



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Departament de Medicina
Programa de Doctorat en Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona



**BENEFICIO CLÍNICO DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS
APROBADOS POR LAS AGENCIAS REGULADORAS**

Tesis doctoral

Consolación Moltó Valiente

Directores:

Dr. Agustí Barnadas Molins

Dra. Ariadna Tibau Martorell

Tutor:

Dr. Josep F. Nomdedeu Guinot

Barcelona, 2021

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiese sido posible sin la colaboración desinteresada de muchas personas que han puesto su tiempo, sus conocimientos y su apoyo a mi disposición.

En primer lugar, me gustaría mostrar mi profundo agradecimiento a mis directores de tesis. Al Dr. Agustí Barnadas por depositar siempre su confianza en mí, creer en mis posibilidades y compartir conmigo todos sus conocimientos. A la Dra. Ariadna Tibau por ser mi referente tanto a nivel profesional como personal. Sé que nunca podré agradecerte lo suficiente todo lo que me has enseñado en estos años.

A mi tutor, el Dr. Josep F. Nomdedeu, por brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta tesis doctoral y siempre estar dispuesto.

También me gustaría agradecer al Dr. Eitan Amir por su generosidad e implicación en todos los proyectos en los que hemos trabajado juntos.

A Aida Bujosa, Jose Carlos Tapia, Ignasi Gich y Thomas J Hwang, parte fundamental del equipo, por ser un ejemplo de motivación y haber compartido su talento conmigo.

Gracias de corazón a todos mis compañeros del Servicio de Oncología Médica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por su contribución de una forma u otra a este proyecto y por ser los mejores compañeros que se pueden tener.

A mis padres y a mi hermana, con quienes pese a los kilómetros de distancia que nos separan, he podido compartir cada uno de mis logros. Ellos son mi apoyo incondicional y mi mayor tesoro.

Finalmente, gracias a los pacientes y al mundo de la Oncología.

A mis padres y mi hermana.

“Once you stop learning, you start dying”

Albert Einstein

TABLA DE ABREVIACIONES

ASCO-CRC	Del inglés, <i>American Society of Clinical Oncology - Cancer Research Committee</i>
ASCO-VF	Del inglés, <i>American Society of Clinical Oncology - Value Framework</i>
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ C30	Del inglés, <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
ESCAT	Del inglés, <i>European Society for Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of molecular Targets</i>
ESMO-MCBS	Del inglés, <i>European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
FACT-G	Del inglés, <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General</i>
FDA	Del inglés, <i>US Food and Drug Administration</i>
HR	Del inglés, <i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de Confianza
NCCN	Del inglés, <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGS	Del inglés, <i>Next-Generation Sequencing</i>
PROs	Del inglés, <i>Patient-Reported Outcomes</i>
SG	Supervivencia Global
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
SLP	Supervivencia Libre de Progresión

ÍNDICE

RESUMEN	10
SUMMARY	13
1.- INTRODUCCIÓN	15
1.1.- Nuevas terapias contra el cáncer	16
1.2.- Las agencias reguladoras internacionales.....	17
1.2.1.- Vías de aprobación, revisión y designaciones de la <i>US Food and Drug Administration</i>	18
1.2.1.1.- Vías de revisión y desarrollo acelerado	18
1.2.1.1.1.- <i>Priority Review</i>	18
1.2.1.1.2.- <i>Fast Track</i>	19
1.2.1.1.3.- <i>Breakthrough Therapy Designation</i>	20
1.2.1.1.4.- <i>Real Time Oncology Review</i>	21
1.2.1.2.- <i>Orphan Drug Designation</i>	22
1.2.1.3.- Vía de aprobación acelerada.....	23
1.3.- Coste de los fármacos antineoplásicos	27
1.4.- Beneficio clínico, supervivencia y calidad de vida	27
1.4.1.- Eficacia	28
1.4.2.- Calidad de vida	30
1.5.- Herramientas para medir el beneficio clínico de los fármacos antineoplásicos	32

1.5.1.- <i>American Society of Clinical Oncology Cancer Research Committee</i>	33
1.5.2.- <i>European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>	34
1.5.3.- <i>American Society of Clinical Oncology Value Framework</i>	37
1.5.4.- <i>National Comprehensive Cancer Network Evidence Blocks</i>	39
1.5.5.- <i>European Society for Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of molecular Targets</i>	40
1.6.- Beneficio clínico evaluado por las escalas	45
1.6.1.- Beneficio clínico a largo plazo.....	48
1.7.- Relación entre el beneficio clínico y el coste de los fármacos antineoplásicos	50
1.8.- Implicaciones y beneficio clínico de la vía de designación <i>Breakthrough Therapy</i>	51
2.- HIPÓTESIS	54
3.- OBJETIVOS	56
4.- COMPENDIO DE PUBLICACIONES	58
4.1.- Beneficio clínico y coste de los fármacos antineoplásico aprobados por la FDA como <i>Breakthrough Therapy</i>	59
4.2.- Asociación entre beneficio clínico y criterios de valoración definitivos de los fármacos antineoplásicos en el momento de aprobación por la FDA y en el período de post-comercialización	88

5.- RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	116
6.- RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN.....	121
7.- CONCLUSIONES	129
8.- LÍNEAS DE FUTURO	132
9.- BIBLIOGRAFÍA	134
10.- ANEXOS.....	143
ANEXO 1: Ejemplo ESMO-MCBS versión 1.1 Form-1. Ensayo clínico APHINITY	144
ANEXO 2: Ejemplo ESMO-MCBS versión 1.1 Form-2a (OS 12-24 meses). Ensayo clínico CheckMate-025	145
ANEXO 3: Ejemplo ESMO-MCBS versión 1.1 Form-2b (PFS mayor 6 meses). Ensayo clínico ASCEND-4.....	147
ANEXO 4: Ejemplo ESMO-MCBS versión 1.1 Form-3. Ensayo clínico BRF113928.....	150
ANEXO 5: Ejemplo ASCO-VF versión 2 actualizada para enfermedad con potencial curativo. Ensayo clínico ExteNET.....	152
ANEXO 6: Ejemplo ASCO-VF versión 2 actualizada para enfermedad avanzada. Ensayo clínico AURA-3.....	153
ANEXO 7: Artículo publicado en la revista <i>Journal of the National Cancer Institute</i> (JNCI).....	154

ANEXO 8: Artículo publicado en la revista <i>Journal of Clinical Oncology</i> (JCO)	
.....	188
ANEXO 9: Comunicaciones, presentaciones y pósters en congresos	203
9.1.- Presentación oral en el <i>European Society for Medical Oncology Congress 2017, Madrid (Spain)</i>	203
9.2.- Presentación oral en el <i>European Society for Medical Oncology Congress 2017, Madrid (Spain)</i>	205
9.3.- Presentación oral en el <i>American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2019, Chicago (USA)</i>	207
9.4.- Presentación oral en el <i>European Society for Medical Oncology Congress 2019, Barcelona (Spain)</i>	208
9.5.- Discusión de póster en el <i>European Society for Medical Oncology Congress 2018, Munich (Germany)</i>	210
9.6.- Discusión de póster en el <i>European Society for Medical Oncology Congress 2018, Munich (Germany)</i>	212
9.7.- Discusión de póster en el <i>European Society for Medical Oncology Congress 2018, Munich (Germany)</i>	215
9.8.- Póster en el <i>American Society of Clinical Oncology Annual Virtual Meeting 2020</i>	217

RESUMEN

La mejor comprensión de la base molecular del cáncer ha llevado al rápido desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos. Existe la preocupación de que los avances en las terapias contra el cáncer brinden un beneficio limitado a los pacientes. Como respuesta a este reto, las sociedades de oncología han intentado proporcionar un enfoque estandarizado para evaluar el beneficio clínico de los tratamientos.

La *US Food and Drug Administration* (FDA) ha creado diferentes programas y designaciones para acelerar el desarrollo, revisión y aprobación de medicamentos. En 2012, se estableció la designación *Breakthrough Therapy* para acelerar el desarrollo de la aprobación de dichas terapias por parte de la FDA, así como de nuevos medicamentos prometedores destinados a tratar enfermedades graves o potencialmente mortales si la evidencia clínica preliminar sugería una mejora sustancial en un criterio de valoración clínicamente significativo sobre los tratamientos disponibles. Los beneficios del sistema actual de revisión y aprobación rápidas son inciertos.

Además, los criterios de la FDA permiten que los medicamentos contra el cáncer se aprueben sobre la base de criterios de valoración subrogados o intermedios. La mayoría de los criterios de valoración intermedios no se han validado como sustitutos de criterios definitivos tales como la supervivencia global (SG) o la calidad de vida, pero se utilizan como criterios de valoración primarios en los ensayos que apoyan la aprobación de fármacos. Esto puede limitar la valoración del beneficio clínico de los nuevos tratamientos.

El objetivo principal de esta tesis fue evaluar el beneficio clínico de los fármacos antineoplásicos para poder realizar una mejor selección de los

tratamientos y ofrecer a los pacientes la opción terapéutica más adecuada. Como objetivos secundarios se propuso: (1) evaluar si aquellos fármacos considerados especialmente prometedores (designados por la FDA como *Breakthrough Therapy*), ofrecen un mayor beneficio clínico que aquellos que no reciben esta designación, y (2) explorar la asociación entre la SG, la calidad de vida y el beneficio clínico en el momento de la aprobación por la FDA y en el período posterior a la comercialización.

Entre los 106 ensayos que respaldaron la aprobación de 52 medicamentos contra el cáncer para 96 indicaciones de tumores sólidos, desde el 9 de julio de 2012 (fecha de creación del programa *Breakthrough Therapy*) hasta el 31 de diciembre de 2017, el 43%, 73%, 34% y 69% de los estudios cumplieron con los umbrales de beneficio clínicamente significativo establecidos por la *American Society of Clinical Oncology Value Framework* (ASCO-VF), el *American Society of Clinical Oncology Cancer Research Committee* (ASCO-CRC), la *European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) *Evidence Blocks*, respectivamente.

Por otro lado, de las 96 indicaciones aprobadas, el 40% fueron consideradas *Breakthrough Therapies*. Aquellos medicamentos que recibieron dicha designación tuvieron más probabilidades de aportar un beneficio clínico sustancial con la ASCO-VF y los NCCN *Evidence Blocks*, pero no con la ESMO-MCBS o los criterios del ASCO-CRC.

Respecto a la asociación entre la SG, la calidad de vida y el beneficio clínico en el momento de la aprobación por la FDA y en el período posterior a la comercialización, se revisaron un total de 58 medicamentos contra el cáncer

aprobados por la FDA entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015 para 96 indicaciones de tumores sólidos respaldadas por 96 ensayos. El seguimiento durante el periodo post-comercialización se realizó hasta abril de 2019. La proporción de ensayos que demostraron beneficio en la SG pasó del 41% en el momento de la aprobación al 47% con los datos actualizados durante el periodo posterior a la comercialización, mientras que para la calidad de vida, la proporción de ensayos que demostraron beneficio fue del 36% en el momento de la aprobación y del 46% con los datos actualizados durante el periodo posterior a la comercialización.

Finalmente, al evaluar el beneficio clínico en el momento de la aprobación, un 27% y 33% de los ensayos mostraron un beneficio clínico sustancial al aplicar las escalas de ESMO-MCBS y la ASCO-VF, respectivamente. Sin embargo, en el periodo posterior a la comercialización, estos porcentajes se incrementaron al 54% aplicando ambas escalas.

SUMMARY

Improved understanding of the molecular basis of cancer, has led to rapid development of new drugs. There are some concerns whether advances in cancer therapy provide limited meaningful benefit to patients. To clarify these limitations, oncology societies have attempted to provide a standardized approach to grading clinical benefit.

The FDA has created different programs and designations to expedite the development, review and approval of drugs. In 2012, the Breakthrough Therapy Designation was established to expedite the development of FDA approval of such therapies as well as promising new medications intended to treat other serious or life-threatening conditions if preliminary clinical evidence suggests a substantial improvement in a clinically significant endpoint over available treatments. The benefits of the current system of rapid review and approval are uncertain.

Furthermore, FDA criteria allow cancer drugs to be approved based on surrogate measures. Most intermediate endpoints have not been validated as surrogates for definitive outcomes such as overall survival (OS) or quality of life, yet are used as primary endpoints in trials supporting drug approval. This can limit the understanding of clinical benefit of new drugs.

The main objective of this thesis was to assess the clinical benefit of anticancer drugs in order to make a better choice of treatments and offer patients the most appropriate therapeutic option. As secondary objectives we aimed to: (1) compare the magnitude of clinical benefit of breakthrough-designated and non-breakthrough-designated cancer drug and (2) explore the

association between OS, quality of life, and clinical benefit at the time of FDA approval and in the post-marketing period.

Among the 106 trials supporting approval of 52 anticancer drugs for 96 solid tumor indications, from July 9, 2012 to December 31, 2017, 43%, 73%, 34%, and 69% met clinically significant benefit thresholds established by the ASCO-VF, ASCO-CRC, ESMO-MCBS, and NCCN scales, respectively.

On the other hand, those drugs that received the breakthrough therapy designation (40% of indications) were more likely than non-breakthrough therapy drugs to be scored as providing a high clinical benefit with the ASCO-VF and the NCCN *Evidence Blocks* but not with the ESMO-MCBS or the ASCO-CRC scale.

Regarding the association between OS, quality of life, and clinical benefit at the time of FDA approval and in the post-marketing period, 58 drugs for 96 indications based on 96 trials were approved by the FDA between January 1, 2006 and December 31, 2015. Post-marketing follow-up was conducted until April 2019. The proportion of trials that showed an improvement in OS increased from 41% at the time of FDA approval to 47 % in the post-marketing period. However, the proportion of trials that showed an improvement in quality of life was 36% at the time of FDA approval and 46% in the post-marketing period.

Finally, at the time of approval, 27% and 33% trials met substantial benefit thresholds using ESMO-MCBS and ASCO-VF, respectively whereas in the post-marketing period, 54% trials met the substantial benefit thresholds using both scales.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Nuevas terapias contra el cáncer

El desarrollo de fármacos antineoplásicos está creciendo a un ritmo vertiginoso, impulsado en gran medida por una mejor comprensión de las bases moleculares del cáncer, la persistencia de necesidades médicas no cubiertas y la oportunidad de generar enormes ganancias económicas.¹

Los avances en el campo de la biología molecular han permitido estudiar las diferentes expresiones de los genes involucrados en las neoplasias (genómica) y las proteínas producidas por ellos (proteómica) con el fin de determinar un fenotipo molecular detallado de los tumores.² Las aplicaciones clínicas y terapéuticas resultantes de estos estudios han ayudado a la definición de terapias específicas diseñadas sobre la base de un perfil biomolecular del tumor.

Paralelamente, los avances en la inmunología básica y la biología tumoral han permitido el desarrollo de la inmunoterapia, con resultados prometedores.³

Como consecuencia de estos avances, algunos de los fármacos aprobados en los últimos años, han transformado el escenario de algunos tipos de cáncer.⁴ Una mejor comprensión de la biología tumoral y de su microambiente han llevado al descubrimiento de numerosas terapias que, en algunos casos, han demostrado una actividad antitumoral sustancial en ensayos clínicos de fase temprana,^{5,6} demostrando posteriormente, una mejora de la supervivencia global (SG).^{7,8} En cambio, otras aprobaciones han demostrado únicamente pequeñas mejoras en cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP) sin mostrar impacto en la SG ni mejora en la calidad de

vida de los pacientes.^{9,10} Así, Salas-Vega et al.¹¹ demostraron que, de los 53 fármacos antineoplásicos aprobados entre los años 2003 y 2013 por la *European Medicines Agency* (EMA) y por la *US Food and Drug Administration* (FDA), solo el 43% demostró una mejora en la SG mayor o igual a 3 meses y el 45% se asociaron con una seguridad reducida debido a los efectos secundarios.

1.2.- Las agencias reguladoras internacionales

El notable incremento en el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer ha dado lugar a la creación por parte de las agencias reguladoras internacionales, tanto la EMA¹² como la FDA,¹³ de diferentes vías para acelerar y agilizar el sistema de revisión, evaluación y aprobación de los fármacos contra el cáncer para que lleguen antes a los pacientes, con un desarrollo más breve, una revisión rápida y la aprobación de medicamentos para enfermedades con necesidades médicas no cubiertas.¹⁴

Sin embargo, este cambio de paradigma ha provocado un aumento del uso de criterios de valoración intermedios o subrogados como base de la aprobación de dichas terapias,^{15,16} a pesar de no haberse demostrado siempre que dichos criterios de valoración sean sustitutos adecuados de los criterios clínicamente significativos como son la SG¹⁷ o la calidad de vida.^{18,19}

Por otra parte, los cambios regulatorios que proporcionan las revisiones y aprobaciones rápidas de los medicamentos, han llevado a las agencias reguladoras internacionales, principalmente la FDA, a utilizar la tasa de

respuesta evaluada en los ensayos clínicos no aleatorizados de un solo brazo como base para la aprobación.²⁰

1.2.1.- Vías de aprobación, revisión y designaciones de la *US Food and Drug Administration*

1.2.1.1.- Vías de revisión y desarrollo acelerado

Habitualmente, después de que los promotores lleven a cabo los ensayos clínicos, solicitan la aprobación por parte de las agencias reguladoras. En este momento, la FDA revisa la documentación de aprobación del nuevo fármaco en la que se incluye toda la evidencia generada hasta el momento sobre la seguridad y eficacia del medicamento.

Por otro lado, el período de desarrollo de un fármaco se define como el tiempo transcurrido durante los ensayos clínicos, que normalmente avanzan desde pequeños ensayos clínicos fase I, a ensayos clínicos fase II y III de mayor tamaño muestral, lo que permite evaluar mejor su seguridad y eficacia.²¹

Con el objetivo de acelerar y facilitar el acceso a los tratamientos, la FDA ha desarrollado programas específicos destinados a reducir la duración del período de desarrollo de los fármacos y acortar el tiempo de revisión.^{22,23} Estos programas pueden combinarse con los programas destinados a la aprobación acelerada de los fármacos.²⁴

1.2.1.1.1.- *Priority Review*

Programa creado en el 1992 con el objetivo de acelerar el proceso de revisión. La FDA realiza la revisión del fármaco en un periodo de 6 meses (en comparación con los 10 meses que se requieren para la revisión estándar). Para poder aplicar a este programa, un nuevo medicamento o una nueva indicación debe tratar una enfermedad grave y proporcionar una mejora significativa en seguridad o eficacia en comparación con los tratamientos estándar. La FDA considera que la mejora significativa se demuestra cuando se cumple alguna de las siguientes características: (a) evidencia de mayor eficacia en el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de una condición; (b) eliminación o reducción sustancial de una reacción adversa que puede limitar la respuesta a un tratamiento; (c) mejora de la adherencia a un tratamiento que se espera que implique una mejora en la eficacia; (d) o evidencia de seguridad y eficacia en una nueva subpoblación de pacientes.²⁵

1.2.1.1.2.- *Fast Track*

Programa creado en el 1997 con el objetivo de facilitar el desarrollo del fármaco y acelerar el tiempo de revisión. La FDA reserva esta designación para fármacos destinados a tratar enfermedades graves y para satisfacer necesidades médicas no cubiertas en base a datos preliminares clínicos y no clínicos. En el caso de que una enfermedad grave disponga de un tratamiento disponible, un fármaco *Fast Track* debe mostrar alguna ventaja sobre las terapias disponibles como: (a) mayor eficacia sobre consecuencias serias; (b) evitar efectos adversos graves o reducir una toxicidad común y clínicamente significativa que pueda implicar una interrupción del tratamiento; (c) o mejorar

el diagnóstico de una afección grave en la que el diagnóstico temprano se traduce en una mejoría de los resultados. La designación debe ser solicitada por la compañía farmacéutica y puede iniciarse en cualquier momento durante el proceso de desarrollo del fármaco. Los promotores de los fármacos designados como *Fast Track* tienen la oportunidad de mantener interacciones más frecuentes con los revisores de la FDA, dialogar sobre el diseño del estudio, el alcance de los datos de seguridad necesarios para respaldar la aprobación, las preocupaciones sobre dosis-respuesta y el uso de biomarcadores, entre otras cuestiones.²⁶

1.2.1.1.3.- *Breakthrough Therapy Designation*

Programa creado en el 2012 con el objetivo de acelerar el desarrollo del fármaco y el tiempo de revisión. Para poder optar a esta designación, un nuevo fármaco debe estar destinado a tratar una enfermedad grave o potencialmente mortal²⁷ y demostrar una evidencia clínica preliminar que indique que el fármaco aporta una mejora sustancial con respecto a las terapias disponibles en base a criterio(s) de valoración clínicamente significativo(s). Estos se definen como aquellos que miden un efecto sobre la morbilidad o mortalidad irreversible o sobre síntomas que representan consecuencias graves de la enfermedad. También pueden referirse a hallazgos que sugieran un efecto sobre un criterio de valoración subrogado establecido, un efecto sobre un criterio de valoración clínico intermedio o subrogado que prediga de forma razonable un beneficio clínico, un efecto sobre biomarcadores farmacodinámicos que no cumplen los criterios para considerarse un criterio de

valoración subrogado aceptable pero que sugieren de forma robusta el potencial de un efecto clínicamente significativo sobre la enfermedad subyacente o una mejora significativa en el perfil de seguridad en comparación con el tratamiento disponible con una evidencia similar en lo que respecta a la eficacia. Los promotores de los fármacos con esta designación reciben los mismos beneficios que aquellos fármacos designados como *Fast Track*, así como un estrecho acompañamiento por parte de los revisores de la FDA para reducir la duración total del desarrollo de los fármacos. Este seguimiento se inicia desde los ensayos clínicos Fase I.²⁸

1.2.1.1.4.- *Real Time Oncology Review*

Programa creado en el 2018 con el objetivo de optimizar y acelerar el proceso de revisión. A diferencia de los programas anteriormente descritos, el *Real Time Oncology Review* está destinado únicamente a fármacos antineoplásicos. Se trata de un programa piloto a través del cual la FDA puede iniciar la revisión de los resultados de los ensayos clínicos antes de que estos datos se envíen formalmente a la FDA. Se limita a nuevas indicaciones para medicamentos ya aprobados. Para aplicar a este programa, los fármacos deben demostrar mejoras significativas con respecto a la terapia estándar disponible, además de ensayos clínicos con diseños y objetivos primarios robustos (por ejemplo, ensayos clínicos controlados aleatorizados con la SG como objetivo primario).²³ El ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa para mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos *HER2* negativo,²⁹ fue la

primera aprobación en la que la FDA utilizó esta vía de revisión en tiempo real, consiguiendo su aprobación en menos de un mes después de la presentación de la solicitud por parte del promotor.^{30,31}

1.2.1.2.- Orphan Drug Designation

Además de los programas mencionados anteriormente, la FDA dispone de un programa adicional del cual los fármacos antineoplásicos se pueden beneficiar, que fue creado en 1983 y que recibe el nombre de *Orphan Drug Designation*. Los promotores pueden solicitar esta designación para fármacos destinados al tratamiento de enfermedades raras. El *Orphan Drug Act* define una enfermedad rara como una enfermedad o condición que afecta a menos de 200.000 personas en Estados Unidos o, que a pesar de afectar a más de 200.000 personas, no se espera que se recuperen los costes de desarrollo y comercialización del fármaco. Aunque no es un programa de aprobación acelerada *per se*, un fármaco incluido dentro de este programa de designación puede beneficiarse de un mayor apoyo y asesoramiento para la elaboración de los protocolos así como de una reducción en el pago de las tasas. Los promotores de medicamentos huérfanos reciben créditos fiscales, subvenciones y pueden obtener incentivos fiscales para el desarrollo de los ensayos clínicos. Además, la FDA concede a los fármacos con la designación *Orphan Drug* la exclusividad del mercado (patente) durante un total de siete años.³²⁻³⁴

1.2.1.3.- Vía de aprobación acelerada

Programa creado en el 1992 con el objetivo de acelerar la aprobación de los fármacos destinados a tratar enfermedades graves con necesidades médicas no cubiertas. Con este programa, la FDA permite la aprobación acelerada de fármacos en base a criterios de valoración subrogados o intermedios con los que sea razonablemente probable predecir el beneficio clínico.³⁵ Un criterio de valoración subrogado se define por la FDA como un marcador bien sea una medición de laboratorio, una imagen radiográfica, un signo físico u otra medida que se cree que predice el beneficio clínico, pero que no es en sí mismo una medida de beneficio clínico. Asimismo, la FDA determina que un criterio de valoración clínico intermedio es una medida de un efecto terapéutico que se considera razonablemente probable que prediga el beneficio clínico de un fármaco, como puede ser un efecto sobre la morbilidad y mortalidad irreversible. La FDA espera que los medicamentos con aprobación acelerada puedan proporcionar un avance significativo sobre las terapias disponibles. A cambio de una aprobación temprana, la FDA exige que las compañías farmacéuticas completen ensayos clínicos confirmatorios, posteriores a la aprobación, para proporcionar datos más robustos que los que apoyan la aprobación prematura. El periodo de validez de dicho programa es ilimitado, la FDA no especifica una fecha límite para que los promotores aporten los resultados de los ensayos clínicos confirmatorios.²⁴

En la Tabla 1 se muestran las principales características de las diferentes vías de aprobación, revisión y designaciones de la FDA.

Tabla 1. Designaciones y vías de revisión y aprobación de la FDA.

Programas	Año de creación	Objetivo	Condiciones	Datos requeridos	Beneficios	Requerimientos post-comercialización
<i>Orphan Drug</i>	1983	No altera el proceso de desarrollo, revisión ni aprobación del fármaco	Tratar enfermedades raras	No requerimientos específicos	<p>Mayor asistencia para la elaboración de los protocolos, reducción de las tasas, incentivos y créditos fiscales.</p> <p>Los promotores de estos fármacos pueden recibir financiación para cubrir parte de los costes de los ensayos clínicos</p> <p>7 años de exclusividad del mercado (patente)</p>	No
<i>Priority Review</i>	1992	Acelerar el proceso de revisión	Tratar enfermedades graves	Demostrar mejoras significativas en seguridad o eficacia frente al tratamiento estándar	Revisión dentro de un periodo de 6 meses (frente a los 10 meses de la revisión regular)	No

<i>Accelerated Approval</i>	1992	Acelerar la aprobación del fármaco	Tratar enfermedades graves con necesidades médicas no cubiertas	Datos que demuestren ventaja significativa sobre las terapias disponibles y un efecto en base a un criterio de valoración subrogado o intermedio que es razonablemente probable que prediga un beneficio clínico o que pueda tener un efecto sobre aspectos de morbilidad y mortalidad	Aprobación basada en criterios de valoración subrogados o intermedios	Si La FDA exige ensayos clínicos confirmatorios post-aprobación para confirmar el beneficio clínico
<i>Fast Track</i>	1997	Facilitar el desarrollo del fármaco y acelerar el tiempo de revisión	Tratar enfermedades graves con necesidades médicas no cubiertas	Datos preliminares clínicos y no clínicos En el caso de existir un tratamiento disponible, debe mostrar ciertas ventajas en cuanto a eficacia o seguridad	Mayor número de reuniones y comunicación escrita con la FDA Revisión continua durante el proceso de desarrollo del fármaco	No

Breakthrough Therapy	2012	Acelerar el desarrollo del fármaco y el tiempo de revisión	Tratar enfermedades graves o potencialmente mortales	Datos preliminares clínicos que demuestren una mejora sustancial en base a criterio(s) de valoración clínicamente significativo(s) con respecto a las terapias disponibles	<p>Todos los beneficios de los <i>Fast Track</i></p> <p>Mayor orientación para un desarrollo eficaz del fármaco</p> <p>Intervención de altos cargos de la FDA para facilitar el desarrollo</p>	No
Real Time Oncology Review	2018	Optimizar y acelerar el proceso de revisión	Tratar enfermedades oncológicas	<p>Demostrar mejoras significativas en seguridad o eficacia frente al tratamiento estándar</p> <p>Puede haber recibido previamente alguna otra designación como <i>Breakthrough Therapy</i></p>	<p>Permite el acceso y revisión de los datos en tiempo real previo a la presentación oficial de la solicitud por parte de los promotores</p> <p>El proceso de revisión de una aplicación una vez la solicitud es presentada oficialmente, puede verse acortado de forma considerable</p>	No

Abreviaturas: FDA, *US Food and Drug Administration*.

1.3.- Coste de los fármacos antineoplásicos

Los fármacos antineoplásicos representan actualmente la clase terapéutica con el mayor porcentaje de gasto global dentro del mercado farmacéutico.^{36,37} En los últimos años el coste de los fármacos aprobados contra el cáncer se ha visto incrementado de forma muy importante. Un análisis sobre los cambios en los precios de los medicamentos contra el cáncer a lo largo del tiempo en los Estados Unidos indica que el precio medio de lanzamiento de nuevos medicamentos antineoplásicos ha aumentado en cada década desde 1960 hasta la actualidad de \$100 a \$10,000 por mes de tratamiento.³⁸

Una cuestión clave en este aspecto es si estos medicamentos ofrecen un beneficio clínico suficiente como para justificar unos costes tan elevados. Diversos estudios han demostrado que no existe una buena correlación entre el beneficio clínico, la eficacia y el precio de los medicamentos contra el cáncer aprobados en los últimos años tanto por la FDA como por la EMA.³⁹⁻⁴¹ Tanto en los Estados Unidos como en los países europeos, definir el precio de los medicamentos antineoplásicos se complica por el hecho de que muchos fármacos recientemente aprobados tienen evidencia poco robusta o incierta sobre su beneficio clínico, dado que a menudo están aprobados en base a criterios de valoración subrogados o intermedios y respaldados por ensayos clínicos de un solo brazo.^{20,41}

1.4.- Beneficio clínico, supervivencia y calidad de vida

La definición y evaluación del beneficio clínico de medicamentos contra el cáncer sigue siendo un tema controvertido dentro de la oncología.

La mayoría de los pacientes y oncólogos definirían el beneficio clínico de una terapia antineoplásica como aquella que aumenta la supervivencia del paciente y / o proporciona una adecuada paliación de los síntomas causados por la enfermedad traduciéndose, por tanto, en una mejora en la calidad de vida. En consecuencia, se trataría de una combinación entre eficacia y calidad de vida.

El beneficio clínico se ha utilizado en los ensayos clínicos como: beneficio clínico centrado en el paciente (en base a parámetros clínicos y síntomas relacionados con la enfermedad) y beneficio clínico centrado en el tumor (en base a criterios objetivos del tumor como la respuesta tumoral).⁴²

La FDA determina que una intervención terapéutica aporta un beneficio clínico cuando demuestra que prolonga la supervivencia, mejora la calidad de vida o un sustituto establecido para cualquiera de estos criterios de valoración.⁴³

1.4.1.- Eficacia

Cuando el objetivo de un ensayo clínico es evaluar la eficacia o seguridad de un tratamiento, los criterios de valoración a utilizar preferentemente deben ser medidas de beneficio clínico. Los criterios de valoración clínicamente significativos son los más fiables dado que miden directamente como una persona se siente, funciona o sobrevive. En cambio, en ocasiones se utilizan medidas indirectas o sustitutos de los criterios

clínicamente significativos que son conocidos como criterios de valoración subrogados, tales como signos físicos de la enfermedad, medidas de laboratorio y pruebas radiológicas, de los que se espera que los cambios inducidos sobre ellos por el tratamiento reflejen un cambio sobre un criterio de valoración clínicamente significativo. Para que un criterio de valoración subrogado sea adecuadamente utilizado en un ensayo clínico, su relación con un criterio de valoración clínicamente significativo debe estar firmemente establecida.⁴⁴⁻⁴⁶

A pesar de que clásicamente se asumía que la tasa de respuesta podía correlacionarse con una mejora en la supervivencia o la calidad de vida del paciente, diversos estudios demuestran que una reducción en las medidas tumorales no se traduce siempre en un mayor beneficio clínico.⁴⁷⁻⁴⁹

Las mejoras en el diseño de los ensayos clínicos a lo largo de los años siguen sin reflejar una clara disminución en la utilización de la tasa de respuesta como objetivo primario de los ensayos clínicos controlados aleatorizados. Es por ello que se necesitan aún amplias mejoras en ese ámbito, tanto por lo que respecta al diseño de los estudios como en lo relacionado con la claridad y transparencia a la hora de reportar los resultados obtenidos.^{50,51} Así, un estudio llevado a cabo por Naci et al.⁵² examinó las características del diseño, los riesgos de sesgo y la idoneidad de los informes de los ensayos pivotaes controlados aleatorizados de medicamentos contra el cáncer aprobados por la EMA en el período de 2014 – 2016. Durante este período, la EMA aprobó 32 nuevos fármacos antineoplásicos en base a 54 ensayos clínicos pivotaes; de estos, 41 (76%) fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados y 13 (24%) fueron ensayos clínicos no aleatorizados

o de un solo brazo. 39 de los 41 ensayos clínicos controlados aleatorizados tenían publicaciones disponibles y fueron los que se incluyeron en el análisis. Este estudio reportó que 19 (49%) de los ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluados, tenían un alto riesgo de sesgo debido a aspectos relacionados con el diseño, conducción del estudio o análisis. Además, solo 10 (26%) de los ensayos clínicos controlados aleatorizados establecían la SG como el objetivo primario del estudio, y la mayoría de ellos establecieron criterios subrogados tales como la SLP o la tasa de respuesta como objetivo primario.

Estas preocupaciones con respecto al diseño de los ensayos clínicos y los riesgos de sesgo se relacionan con el grado de beneficio clínico que estos fármacos aportan a la práctica clínica. Es por ello que el concepto de beneficio clínico ha ido cobrando importancia a lo largo de los años. Sin embargo, la definición de este concepto es muy heterogénea y sigue sin estar bien establecida.

1.4.2.- Calidad de vida

La calidad de vida refleja la percepción subjetiva que tienen los pacientes sobre su estado de salud y es evaluada mediante medidas reportadas por el propio paciente, conocidas con el anglicismo *patient-reported outcomes* (PROs) que incluyen la evaluación de los síntomas, el estado funcional y medidas de la calidad de vida.^{53,54} Se han desarrollado diferentes herramientas utilizadas para medir la calidad de vida, como son la *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life*

Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ C30),⁵⁵ el *Functional Assessment of Cancer Therapy General* (FACT-G),⁵⁶ o la *Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE),^{57 58,59} entre otras.

Pese a que las agencias reguladoras internacionales han aceptado en el ámbito de la oncología la mejora en los PROs como un criterio de valoración válido y adecuado para la aprobación regular de los fármacos, la utilización de la SG se sigue considerando la variable de referencia.⁴⁹ Referente a la calidad de vida, en 1997 fue la primera vez que se utilizó el beneficio clínico como objetivo primario de un estudio, dentro del ensayo clínico pivotal que llevó a la aprobación de la gemcitabina como tratamiento de primera línea del cáncer de páncreas avanzado. El beneficio clínico se evaluó mediante la medición de cuatro parámetros: dolor (consumo de analgésicos e intensidad del dolor), Índice de Karnofsky, *Performance Status* y peso, definiéndose como beneficio clínico una mejora mantenida (≥ 4 semanas) de al menos uno de los cuatro parámetros sin presentar empeoramiento de ninguno de los otros.⁶⁰ Por otro lado, hasta la fecha, el único fármaco aprobado por la FDA en base exclusivamente a una mejora en calidad de vida ha sido la mitoxantrona. Así, en el año 1996, la agencia reguladora aprobó la mitoxantrona como quimioterapia de primera línea para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado refractario a tratamiento hormonal basándose en una mejoría del dolor (definido como una disminución de 2 puntos en la intensidad del dolor evaluado por una escala de dolor de 6 puntos sin requerimiento de aumento del tratamiento analgésico y manteniendo el beneficio durante dos evaluaciones consecutivas con al menos 3 semanas de diferencia).⁶¹⁻⁶³ Para la

mayoría de aprobaciones que incluyen PROs como criterio de eficacia, estas medidas se han utilizado para respaldar otros objetivos de eficacia.⁶⁴ Un ejemplo de ello es el ruxolitinib, aprobado en el 2011 por la FDA y en el 2012 por la EMA para el tratamiento de la mielofibrosis. El ensayo clínico que respaldó la aprobación tenía como objetivo primario la reducción radiológica del tamaño del bazo y como uno de los objetivos secundarios incluía la proporción de pacientes con una reducción del 50% o más en la puntuación total de la evaluación de síntomas relacionados con la enfermedad desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24 según la medición de la versión 2 del formulario de evaluación de síntomas de mielofibrosis modificado (*modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form* [MFSAF]).⁶⁵

1.5.- Herramientas para medir el beneficio clínico de los fármacos antineoplásicos

Como definir adecuadamente el valor de un tratamiento (conocido por el anglicismo *value*) ha ido cobrando importancia en los últimos años, en una era donde la rápida expansión de nuevos y costosos fármacos antineoplásicos va acompañada en ocasiones de mejoras limitadas en lo que respecta al beneficio clínico⁶⁶⁻⁶⁸ en el contexto de sistemas de salud públicos, como es el caso de Europa, con crecientes limitaciones económicas,⁶⁹ o sistemas de salud privados, como los Estados Unidos, en los que un porcentaje de la población no pueden hacer frente a los costes de los tratamientos.⁷⁰⁻⁷²

En respuesta a la tendencia inquietante en el aumento de los precios de las nuevas terapias contra el cáncer, se ha impulsado el desarrollo de diversas

herramientas utilizadas para medir el beneficio clínico de los tratamientos⁷³⁻⁷⁸ con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y beneficio en calidad de vida de las terapias oncológicas. Estas escalas ayudarían a los pacientes, los profesionales sanitarios, los reguladores y gobiernos en la toma de decisiones al poder ofrecer fármacos que aporten mejores resultados en cuanto a la supervivencia a un coste aceptable y en el proceso de aprobación del precio de reembolso de los fármacos para los sistemas nacionales de salud.^{1,79}

1.5.1.- *American Society of Clinical Oncology Cancer Research Committee*

El *American Society of Clinical Oncology Cancer Research Committee* (ASCO-CRC) publicó en marzo del 2014 los objetivos para definir un beneficio clínico significativo. Esta herramienta fue diseñada únicamente para evaluar el beneficio clínico en base a datos de eficacia de los fármacos oncológicos para cuatro tipos de cáncer (cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo y cáncer de colon) en estadio avanzado y aprobados en base a ensayos clínicos controlados aleatorizados. Se utilizó como punto de corte las mejoras en SG de 2,5 a 6 meses con HR ≤ 0.8 y mejoras en SLP de 3 a 5 meses. Los puntos de corte elegidos fueron deliberadamente modestos, dado que la elección de puntos de corte más ambiciosos se hubiera considerado poco realista e inalcanzable. Más importante aún, estos puntos de corte no estaban destinados a establecer estándares para aprobaciones regulatorias o cobertura de un tratamiento por parte de las compañías aseguradoras; más bien, se propusieron para que los pacientes y los oncólogos pudieran exigir mejores resultados de los ensayos clínicos.⁷³

1.5.2.- European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale

En mayo de 2015, la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) publicó la versión inicial (versión 1.0) de su *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) para evaluar la magnitud del beneficio clínico de las nuevas terapias contra el cáncer.⁷⁴ Esta herramienta inicialmente fue diseñada únicamente para evaluar el beneficio clínico de los tratamientos contra tumores sólidos aprobados en base a ensayos clínicos controlados aleatorizados. Esta escala no contiene ningún ítem específico que valore el coste. Tal y como reporta J. Taberero, en representación del Comité Ejecutivo de la ESMO, la creación de esta escala nace de la voluntad de proporcionar una herramienta de ayuda a las agencias reguladoras para priorizar la aprobación y el acceso a los pacientes de aquellos tratamientos con una mayor magnitud de beneficio clínico.⁷⁹

Dadas las importantes diferencias entre los tratamientos curativos y paliativos, esta herramienta se presentó en dos partes (*Form 1* y *Form 2*). La *Form 1* se diseñó para evaluar los tratamientos con intención curativa en el escenario de la neoadyuvancia y adyuvancia y graduaba el beneficio clínico, de mayor a menor beneficio, en tres categorías de la A a la C. La *Form 2* (a, b y c) se diseñó para evaluar el efecto de los tratamientos con intención no curativa o paliativa en el escenario de la enfermedad avanzada y graduaba el beneficio clínico, de menor a mayor beneficio, del 1 al 5; *Form 2a* para evaluar los tratamientos que tenían la SG como objetivo primario del estudio, *Form 2b* para

evaluar los tratamientos que tenían la SLP o el tiempo a la progresión como objetivos primarios del estudio y, *Form 2c* para evaluar los tratamientos que disponían de información sobre la calidad de vida, la toxicidad o la tasa de respuesta como objetivos primarios del estudio y para evaluar estudios de no-inferioridad. Existen ciertos aspectos que ayudan a aumentar la puntuación global de un tratamiento, como son el impacto en la calidad de vida y/o la reducción de las toxicidades grado 3-4 que impactan en el bienestar del paciente, tanto en el caso de la *Form 2a* como de la *Form 2b*. Por otra parte, por lo que respecta a la *Form 2b*, si el tratamiento experimental mostraba únicamente beneficio en SLP sin mostrar impacto en la calidad de vida, o en el caso de existir un incremento significativo de la toxicidad del nuevo fármaco frente al tratamiento estándar (muerte tóxica, hospitalización secundaria a la toxicidad, neurotoxicidad grado 3, isquemia cardiovascular...) comportaba una reducción de la puntuación global del beneficio clínico del fármaco.

El beneficio clínico sustancial o beneficio alto fue definido como grado A o B para los tratamientos con intención curativa (*Form 1*) y una puntuación de 4 o 5 para los tratamientos con intención no curativa o paliativa (*Form 2*).

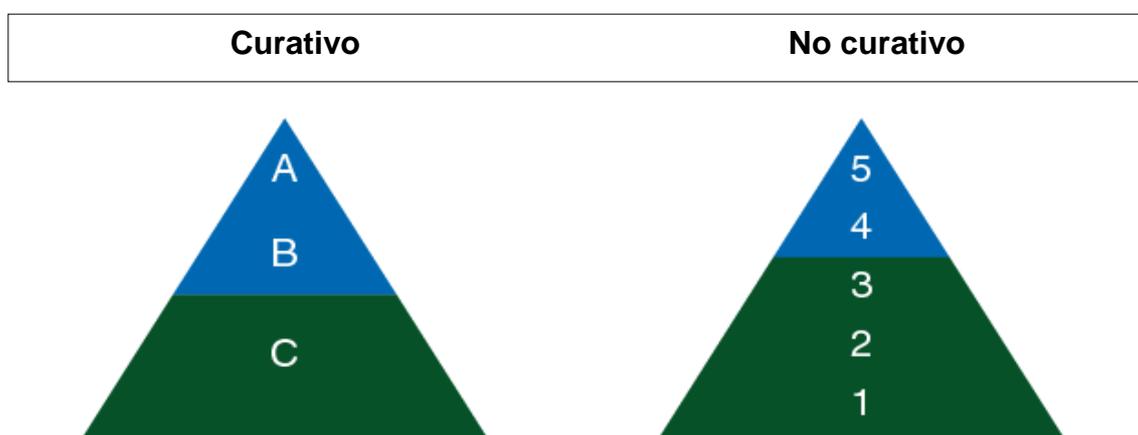


Ilustración 1. Grados de la ESMO-MCBS en el escenario curativo y no curativo. Adaptado de Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015; 26: 1547–1573.

Posteriormente en el año 2017, Cherny et al.⁷⁵ publicaron la versión actualizada de la ESMO-MCBS (versión 1.1) que como novedades a destacar incorporaba una tercera parte (*Form 3*) para evaluar los tratamientos basados en ensayos clínicos de un solo brazo no aleatorizados para enfermedades huérfanas o con necesidades médicas no cubiertas con la SLP o la tasa de respuesta como objetivos primarios del estudio. En esta nueva *Form*, se deben realizar los siguientes ajustes de la puntuación: bajar un punto si se reportaban $\geq 30\%$ de toxicidades grado 3-4 que afectaban el bienestar diario del paciente, subir un punto si se objetivaba beneficio en la calidad de vida y en caso de disponer de un ensayo clínico confirmatorio fase IV.

Como otros aspectos a destacar de la versión actualizada de la escala, constan ciertas modificaciones en lo que respecta a los ajustes de la puntuación final. En el caso de la *Form 2a*, si el beneficio en la curva de SG presentaba una meseta a largo plazo y el beneficio en la SG se mantenía más allá de los 5 años, debía aplicarse también la *Form 1*. Por lo que respecta a la *Form 2b*, por un lado se debía aumentar un punto a la puntuación global en caso de que el ensayo clínico permitiera el cruce temprano del brazo control al brazo experimental debido a una parada prematura del estudio o por lo detección de beneficio en SG en el análisis intermedio y por otro lado, se debía aumentar un punto si la curva de SLP mostraba una meseta a largo plazo y había una mejora $>10\%$ de la SLP a los 12 meses (si la mediana de SLP con el tratamiento estándar era inferior a 6 meses) o a los 24 meses (si la mediana de SLP con el tratamiento estándar era superior a 6 meses).

En el apartado de Anexos, se muestran ejemplos de la graduación del beneficio clínico utilizando la ESMO-MCBS versión 1.1 (Anexo 1 – 4).

1.5.3.- *American Society of Clinical Oncology Value Framework*

En 2015, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) publicó la primera versión (versión 1) de su *Value Framework* (VF)⁷⁶ también conocida como ASCO Value Framework Net Health Benefit Score (ASCO-VF NHB), para determinar el valor de los tratamientos oncológicos en base al beneficio clínico (eficacia), la toxicidad del tratamiento, el intervalo libre de tratamientos y las mejoras en los síntomas del paciente (calidad de vida), teniendo en cuenta el coste (tanto del tratamiento como de los costes indirectos), con el objetivo de desarrollar una herramienta para facilitar la toma de decisiones compartida por pacientes y oncólogos al seleccionar un tratamiento para un paciente individual. En este caso, esta herramienta es utilizada para tratamientos contra tumores tanto sólidos como hematológicos aprobados en base a ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Se diseñaron dos versiones diferentes: una para evaluar los tratamientos para la enfermedad avanzada y otra para evaluar los tratamientos para la enfermedad con potencial curativo (terapia adyuvante o neoadyuvante).

En 2016 se publicó la versión actualizada (versión 2) de la escala, basándose en una revisión de más de 400 comentarios de una amplia gama de partes interesadas: profesionales médicos, científicos, así como asociaciones de defensa del paciente, proveedores de atención médica y miembros de la industria farmacéutica, entre otros.⁷⁷ En la versión actualizada se seguía

manteniendo la división en la evaluación entre tratamiento no curativo y tratamiento curativo. Las novedades que incorporaba la nueva versión radicaban mayoritariamente en una distinta manera de calcular la puntuación tanto del apartado de beneficio clínico (eficacia) como de la toxicidad, dado que la nueva versión también tenía en cuenta las toxicidades leves grado I-II. Otro de los aspectos que se incorporaban era la evaluación de la cola de la curva, que consistía en una bonificación de puntos si el tratamiento experimental presentaba al menos un 50% de mejora relativa en el porcentaje de pacientes vivos en el momento en el que la mediana de SG o SLP era el doble del brazo control y si al menos el 20% de los pacientes que recibían el tratamiento control estaban vivos en ese momento. Finalmente, la nueva versión no solo tenía en cuenta la mejora de los síntomas sino que contenía un apartado para bonificar las mejoras en la calidad de vida.

La puntuación con esta escala se mide como una variable continua que engloba el sumatorio de los diferentes apartados que la componen, obteniendo una puntuación final que se denomina *Net Health Benefit* (NHB). El apartado de beneficio clínico no dispone de límite de puntos, en el apartado de toxicidad el máximo de puntuación que se puede obtener son 20 puntos y por último, el apartado de puntos de bonificación que se compone por los subapartados de mejoría en la cola de la curva de SG o SLP, beneficio en la calidad de vida, mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad y mejoras estadísticamente significativas en el intervalo libre de tratamiento, puede sumar un máximo de 60 puntos.

Inicialmente, con la escala de la ASCO-VF, no se estableció un punto de corte para definir el beneficio clínico sustancial, hasta que en 2019 se publicó

una revisión comparativa de la ESMO-MCBS versión 1.1 y la ASCO-VF versión 2 actualizada, en la que se aplicaron ambas escalas a un total de 102 ensayos clínicos controlados aleatorizados, con el objetivo de evaluar la correlación entre estas dos herramientas, y donde se definía el beneficio clínico sustancial de la ASCO-VF como una puntuación mayor o igual a 45.⁸⁰

Cuando se han comparado la ASCO-VF y la ESMO-MCBS, múltiples publicaciones han establecido que el grado de correlación entre ambas es bajo-moderado, lo que sugiere que las dos herramientas difieren de forma considerable con respecto a lo que considera que representa un beneficio clínico sustancial.⁸¹⁻⁸⁴ Los principales factores que parecen contribuir a la discordancia entre las dos escalas son los diferentes enfoques para la evaluación de la mejora relativa y absoluta en la SG y SLP, la evaluación de las ganancias de la cola de la curva y la evaluación de la toxicidad.⁸⁰

En el apartado de Anexos, se muestran ejemplos de la graduación del beneficio clínico utilizando la ASCO-VF actualizada versión 2 (Anexo 5 – 6).

1.5.4.- *National Comprehensive Cancer Network Evidence Blocks*

En 2016, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁸⁵ elabora los *NCCN Evidence Blocks*⁷⁸ para ayudar a los oncólogos y pacientes con la decisión de tratamiento entre un número cada vez mayor de opciones terapéuticas. Los *NCCN Evidence Blocks* proporcionan cinco medidas mediante las cuales evaluar un tratamiento: eficacia, seguridad, calidad de la evidencia, consistencia de la evidencia y asequibilidad. Toda esta información se presenta en forma de gráfico para facilitar su uso y comprensión. Cada una

de las categorías pueden puntuar con un máximo de 5 puntos, y la puntuación global máxima puede ser de 25.

La puntuación de la escala se basa en la opinión de los expertos sin existir un punto de corte predefinido para determinar el beneficio clínico.

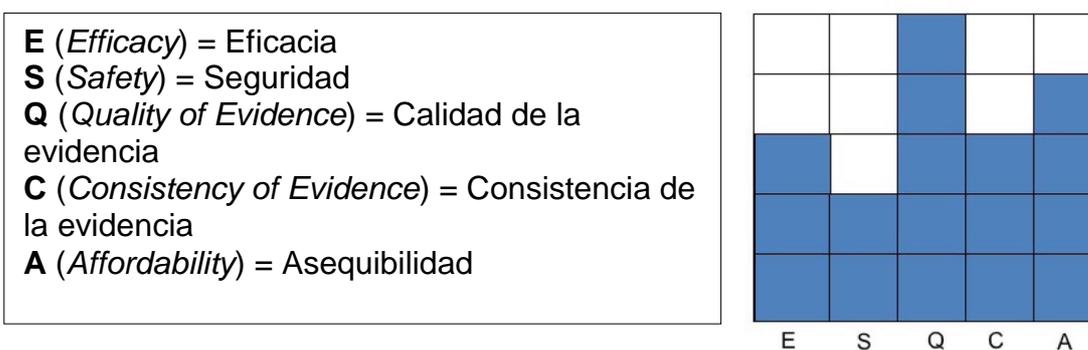


Ilustración 2. NCCN Evidence Blocks.

Adaptado de Carlson RW, Jonasch E. NCCN Evidence Blocks. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:616-619.

1.5.5.- *European Society for Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*

La *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets* (ESCAT)⁸⁶ es una herramienta utilizada para clasificar las dianas moleculares dirigidas contra alteraciones genómicas detectadas (o evaluables) por secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing* [NGS]). Esta escala clasifica 6 niveles de evidencia clínica (I, II, III, IV, V y X) en función de los datos disponibles y reportados: nivel I, dianas moleculares listas para ser implementadas en la práctica clínica habitual; nivel II, dianas moleculares en investigación que probablemente definen una población de pacientes que se beneficia de un fármaco dirigido pero para el que se necesitan datos adicionales; nivel III, beneficio clínico previamente demostrado en otros tipos

de tumores o para dianas moleculares similares; nivel IV, evidencia preclínica *in vitro* o *in vivo*; nivel V, evidencia de actividad relevante sin demostrar beneficio clínico significativo como tratamiento único pero que apoya a su desarrollo como parte de una terapia combinada; y nivel X, falta de evidencia.

En la Tabla 2 se muestran las principales diferencias entre las diferentes escalas de evaluación de beneficio clínico.

Tabla 2. Diferencias entre las herramientas de evaluación de beneficio clínico.

	<i>ASCO - VF</i>	<i>ESMO - MCBS</i>	<i>ASCO-CRC</i>	<i>NCCN Evidence Blocks</i>
Evaluación del beneficio				
Eficacia	HR (punto estimado) para SG, SLP, SLE, tasa de respuesta	HR (límite bajo del IC 95%) para SG, SLP, SLE, tasa de respuesta y diferencia absoluta en meses	Mediana de SG y SLP	SG, SLP, SLE, tasa de respuesta, tasa de respuesta inmuno-relacionada Evaluado por la opinión de expertos
Seguridad	Toxicidad grado 1-2 y grado 3-4	Toxicidad grado 3-4 Diferente ponderación de la toxicidad para enfermedad curativa / no curativa	No considerado	Evaluado por la opinión de expertos
Calidad de vida	Síntomas relacionados con la enfermedad, mejora en calidad de vida, intervalo libre de tratamiento	Mejora en calidad de vida Dispone de un subtipo destinado a evaluar los estudios para calidad de vida	No considerado	No considerado

Otros aspectos	Cola de la curva	Enfermedades con necesidades médicas no cubiertas Cola de la curva	No	No
Calidad de la evidencia				
Escenarios evaluados	Tumores sólidos y hematológicos	Tumores sólidos	Tumores sólidos	Tumores sólidos y hematológicos
Escalas independientes para enfermedad avanzada y curativa	Sí	Sí	No	No
Fuentes de evidencia	Ensayos clínicos controlados aleatorizados	Ensayos clínicos controlados aleatorizados Ensayos clínicos de un solo brazo	Ensayos clínicos controlados aleatorizados	Ensayos clínicos controlados aleatorizados Ensayos clínicos de un solo brazo
El número de ensayos influencia en la evidencia	No	No	No	Sí
Cálculo del valor				

¿Se basa en el juicio de expertos?	No	No	Sí	Sí
¿Tiene en cuenta las preferencias del paciente?	Sí	No	No	No
Coste				
Medidas de costes	Coste de la adquisición del fármaco y costes de bolsillo del paciente	No especificado	No especificado	Coste total del tratamiento

Abreviaturas: ASCO-VF, *American Society of Clinical Oncology - Value Framework-Value Framework*; ESMO-MCMS, *European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale*; ASCO-CRC, *American Society of Clinical Oncology Cancer Research Committee*; NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; HR, *Hazard Ratio*; SG, *Supervivencia global*; SLP, *Supervivencia libre de progresión*; SLE, *supervivencia libre de enfermedad*; IC, *Intervalo de Confianza*.

1.6.- Beneficio clínico evaluado por las escalas

Existen diversos trabajos publicados que reportan datos sobre el beneficio clínico de los fármacos antineoplásicos utilizando las diferentes escalas y herramientas expuestas previamente.

Por lo que respecta a la ASCO-CRC, Kumar et al.⁸⁷ adaptaron la definición de mejoría clínicamente significativa para todos los tumores sólidos en estadios avanzados a una mejora relativa del 25% y un aumento absoluto $\geq 2,5$ meses en la SLP y / o la SG en comparación con lo logrado con los tratamientos estándar. Entre el 1 de abril de 2014 y el 29 de febrero de 2016, la FDA aprobó un total de 47 terapias contra el cáncer. 25 de las 47 terapias (53%) cumplieron con los estándares de SLP, mientras que solo 9 terapias (19%) cumplieron con los estándares de SG. Posteriormente, Hwang et al.⁸⁸ redefinieron la mejoría clínicamente significativa a una ganancia en SG $\geq 2,5$ meses y una ganancia en SLP ≥ 3 meses para todos los tumores sólidos. El objetivo de este estudio era comparar aquellas terapias designadas por la FDA como *Breakthrough Therapy* frente aquellas que no recibían esta designación. Entre 2012 y 2017, la FDA aprobó 58 terapias contra el cáncer, de las cuales, 8 (14%) fueron aprobados siendo la SG su objetivo primario, 19 (33%) en base a la SLP, 2 (3%) en base a la SG y la SLP, 1 (2%) con la SLE invasiva como objetivo primario y 28 (48%) en base a la tasa de respuesta. De las 58 terapias, 25 (43%) recibieron la designación *Breakthrough Therapy*, siendo 16 (64%) en base a la tasa de respuesta, 8 (32%) en base a la SLP y 1 (4%) en base a la SG. Al aplicar el punto de corte para SLP definido como ganancia ≥ 3 meses, 5 de las 6 terapias con designación *Breakthrough Therapy* y 9 de las 12 terapias

sin la designación *Breakthrough Therapy* cumplieron con el punto de corte para considerar una mejora clínicamente significativa.

Por otro lado, diversos grupos han analizado el valor de los medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA^{20,39,89,90} y la EMA^{91,92} aplicando la ESMO-MCBS. Vivot et al.³⁹ aplicaron la ESMO-MCBS versión 1.0 a 37 ensayos clínicos controlados aleatorizados que respaldaban las aprobaciones iniciales de nuevos medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA en el escenario no curativo de 2000 a 2015. Solo 13 (35%) cumplieron con el umbral de beneficio clínico sustancial (grado 4 o 5). Resultados similares obtuvo nuestro grupo que tras aplicar la ESMO-MCBS versión 1.0 a 105 ensayos clínicos controlados aleatorizados que respaldaban las aprobaciones iniciales y suplementarias de nuevos medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA de 2006 a 2016, demostramos que solo 46 (43,8%) cumplieron con el umbral de beneficio clínico significativo (100% de los ensayos en el escenario (neo)adyuvante y 38,8% de los ensayos en el escenario no curativo).⁹³ A destacar que, en los últimos años, ha habido un aumento en el número de ensayos que cumplen los criterios de beneficio clínico sustancial según la herramienta de la ESMO-MCBS (33,2% en 2006 frente a 66,8% en 2016, y la mayor parte del efecto se produjo entre 2011 y 2016).⁹³ Al evaluar el beneficio clínico aplicando la versión 1.1 de la ESMO-MCBS, incluyendo pues el análisis de los estudios de un solo brazo, los resultados siguen siendo modestos. Así, nuestro grupo evaluó 133 estudios (ensayos clínicos controlados aleatorizados y ensayos de un solo brazo) que respaldaban la aprobación de nuevos medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA de 2006 a 2016. De estos, sólo 45 (el 33,8%) mostraron

un beneficio clínico alto. De ellos, solo 2 (7,4%) ensayos de un solo brazo alcanzaron el umbral de beneficio clínico sustancial en comparación con 43 (40,6%) ensayos clínicos controlados aleatorizados.²⁰

Datos similares se han reportado para los medicamentos aprobados por la EMA. Grössmann et al.⁹² aplicaron la versión 1.0 de la ESMO-MCBS a 70 ensayos clínicos controlados aleatorizados que respaldaban la aprobación de 38 medicamentos antineoplásicos por parte de la EMA de 2011 a 2016. Solo 15 (21%) pudieron catalogarse como fármacos que demostraban un beneficio clínico sustancial.

Centrándonos en la ASCO-VF, Vokinger et al.⁴¹ publicaron en 2020 un estudio que tenía como objetivo comparar el beneficio clínico y el coste de los fármacos antineoplásicos tanto en los Estados Unidos como en Europa. Se valoraron un total de 46 fármacos aprobados para tumores sólidos aplicando la ESMO-MCBS y la ASCO-VF. De las 46 terapias analizadas, la ASCO-VF versión 2 actualizada se aplicó a 35 (76%) de los fármacos. El umbral de beneficio clínico sustancial definido previamente por Cherny et al.⁸⁰ como una puntuación ≥ 45 , se alcanzó en 16 (46%) de los tratamientos antineoplásicos. Datos similares se habían reportado previamente, al analizar un total de 37 fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de tumores sólidos entre el 2000 y el 2015. Al graduar el beneficio clínico mediante la ASCO-VF versión 2 actualizada, 14 (38%) alcanzaron el umbral de beneficio clínico sustancial.³⁹

Sobre el papel de la NCCN *Evidence Blocks* y sus implicaciones para evaluar el beneficio clínico de las terapias contra el cáncer no hay datos reportados hasta la fecha.

1.6.1.- Beneficio clínico a largo plazo

La mayoría de las aprobaciones de nuevos medicamentos para tratar el cáncer se autorizan en base a criterios de valoración subrogados, como son la tasa de respuesta o la SLP.^{94,95} Algunos grupos han revisado los resultados a largo plazo de estos estudios.

Kim y Prasad⁹⁵ informaron que, entre 2008 y 2012, la FDA aprobó un total 54 fármacos antineoplásicos, de los cuales 36 (67%) fueron aprobados en base a criterios de valoración subrogados. En el periodo de post-comercialización, solo 5 fármacos demostraron impacto en SG, 18 fármacos no lograron demostrar mejoría en SG, y 13 fármacos continuaban sin tener datos reportados a largo plazo. Posteriormente, Rupp y Zuckerman,⁹⁶ revisaron los 18 fármacos que no lograron demostrar beneficio en SG con el objetivo de determinar si presentaban beneficio en calidad de vida. Se reportó que únicamente uno de los fármacos demostró mejoría en la calidad de vida (Crizotinib para cáncer de pulmón de célula no pequeña ALK positivo, 2011),⁹⁷ dos presentaban empeoramiento de la calidad de vida, 6 no mostraron diferencias estadísticamente significativas, 4 presentaban resultados mixtos y en 5 de los fármacos no se había publicado la información sobre la calidad de vida.

En un estudio similar, Zettler et al.⁹⁴ analizaron el periodo entre 2011 y 2017, en el que la FDA aprobó 65 medicamentos para 71 indicaciones oncológicas. Para 54 de las 71 (76%) indicaciones, la aprobación fue apoyada en base a criterios de valoración subrogados. En el momento de la aprobación, de 46 (65%) indicaciones se desconocían los datos de beneficio en SG o

calidad de vida. Al revisar los datos en el periodo de post-comercialización y los resultados reportados de los estudios confirmatorios, con una mediana de seguimiento de 4.1 años tras la aprobación, de 32 (45%) indicaciones seguían sin conocerse los datos de beneficio en SG o calidad de vida.

Una revisión reciente de medicamentos oncológicos aprobados por la EMA informa de hallazgos similares. De 2009 a 2013, la EMA aprobó el uso de 48 medicamentos contra el cáncer para 68 indicaciones. En el momento de la aprobación, 24 (35%) habían demostrado impacto en SG y 7 (10%) de las indicaciones demostraban mejora en la calidad de vida. De las 44 indicaciones sin beneficio en SG en el momento de la aprobación, 3 (7%) demostraron prolongación de la supervivencia en el periodo de post-comercialización y 5 (11%) impacto en la calidad de vida. En global, y con una mediana de seguimiento de 5.4 años, solo 35 (51%) indicaciones se asociaron con una mejora significativa en la SG (26/35, 74%) o en la calidad de vida (9/35, 26%) sobre las opciones de tratamiento existentes, placebo, o como tratamiento adicional. Además, 23 de las indicaciones asociadas a beneficio en supervivencia pudieron ser puntuadas mediante la ESMO-MCBS, siendo 11 (48%) las que alcanzaron el umbral de beneficio clínico sustancial.⁹¹

Por otro lado, respecto a las toxicidades a largo plazo, nuestro grupo reportó⁹⁸ también datos sobre las modificaciones por parte de la FDA de las fichas técnicas de los fármacos antineoplásicos en el periodo posterior a la comercialización. Los resultados mostraron que aquellos fármacos respaldados inicialmente por ensayos clínicos de un solo brazo se asociaban a mayores modificaciones del apartado de seguridad y toxicidades de las fichas técnicas

de la FDA tras la comercialización del fármaco que si la aprobación era respaldada por un ensayo clínico controlado aleatorizado.

Sin embargo, hay datos limitados sobre si la magnitud del beneficio clínico varía entre el momento de la aprobación reglamentaria y el período posterior a la comercialización.

1.7.- Relación entre el beneficio clínico y el coste de los fármacos antineoplásicos

En los últimos años, no solo ha aumentado la preocupación por el aumento dramático del coste de los tratamientos oncológicos, sino que se ha empezado a cuestionar si realmente este crecimiento en el precio está relacionado con el beneficio clínico de las nuevas terapias contra el cáncer.

Desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2013, la FDA aprobó 51 fármacos antineoplásicos para 63 indicaciones, de las cuales 22 (35%) fueron aprobados en base a la tasa de respuesta, 22 (35%) en base a la SLP y 19 (30%) basándose en la SG. Al evaluar la relación entre el beneficio en SLP o SG y el coste de los medicamentos, se demostró que no había una relación significativa entre el coste y los porcentajes de mejora en SLP y SG con coeficientes de correlación bajos (SLP, $R^2 = 0,132$; SG, $R^2 = 0,165$).⁹⁹

Del Paggio et al.⁸¹ publicaron con posterioridad la relación entre coste y beneficio clínico evaluado por la ESMO-MCBS y la ASCO-VF. Analizaron un total de 109 ensayos clínicos controlados aleatorizados, 42 (39%) en cáncer de pulmón de célula no pequeña, 36 (33%) en cáncer de mama, 25 (23%) en cáncer colorrectal y 6 (6%) en cáncer de páncreas. Las puntuaciones obtenidas

con la ASCO-VF variaron de 2 a 77; la puntuación media fue 25. Cuarenta y uno (38%) ensayos clínicos cumplieron con los umbrales de beneficio clínico sustancial al aplicar la escala de la ESMO-MCBS. La concordancia entre las dos escalas fue limitada ($\kappa = 0,326$). Entre los 100 ensayos clínicos controlados aleatorizados para los que se disponía de datos sobre el coste de los medicamentos, la puntuación de beneficio clínico de la ASCO-VF y el incremento mensual de los costes de los medicamentos se correlacionaron negativamente ($P = 0,207$; $P = 0,039$). Los tratamientos que cumplieron con los umbrales de beneficio clínico de la ESMO-MCBS tuvieron un incremento medio del coste mensual de los medicamentos más bajo que aquellos que no cumplieron con los umbrales de beneficio clínico.

En una reciente publicación, se reportaron datos sobre la asociación entre el beneficio clínico de los tratamientos antineoplásicos aprobados entre 2009 y 2017 utilizando nuevamente las escalas de ASCO y ESMO y los costes de los fármacos en los Estados Unidos y cuatro países europeos (Inglaterra, Suiza, Alemania y Francia). Esta cohorte incluyó un total de 65 fármacos: 47 (72%) para tumores sólidos y 18 (28%) para tumores hematológicos. No hubo asociaciones estadísticamente significativas entre los costes mensuales de los tratamientos para los tumores sólidos y el beneficio clínico en todos los países evaluados utilizando las dos escalas.⁴¹

1.8.- Implicaciones y beneficio clínico de la vía de designación

Breakthrough Therapy

La creación de este programa de designación por parte de la FDA en el año 2012 fue motivado por el hecho de que los avances en la medicina de precisión permitían el desarrollo de terapias con resultados prometedores en etapas tempranas del desarrollo (ensayos clínicos fase I y II). Esta designación tiene como objetivo minimizar el número de pacientes expuestos a tratamientos subóptimos en ensayos clínicos controlados aleatorizados.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Darrow et al.¹⁰³ publicaron en el 2018 una revisión sobre la experiencia disponible de esta vía de designación entre 2014 y 2017. Reportaron que el porcentaje de fármacos que fueron aprobados por la FDA bajo la designación *Breakthrough Therapy* fue del 22% en el 2014 y 2015, del 32% en 2016 y del 37% en 2017. De los 31 fármacos que recibieron esta designación durante este periodo de 4 años, 16 (52%) fueron aprobaciones para indicaciones oncológicas.

A pesar de este aumento creciente en la proporción de fármacos aprobados bajo esta designación, hasta la fecha se ha reportado que no existe evidencia que demuestre que estas terapias presentan un mejor perfil de seguridad o mejoras estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia cuando se comparan con aquellas que no reciben la designación. Entre 2012 y 2017, la FDA aprobó 58 nuevos medicamentos contra el cáncer, 25 (43%) de los cuales recibieron la designación *Breakthrough Therapy*. Los fármacos antineoplásicos que recibían esta designación se asociaron con tiempos más rápidos de aprobación al compararlos con aquellos que a los que no se les otorgaba la designación *Breakthrough Therapy* (5,2 años frente a 7,1 años). Por otro lado, no hubo evidencia de que estos fármacos presentaran un mejor perfil de seguridad ni una mayor eficacia, con una mediana en SLP de 8,6

meses para los que recibían la designación frente a 4 meses para aquellos que no la recibían ($P = 0,11$).^{88,104}

Además, los ensayos clínicos que respaldan los fármacos aprobados bajo esta designación presentan diseños menos robustos (ensayos clínicos de un solo brazo, no aleatorizados, abiertos, con un bajo número de pacientes y con criterios de valoración subrogados como objetivo primario).¹⁰⁵

2.- HIPÓTESIS

En este trabajo planteamos que el incremento tan notable en el desarrollo de fármacos antineoplásicos ha llevado a la agencia reguladora americana (FDA) a la aprobación de algunos fármacos mediante vías rápidas de revisión (entre ellas, la designación *Breakthrough Therapy*) o aprobación, sin que su beneficio clínico esté bien establecido. Además, hay datos limitados sobre si la magnitud del beneficio clínico cambia entre el momento de la aprobación por la FDA y el período de post-comercialización.

3.- OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Medir el grado de beneficio clínico de los fármacos antineoplásicos para poder efectuar una mejor elección de los tratamientos y ofrecer a los pacientes la opción terapéutica más adecuada.

Objetivos secundarios:

- Evaluar si aquellos fármacos considerados especialmente prometedores (designados por la FDA como *Breakthrough Therapy*) ofrecen un mayor beneficio clínico que aquellos que no reciben esta designación.
- Explorar la asociación entre la SG, la calidad de vida y el beneficio clínico en el momento de la aprobación por la FDA y en el período posterior a la comercialización.

4.- COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1.- Beneficio clínico y coste de los fármacos antineoplásico aprobados por la FDA como *Breakthrough Therapy*

En este apartado se incluye la publicación que se describe a continuación:

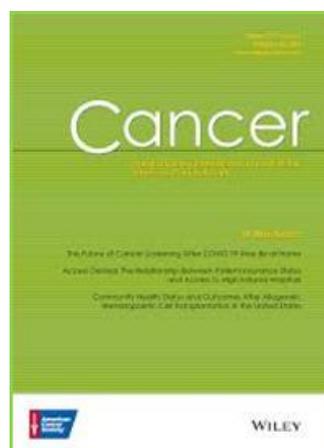
“Clinical benefit and cost of breakthrough cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration”

Cancer. 2020 Oct 1;126(19):4390-4399. doi: 10.1002/cncr.33095.

Pendiente publicación Erratum filiación.

Molto C, Hwang TJ, Borrell M, Andres M, Gich I, Barnadas A, Amir E, Kesselheim AS, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.



doi: 10.1002/cncr.33095.

4.2.- Asociación entre beneficio clínico y criterios de valoración definitivos de los fármacos antineoplásicos en el momento de aprobación por la FDA y en el período de post-comercialización

En este apartado se incluye la publicación que se describe a continuación:

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.



“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

“Associations with Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Approval and in the Post-marketing Period”

Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Aceptado para publicación el 7 de Enero 2021. Pendiente publicación del artículo.

Bujosa A, **Molto C**, Hwang TJ, Tapia JC, Vokinger KN, Templeton AJ, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

5.- RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Propósito:

El beneficio clínico y el precio de los medicamentos contra el cáncer catalogados como innovadores son inciertos. Además, la mayoría de los medicamentos contra el cáncer son aprobados por las agencias reguladoras en base a criterios de valoración intermedios o subrogados.

El primer trabajo compara la magnitud del beneficio clínico y el precio mensual de los fármacos antineoplásicos aprobados por la FDA mediante la designación *Breakthrough Therapy* y aquellos que no reciben dicha designación. Por otro lado, en el segundo trabajo se exploran las variables asociadas con la SG, la calidad de vida y el beneficio clínico sustancial de los fármacos antineoplásicos en el momento de la aprobación por la FDA y en el período posterior a la comercialización.

Métodos:

El primer trabajo consta de una cohorte transversal que incluye los fármacos antineoplásicos aprobados por la FDA para tumores sólidos desde julio de 2012 hasta diciembre de 2017. Para cada indicación, el beneficio clínico de los ensayos clínicos pivotales se evaluó mediante herramientas validadas: la ASCO-VF versión 2, los criterios establecidos por el ASCO-CRC, la ESMO-MCBS versión 1.1 y la NCCN *Evidence Blocks*. Un beneficio clínico sustancial se definió como puntuaciones ≥ 45 para la ASCO-VF, mejoras en SG $\geq 2,5$ meses o mejoras en SLP ≥ 3 meses para todos los tipos tumores en base a los criterios del ASCO-CRC, un grado A o B para ensayos con intención

curativa y una calificación de 4 o 5 para los ensayos con intención no curativa según la ESMO-MCBS, y puntuaciones de 4 y 5 y una puntuación combinada \geq 16 para la NCCN *Evidence Blocks*. Los precios mensuales de los medicamentos fueron calculados con el *Medicare Costs and DrugAbacus*.

En el segundo trabajo se identificaron los fármacos contra el cáncer aprobados por la FDA entre enero de 2006 y diciembre de 2015 y con seguimiento posterior a la comercialización hasta abril de 2019. Se evaluaron los datos de los ensayos clínicos que respaldaron la aprobación y cualquier actualización de los resultados de la SG y/o la calidad de vida. Se aplicó la escala ESMO-MCBS versión 1.1 y la ASCO-VF versión 2 a los estudios iniciales y de seguimiento. En el entorno no curativo, se exploraron las variables asociadas con la SG, la calidad de vida y el beneficio clínico sustancial en el momento de la aprobación, en el período post-comercialización y en global.

Resultados:

En el primer trabajo se identificaron un total de 106 ensayos clínicos que respaldaron la aprobación de 52 medicamentos antineoplásicos para tumores sólidos en 96 indicaciones. El cuarenta por ciento de estas indicaciones recibió la designación *Breakthrough Therapy*. Entre los ensayos incluidos, 33 (43%), 46 (73%), 35 (34%) y 67 (69%) cumplieron con los umbrales de beneficio clínico sustancial establecidos por la ASCO-VF, ASCO-CRC, ESMO-MCBS y NCCN, respectivamente. En el contexto del escenario metastásico, hubo mayores probabilidades de obtener calificaciones clínicamente significativas en

los ensayos que respaldaban fármacos innovadores con la ASCO-VF (OR = 3,69; IC 95% 1,20 – 11,31; P = 0,022) y la NCCN *Evidence Blocks* (OR = 5,80; IC 95% 1,82 – 18,47; P = 0,003), pero no los criterios del ASCO-CRC (OR = 3,54; IC 95% 0,75 – 16,70; P = 0,11) o la ESMO-MCBS (OR = 1,22; IC 95% 0,44 – 3,40; P = 0,70). El precio medio de los fármacos designados como *Breakthrough Therapy* fue significativamente más alto que el de las terapias sin esta designación (US\$12.592,5 vs US\$10.061,5; P = 0,001).

En el segundo trabajo se incluyeron 58 fármacos antineoplásicos aprobados para 96 indicaciones en base a un total de 96 ensayos clínicos. En el momento del registro, la aprobación fue basada en mejoras en la SG en 39 ensayos clínicos (41%) y en 16 de 45 indicaciones (36%) se observó un impacto en la calidad de vida. Los datos posteriores a la comercialización mostraron una mejora en la SG en 28 de 59 ensayos (47%) y en la calidad de vida en 22 de 48 indicaciones (46%). En el momento de la aprobación, 25 de 94 (27%) y 26 de 80 (30%) ensayos clínicos puntuables alcanzaron umbrales de beneficio sustancial utilizando la ESMO-MCBS y ASCO-VF, respectivamente. En el período posterior a la comercialización, 37 de 69 (54%) y 35 de 65 (54%) ensayos clínicos alcanzaron los umbrales de beneficio clínico sustancial. Las asociaciones con el beneficio clínico sustancial diferían en el momento del registro y en el período posterior a la comercialización. En el análisis multivariado, los fármacos aprobados con *companion diagnostic* y la inmunoterapia se asociaron significativamente con un beneficio clínico sustancial tanto con la ASCO-VF (fármacos con *companion diagnostic*: OR = 7,78; IC 95% 2,00 – 30,29; P = 0,003; inmunoterapia: OR = 5,45; IC 95% 1,02 – 29,05; P = 0,04) como con la ESMO-MCBS (fármacos con *companion diagnostics*: OR

= 30,84; IC 95% 46,21 – 153,14; P = <0,001; inmunoterapia: OR = 12,35; 2,20 – 68,71; P = 0,004). Además, estas dos variables también se asociaron a mejoras en la SG (fármacos con *companion diagnostic*: OR = 4,66; IC 95% 1,13 – 19,25; P = 0,033; inmunoterapia: OR = 28,52; 2,65 – 306,62; P = 0,006) y calidad de vida (fármacos con *companion diagnostics*: OR = 5,94; IC 95% 1,56 – 22,56; P = 0,009; inmunoterapia: OR = 9,85; 1,02 – 95,04; P = 0,04).

Conclusiones:

Las conclusiones del primer trabajo determinaron que en los cánceres sólidos avanzados, los medicamentos que recibieron la designación *Breakthrough Therapy* tuvieron más probabilidades de aportar un beneficio clínico sustancial con la ASCO-VF y los NCCN *Evidence Blocks*, pero no con la ESMO-MCBS o los criterios del ASCO-CRC.

Con el segundo trabajo se concluyó que en comparación con el momento de la aprobación, un número mayor de medicamentos contra el cáncer mostraron una mejor SG, calidad de vida y alcanzaron los umbrales de beneficio sustancial definidos por la ESMO-MCBS y ASCO-VF en el periodo posterior a la comercialización. Sin embargo, solo alrededor de la mitad de los ensayos clínicos alcanzaron el umbral de beneficio clínico sustancial. Los fármacos aprobados con *companion diagnostics* y la inmunoterapia parecían estar asociados con un mayor beneficio clínico.

6.- RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

En los últimos años, dado el rápido aumento de los precios de los medicamentos para tratar el cáncer,¹⁰⁶ la ASCO, la ESMO y la NCCN han elaborado herramientas para medir el valor de los tratamientos antineoplásicos para ayudar a los médicos, pacientes, entidades reguladoras y gobiernos a evaluar los beneficios relativos de los nuevos medicamentos.^{73,74,76,77,107} Estudios anteriores demostraron que los fármacos antineoplásicos designados como *Breakthrough Therapy* no se asociaban con una mejora estadísticamente significativa en cuanto a la SG, la SLP o la tasa de respuesta en comparación con los medicamentos que no recibían esta designación por parte de la FDA.¹⁰⁵ Sin embargo, las herramientas de valoración como la ASCO-VF, la ESMO-MCBS y la NCCN *Evidence Blocks*, a la hora de evaluar el beneficio clínico de los fármacos antineoplásicos, además de considerar las diferencias relativas y absolutas en la eficacia, también consideran otros factores, como son la toxicidad, la calidad de vida y las ganancias de la cola de la curva (del inglés, *tail of the curve*). Nuestro primer estudio se centró en identificar diferencias en beneficio clínico y coste entre los fármacos designados como *Breakthrough Therapy* y los que no recibían dicha designación, utilizando las diferentes herramientas de evaluación disponibles.

Cuando se evaluaron las aprobaciones de la FDA de medicamentos contra el cáncer utilizando los diferentes marcos de valoración, una mayor proporción de medicamentos designados como *Breakthrough Therapy* alcanzó el umbral de beneficio clínico sustancial con la ASCO-VF versión 2 y la NCCN *Evidence Blocks*. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas con la ESMO-MCBS versión 1.1 o los criterios del ASCO-CRC. La ASCO-VF, los criterios del ASCO-CRC y la ESMO-MCBS tienen como objetivo

común el ayudar a los pacientes y a los médicos a realizar comparaciones entre las diferentes terapias contra el cáncer.⁸⁰ Las metodologías de estas herramientas de valoración difieren entre sí.^{73,75,77,81} La discordancia en los resultados podría explicarse, en parte, por la gran cantidad de ensayos de un solo brazo que respaldan estas aprobaciones (casi el 50% de las aprobaciones). Aunque la escala de la ASCO-VF y los criterios del ASCO-CRC no se puede aplicar a ensayos clínicos no aleatorizados, la escala ESMO-MCBS versión 1.1 permite la evaluación de ensayos clínicos de un solo brazo. La escala ESMO-MCBS define la puntuación de cuatro como el valor más alto que se puede obtener en los ensayos clínicos de un solo brazo cuando estos informan de una mejora en la calidad de vida o tienen datos disponibles del estudio confirmatorio fase 4 posterior a la comercialización. Debido a que muchos ensayos de un solo brazo no informan de los resultados en cuanto a la calidad de vida y es posible que en el momento de la aprobación aún no se haya informado de los datos del estudio confirmatorio fase cuatro, es poco probable que los medicamentos aprobados en base a los resultados de un ensayo de un solo brazo puedan alcanzar el umbral de beneficio clínico sustancial aplicando la escala ESMO-MCBS versión 1.1.

Este primer trabajo basado en las aprobaciones por la FDA de nuevos medicamentos para el cáncer desde 2012 revela varias diferencias importantes en la evaluación previa a la aprobación de los medicamentos asignados como *Breakthrough Therapies* y los que no. Descubrimos que la FDA aprobó la mayoría de los fármacos antineoplásicos designados como *Breakthrough Therapies* sobre la base de ensayos clínicos no aleatorizados de un solo brazo que incluían un número relativamente pequeño de pacientes. Estos ensayos

tendieron a ser abiertos y con criterios de valoración intermedios o subrogados como objetivo primario. Cuando se aplicó la ESCAT, el nivel de evidencia para los fármacos designados como *Breakthrough Therapies* fue más bajo que el de los tratamientos no catalogados como *Breakthrough Therapies*. Además, en casi el 50% de los casos, la FDA aprobó estos medicamentos designados como innovadores a través de la vía de aprobación acelerada. Aunque estas características apuntan a la flexibilidad empleada por la FDA para acelerar la aprobación de nuevos medicamentos, la frecuencia relativamente alta de los ensayos abiertos y no aleatorizados entre agentes designados como *Breakthrough Therapies* plantea dudas sobre el rigor de los datos que respaldan la aprobación de los fármacos que reciben esta designación,¹⁰⁵ especialmente con respecto a su seguridad.⁹⁸

A pesar de la evidencia incierta en cuanto a su beneficio clínico, los medicamentos que recibieron la designación *Breakthrough Therapy* se comercializaron a precios más altos que los medicamentos que no la recibieron. Estos resultados son consistentes con estudios previos que no han reportado asociación entre el precio de los medicamentos y el beneficio clínico⁸¹ y con un concepto generalizado de que el precio refleja lo que aceptará el mercado.⁴¹

Este trabajo tiene sus limitaciones. En primer lugar, debido a que la designación *Breakthrough Therapy* se estableció en el año 2012, la duración del seguimiento es relativamente limitada. En segundo lugar, dos de las herramientas de valoración incluidas (ASCO-VF y ASCO-CRC) no se pueden aplicar a los ensayos de un solo brazo y se emplean exclusivamente en ensayos clínicos controlados aleatorizados. Debido a que más del 40% de los

ensayos que apoyan las designaciones *Breakthrough Therapy* eran ensayos de un solo brazo, esto limitó nuestra capacidad para aplicar estas herramientas de valoración a los fármacos de nuestra cohorte. En tercer lugar, el análisis del beneficio clínico puede cambiar con el tiempo porque es posible que se publique nueva información sobre la toxicidad¹⁰⁸ o datos de supervivencia más maduros después de la aprobación inicial.⁹¹ En consecuencia, las evaluaciones del beneficio clínico que utilizan estas herramientas pueden variar con el tiempo. De manera similar, para los medicamentos aprobados bajo el programa de aprobación acelerada, la finalización de los ensayos confirmatorios podría aclarar el perfil de riesgo-beneficio.¹⁶

Centrándonos en el segundo trabajo, encontramos que en el momento de la aprobación, entre las 96 indicaciones de medicamentos contra el cáncer aprobadas por la FDA entre 2006 y 2015, dos tercios de los ensayos clínicos que respaldaban la aprobación de los fármacos no lograron alcanzar los umbrales de beneficio clínico sustancial establecidos por la ASCO-VF versión 2 y la ESMO-MCBS versión 1.1. Con 3,3 años de seguimiento post-comercialización, aproximadamente la mitad de los ensayos clínicos mostraron un beneficio clínico sustancial, lo que aumentó el número de ensayos que alcanzaban los umbrales de la ASCO-VF y la ESMO-MCBS. Nuestro análisis también demostró que ha habido un aumento en el número de ensayos clínicos que cumplían con el umbral de beneficio clínico de la ASCO-VF a lo largo del tiempo.

Hay datos limitados sobre la magnitud del beneficio clínico en base a escalas validadas disponibles de los medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA durante el periodo post-comercialización. Los análisis reportados

con anterioridad se centran en la disponibilidad de datos sobre SG y calidad de vida en el momento de la aprobación del fármaco por la FDA entre el 2011 y el 2017⁹⁴ y por EMA entre el 2009 y el 2013.⁹¹ En conjunto, estos estudios encontraron que menos de la mitad de los medicamentos contra el cáncer demostraron un beneficio en la SG o mejora en la calidad de vida. Estos resultados son consistentes con nuestro segundo trabajo, que cubre un período de tiempo más largo. Entre 2006 y 2015, la FDA aprobó la mayoría de los medicamentos contra el cáncer sin evidencia de efecto en la SG (60%) o mejora de la calidad de vida (83%). Incluso después de una mediana de 3,3 años, solo el 52% de las indicaciones fueron respaldadas por una mejora en la SG y el 28% demostró una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida.

Al evaluar las asociaciones con el beneficio clínico, nuestro estudio muestra que los factores asociados con el beneficio en la SG y la calidad de vida o el beneficio clínico sustancial difieren en el momento de la aprobación y en el período posterior a la comercialización. Como era de esperar, los ensayos clínicos con un beneficio en la SG en el momento de la autorización de comercialización tenían más probabilidades de obtener una aprobación regular, evaluaban con mayor frecuencia medicamentos para cánceres comunes (mama, pulmón, colon y próstata) y tenían una mayor magnitud de efecto por presentar mayor tamaño muestral. Por el contrario, el beneficio clínico en el período post-comercialización se asoció con la inmunoterapia, un tratamiento en el que las respuestas y la durabilidad de la respuesta pueden aparecer más adelante en el seguimiento.¹⁰⁹ Algunas variables, como los fármacos aprobados con un *companion diagnostic*, mostraban un beneficio en la mayoría

de escenarios. Finalmente, destacar que los estudios abiertos mostraron más probabilidades de mostrar una mejor calidad de vida, hecho preocupante que se podría explicar por un sesgo de confirmación.¹¹⁰

Una posible explicación de la variabilidad en las asociaciones de las características del estudio y aprobación con la SG, la calidad de vida y la magnitud del beneficio clínico es que las escalas de la ASCO-VF y la ESMO-MCBS evalúan el beneficio clínico como resultados compuestos que ponderan la eficacia (en términos de beneficios relativos y absolutos), la toxicidad y la calidad de vida en lugar de evaluar estos criterios de valoración en solitario.

El mayor uso de criterios de valoración subrogados o intermedios como base para la aprobación se asocia con la incertidumbre sobre el beneficio definitivo de los fármacos. Esto hace que los datos posteriores a la comercialización sean muy valiosos.¹¹¹ Si bien la vía de aprobación acelerada requiere la finalización de los ensayos clínicos posteriores a la comercialización para confirmar que un medicamento proporciona el beneficio clínico previsto por el criterio de valoración subrogado, las aprobaciones regulares no requieren de una evaluación adicional para confirmar la eficacia y seguridad después de la autorización de comercialización. Desafortunadamente, en el período posterior a la aprobación, solo dos tercios de los ensayos pivotaes proporcionaron datos actualizados sobre la eficacia, lo que puede reflejar una falta de estudios positivos (sesgo de publicación) o estudios sin la adecuada potencia para demostrar una mejoría estadísticamente significativa en la SG.

Nuestros datos respaldan una posible mejora en el proceso de aprobación de medicamentos contra el cáncer. En primer lugar, cuando se utilizan criterios de valoración subrogados o intermedios, y especialmente para

la aprobación acelerada de medicamentos, se deben exigir estudios posteriores a la comercialización con resultados tanto de SG como de calidad de vida.¹¹² En segundo lugar, es necesario realizar un mayor esfuerzo para desarrollar y validar criterios de valoración subrogados significativos para la SG y la calidad de vida.¹¹³ En tercer lugar, los PROs y otras medidas centradas en el paciente deben priorizarse en las primeras etapas del desarrollo de los fármacos.¹¹⁴ En los ensayos clínicos pivotaes, los resultados negativos deben ser reportados y los editores de las revistas deben fomentar su publicación.¹¹⁵ Finalmente, los ensayos clínicos deben diseñarse con suficiente poder estadístico para el análisis de los cambios en la SG y / o de la calidad de vida.

Este segundo trabajo también tiene sus limitaciones. Primero, el intervalo de seguimiento del periodo posterior a la comercialización fue relativamente corto. Un período más prolongado de post-comercialización podría dar lugar a una mayor proporción de indicaciones que muestren una mejora de la SG y de la calidad de vida, especialmente con inhibidores de puntos de control inmunitarios. En segundo lugar, los datos de los PROs a menudo no están reportados en ficha técnica y, con frecuencia, no se incluyen en las publicaciones principales de los ensayos clínicos pivotaes. En tercer lugar, los PROs suelen ser exploratorios, lo que dificulta su interpretación. Cuarto, los resultados obtenidos del análisis con escalas que se basan en gran medida en ensayos clínicos controlados aleatorizados deben tratarse con precaución porque la puntuación aplicada a la terapia experimental depende en gran medida de la calidad del brazo control. Por último, excluimos los fármacos para las neoplasias hematológicas, lo que limita la generalización a la aprobación de fármacos para tumores sólidos.

7.- CONCLUSIONES

En relación a la evaluación del beneficio clínico y el coste de los fármacos antineoplásico aprobados por la FDA con la designación de *Breakthrough Therapy*:

1. La promesa de medicamentos contra el cáncer designados como *Breakthrough Therapy* sigue sin estar clara, con resultados discordantes entre las diferentes escalas de valoración validadas.
2. La ESMO-MCBS versión 1.1, que permite la evaluación de ensayos de un solo brazo y, por lo tanto, puede aplicarse a un conjunto más amplio de ensayos clínicos pivotaes, no identificó diferencias significativas en el beneficio clínico entre los medicamentos designados como *Breakthrough Therapy* y los que no recibían esta designación.
3. Cuando se evaluó el beneficio clínico con las otras herramientas disponibles (ASCO-VF versión 2 y NCCN *Evidence Blosks*), se observaron diferencias significativas entre los fármacos que recibieron la designación *Breakthrough Therapy* y aquellos que no la recibieron, pero estas herramientas limitan su aplicabilidad a fármacos estudiados en ensayos clínicos controlados aleatorizados.

En relación a la evaluación de la asociación entre beneficio clínico y criterios de valoración definitivos de los fármacos antineoplásicos en el momento de la aprobación por la FDA y en el período de post-comercialización:

4. En pacientes con tumores sólidos, en comparación con el momento de la aprobación, un número cada vez mayor de medicamentos aprobados mostró una mejor SG, calidad de vida y alcanzó el umbral de la ASCO-VF versión 2 o la ESMO-MCBS versión 1.1 para un beneficio sustancial durante el transcurso del tiempo de post-comercialización.
5. Menos de la mitad de los ensayos clínicos que respaldan la aprobación de la FDA muestran un beneficio en la SG o una mejora de la calidad de vida y poco más de la mitad de los ensayos mostraron un beneficio clínico sustancial.
6. Con un número cada vez mayor de aprobaciones de medicamentos que se basan en ensayos de un solo brazo y criterios de valoración subrogados o intermedios, recopilar datos durante el periodo posterior a la comercialización de los medicamentos y disponer de ensayos clínicos confirmatorios sólidos es cada vez más importante.

8.- LÍNEAS DE FUTURO

Teniendo en cuenta los resultados y las conclusiones obtenidas de la presente tesis, se plantean varias líneas de futuro:

1. Replicar el estudio con el objetivo de evaluar el beneficio clínico de los fármacos antineoplásicos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para poder comparar si existen diferencias significativas entre las diferentes agencias reguladoras internacionales y nacionales y sus diferentes vías de revisión o aprobación.

2. Por otro lado, tanto la FDA como la EMA disponen de una vía de aprobación acelerada, creada en 1992 por la FDA y en 2006 por la EMA, que permiten la aprobación rápida de productos farmacéuticos para tratar enfermedades graves o potencialmente mortales sobre la base de un criterio de valoración subrogado o intermedio que razonablemente prediga un beneficio clínico. A cambio de una temprana aprobación, las agencias reguladoras exigen que las compañías farmacéuticas completen ensayos clínicos confirmatorios fase cuatro. No confirmar el beneficio clínico en los ensayos posteriores a la aprobación puede conllevar la retirada de una indicación previamente aprobada. Es por ello que sería de gran interés evaluar el beneficio clínico de los fármacos antineoplásicos en el momento en el que reciben la aprobación acelerada y una vez reciben la conversión a aprobación regular, además de intentar explorar cuales podrían ser los predictores de su impacto en la SG y el beneficio clínico en el momento de su conversión a una aprobación regular.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Schilsky RL, Schnipper LE. Hans Christian Andersen and the Value of New Cancer Treatments. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(5):441-442.
2. Baak JP, Path FR, Hermsen MA, Meijer G, Schmidt J, Janssen EA. Genomics and proteomics in cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39(9):1199-1215.
3. Bremers AJ, Parmiani G. Immunology and immunotherapy of human cancer: present concepts and clinical developments. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;34(1):1-25.
4. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-2394.
5. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-2028.
6. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1694-1703.
7. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833.
8. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-39.
9. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879-1886.
10. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2780-2788.
11. Salas-Vega S, Iliopoulos O, Mossialos E. Assessment of Overall Survival, Quality of Life, and Safety Benefits Associated With New Cancer Medicines. *JAMA Oncol.* 2017;3(3):382-390.
12. European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/news-events/therapeutic-areas-latest-updates/cancer>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
13. U.S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/resources-information-approved-drugs>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
14. Gyawali B, Hwang TJ, Vokinger KN, Booth CM, Amir E, Tibau A. Patient-Centered Cancer Drug Development: Clinical Trials, Regulatory Approval, and Value Assessment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:374-387.
15. Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med.* 2015;26(8):572-584.
16. Beaver JA, Howie LJ, Pelosof L, et al. A 25-Year Experience of US Food and Drug Administration Accelerated Approval of Malignant Hematology and Oncology Drugs and Biologics: A Review. *JAMA Oncol.* 2018;4(6):849-856.

17. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1030-1033.
18. Kovic B, Jin X, Kennedy SA, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(12):1586-1596.
19. Hwang TJ, Gyawali B. Association between progression-free survival and patients' quality of life in cancer clinical trials. *Int J Cancer.* 2019;144(7):1746-1751.
20. Tibau A, Molto C, Borrell M, et al. Magnitude of Clinical Benefit of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on Single-Arm Trials. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1610-1611.
21. Ananthkrishnan R, Menon S. Design of oncology clinical trials: a review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):144-153.
22. US Food and Drug Administration. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
23. US Food and Drug Administration. Real-Time Oncology Review Pilot Program: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/real-time-oncology-review-pilot-program>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
24. US Food and Drug Administration. Accelerated Approval: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
25. US Food and Drug Administration. Priority Review: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
26. US Food and Drug Administration. Fast Track: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
27. Section 506(e) of the Food, Drug, and Cosmetic Act and 21 CFR 312.80 - 312.88.
28. US Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
29. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-915.
30. US Food and Drug Administration. Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-ribociclib-indication-hr-positive-her2-negative-advanced-or-metastatic-breast-cancer>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].

31. US Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209092Orig1s001.pdf. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
32. US Food and Drug Administration. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products: <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
33. US Food and Drug Administration. Orphan Drug Act - Relevant Excerpts: <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
34. e-CFR 21 PART 316 Orphan Drug & the Orphan Drug Act 1983.
35. 21 Code of Federal Regulations, Part 314.510.
36. Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. *J Econ Perspect*. 2015;29(1):139-162.
37. IMS Institute: Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020: <https://morningconsult.com/wp-content/uploads/2016/06/IMS-Institute-Global-Oncology-Report-05.31.16.pdf>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
38. Bach PB. Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. *N Engl J Med*. 2009;360(6):626-633.
39. Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1111-1116.
40. Barnes TA, Amir E, Templeton AJ, et al. Efficacy, safety, tolerability and price of newly approved drugs in solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2017;56:1-7.
41. Vokinger KN, Hwang TJ, Grischott T, et al. Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):664-670.
42. Ohorodnyk P, Eisenhauer EA, Booth CM. Clinical benefit in oncology trials: is this a patient-centred or tumour-centred end-point? *Eur J Cancer*. 2009;45(13):2249-2252.
43. Electronic Code of Federal Regulations. Title 21 Code of Federal Regulations, Part 314.126. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/cfrsearch.cfm?fr=314.126>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
44. US Department of Health and Human Services F . 2017. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): Multiple Endpoints for Clinical Trials: Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/102657/download>. [Fecha de consulta: 27 febrero 2021].
45. 21 Code of Federal Regulations, Subpart H, Part 314.500- 560.
46. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med*. 2012;31(25):2973-2984.
47. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):e32-42.

48. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1404-1411.
49. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
50. Booth CM, Cescon DW, Wang L, Tannock IF, Krzyzanowska MK. Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5458-5464.
51. Saltz LB. Progress in cancer care: the hope, the hype, and the gap between reality and perception. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5020-5021.
52. Naci H, Davis C, Savovic J, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. *BMJ*. 2019;366:l5221.
53. Fallowfield L. Quality of life: a new perspective for cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):873-879.
54. European Medicines Agency. Reflection Paper on the Use of Patient Reported Outcome (PRO) Measures in Oncology Studies: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500168852.pdf. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
55. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376.
56. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570-579.
57. Healthcare Delivery Research Program. Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE™): <https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
58. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1051-1059.
59. Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, Mitchell SA. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:67-73.
60. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-2413.
61. US Food and Drug Administration. Novantrone product label: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21120_Novantrone.cfm. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
62. Moore MJ, Osoba D, Murphy K, et al. Use of palliative end points to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients

- with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12(4):689-694.
63. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14(6):1756-1764.
 64. Rock EP, Kennedy DL, Furness MH, Pierce WF, Pazdur R, Burke LB. Patient-reported outcomes supporting anticancer product approvals. *J Clin Oncol*. 2007;25(32):5094-5099.
 65. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807.
 66. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010;363(26):2477-2481.
 67. Emanuel EJ. The cost of marginal medicine is too high. *MedGenMed*. 2005;7(4):67.
 68. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics-the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(12):1225-1236.
 69. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1165-1174.
 70. Collins SR, Rasmussen PW, Doty MM, Beutel S. The rise in health care coverage and affordability since health reform took effect: findings from the Commonwealth Fund Biennial Health Insurance Survey, 2014. *Issue Brief (Commonw Fund)*. 2015;2:1-16.
 71. Himmelstein DU, Thorne D, Warren E, Woolhandler S. Medical bankruptcy in the United States, 2007: results of a national study. *Am J Med*. 2009;122(8):741-746.
 72. Dickman SL, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inequality and the health-care system in the USA. *Lancet*. 2017;389(10077):1431-1441.
 73. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1277-1280.
 74. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26(8):1547-1573.
 75. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2340-2366.
 76. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2563-2577.
 77. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2925-2934.

78. Carlson RW, Jonasch E. NCCN Evidence Blocks. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5 Suppl):616-619.
79. Tabernero J. Proven efficacy, equitable access, and adjusted pricing of anti-cancer therapies: no 'sweetheart' solution. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1529-1531.
80. Cherny NI, de Vries EGE, Dafni U, et al. Comparative Assessment of Clinical Benefit Using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit Score. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):336-349.
81. Del Paggio JC, Sullivan R, Schrag D, et al. Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):887-894.
82. Cheng S, McDonald EJ, Cheung MC, et al. Do the American Society of Clinical Oncology Value Framework and the European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale Measure the Same Construct of Clinical Benefit? *J Clin Oncol*. 2017:JCO2016716894.
83. Del Paggio JC, Sullivan R, Hopman WM, Booth CM. Re-Aligning the ASCO and ESMO Clinical Benefit Frameworks for Modern Cancer Therapies. *Ann Oncol*. 2017.
84. Becker DJ, Lin D, Lee S, et al. Exploration of the ASCO and ESMO Value Frameworks for Antineoplastic Drugs. *J Oncol Pract*. 2017;13(7):e653-e665.
85. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
86. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895-1902.
87. Kumar H, Fojo T, Mailankody S. An Appraisal of Clinically Meaningful Outcomes Guidelines for Oncology Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2016;2(9):1238-1240.
88. Hwang TJ, Franklin JM, Chen CT, et al. Efficacy, Safety, and Regulatory Approval of Food and Drug Administration-Designated Breakthrough and Nonbreakthrough Cancer Medicines. *J Clin Oncol*. 2018;36(18):1805-1812.
89. Booth CM, Del Paggio JC. Approvals in 2016: questioning the clinical benefit of anticancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):135-136.
90. Tibau A, Molto C, Ocana A, et al. Magnitude of Clinical Benefit of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration. *J Natl Cancer Inst*. 2017.
91. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359:j4530.
92. Grossmann N, Del Paggio JC, Wolf S, et al. Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours-a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *Eur J Cancer*. 2017;82:66-71.

93. Tibau A, Molto C, Ocana A, et al. Magnitude of Clinical Benefit of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(5):486-492.
94. Zettler M, Basch E, Nabhan C. Surrogate End Points and Patient-Reported Outcomes for Novel Oncology Drugs Approved Between 2011 and 2017. *JAMA Oncol.* 2019.
95. Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Intern Med.* 2015;175(12):1992-1994.
96. Rupp T, Zuckerman D. Quality of Life, Overall Survival, and Costs of Cancer Drugs Approved Based on Surrogate Endpoints. *JAMA Intern Med.* 2017;177(2):276-277.
97. Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2017;2(3):e000219.
98. Shepshelovich D, Tibau A, Goldvaser H, et al. Postmarketing Modifications of Drug Labels for Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Between 2006 and 2016 With and Without Supporting Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol.* 2018;36(18):1798-1804.
99. Mailankody S, Prasad V. Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):539-540.
100. Fleming T SM, Lieberman G, et al. . Issue brief: panel 4: development paths for new drugs with large treatment effects seen early. Presented at the Conference on Clinical Cancer Research, Washington, DC, November 10, 2011 (<https://www.focr.org/sites/default/files/pdf/Panel4FINAL11411.pdf>).
101. Horning SJ, Haber DA, Selig WK, et al. Developing standards for breakthrough therapy designation in oncology. *Clin Cancer Res.* 2013;19(16):4297-4304.
102. Pub. L. No. 112-144, 126 Stat. 993 (2012).
103. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. New FDA breakthrough-drug category--implications for patients. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1252-1258.
104. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. The FDA Breakthrough-Drug Designation - Four Years of Experience. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1444-1453.
105. Puthumana J, Wallach JD, Ross JS. Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Drugs Granted Breakthrough Therapy Designation. *JAMA.* 2018;320(3):301-303.
106. Monthly and Median Costs of Cancer Drugs at the Time of FDA Approval 1965-2016. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(8).
107. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale V.1.0 questions and answers. *ESMO Open.* 2016;1(5):e000100.
108. Seruga B, Templeton AJ, Badillo FE, Ocana A, Amir E, Tannock IF. Under-reporting of harm in clinical trials. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):e209-219.

109. Ben-Aharon O, Magnezi R, Leshno M, Goldstein DA. Association of Immunotherapy With Durable Survival as Defined by Value Frameworks for Cancer Care. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):326-332.
110. Roydhouse JK, King-Kallimanis BL, Howie LJ, Singh H, Kluetz PG. Blinding and Patient-Reported Outcome Completion Rates in US Food and Drug Administration Cancer Trial Submissions, 2007-2017. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(5):459-464.
111. Moscow JA, Fojo T, Schilsky RL. The evidence framework for precision cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(3):183-192.
112. Zettler M, Nabhan C. Fulfillment of Postmarketing Requirements to the FDA for Therapies Granted Oncology Indications Between 2011 and 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):993-994.
113. US Food and Drug Administration. Table of surrogate endpoints that were the basis of drug approval or licensure: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>. [Fecha de consulta: 2 febrero 2021].
114. Basch E. Toward patient-centered drug development in oncology. *N Engl J Med.* 2013;369(5):397-400.
115. Allegra CJ, Goodwin PJ, Ganz PA. Can We Find the Positive in Negative Clinical Trials? *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(7):637-638.

10.- ANEXOS

ANEXO 1: Ejemplo ESMO-MCBS versión 1.1 Form-1. Ensayo clínico APHINITY

ESMO-MCBS

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1 EVALUATION FORM 1

For new approaches to adjuvant therapy or new potentially curative therapies

Name of study:	APHINITY		
Study medicine:	Pertuzumab	Indication:	Adjuvant Breast Cancer
First author:	Von Minckwitz G	Year:	2017
		Journal:	NEJM
Name of evaluator:	Consolación Moltó Valiente		

GRADE A	>5% improvement of survival at ≥3 years follow-up	<input type="radio"/>
	Improvements in DFS alone (primary endpoint) (HR <0.65) in studies without mature survival data	<input type="radio"/>
GRADE B	≥3% <u>BUT</u> ≤5% improvement at ≥3 years follow-up	<input type="radio"/>
	Improvement in DFS alone (primary endpoint) (HR 0.65 - 0.8) without mature survival data	<input checked="" type="radio"/>
	Non inferior OS or DFS with reduced treatment toxicity or improved QoL (with validated scales)	<input type="radio"/>
	Non inferior OS or DFS with reduced treatment cost as reported study outcome (with equivalent outcomes and risks)	<input type="radio"/>
GRADE C	<3% improvement of survival at ≥3 years follow-up	<input type="radio"/>
	Improvement in DFS alone (primary endpoint) (HR >0.8) in studies without mature survival data	<input type="radio"/>
	Improvements in pCR alone (primary endpoint) by ≥30% relative <u>AND</u> ≥15% absolute gain in studies without mature survival data	<input type="radio"/>

Mark with ✓ if relevant

Magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)	A	B	C
	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Curative setting grading - A and B indicates a substantial magnitude of clinical benefit.

DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; OS, overall survival; pCR, pathologic complete response/remission; QoL, quality of life.

ANEXO 2: Ejemplo ESMO-MCBS versión 1.1 Form-2a (OS 12-24 meses). Ensayo clínico CheckMate-025

ESMO-MCBS

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

**ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1
EVALUATION FORM 2A**

For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of OS

Name of study:	CheckMate 025		
Study medicine:	Nivolumab	Indication:	Second-line advanced renal cell
First author:	Motzer RJ	Year:	2015
		Journal:	NEJM
Name of evaluator:	Consolación Moltó Valiente		

If median OS with the standard treatment >12 months ≤24 months

GRADE 4	HR ≤0.70 <u>AND</u> gain ≥5 months	<input checked="" type="radio"/>
	Increase in 3 year survival alone ≥10%	<input type="radio"/>
GRADE 3	HR ≤0.70 <u>AND</u> gain ≥3-<5 months	<input type="radio"/>
GRADE 2	HR ≤0.70 <u>AND</u> gain ≥1.5-<3 months	<input type="radio"/>
	HR >0.70-0.75 <u>AND</u> gain ≥1.5 months	<input type="radio"/>
GRADE 1	HR > 0.75 <u>OR</u> gain <1.5 months	<input type="radio"/>

Mark with ✓ if relevant

Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)	4	3	2	1
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 (substantial benefit), 3 (moderate benefit), 2 and 1 (negligible benefit)

HR, hazard ratio; OS, overall survival

ESMO-MCBS

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment

Does secondary endpoint QoL show improvement?



Are there statistically significantly less grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?*



*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc.

Mark with ✓ if relevant

Adjustments

01. Upgrade 1 level if improved QoL and/or less grade 3-4 toxicities impacting daily well-being are shown
02. If there is a long term plateau in the survival curve, and OS advantage continues to be observed at 5 years, also score according to form 1 (treatments with curative potential) and present both scores i.e. A/4.

	5	4	3	2	1
Final adjusted magnitude of clinical benefit grade	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

OS, overall survival; QoL, quality of life

ANEXO 3: Ejemplo ESMO-MCBS versión 1.1 Form-2b (PFS mayor 6 meses). Ensayo clínico ASCEND-4

ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1 EVALUATION FORM 2B

For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint PFS

Name of study:	ASCEND-4		
Study medicine:	Ceritinib	Indication:	First-line metastatic NSCLC
First author:	Soria JC	Year:	2017
		Journal:	Lancet
Name of evaluator:	Consolación Moltó Valiente		

If median PFS with standard treatment >6 months

GRADE 3	HR ≤ 0.65 <u>AND</u> gain ≥ 3 months	<input checked="" type="radio"/>
GRADE 2	HR ≤ 0.65 <u>BUT</u> gain < 3 months	<input type="radio"/>
GRADE 1	HR > 0.65	<input type="radio"/>

Mark with if relevant

Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)	3	2	1
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival

ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

Early stopping or crossover

Did the study have an early stopping rule based on interim analysis of survival?

Was the randomization terminated early based on the detection of overall survival advantage at interim analysis?

If the answer to both is "yes", then see letter "E" in the adjustment section below

Mark with ✓ if relevant

Toxicity assessment

Is the new treatment associated with a statistically significant incremental rate of:

«Toxic» death >2%

Cardiovascular ischemia >2%

Hospitalisation for «toxicity» >10%

Excess rate of severe CHF >4%

Grade 3 neurotoxicity >10%

Severe other irreversible or long lasting toxicity >2% please specify:

(Incremental rate refers to the comparison versus standard therapy in the control arm)

Mark with ✓ if relevant

Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment

Was QoL evaluated as secondary outcome?

Does secondary endpoint QoL show improvement?

Are there statistically significantly less grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?*

*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc.

Mark with ✓ if relevant

CHF, congestive heart failure; QoL, quality of Life

ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

Adjustments

- A** When OS as secondary endpoint shows improvement, it will prevail and the new scoring will be done according to form 2a.
- B** Downgrade 1 level if there is one or more of the above incremental toxicities associated with the new medicine.
- C** Downgrade 1 level if the medicine ONLY leads to improved PFS (mature data shows no OS advantage) and QoL assessment does not demonstrate improved QoL.
- D** Upgrade 1 level if improved QoL or if less grade 3-4 toxicities that bother patients are demonstrated.
- E** Upgrade 1 level if study had early crossover because of early stopping or crossover based on detection of survival advantage at interim analysis.
- F** Upgrade 1 level if there is a long-term plateau in the PFS curve, and there is >10% improvement in PFS at 1 year.

Final, toxicity and QoL adjusted, magnitude of clinical benefit grade	4 <input checked="" type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
--	---	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

Highest magnitude clinic benefit grade that can be achieved grade 4.

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; QoL, quality of life

ANEXO 4: Ejemplo ESMO-MCBS versión 1.1 Form-3. Ensayo clínico

BRF113928

ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1 EVALUATION FORM 3

For single-arm studies in “orphan diseases” and for diseases with “high unmet need” when primary outcome is PFS or ORR

Name of study:	BRF113928		
Study medicine:	Dabrafenib & Trametinib	Indication:	BRAF V600E mut metastatic NSCLC
First author:	Planchard D	Year:	2017
		Journal:	Lancet Onco
Name of evaluator:	Consolacion Molto Valiente		

GRADE 3	PFS ≥ 6 months	<input type="radio"/>
	ORR (PR+CR) $\geq 60\%$	<input checked="" type="radio"/>
	ORR (PR+CR) ≥ 20 - $<60\%$ <u>AND</u> DoR ≥ 9 months	<input type="radio"/>
GRADE 2	PFS ≥ 3 - <6 months	<input type="radio"/>
	ORR (PR+CR) ≥ 40 - $<60\%$	<input type="radio"/>
	ORR (PR+CR) ≥ 20 - $<40\%$ <u>AND</u> DoR ≥ 6 - <9 months	<input type="radio"/>
GRADE 1	PFS 2- <3 months	<input type="radio"/>
	ORR(PR+CR) ≥ 20 - $<40\%$ <u>AND</u> DoR <6 months	<input type="radio"/>
	ORR (PR+CR) >10 - $<20\%$ <u>AND</u> DoR ≥ 6 months	<input type="radio"/>

Mark with \checkmark if relevant

Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)	3	2	1
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

CR, complete response; DoR, duration of response; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response

ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Score

Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment

Was QoL evaluated as secondary outcome?

Does secondary endpoint QoL show improvement?

Are there $\geq 30\%$ grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?

* This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc.

Mark with \checkmark if relevant

Adjustments

A Downgrade 1 level if there are $\geq 30\%$ grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being*

B Upgrade 1 level if improved QoL

C Upgrade 1 level for confirmatory, adequately sized, phase 4 experience

	4	3	2	1
Final adjusted magnitude of clinical benefit grade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

QoL, quality of life

ANEXO 5: Ejemplo ASCO-VF versión 2 actualizada para enfermedad con potencial curativo. Ensayo clínico ExteNET

Neratinib adyuvante en pacientes con cáncer de mama localizado HER2 sobreexpresado/amplificado tras recibir el Trastuzumab adyuvante (ExteNET trial) *

APARTADOS	PUNTUACIÓN
Beneficio clínico (Eficacia)	
HR 0,66 (SLE) = $1 - 0,66 \times 100 \times 1$	34
Toxicidad	
Pacebo = 24	
Neratinib = 30	- 5
$30/24 - 1 = 0,25 \times - 20$	
Puntos extra	
Cola de la curva	0
NHB (puntuación total)	29

Coste mensual (EUA) \$11.372

Abreviaturas: HR, *Hazard Ratio*; SLR, Supervivencia Libre de Enfermedad; NHB, *Net Health Benefit*; EUA, Estados Unidos de America.

* Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:367-377, 2016.

ANEXO 6: Ejemplo ASCO-VF versión 2 actualizada para enfermedad avanzada. Ensayo clínico AURA-3

Osimertinib versus quimioterapia con doblete basado en platino en CPCNP metastásico (AURA-3 trial) †

APARTADOS	PUNTUACIÓN
Beneficio clínico (Eficacia)	
HR 0,30 (SLP) = $1 - 0,30 \times 100 \times 0,8$	56
Toxicidad	
Quimioterapia = 12	
Osimertinib = 13,5	- 2,5
$13,5/12 - 1 = 0,125 \times - 20$	
Puntos extra	
Cola de la curva	16
Calidad de vida	10
Paliación de los síntomas	10
Intervalo libre de tratamiento	0
NHB (puntuación total)	89,5
Coste mensual (EUA)	\$12.750

Abreviaturas: CPCNP, cáncer de pulmón de célula no pequeña; HR, *Hazard Ratio*; SLP, Supervivencia Libre de Progresión; NHB, *Net Health Benefit*, EUA, Estados Unidos de America.

† Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 376:629-640, 2017.

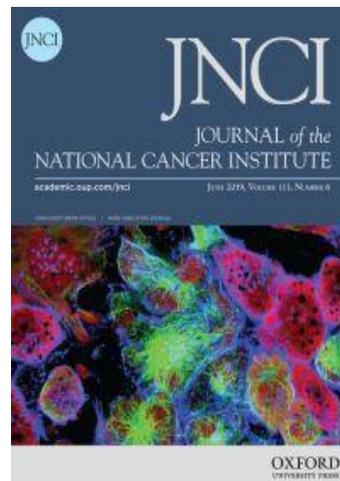
ANEXO 7: Artículo publicado en la revista *Journal of the National Cancer Institute* (JNCI)

“Magnitude of Clinical Benefit of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration”

J Natl Cancer Inst. 2018 May 1;110(5):486-492. doi: 10.1093/jnci/djx232.

Tibau A, **Molto C**, Ocana A, Templeton AJ, Del Carpio LP, Del Paggio JC, Barnadas A, Booth CM, Amir E.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.



doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

doi: 10.1093/jnci/djx232.

ANEXO 8: Artículo publicado en la revista *Journal of Clinical Oncology* (JCO)

“Postmarketing Modifications of Drug Labels for Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Between 2006 and 2016 With and Without Supporting Randomized Controlled Trials”

J Clin Oncol. 2018 Jun 20;36(18):1798-1804. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5593.

Shepshelovich D, Tibau A, Goldvaser H, **Molto C**, Ocana A, Seruga B, Amir E.

Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.



doi: 10.1200/JCO.2017.77.5593.

ANEXO 9: Comunicaciones, presentaciones y pósters en congresos

9.1.- Presentación oral en el *European Society for Medical Oncology Congress 2017, Madrid (Spain)*.

“Comparison of the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) in clinical trials supporting US Food and Drug Administration (FDA) approval of orphan vs. non-orphan drugs”.

Molto C, Amir E, Ocana A, Templeton AJ, Del Carpio LP, Del Paggio JC, Barnadas A, Booth CM, Tibau A.

Late-breaking and deferred publication abstracts public health| Volume 28, Supplement 5, v642, September 01, 2017.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.063>.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.063>.

9.2.- Presentación oral en el *European Society for Medical Oncology Congress 2017, Madrid (Spain)*.

“Clinical benefit of randomized controlled trials (RCT) supporting US Food and Drug Administration (FDA) conversion from accelerated to full approval”.

Borrell M, Molto C, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Late-breaking and deferred publication abstracts public health| Volume 28, Supplement 5, v642, September 01, 2017.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.065>.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.065>.

9.3.- Presentación oral en el *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2019, Chicago (USA)*.

“Clinical benefit of breakthrough cancer drugs approved by the United States Food and Drug Administration”.

Molto C, Hwang TJ, Andres M, Borrell M, Gich I, Barnadas A, Amir E, Kesselheim AS, Tibau A.

Health services research, clinical informatics, and quality of care. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 6513-6513.

doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6513.

9.4.- Presentación oral en el *European Society for Medical Oncology Congress 2019, Barcelona (Spain)*.

“Change in magnitude of clinical benefit, overall survival (OS) and quality of life (QoL) between time of approval and post-marketing among cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration (FDA) 2006-2015”.

Bujosa A, Tapia JC, Hwang TJ, Molto C, Templeton AJ, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Annals of Oncology Volume 30, Supplement 5: v671–v682, 2019.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz263.001>.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz263.001>.

9.5.- Discusión de póster en el *European Society for Medical Oncology Congress 2018, Munich (Germany)*.

“Magnitude of clinical benefit of cancer drugs approved based on single-arm trials (SAT) by the US Food and Drug Administration (FDA)”.

Molto C, Borrell M, Ocana A, Templeton AJ, Del Carpio LP, Del Paggio JC, Barnadas A, Booth CM, Tibau A, Amir E.

Abstracts public health policy| Volume 29, Supplement 8, viii564, October 01, 2018.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy297.006>.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy297.006>.

9.6.- Discusión de póster en el *European Society for Medical Oncology Congress 2018, Munich (Germany)*.

“Magnitude of clinical benefit of trials supporting US Food and Drug Administration (FDA) approval of breakthrough and non-breakthrough drugs”.

Molto C, Tibau A, Ocana A, Templeton AJ, Del Carpio LP, Del Paggio JC, Barnadas A, Booth CM, Amir E.

Abstracts public health policy| Volume 29, Supplement 8, viii564-viii565, October 01, 2018.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy297.008>.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy297.008>.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy297.008>.

9.7.- Discusión de póster en el *European Society for Medical Oncology Congress 2018, Munich (Germany)*.

“Magnitude of clinical benefit in trials supporting US Food and Drug Administration (FDA) accelerated approval (AA) and European Medicines Agency (EMA) conditional marketing authorisation (CMA) and subsequent trials supporting conversion to full approval”.

Borrell M, Molto C, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, Gich I, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Abstracts public health policy| Volume 29, Supplement 8, viii564, October 01, 2018.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy297.007>.

doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy297.007>.

9.8.- Póster en el *American Society of Clinical Oncology Annual Virtual Meeting 2020*.

“Factors associated with change in the magnitude of clinical benefit of anti-cancer drugs in the post-marketing period”.

Bujosa A, Molto C, Hwang TJ, Vokinger, KN, Tapia JC, Gich I, Templeton AJ, Barnadas A, Amir E, Tibau A.

Health services research and quality improvement. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 7052-7052.

doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.7052.