de la Salut (CatSalut); 2014.

13. **World Health Organization.** Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. Seventy Second World Health Assembly. Geneva: WHO; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/28-05-2019-world-health-update-28-may-2019> (acceso junio 2020).
14. **Garrison LP, Towse A, Briggs A, et al.** Performance-based risk-sharing arrangements- Good Practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health.* 2013;16(5):703-19.
15. **Pauwels K, Huys I, Vogler S, et al.** Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: lessons from the European experience to inform the future. *Front Pharmacol.* 2017;8:171.
16. **Clopes A, Gasol M, Cajal R, et al.** Financial consequences of a payment-by results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. *J Med Econ.* 2017;20(1):1-7.
17. **Porter ME, Teisberg EO.** How physicians can change the future of health care. *JAMA.* 2007;297:1103.
18. **Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, et al.** Cancer drugs in the United States: Justum Pretium-The just price. *J Clin Oncol.* 2013;31(28):3600-4.
19. **Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, et al.** Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet.* 2017;390:156-68.
20. **Hamilton JG, Genoff Garzon M, Westerman JS, et al.** "A Tool, Not a Crutch": Patient Perspectives About IBM Watson for Oncology Trained by Memorial Sloan Kettering. *J Oncol Pract.* 2019;15:e277-88.
21. **Shake Off the Tinsel: Five Innovations in Oncology Care Delivery to Watch in 2019.** R Daly. Disponible en: <https://jcoopblog.org/blog/2019/1/25/shake-off-the-tinsel-five-innovations-in-oncology-care-delivery-to-watch-in-2019> (acceso junio 2020).

_El proceso regulatorio en España (aprobación, precio y reembolso)



Jorge Camarero Jiménez

Regulatory and Access Parexel International.
Ex-Alternate member of the CHMP.
European Medicines Agency.

—Introducción

La industria farmacéutica es uno de los sectores más regulados que existe. Esta regulación afecta a todas etapas de la vida del medicamento, desde la investigación inicial hasta la retirada del medicamento del mercado.

La aprobación de un nuevo medicamento se entiende como el proceso por el cual, tras una evaluación de la calidad, seguridad y eficacia, se autoriza la comercialización del mismo. Esta evaluación es un proceso complejo y altamente técnico que tiene como objetivo final llegar a una conclusión sobre el balance beneficio-riesgo de permitir la autorización del medicamento.

En la Unión Europea existen varios mecanismos de aprobación de un medicamento, desde procedimientos puramente nacionales a mecanismos supranacionales que implican una autorización en todos los países europeos al mismo tiempo.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), como agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, es el organismo que garantiza a los ciudadanos y a los profesionales sanitarios la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios que se comercializan en España.

La AEMPS se encuentra dentro de la Red de Agencias Nacionales que trabajan con la coordinación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés). La EMA es una agencia descentralizada de la UE, encargada de evaluación científica, supervisión y monitorización de la seguridad de los medicamentos en la Unión Europea.

Así como en materia de aprobación de medicamentos existe un organismo europeo que coordina a las agencias nacionales y, en última instancia y en ciertos procedimientos, autoriza o deniega la autorización de comercialización de un medicamento para toda Europa, en cuestión de precio y reembolso, la competencia es exclusivamente nacional.

El sector farmacéutico se encuentra entre los 10 sectores más regulados del mundo, si bien al contrario de lo tradicionalmente pensado, no es el más regulado.

Esta regulación afecta a todas las etapas del medicamento, abarcando desde la investigación hasta la farmacovigilancia.

Figura 1. Las 10 industrias más reguladas. Fuente: McLaughlin-Sherouse List, 2014¹.

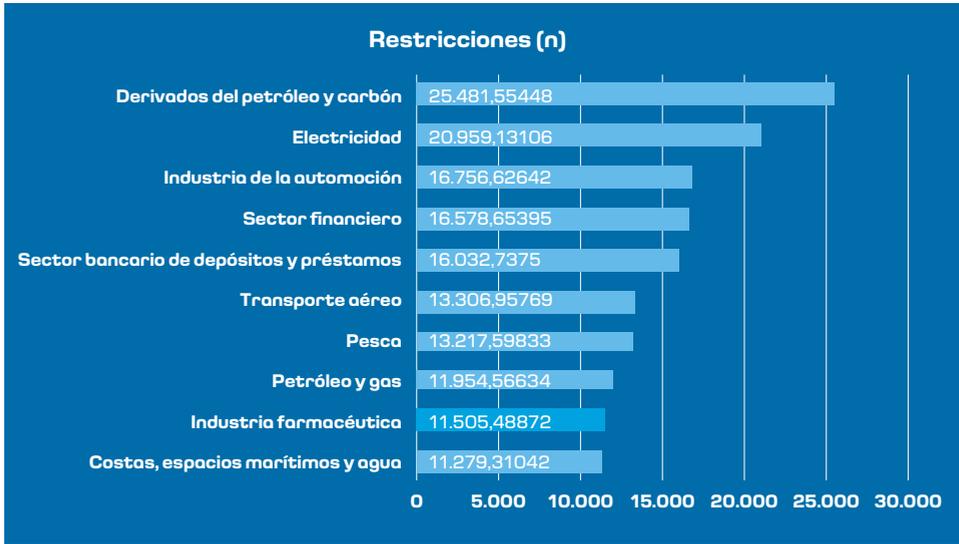


Figura 2. Etapas del medicamento desde un punto de vista regulatorio. Fuente: AEMPS, 2014².



Figura 3. Pirámide del contenido del dossier de autorización.

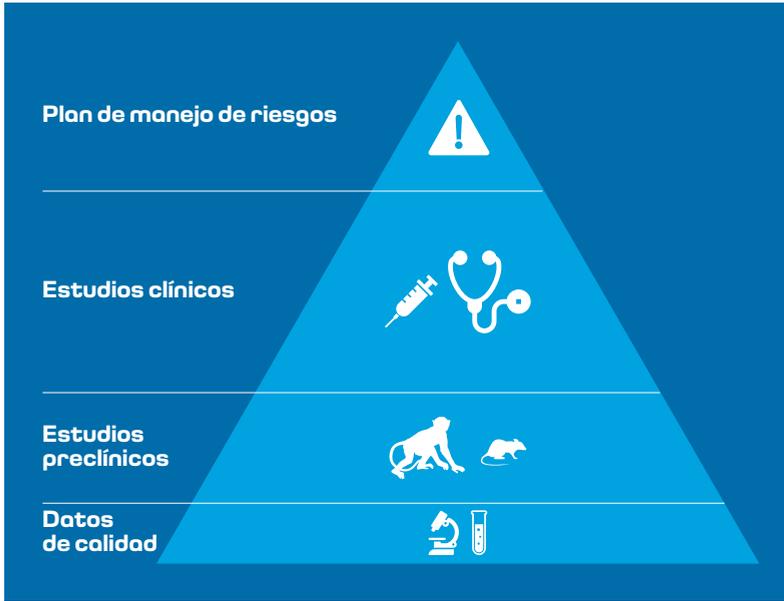
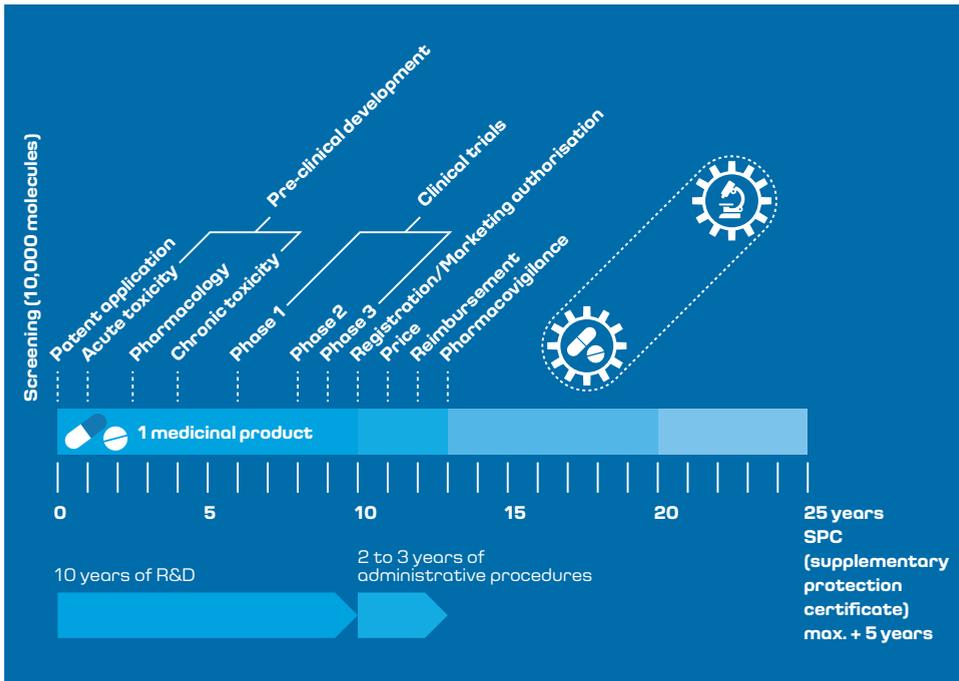


Figura 4. Etapas en el desarrollo de una nueva molécula (EFPIA³).





La aprobación de un medicamento se basa en la evaluación de todos los datos de calidad, eficacia y seguridad. Los datos clínicos provenientes de los ensayos en seres humanos son la parte del dossier de un nuevo medicamento que más información contiene.

La evaluación completa de toda la información de un dossier de registro de un nuevo medicamento es el resultado de una enorme cantidad de datos recogidos a lo largo de los años de investigación.

La parte de ensayos clínicos acapara más del 50% de la inversión necesaria en I+D, la cual se estima en aproximadamente 2.500 millones de dólares por molécula nueva⁴.

Solo una o dos de cada 10.000 sustancias sintetizadas en el laboratorio alcanzará el mercado tras una media de 12-13 años. La fase de registro comprende unos 2-3 años.

El sistema europeo regulatorio está formado por una red de 50 autoridades reguladoras de 30 países distintos (27 estados miembros de la UE, Islandia, Liechtenstein y Noruega).

La red esta sustentada por cerca de 4.000 expertos de distintas disciplinas, reuniendo el mejor conocimiento científico en regulación de medicamentos.

La Agencia Europea del Medicamento es un organismo descentralizado que coordina a las distintas autoridades nacionales europeas.

Dentro de la EMA, el comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) es el comité científico encargado principalmente de la evaluación de las solicitudes de comercialización. El CHMP está compuesto por dos miembros de cada país y cinco miembros cooptados por su especial conocimiento técnico en áreas específicas.

Existen diversas rutas para autorizar un medicamento en la UE.

El procedimiento centralizado es obligatorio para medicamentos para el SIDA, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes y virales, terapias avanzadas, medicamentos biotecnológicos y para enfermedades huérfanas⁵.

Dentro del procedimiento centralizado existen diversos tipos de autorizaciones de comercialización. La autorización condicional y en circunstancias excepcionales deben cumplir unos requisitos específicos. Por otro lado, cabe la posibilidad de reducir el tiempo de la evaluación en el procedimiento centralizado de 210 a 150 días en determinadas situaciones.

Tabla 1. Procedimientos de aprobación en la Unión Europea

Nacional	Una solicitud en un solo país.
	Autorización nacional en un solo estado miembro.
	No permitida si el medicamento ya está autorizado en otro estado miembro.
Reconocimiento mutuo	Medicamento ya autorizado en un país de la UE.
	Otros estados miembros reconocen la autorización previamente concedida por un país.
Descentralizado	Envío de la solicitud de forma paralela a varios estados miembros.
	No previamente autorizado en ningún país.
	Hay un estado de referencia que evalúa el dossier.
Centralizado	Una única solicitud de autorización en la EMA.
	Una evaluación científica.
	Autorización concedida por la Comisión Europea válida en toda Europa.

Tabla 2. Tipos de autorizaciones de la EMA y su equivalente en la FDA

Tipo de autorización	Principales características	Equivalente en la FDA
Autorización completa (todos los datos)	Autorización concedida cuando todos los datos necesarios están disponibles en ese momento.	FDA approval
Autorización condicional (datos incompletos)	Enfermedades graves o amenazantes para la vida o medicamentos huérfanos.	Accelerated approval
	En situaciones de emergencia.	
	Balance beneficio-riesgo positivo. Cubre una necesidad médica no cubierta. Compromiso de aportar más datos confirmatorios en el futuro. El beneficio de anticipar su autorización supera los riesgos de la falta de datos.	
Circunstancias excepcionales (imposibilidad de aportar todos los datos necesarios)	Reservada para aquellos casos en los que no es posible obtener suficientes datos (por motivos de prevalencia de la enfermedad, motivos éticos o insuficiente conocimiento científico).	N/A
Procedimiento acelerado	Reduce el tiempo de evaluación de 210 días a 150.	Priority review
	Reservado para productos de alto interés de salud pública o con un alto grado de innovación terapéutica.	

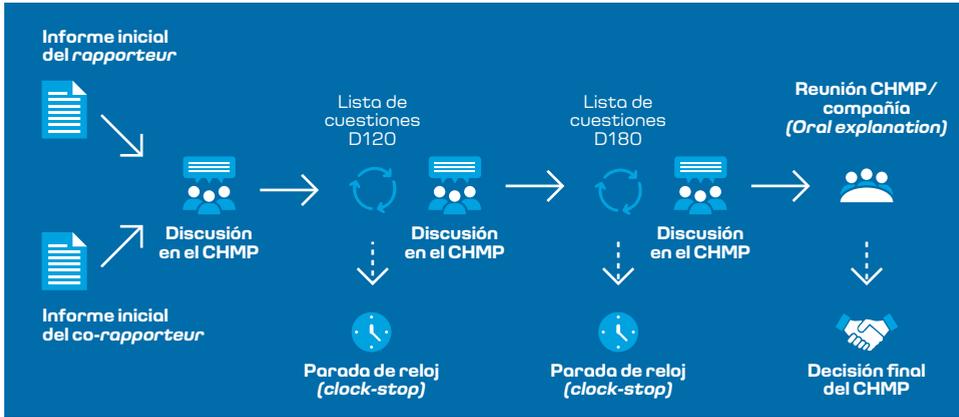
Además de los tipos de autorizaciones mencionados, existen procedimientos encaminados a optimizar el desarrollo de nuevos fármacos prometedores en situaciones de necesidad médica (PRIME⁶ en Europa y BREAKTHROUGH THERAPY⁷ en EEUU).

Previamente a la revisión de los datos provenientes de los ensayos clínicos de cara a evaluar el balance beneficio-riesgo de un nuevo medicamento, se puede solicitar asesoramiento científico tanto a nivel nacional como a nivel europeo (Scientific Advice⁸ del CHMP).

En la evaluación de un nuevo medicamento por procedimiento centralizado, se designan a dos países (Ponente y CoPonente; Rapporteur y CoRapporteur) que llevarán a cabo la revisión de los datos para posteriormente ser presentado y discutido en el CHMP.

Por norma general, se establecen hasta 3 rondas de preguntas y respuestas entre el CHMP y la compañía responsable de la solicitud de autorización. Durante las dos primeras rondas de preguntas, la compañía puede solicitar tiempo adicional para preparar

Figura 5. Diagrama de la evaluación por procedimiento centralizado.



las respuestas (*clock-stop*). En la última ronda de la compañía, esta puede presentar sus alegaciones a las preguntas en una reunión presencial con el CHMP (*Oral Explanation*).

Una vez el CHMP proporciona una recomendación final, es la Comisión Europea la responsable legal de autorizar o denegar la autorización.

El precio es una decisión propia de cada estado. En nuestro país, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, adscrita a la Secretaría General de Sanidad y Consumo, es el órgano colegiado competente en materia de fijación del precio industrial máximo (PVL) para cada presentación de medicamento a incluir, o ya incluida, en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud⁹.

Además de las indicaciones autorizadas para cada medicamento, existen otras vías de acceso a los tratamientos disponibles, como son el uso compasivo y el uso fuera de indicación (*off-label*).

Figura 6. Modalidades de acceso a los medicamentos fuera de la práctica clínica habitual.



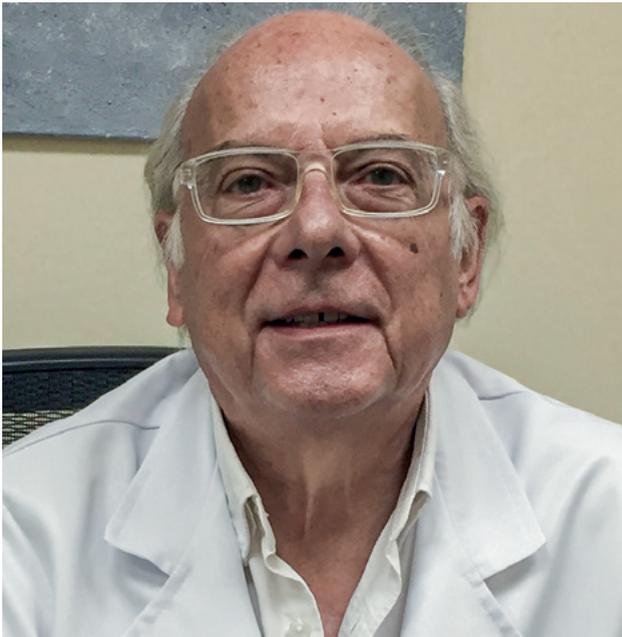
— Conclusiones

1. Los medicamentos son unos de los sectores más regulados.
2. La evaluación de un nuevo medicamento consiste en la revisión de todos los datos de calidad, preclínicos y clínicos con el fin de llegar a una conclusión del balance beneficio-riesgo.
3. El sistema regulatorio europeo está comprendido por una red de agencias nacionales coordinadas por la Agencia Europea de Medicamentos.
4. Existen 4 tipos distintos de rutas para conseguir la autorización de un nuevo medicamento: procedimiento nacional, reconocimiento mutuo, descentralizado y centralizado.
5. El precio de los medicamentos en Europa es una competencia que ostentan los estados miembros.
6. Existen vías de acceso a medicamentos aunque la indicación solicitada no esté autorizada.

_Bibliografía

1. The McLaughlin-Sherouse List: The 10 Most-Regulated Industries of 2014. Disponible en: <https://www.mercatus.org/publications/regulation/mclaughlin-sherouse-list-10-most-regulated-industries-2014> (acceso junio 2020).
2. Cómo se regulan los medicamentos en España. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf?x57200 (acceso junio 2020).
3. Phases of the research and development process. Disponible en: <https://www.efpia.eu/media/412931/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2019.pdf> (acceso junio 2020).
4. **DiMasi JA, Grabowski, HG, Hansen RW.** Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016;47:20-33.
5. Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=EN> (acceso junio 2020).
6. Priority medicines (PRIME). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (acceso junio 2020).
7. Breakthrough Therapy designation. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy> (acceso junio 2020).
8. Scientific Advice working party (SAWP). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/scientific-advice-working-party> (acceso junio 2020).
9. Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Disponible en: <https://www.msrebs.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm> (acceso junio 2020).

_Consideraciones finales



Albert Abad Esteve

Patrono emérito fundador de la Fundación ECO.
Institut Oncològic Rosell (IOR).
Hospital Universitari Dexeus, Barcelona.

Alcanzar una oncología de calidad, sostenible y centrada en el paciente debe tener como bases los principios de equidad, efectividad y eficiencia, este último directamente ligado a la sostenibilidad: *conseguir lo óptimo con el menor coste*.

El desarrollo del conocimiento científico y tecnológico en oncología ha traído consigo, a la par de una mejoría en los resultados, un incremento significativo del coste global de la asistencia y del precio de los medicamentos. Aquí encontramos el gran reto de la oncología actual y de futuro. El objetivo es hacer compatible este desarrollo con la sostenibilidad del sistema. Debemos seguir invirtiendo (lo que haga falta) en innovación al tiempo que reducimos el coste de la asistencia en todo aquello que sea posible, como precio de los medicamentos, agilidad y certeza en el diagnóstico y tratamiento: *medicina personalizada y de precisión*. No se trata de ahorrar imponiendo limitaciones, sino de no malgastar los recursos, a veces escasos, de los que disponemos.

En este informe se plantean algunas posibles soluciones para mejorar de manera global la asistencia oncológica, donde el desarrollo de la medicina personalizada y de precisión, a mi entender, es la mejor herramienta que disponemos para optimizar el tratamiento de manera sostenible.

La introducción de los medicamentos biosimilares es sin duda la mayor aportación a la reducción del coste del tratamiento de manera segura por lo que hace a su utilización, como se ha detallado en este informe. Pero no podemos progresar sin contar con la innovación, cada día más costosa, en el desarrollo de nuevos medicamentos y en tecnología diagnóstica. Y aquí es donde la inversión debe ser la necesaria, óptima, pero sobre todo *eficiente*.

Entramos en la era de la medicina personalizada y de precisión, en la que el estudio del genoma humano ha permitido el desarrollo de fármacos dirigidos y precisos, aunque sin olvidar que para muchos tumores, los más importantes, la quimioterapia sigue siendo imprescindible. Aquí, la *biopsia líquida* debe ser la gran protagonista, pues reúne las dos condiciones: personalizar y precisar.

Tenemos en la era de internet grandes herramientas que nos pueden ayudar a obtener información y resultados con rapidez y seguridad como son los RWD y RWE y, cómo no, la AI.

La tríada *biopsia líquida-RWD-AI* debe marcar el tratamiento en el futuro. Aunque representa un cambio notable, sobre todo de regulación, debemos ir pensando en cómo sustituir el ensayo fase III por la amplia y rápida información que podemos obtener con la fórmula *biopsia líquida+RWD+AI=RWE*.

En conclusión, debemos encontrar el camino a la sostenibilidad optimizando todas las herramientas que tenemos. Biosimilares sí, naturalmente, pero también innovación e inteligencia y creatividad para utilizar los recursos que internet nos proporciona.

**Este informe se ha desarrollado durante la pandemia COVID-19.
Nuestro sentido recuerdo a las víctimas.**

Una iniciativa científica de



eco

Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

Con la colaboración de



Con el aval científico de



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica