



TESIS DOCTORAL

2015

DESARROLLO Y ACCESO AL MERCADO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS
PERSONALIZADOS

Jorge Alejandro Martinalbo Flores

Licenciado en Farmacia

UNED

Dpto. Economía Aplicada y Gestión Pública
Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales

Director: Prof. Pedro A. Tamayo Lorenzo

Co-director: Prof. Antonio Sarriá Santamera

Departamento de Economía Aplicada y Gestión Pública.
Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales.

DESARROLLO Y ACCESO AL MERCADO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS
PERSONALIZADOS

Jorge Alejandro Martinalbo Flores
Licenciado en Farmacia

Director: Prof. Pedro A. Tamayo Lorenzo

Co-director: Prof. Antonio Sarriá Santamera

AGRADECIMIENTOS

Necesitaría más páginas de las que ya ocupa esta tesis para daros las gracias por todo.
Por una vez, seré breve.

A mi familia.

A Pedro y Antonio.

A Adriana, Alexandre, Alma, Almudena, Ana, Andreas, Bertil, Blanca, Carmen, Cristina, Cuqui, Daniel, David, Davide, Diana, Fernando, Ferrán, Francesco, Irene, Javier, Jorge, José, Julien, Krzysztof, Lada, Lucía, María, Mayra, Mónica, Myriam, Nuria, Olga, Paolo, Pedro, Pierre, Rosa, Rubén, Sam, Sebastien, Tamara, Tatiana, Teresa...

A Apostolia, Bruce, Charles, Christoph, Daniel, David, Douglas, Elisabeth, Eric, Gwen, Hagop, Ian, Janet, Karl, Kenneth, Fernando, Lillian, Lisa, Lowell, Mario, Paul, Richard, Rick, Robert, Thomas...

A Antonin, Dmitri, Franz, Johann Sebastian, Johannes, Ludwig, Robert, Sergei, Wolfgang...
A Billie, Cuarteto Casals, Ella, Ginette, Glenn, Janine, Jessye, Maria João, Martha, Maurizio, Mitsuko, Pau, Richard, Rosalyn, Sviatoslav, Wigmore Hall...

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	11
1.1	<i>Definiciones y aplicaciones</i>	14
1.2	<i>Investigación y desarrollo</i>	18
1.2.1	Reclasificación - taxonomía molecular	19
1.2.2	Investigación clínica - particularidades	20
1.2.3	Estrategia – industria farmacéutica	21
1.3	<i>Acceso al mercado de antineoplásicos y co-diagnósticos</i>	22
1.3.1	Autorización regulatoria	23
1.3.2	Evaluación de tecnologías sanitarias	25
1.3.3	Precio y reembolso	26
1.4	<i>Adopción en sistemas sanitarios</i>	28
1.4.1	Infraestructura y análisis de datos	29
1.4.2	Formación de profesionales sanitarios y pacientes	30
1.4.3	Aspectos éticos y sociales	31
1.4.4	Retos y oportunidades	32
1.5	<i>Objetivos y metodología del estudio</i>	35
2.	INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	39
2.1	<i>Investigación básica y translacional</i>	43
2.1.1	Descubrimiento y validación	43
2.1.2	Terapias dirigidas	46
2.1.3	Investigación translacional	51
2.2	<i>Desarrollo clínico</i>	58
2.2.1	Población: biomarcadores predictivos y enriquecimiento	61
2.2.2	VARIABLES DE EFICACIA	68
2.2.3	Metodología y análisis	68
2.2.4	Combinaciones de terapias dirigidas	70
2.2.5	Nuevos diseños en medicina estratificada	72
2.2.6	Alternativas en la generación de evidencia	77
2.3	<i>Biomarcadores y co-diagnósticos</i>	80
2.3.1	Descubrimiento	83
2.3.2	Validez analítica y clínica, utilidad clínica	84
2.3.3	Co-diagnósticos	86
2.4	<i>Individualización: diagnósticos NGS y algoritmos</i>	90
2.4.1	Algoritmos de predicción	94
2.5	<i>Factores determinantes de la I+D de MOPs</i>	94
2.5.1	Científicos / biomédicos	94
2.5.2	Empresariales – modelos de negocio y coste de I+D	95
2.5.3	Financiación y estrategias de coordinación	102
2.5.4	Sociales	104
2.5.5	Regulatorios y ETS/P&R	106
3.	REGISTRO	110
3.1	<i>Autorización de medicamentos en la UE</i>	110
3.1.1	Procedimiento de evaluación	111
3.1.2	Mecanismos de acceso temprano	112

3.1.3	Medicamentos huérfanos y farmacogenómica	121
3.2	<i>Regulación de diagnósticos in vitro</i>	125
3.2.1	Regulación de IVDs en EEUU	128
3.3	<i>Experiencia en el registro de MOPs en la UE</i>	130
3.3.1	Éxito regulatorio, tiempos de evaluación, extensiones	132
3.3.2	Metodología y evidencia clínica de ensayos de registro	138
3.3.3	Indicaciones: población, biomarcador	140
3.3.4	Controles, elección del comparador	145
3.3.5	Eficacia: variables y relevancia clínica	148
3.3.6	Seguridad	158
4.	ETS, PRECIO Y REEMBOLSO	161
4.1	<i>Evaluación de tecnologías sanitarias</i>	161
4.1.1	Procedimientos	162
4.1.2	Metodología y criterios generales	163
4.1.3	Diferencias entre ETS y registro regulatorio	168
4.2	<i>Precio</i>	171
4.2.1	Marco normativo y consideraciones generales	172
4.2.2	Referencias externas e internas	176
4.2.3	Precio basado en el valor	179
4.2.4	Estrategias industriales	182
4.3	<i>Financiación</i>	183
4.3.1	Procedimiento y demoras en el acceso	183
4.3.2	Metodología y criterios	184
4.3.3	Incertidumbre y acuerdos de entrada gestionada	186
4.3.4	Uso compasivo, <i>off label</i> y fondos específicos	191
4.4	<i>Factores determinantes del P&R en MOPs</i>	194
4.4.1	Adaptaciones metodológicas en la ETS y P&R	197
4.4.2	Indicación	202
4.4.3	Medicamento/desarrollo	207
4.4.4	Evidencia clínica y desarrollo / metodología	210
4.4.5	Estructurales y normativos	219
4.4.6	Estrategia de desarrollo y regulatoria	221
4.5	<i>Factores determinantes del P&R de diagnósticos</i>	223
4.5.1	Evaluación conjunta de tecnologías co-dependientes	224
4.5.2	P&R de IVDs	228
4.6	<i>Comparación internacional de ETS y P&R (UE5)</i>	231
4.6.1	Reino Unido	234
4.6.2	Alemania	242
4.6.3	Francia	245
4.6.4	Italia	248
4.6.5	España	250
5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	255
5.1	<i>Desarrollo</i>	258
5.2	<i>Acceso</i>	259
6.	REFERENCIAS	261

ACRÓNIMOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

A		C	
AA	accelerated approval	C/E	coste-efectividad
ABL	Abelson quinasa	CCAM	classification commune des actes médicaux
AC	autorización de comercialización	CCG	clinical commissioning groups
ACE	análisis coste-efectividad	CDER	Center for Drug Evaluation and Research
ACU	análisis coste-utilidad	CDF	Cancer Drug Fund
ADC	antibody-drug conjugate	CDRH	Center for Devices and Radiological Health
ADCC	antibody-dependent cytotoxicity	CE	Conformité Européenne
ADN	ácido desoxirribonucleico	CED	coverage with evidence development
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	CEM	Commission d'évaluation des médicaments
AGENAS	Agencia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali	CEPS	Comité économique des produits de santé
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality	CFR	Code of Federal Regulations
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco	CHMP	Committee for medicinal products for human use
ALK	anaplastic lymphoma kinase	CIMP	Comisión interministerial de precios de los medicamentos
ALL	acute lymphocytic leukaemia	CLIA	Clinical laboratory improvement amendments
AML	acute myeloid leukaemia	CLL	chronic lymphocytic leukaemia
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz	CMA	conditional marketing authorisation
APL	acute promyelocytic leukaemia	CMC	chemistry, manufacturing and controls
AR	androgen receptor	CML	chronic myeloid leukaemia
ARN	ácido ribonucleico	CMS	Centers for Medicare & Medicaid Services
ASCO	American Society of Clinical Oncology	coDx	companion diagnostic
ASMR	amélioration du service médical rendu	COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
ATC	anatomical therapeutic chemical (classif.)	COSMIC	Catalogue of Somatic Mutations in Cancer
ATRA	ácido trans-retinoico	CPR	Comitato Prezzi e Rimborso
ATU	autorisation temporaire d'utilisation	CR	complete response/remission
AVAC	año de vida ajustado por calidad	CRC	colorectal cancer
B		CRPC	castration-resistant prostate cancer
B/R	beneficio/riesgo	CRR	complete response rate
BCC	basal cell carcinoma	CRUK	Cancer Research UK
BCR	B-cell receptor	CSDD	Center for Study of Drug Development
BCR	breakpoint cluster region rearranged	CTC	circulating tumour cells
ABL	Abelson	CTS	Commissione Tecnico Scientifica
BM	biomarcador	CUD	Commissione Unica Dispositivi Medici
BNF	British National Formulary	CVRS	calidad de vida relacionada con la salud
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B	D	
BRCA	breast cancer tumor suppressor genes	DAP	diagnostics assessment programme
BSC	best supportive care	DFS	disease-free survival
BTB	breakthrough designation	DGFDM	Direttorato Generale dei Farmaci e Dispositivi medici

DGFPS	Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
DH	Department of Health
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
DRG	diagnostic-related groups
DX	diagnóstico

E

EA	efecto adverso
EAPM	European Alliance for Personalised Medicine
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	European Commission
ECA	ensayo controlado aleatorizado
ECM	especial control médico
ECRIN	European Clinical Research Infrastructure Network
EECC	ensayos clínicos
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industry Association
EFS	event-free survival
EGFR	epidermal growth factor receptor
EHR	electronic health records
ELM4 - ALK	echinoderm-like kinase 4 rearranged with anaplastic lymphoma kinase
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ER	estrogen receptor
ERG	Evidence Review Group
ESF	European Science Foundation
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	evaluación de tecnologías sanitarias

F

FACS	fluorescence-activated cell sorting
FDA	Food and Drug Administration
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridisation
FL	Follicular lymphoma
FT	fast-track (FDA)

G

GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCPT	Grupo de coordinación de posicionamiento terapéutico
G-DRG	German diagnosis-related groups
GHTF	Global Harmonisation Task Force
GIST	gastrointestinal stromal tumour
GKK	gesetzliche Krankenkassen
GWAS	genome-wide association studies

H

HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	hormone receptor
HTA	health technology assessment

I

I+D	investigación y desarrollo
IBC	investigator's best choice
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems rev. 10
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
IDE	Investigational Device Exemption
IHC	immunohistochemistry
IMI	Innovative Medicines Initiative
IMPACT	Initiative for Molecular Profiling in Advanced Cancer Therapy
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IND	Investigational New Drug
INEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INN	international non-proprietary name
IPCW	inverse-probability-of-censoring weighting
IPT	informe de posicionamiento terapéutico
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISCH	Instituto de Salud Carlos III
ISO	International Organization for Standardisation
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITR	index thérapeutique relatif
ITT	intention to treat
IUO	investigation use only
IVD	<i>in vitro</i> diagnostics
IVDD	<i>in vitro</i> diagnostics Directive 98/79/CE
IVDR	<i>in vitro</i> diagnostics Regulation (draft)

K

KI	kinase inhibitor
KIT	tyrosine-protein kinase
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

L

LDT	laboratory-developed test
Lung-MAP	Lung Cancer Master Protocol

M

MAMS	multi-arm multi-stage
MAPPS	Medicines Adaptive Pathways to Patients
MATCH	Molecular Analysis for Therapy Choice
MCD	Multiple Criteria Decision Analysis
MCL	mantle-cell lymphoma
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase
MEL	melanoma
MET	met proto-oncogene
MGMT	metilguanina-DNA metiltransferasa
MH	medicamento huérfano
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MoCa	Mechanism of Coordinated Access
MOP	medicamento oncológico personalizado
MPE	medicina personalizada estratificada
MRD	minimal residual disease
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
MTA	multiple technology appraisal
MTD	maximum tolerated dose
MTEP	medical technologies evaluation programme
MTID	minimum target inhibiting dose
MUT	mutaciones

N

NABM	nomenclature des actes de biologie médicale
NC	nombre comercial
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCTN	National Clinical Trial Network
NCI CTC-AE	NCI - Common Terminology Criteria for Adverse Events
NGS	next-generation sequencing
NHL	non-Hodgkin's lymphoma
NHS	National Health Service
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NME	new molecular entity
NSCLC	non-small cell lung cancer
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

O

OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OD	orphan drug

ODA	Orphan Drug Act
OMS	Organización Mundial de la Salud
OOPD	Office of Orphan Products Development
OR	odds ratio
ORR	overall response rate
OS	overall survival

P

PARP	poly-ADP-ribose polymerase
PAS	patient access schemes
PbR	payment by results
PCR	polymerase chain reaction
PDQ	Physician Data Query
PFN	Prontuario Farmaceutico Nazionale
PFS	progression-free survival
PHIS	pharmaceutical health information system
PIB	producto interior bruto
PK	farmacocinética
PKC	proteína quinasa C
PMA	pre-market approval application
PMC	Personalized Medicine Coalition
PML	leucemia promielocítica aguda
PML-RAR	promyelocytic leukemia - retinoic acid receptor alpha
PPP	public-private partnerships
PPRS	pharmaceutical price regulation scheme
PR	partial response
PSA	prostate-specific antigen
PSA-DT	prostate-specific antigen doubling time
PTCH1	protein patched homolog 1
PVL	precio de venta del laboratorio

Q

QALY	quality-adjusted life year
------	----------------------------

R

RAS	rat sarcoma viral oncogene homolog
RCC	renal cell carcinoma
REA	relative effectiveness assessment
RET	rearranged in transfection proto-oncogene
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
REMS	risk evaluation and mitigation strategies
RFS	relapse-free survival
RIC	rango inter-cuartil
ROC	receiver operating characteristic
ROI	return of investment
ROS1	ROS protooncogene 1
RPSFT	rank-preserving structural failure time model

RR	response rate
RRR	reducción del riesgo relativo
RSA	risk-sharing agreements
RTK	receptor tyrosine kinase
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction
RTU	recommandations temporaires d'utilisation

S

SAC	solicitud de autorización de comercialización
SAG	scientific advisory group
SAT	single-arm trial
SD	stable disease
SEED	shaping european early dialogues
SEGA	subependymal giant cell astrocytoma
SEQ	secuenciación
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	service médical rendu
SNP	single-nucleotide polymorphism
SNS	Sistema Nacional de Salud
SOC	standard of care
SRC	sarcomas
STA	single technology appraisal

T

TAC	technology appraisals committee
TAPUR	targeted agent and molecular profiling utilization registry

TCGA	The Cancer Genome Atlas
TGA	Therapeutic Goods Administration
TKI	tyrosine kinase inhibitors
TNBC	triple-negative breast cancer
TPMT	thiopurine S-methyltransferase
TTP	time to progression
TTPR	time to progression ratio

U

UH	uso hospitalario
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie

V

VAN	valor actual neto
VBP	value-based pricing
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEX	variable exploratoria
VPE	variable principal de eficacia
VPN	valor predictivo negativo
VPP	valor predictivo positivo
VSE	variable secundaria de eficacia
VUS	variant of unknown significance

W

WES	whole-exome sequencing
WGS	whole-genome sequencing

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1 Evolución del paradigma diagnóstico - terapéutico en oncología.
- Figura 2 Estratificación histológico-molecular del cáncer de pulmón y terapias
- Figura 3 Desarrollo y acceso al mercado de antineoplásicos y diagnósticos en la UE
- Figura 4 Objetivos y metodología
- Figura 5 Impacto económico de fases de I+D sobre costes
- Figura 6 Tiempos de desarrollo clínico y autorización (FDA) de MOPs seleccionados
- Figura 7 Mecanismos oncogénicos y acción de antineoplásicos
- Figura 8 Integración de información multi-nivel en oncología de precisión
- Figura 9 Mecanismos de resistencia y heterogeneidad intratumoral
- Figura 10 Particularidades del desarrollo clínico de MOPs
- Figura 11 Diseños de ECA para evaluación de biomarcadores predictivos
- Figura 12 Concepto de ensayos *basket* y *umbrella*
- Figura 13 Tipos de biomarcadores en total de indicaciones autorizadas de MOPs
- Figura 14 Dimensiones de un biomarcador predictivo
- Figura 15 Co-desarrollo de MOP y coDx
- Figura 16 Individualización del tratamiento
- Figura 17 Cambio de paradigma en modelo de negocio con la MPE
- Figura 18 Influencias sociales en la estrategia de I+D farmacéutica
- Figura 19 Procedimiento centralizado de registro
- Figura 20 Mecanismos de acceso temprano en la UE
- Figura 21 Antineoplásicos con autorización temprana (*early access*) en la UE.
- Figura 22 Autorización EU de MOPs y otros antineoplásicos: evolución temporal
- Figura 23 MOPs autorizados en la UE
- Figura 24 Tasas de éxito regulatorio de antineoplásicos en la UE 1995-2014
- Figura 25 Tipos de antineoplásicos aprobados: químicos y biológicos, huérfanos
- Figura 26 Replicación y diseño doble-ciego en ensayos clínicos de registro
- Figura 27 Fenómeno de *clustering* en indicaciones terapéuticas autorizadas de MOPs
- Figura 28 Indicaciones de antineoplásicos en tumores sólidos
- Figura 29 Indicaciones de antineoplásicos en neoplasias hematológicas
- Figura 30 Tipo de combinación en ensayos de registro con antineoplásicos
- Figura 31 Evolución temporal del uso de variables principales de eficacia
- Figura 32 Fijación de precio basada en valor percibido
- Figura 33 Mapa de referencias externas en la UE
- Figura 34 Precios de MOPs - variabilidad EU5
- Figura 35 Plazos de autorización central y dictamen de ETS y/o P&R nacional
- Figura 36 Acuerdos de entrada gestionada – tipologías básicas
- Figura 37 Factores determinantes del precio de MOPs
- Figura 38 Secuenciación de indicaciones en el acceso al mercado
- Figura 39 Áreas terapéuticas según tipo de antineoplásico
- Figura 40 Tipo de industria farmacéutica titular de autorización de MOPs
- Figura 41 Evaluaciones de antineoplásicos por el NICE
- Figura 42 Resultados de la ETS de MOPs por HAS
- Figura 43 Comparación de ETS y P&R de MOPs en EU5: resultados y plazos, elaboración propia.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Posibles definiciones de enfoques terapéuticos oncológicos
Tabla 2	Rentabilidad de antineoplásicos seleccionados
Tabla 3	Precios de tratamiento mensual de MOPs y otras terapias dirigidas
Tabla 4	Evolución de la oncología poblacional hacia enfoques de precisión/personalización
Tabla 5	Potenciales ventajas del enfoque de la MPE
Tabla 6	Particularidades de la oncología personalizada / estratificada
Tabla 7	Descubrimiento y desarrollos clínicos de MOPs seleccionados
Tabla 8	Características funcionales de MOPs
Tabla 9	Clasificación funcional-estructural de MOPs y otras terapias dirigidas
Tabla 10	Contexto anatómico-histológico y heterogeneidad intratumoral
Tabla 11	Fases de la I+D clínica – diseño y objetivos de ensayos
Tabla 12	Estratos moleculares de tumores y MOPs disponibles
Tabla 13	Biomarcadores predictivos y estrategias de selección
Tabla 14	Efectos que se pueden evaluar según el tipo de ensayo
Tabla 15	Retos para el desarrollo de combinaciones
Tabla 16	Tipos de ensayos clínicos en oncología estratificada / personalizada
Tabla 17	Ensayos innovadores en oncología estratificada/personalizada
Tabla 18	Requisitos para implementar la estrategia personalizada de ‘ <i>matching</i> ’
Tabla 19	Tipos de biomarcadores y aplicaciones en I+D y clínica oncológicas
Tabla 20	Coordinación del desarrollo IVD y MOPs
Tabla 21	Estimación de costes de I+D para nuevos medicamentos
Tabla 22	Modelo económico de antineoplásicos empíricos y estratificados
Tabla 23	Retorno de inversión en antineoplásicos empíricos y estratificados
Tabla 24	Guías regulatorias de la FDA relacionadas con la MPE
Tabla 25	Competencias centrales y nacionales en I+D y acceso al mercado
Tabla 26	Tipos de autorizaciones de comercialización en la UE
Tabla 27	Estrategias de generación de evidencia para autorización condicional
Tabla 28	Factores que apoyan la aceptación de ensayos no controlados
Tabla 29	Comparación de instrumentos regulatorios de acceso temprano en UE y EEUU
Tabla 30	Incentivos para el desarrollo y comercialización de MHs en la UE
Tabla 31	Políticas sanitarias de MHs en la UE, EEUU, Japón y Australia
Tabla 32	Marco normativo de autorización de IVDs (coDx) en UE y EEUU
Tabla 33	Plazos de evaluación regulatoria de solicitudes iniciales y extensiones
Tabla 34	Dinámica de evaluación e instrumentos de acceso temprano de antineoplásicos
Tabla 35	Divergencias en biomarcadores en la indicación UE vs. EEUU
Tabla 36	Evolución de disponibilidad de IVDs/coDx para MOPs
Tabla 37	Aprobaciones de MOPs basadas en ensayos no controlados
Tabla 38	Uso de variables principales de eficacia
Tabla 39	Variables de eficacia clínica en oncología – aceptación regulatoria y en ETS
Tabla 40	Correlación entre resultados de ORR, PFS y OS en cáncer de pulmón (NSCLC)
Tabla 41	Fuentes de evidencia para la ETS de MOPs
Tabla 42	Principales diferencias registro vs. ETS y P&R
Tabla 43	Metodologías básicas de regulación de precios
Tabla 44	Referencias externas en principales mercados farmacéuticos (UE5)
Tabla 45	Variabilidad internacional de precios de MOPs en países EU5
Tabla 46	Elementos para definir el valor y posible aplicación a MOPs

Tabla 47 Coste de tratamiento y beneficio clínico incremental de antineoplásicos
Tabla 48 Autorizaciones condicionales: evidencia y resultado de ETS/P&R en UE4
Tabla 49 Variabilidad de las estimaciones de C/E de MOPs - SMC vs. NICE
Tabla 50 Costes y beneficio en cáncer de pulmón
Tabla 51 Variabilidad internacional en precios de MOPs para CML
Tabla 52 Umbrales de C/E estimados por el NICE para MOPs
Tabla 53 Beneficio terapéutico clínicamente relevante recomendado por ASCO
Tabla 54 Criterios de clasificación del beneficio terapéutico añadido
Tabla 55 Beneficio clínico y resultados de la ETS en DE, FR y ESMO
Tabla 56 Beneficio terapéutico y costes de tratamiento según tipo de producto
Tabla 57 Coste y resultados clínicos de MOPs y quimioterapias en cáncer de pulmón
Tabla 58 Factores determinantes del C/E de CoDx para la ETS y reembolso
Tabla 59 Escenarios básicos en la ETS de MOP y coDx co-dependientes
Tabla 60 Comparación de sistemas de ETS y P&R de MOPs y coDx en EU5
Tabla 61 AETS y organismos implicados en ETS y P&R de MOPs y coDx (UE5)
Tabla 62 Recomendaciones del NICE sobre antineoplásicos
Tabla 63 Criterios de evaluación del beneficio relativo por G-BA/IQWiG
Tabla 64 Resultados de ETS de MOPs en Alemania, impacto sobre el precio
Tabla 65 ETS en Francia: beneficio relativo y mecanismos de P&R
Tabla 66 Comparación de ETS y P&R de MOPs en EU5: resultados y plazos

1. INTRODUCCIÓN

Se debe experimentar con la droga en una enfermedad simple, no compuesta.

Segunda Regla de Ensayos Clínicos, Canon de Medicina de Avicena, 1025 AD

If you cannot do great things, do small things in a great way.

Napoleon Hill

“Cáncer” es un término genérico utilizado para describir un grupo heterogéneo de cientos de enfermedades cuya característica común es el fenotipo celular maligno y crecimiento anormal, pero con importantes diferencias en términos de mecanismos patogénicos subyacentes, características clínicas y pronósticas y abordajes terapéuticos. En las últimas décadas, se han producido grandes avances en el conocimiento de la biología molecular del cáncer, mecanismos de transformación neoplásica, crecimiento y metástasis tumoral [1]. La secuenciación del genoma humano en el año 2003 constituye un hito clave para la elucidación de los factores genéticos y bases moleculares de la oncogénesis, y marca el comienzo de la era de la ‘medicina genómica’, cuyos frutos están empezando a traducirse en aplicaciones terapéuticas concretas. Los grandes avances tecnológicos en la última década, destacando las dramáticas reducciones de coste y tiempo de secuenciación por los métodos basados en *next-generation sequencing* (NGS), han permitido abordar el estudio exhaustivo sistemático del genoma de miles de tumores y apreciar la magnitud de la heterogeneidad biológica interindividual y sus consecuencias terapéuticas. Un número considerable de aberraciones moleculares implicadas causalmente en el fenotipo maligno (*oncogenic drivers*) son potencialmente ‘accionables’, e.g. sus productos génicos son dianas moleculares susceptibles de inhibición por *terapias dirigidas*. Como ocurre con la mayoría de tratamientos farmacológicos en otras áreas terapéuticas, los antineoplásicos por lo general son eficaces en menos de la mitad de los pacientes tratados, con tasas de respuesta inferiores al 10% en muchos tumores refractarios, mientras que el resto sólo experimenta los significativos efectos adversos y el coste de oportunidad de renunciar a tratamientos alternativos que podrían haber aportado mayor beneficio. Factores determinantes de la heterogeneidad interindividual en la respuesta terapéutica, que engloba eficacia antitumoral y tolerabilidad, incluyen variables clínicas (estado funcional, edad, comorbilidades, medicación concomitante, etc.), aspectos farmacocinéticos como metabolismo e interacciones, y características del tumor (histopatológicas, radiológicas, perfil molecular a nivel de genoma, proteoma, etc.) [2]. Reconociendo esta variabilidad multifactorial, esencialmente inabarcable, los tratamientos oncológicos históricamente se han ‘personalizado’ o adaptado en cierta medida a las características clínicas de cada paciente, en términos de elección de agentes y su dosis/posología, considerando además sus preferencias y el coste [3] [4] [5].

Frente a esta personalización clásica basada en una evaluación clínica holística subjetiva y no estandarizada, en la última década surgen enfoques *farmacogenómicos* de personalización, objetivos aunque reduccionistas, basados en características moleculares del tumor individual relacionadas directamente con el mecanismo de acción de fármacos dirigidos disponibles y determinantes de la variabilidad en la respuesta (*biomarcadores predictivos*). Conceptualmente, la ‘*medicina personalizada estratificada*’ (MPE), centrada en la heterogeneidad de respuesta al tratamiento, se basa en la identificación de biomarcadores predictivos que permiten predecir sistemáticamente con razonable certeza el beneficio/riesgo (B/R) diferencial de una intervención terapéutica (e.g. terapias dirigidas) en los diferentes subgrupos de pacientes (Figura 1). La principal diferencia frente al

enfoque empírico, basado en el examen clínico y pruebas diagnósticas histopatológicas rutinarias, es un paso adicional con pruebas de diagnóstico *in vitro* (IVD) específicas para la determinación de biomarcadores moleculares predictivos en el tumor, que definen con mayor precisión o *estratifican* el subgrupo o estrato molecular de pacientes en los que el tratamiento concreto ofrece un mejor balance B/R, y posiblemente coste-efectividad (C/E) [6]. Desde el punto de vista farmacogenómico, los factores predictivos pueden incluir por una parte marcadores de la predisposición genética del individuo (e.g. polimorfismos en el genoma germinal), que suelen afectar a la tolerabilidad del fármaco modulando su metabolismo y eliminación, y por otra el perfil de alteraciones moleculares del tumor (e.g. mutaciones somáticas en el genoma tumoral), que afectan a la eficacia del fármaco al determinar el grado de susceptibilidad o resistencia intrínseca del tumor a su acción [7]. En muchos tipos tumorales, la interrogación del perfil molecular del tumor es ya una práctica habitual para informar la selección óptima de agentes dirigidos y mejorar los resultados terapéuticos. En los últimos años se ha planteado como innovación radical el concepto de *medicina personalizada*, entendida en términos generales como la adaptación del tratamiento al perfil molecular del tumor y representada por las terapias dirigidas molecularmente, en contraposición a la medicina empírica '*one size fits all*', representada por la quimioterapia con citotóxicos. Sin embargo, la estratificación basada en criterios moleculares no es una novedad en oncología, e.g. pioneros como el tratamiento hormonal tamoxifeno y el anticuerpo monoclonal trastuzumab, dirigidos a los subgrupos de tumores de mama que expresan receptores de estrógenos (ER) o del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), respectivamente, se desarrollaron hace más de 20 años. Por otra parte, a pesar de la asociación intuitiva de terapias dirigidas con la MPE, en la actualidad la mayor parte se utilizan en poblaciones no seleccionadas por criterios moleculares, debido a la falta de biomarcadores predictivos validados. Es importante resaltar que el uso de biomarcadores basados en tecnologías ómicas para la estratificación según el perfil molecular tumoral no implica necesariamente la exclusión de estos factores utilizados tradicionalmente en la toma de decisiones clínicas, sino que para agregar valor y facilitar su implementación clínica, la medicina personalizada idealmente debe basarse en un enfoque de integración, complementando y no reemplazando los criterios de decisión tradicionales, considerando la importancia de variables clínicas críticas que condicionan el pronóstico en paralelo a las consideraciones biológicas 'racional' e.g. evaluando la potencial toxicidad de combinaciones de terapias dirigidas en función del estado funcional del paciente [8] [9].

La importancia económico-sanitaria de los antineoplásicos es incuestionable, considerando que más del 15% de los 125 billones de euros anuales en que se estima la carga económica del cáncer en la UE corresponden al gasto farmacéutico oncológico [10], cuyo desmesurado crecimiento se ha identificado como un problema económico global. Las previsiones a corto y medio plazo indican que la oncología será el área terapéutica con mayor gasto farmacéutico a nivel global [11]. Una de las principales causas del aumento en la última década es la adopción del paradigma terapéutico 'biológicamente racional' basado en terapias dirigidas, en particular MOPs, con precios muy superiores a la quimioterapia clásica y con duración de tratamiento más prolongada que en conjunto incrementan el coste de tratamiento por paciente en órdenes de magnitud. Las previsiones basadas en análisis recientes de las carteras de I+D farmacéutica, con casi 2.000 antineoplásicos en distintas fases de desarrollo, la mayoría con BMs integrados en estudios clínicos, auguran un pronunciado aumento de MOPs en la próxima década [11] [12]. Un problema emergente que se plantea en economía sanitaria y salud pública es cómo afrontar el enorme impacto presupuestario del cambio de paradigma terapéutico hacia la personalización del tratamiento oncológico, que implica la sustitución progresiva de la quimioterapia clásica de bajo coste (genéricos y duración limitada) en los estratos moleculares emergentes accionables por MOPs autorizados específicamente o usados fuera de indicación (*off label*).

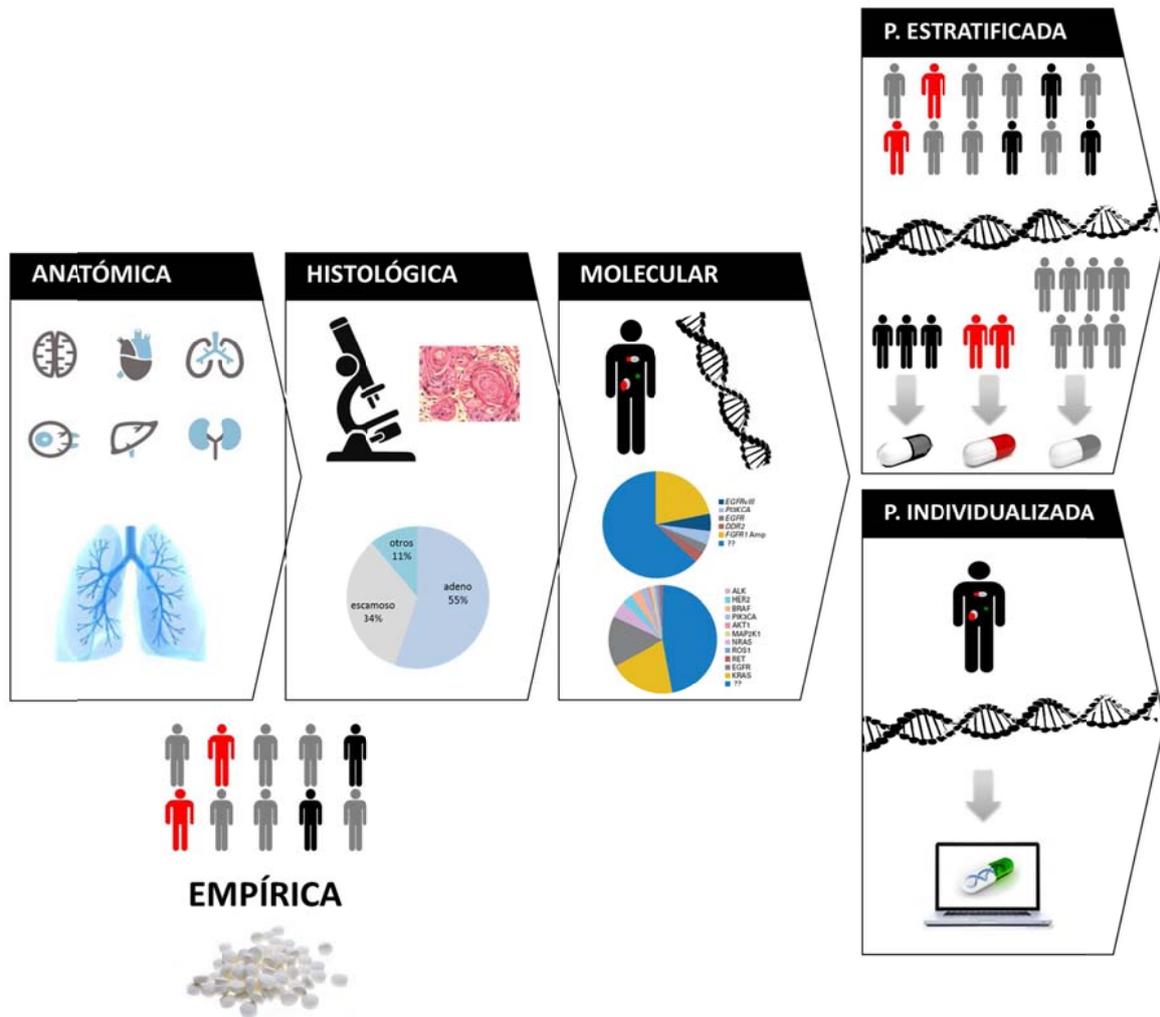


Figura 1 Evolución del paradigma diagnóstico - terapéutico en oncología.
 Fuente: elaboración propia a partir de [13] [14]

1.1 Definiciones y aplicaciones

Existe una marcada variabilidad en las definiciones del término medicina personalizada [15], que en comunicaciones de instituciones gubernamentales y académicas abarcan conceptos amplios como:

- "la adaptación del tratamiento médico a las características, necesidades y preferencias individuales de cada paciente durante todas las fases de la atención sanitaria, incluyendo prevención, diagnóstico y seguimiento" para la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense y "una forma de medicina que utiliza información acerca de los genes de una persona, las proteínas y el medio ambiente para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad" para el *National Cancer Institute* (NCI) norteamericano [16],
- "proporcionar el tratamiento adecuado para el paciente adecuado, en la dosis adecuada en el momento adecuado" para la *European Science Foundation* [17] o "un modelo médico basado en el uso de perfiles moleculares para adaptar la estrategia terapéutica adecuada para la persona adecuada en el momento adecuado, y/o determinar la predisposición a la enfermedad y/o efectuar la prevención oportuna y específica" para la Comisión Europea (EC) [18],
- "el uso de nuevos métodos de análisis molecular para mejorar la gestión de la enfermedad de un paciente o de la predisposición a la enfermedad" para la *Personalized Medicine Coalition* americana [19], o "un enfoque dirigido de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad basado en el perfil específico de un individuo" para la *European Alliance for Personalised Medicine* [20], similar a la definición propuesta recientemente por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [21].

En la literatura biomédica en el contexto de la oncología existe asimismo una amplia variabilidad de términos (e.g. *medicina estratificada, personalizada, de precisión, individualizada*) que, en contraposición a la medicina empírica tradicional, hacen referencia a la integración en diferente grado de la información genética o genómica del tumor en la toma de decisiones terapéuticas. Con frecuencia se usan indistintamente, dada la falta de consenso en sus definiciones, que aluden a conceptos parcialmente solapantes, como la 'segmentación o estratificación de entidades clínicas con el fin de seleccionar el tratamiento y/o estimar el riesgo y pronóstico', o 'enfoques terapéuticos guiados por hipótesis basadas en el perfil molecular del tumor individual' [22]. En líneas generales, este trabajo pretende centrarse en el estudio de medicamentos oncológicos personalizados (MOPs) desarrollados, autorizados y utilizados según el enfoque definido como MPE (Tabla 1), pero se discuten asimismo otros enfoques, concebidos de acuerdo con las definiciones propuestas. La frontera entre la medicina estratificada y empírica no es rígida, y un mismo medicamento puede tener indicaciones guiadas por un biomarcador predictivo y otras no seleccionadas, dependiendo de factores como el valor predictivo y prevalencia del biomarcador. Por otra parte, con el uso clínico extendido de un medicamento 'empírico' desarrollado en ensayos clínicos en poblaciones no seleccionadas pueden surgir nuevos biomarcadores predictivos para refinar su utilización, basados en la observación de subgrupos con respuesta diferencial y su consiguiente caracterización molecular. La identificación tardía de la necesidad de estratificación puede resultar en una restricción post-autorización de la población elegible, e.g. en el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR cetuximab y panitumumab limitado al cáncer colorrectal sin mutaciones en oncogenes de la familia RAS.

Tabla 1 Posibles definiciones de enfoques terapéuticos oncológicos

Terapia	Definición / criterios y ejemplos
<p>empírica (clínico)</p>	<p>Considera la influencia de variables clínicas del paciente, evaluadas subjetivamente o parámetros de laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> e.g. combinación de rituximab con quimioterapia intensiva (fludarabina y ciclofosfamida) o menos tóxica (clorambucilo) en primera línea de tratamiento de la leucemia linfática crónica en función del estado funcional y comorbilidad
<p>personalizada estratificada (MPE) (clínico, molecular predefinido)</p>	<p>Segmentación de la población de pacientes con tipo tumoral anatómico-histológico dado en <i>subgrupos o estratos</i> definidos por biomarcadores relevantes dentro del perfil molecular del tumor (caracterizados por los correspondientes ensayos diagnósticos <i>in vitro</i>), con valor predictivo de respuesta a una terapia farmacológica dirigida específicamente contra alteraciones moleculares críticas del tumor relacionadas funcionalmente con el biomarcador, con objeto de limitar su uso a aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta terapéutica</p> <ul style="list-style-type: none"> e.g. estratificación dicotómica HER2+/- del cáncer de mama según la amplificación génica y/o sobre-expresión del oncogén HER2, que determina la terapia con el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab e.g. perfil genómico discreto basado en panel <i>multiplex</i> para caracterizar un número limitado de aberraciones moleculares en genes candidatos predefinidos y accionables con MOPs autorizados en el contexto histológico concreto e.g. en cáncer de pulmón (NSCLC), cribado para detectar mutaciones activadoras en EGFR y translocaciones en el oncogén ALK para iniciar el tratamiento con inhibidores de quinasas selectivos anti-EGFR erlotinib, gefitinib, afatinib o anti-ALK crizotinib, respectivamente
<p>personalizada de precisión/individualizada (clínico, molecular, predef. o no)</p>	<p>Combinación de indicadores clínico-patológicos establecidos y datos relativos a la exposición (influencias ambientales y estilo de vida) con factores biológicos más amplios (perfil molecular del tumor basado en análisis genómico, proteómico, etc.) para desarrollar una estrategia integrada de diagnóstico y/o pronóstico, o abordajes terapéuticos adaptados al perfil integrado del paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> e.g. perfil genómico integral, para informar la elección de terapia(s) dirigida(s) molecularmente a mutaciones accionables, basada en hipótesis racionales a partir de predicciones funcionales de aberraciones moleculares identificadas por secuenciación masiva no sesgada del exoma o genoma completo
<p>exclusiva (paciente único)</p>	<p>Medicamento fabricado exclusivamente para un paciente único</p> <ul style="list-style-type: none"> e.g. sipuleucel-T, inmunoterapia celular autóloga en cáncer de próstata a partir de células dendríticas de cada paciente estimuladas <i>ex vivo</i> con un antígeno tumoral

ALK = *anaplastic lymphoma kinase*; EGFR = *epidermal growth factor receptor*; HER2 = *human epidermal growth factor receptor 2*. Fuente: elaboración propia a partir de [23] [22] [24] [6] [16] [25].

La farmacogenética y la farmacogenómica son dos disciplinas científicas estrechamente relacionadas por un objetivo común de personalización de la terapia según el genotipo individual, hasta el punto de que los términos se suelen utilizar indistintamente, a pesar de su clara diferenciación a nivel metodológico. La *farmacogenética* se ha definido como el estudio de la variabilidad en la respuesta *in vivo* a los fármacos debida a la herencia, considerando un sólo gen. Emerge como disciplina a partir de la década de los 1950 con la observación de la asociación de factores hereditarios con diferencias interindividuales en eficacia y efectos adversos (EAs) medicamentosos [26]. Los genes implicados pueden estar relacionados con la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y farmacodinamia (interacción con la diana principal para el mecanismo de acción responsable del efecto terapéutico o efectos *off-target*). Aplicaciones de biomarcadores farmacogenéticos simples en oncología incluyen la predicción de eficacia para la selección de terapias dirigidas (e.g. amplificación de HER2 para trastuzumab en cáncer de mama) o de toxicidad para ajustes posológicos (e.g. polimorfismos en TPMT para 6-mercaptopurina). La *farmacogenómica*, que surge gracias a los revolucionarios avances en tecnologías 'ómicas' (e.g. NGS, herramientas bioinformáticas para el análisis de *big data*) de la última década, evalúa simultáneamente la influencia de múltiples biomarcadores en la respuesta a un medicamento en estudios *in vivo* o *in vitro*. Su perspectiva multifactorial integra métodos de análisis molecular genómicos como paneles multiplex de genotipado, secuenciación de exoma o genoma completos (*whole-exome sequencing* o *whole-genome sequencing*, WES/WGS), epigenómicos y fenotípicos (proteómica, transcriptómica, metabolómica), combinados con parámetros clínicos tradicionales. Los estudios farmacogenómicos son componentes esenciales de todas las etapas de la I+D de MOPs, destacando el descubrimiento de dianas moleculares y biomarcadores predictivos para la estratificación.

El uso de factores predictivos para identificar *a priori* pacientes con mayor probabilidad de beneficio terapéutico o de experimentar EAs con un medicamento se remonta a los comienzos de la terapia sistémica oncológica. Sin embargo, una convergencia de factores científicos, tecnológicos, empresariales y socio-políticos ha dado un impulso extraordinario a la MPE en la última década. Destacan dos avances científico-tecnológicos convergentes, por una parte las tecnologías ómicas de alto rendimiento como NGS, que permiten análisis exhaustivos del perfil molecular tumoral con velocidad, resolución y costes inconcebibles hace pocos años, y por otra un ingente arsenal de fármacos dirigidos en desarrollo que potencialmente convierten en accionable un número considerable de aberraciones moleculares críticas [27] [28]. Las premisas para la aplicación práctica de la MPE incluyen un contexto clínico con marcada heterogeneidad en la respuesta a terapias disponibles, la elucidación de los mecanismos y/o dianas moleculares subyacentes a la variabilidad, y la disponibilidad de un biomarcador predictivo validado, logística y clínicamente aceptable, que permita discriminar adecuadamente los subgrupos de pacientes según la probabilidad de respuesta al fármaco concreto [29]. La magnitud de la diferencia relativa de eficacia y/o seguridad entre los subgrupos de pacientes con tumores positivos para el biomarcador (BM+) o negativos (BM-), y del beneficio neto en pacientes BM+ frente al estándar de tratamiento debe ser suficientemente relevante para justificar la estrategia de estratificación, que plantea desafíos logísticos y económicos adicionales a nivel de I+D y de implementación de programas de cribado molecular en la práctica rutinaria [9]. Entre las múltiples aplicaciones de la MPE en oncología, en el contexto de I+D y acceso al mercado de MOPs destacan:

- *Estratificación por biomarcadores predictivos de eficacia*, que permiten la identificación de pacientes con mayor probabilidad de respuesta (selección positiva) o de resistencia primaria (selección negativa) a terapias dirigidas que motivan abordajes terapéuticos diferenciales. El biomarcador suele ser una característica molecular específica del tumor relacionada con el mecanismo de acción del fármaco (e.g. sobre-expresión, mutaciones puntuales, amplificaciones o translocaciones de la diana molecular), o bien un marcador del tipo celular/linaje afectado pero no específico del tumor (e.g. CD20 en linfomas de células B). En enfoques de selección positiva basados en el concepto de ‘adicción oncogénica’, una alteración única de importancia crítica o *driver mutation* define el estrato BM+, con una marcada susceptibilidad a terapias dirigidas contra el oncogén o sus efectores moleculares (sección 2.1.2). La selección negativa puede atender a consideraciones biológicas racionales, excluyendo pacientes con resistencia primaria (e.g. a cetuximab en cáncer colorrectal con mutaciones en RAS), o pragmáticas de la estrategia de desarrollo, que puede excluir subgrupos de pacientes con alternativas relativamente satisfactorias (e.g. cáncer de mama HER2+).
- *Rescate y reposicionamiento de fármacos*: replanteamiento de desarrollos clínicos abandonados por consideraciones de B/R desfavorable o índice terapéutico estrecho, o insuficiente eficacia en poblaciones no seleccionadas. El descubrimiento de BMs predictivos de eficacia o seguridad por análisis farmacogenómico permite aplicar un enfoque estratificado de rescate, por selección positiva de potenciales respondedores BM+ o negativa de pacientes más susceptibles a EAs. El reposicionamiento a otros tipos tumorales puede basarse en hipótesis derivadas de análisis sistemáticos masivos o en hallazgos fortuitos en respondedores excepcionales [30] [31].
- *Profilaxis de efectos adversos*: la caracterización del impacto de polimorfismos de la línea germinal sobre la variabilidad farmacocinética interindividual (muy raramente asociada al genoma tumoral) puede mejorar la predicción de la exposición al fármaco y su correlación con eficacia y seguridad. El conocimiento de los factores farmacogenómicos que afectan a la relación dosis-respuesta puede mejorar el balance B/R del fármaco y aumentar su utilización, informando ajustes posológicos, monitorización, y prevención de EAs graves. Aunque hay varios ejemplos de biomarcadores predictivos de riesgo de EAs con quimioterapéuticos cuya utilidad clínica ha sido razonablemente validada (e.g. polimorfismos en genes de enzimas metabólicas UGT1A1 y TPMT para predecir la toxicidad de irinotecán y 6-mercaptopurina, respectivamente, y del transportador ERCC1 para predecir EAs de compuestos de platino), su adopción en la práctica clínica es muy limitada, debido a altas tasas de falsos negativos y a incertidumbre sobre el reembolso [32].
- *Tratamiento individualizado ajustado al perfil molecular tumoral (‘matching’)*: una característica definitoria de la medicina personalizada es su énfasis en los datos individuales del paciente, frente a la información poblacional promediada en enfoques empíricos o incluso estratificados que enmascara las respuestas individuales. El paradigma emergente de tratamiento individualizado consiste en adaptar la selección de agentes dirigidos a un perfilado genómico del tumor mucho más amplio que en la MPE, basada generalmente en un biomarcador predictivo único sin considerar el efecto de alteraciones concomitantes. La caracterización molecular exhaustiva de la biopsia tumoral del paciente individual mediante técnicas de secuenciación masiva permite detectar la práctica totalidad de mutaciones

presentes en el exoma o genoma tumoral (WES/WGS), la mayor parte de significado funcional incierto. Complejos análisis bioinformáticos, algoritmos y modelización *in silico* discriminan la relevancia funcional de miles de mutaciones detectadas, y priorizan aquellas clínicamente accionables. Integrando la experiencia colectiva multidisciplinar de un *molecular tumour board*, se generan recomendaciones al oncólogo para la selección de MOPs con mayor probabilidad de beneficio terapéutico para el perfil molecular tumoral concreto. Aunque intuitivamente más sofisticada que la MPE, es importante destacar que su utilidad clínica aún no ha sido demostrada, y los resultados de varios ensayos piloto de algoritmos genómicos han sido modestos [33]. Asimismo, su aplicación requiere una reconsideración de las condiciones de uso de MOPs, ya que resultaría casi sistemáticamente en un uso *off-label*, planteando importantes dilemas regulatorios y de financiación (secciones 2.2.5, 2.4, 4.3.4).

- *Seguimiento longitudinal de la evolución tumoral*: una estrategia emergente de monitorización de perfiles multi-ómicos integrados incluye datos de expresión génica, proteómica y metabolómica obtenidos a partir de 'biopsias líquidas' que analizan ácidos nucleicos y células tumorales circulantes (sección 2.1.3). Puede proporcionar una visión dinámica de la evolución del tumor, a diferencia del perfil genómico relativamente estático, con potenciales aplicaciones que incluyen la caracterización de mecanismos de resistencia evolutiva y generación de hipótesis terapéuticas [34] [35].

1.2 Investigación y desarrollo

La enorme complejidad de la patogénesis del cáncer generalmente implica cientos de aberraciones genómicas y mecanismos biológicos alterados, de limitado impacto individual pero cuyo efecto agregado determina la respuesta o resistencia a terapias dirigidas. Esto contrasta con el enfoque reduccionista de la MPE, que generalmente basa las decisiones terapéuticas dicotómicas sobre un único biomarcador molecular. La identificación y validación analítico-clínica de un biomarcador/IVD predictivo representa uno de los mayores retos técnicos de la MPE (sección 2.3). A pesar de su atractivo intuitivo, alteraciones funcionales por mutación o sobre-expresión de la diana del fármaco dirigido con frecuencia no constituyen biomarcadores predictores de eficacia. Elucidar el significado funcional de las aberraciones moleculares individuales y su interrelación con otras alteraciones concomitantes, y la predicción de su impacto combinado sobre la respuesta a terapias dirigidas específicas plantea ingentes desafíos, agudizados por fenómenos de redundancia funcional, pluralidad genómica germinal/tumoral y heterogeneidad intratumoral. A diferencia de la dotación genética germinal del individuo, que se considera relativamente estática y homogénea entre diferentes tejidos, el genoma del tumor presenta un enorme grado de heterogeneidad dinámica. Esta variabilidad genómica somática, de fundamental trascendencia clínica para la eficacia de terapias dirigidas, se amplifica por la inestabilidad intrínseca, y resulta en una evolución ramificada de subpoblaciones clonales. Se manifiesta en el fenómeno de heterogeneidad intratumoral, tanto a nivel espacial entre diferentes regiones del tumor primario y/o metástasis, como temporal por cambios dinámicos a lo largo de la evolución del tumor bajo la presión selectiva de terapias antineoplásicas (sección 2.1.3) [36] [37] [38]. Para contrarrestar los mecanismos de resistencia tumoral se ha planteado la necesidad de utilizar combinaciones racionales de terapias dirigidas, que plantean importantes retos en términos de priorización para su investigación clínica y perfil de seguridad [39] (sección 2.2.4).

1.2.1 Reclasificación - taxonomía molecular

La clasificación de enfermedades es un punto de referencia fundamental para la estrategia de I+D de antineoplásicos y su acceso al mercado, así como para el diagnóstico primario y el abordaje terapéutico en la atención sanitaria oncológica. En la medicina empírica, la elección del tratamiento de tumores sólidos (e.g. enfoques basados en cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica con poli-quimioterapia citotóxica clásica y/o fármacos dirigidos) generalmente se ajusta a protocolos terapéuticos estandarizados según criterios como el tipo anatómico-histológico de tumor, su estadio, localización y grado de invasión. La clasificación actual de tumores sólidos malignos se basa esencialmente en la localización anatómica del tumor primario y en diversos criterios fenotípicos relacionados con la histología e inmuno-histoquímica evaluados por microscopía óptica, que durante siglos ha constituido la piedra angular del diagnóstico patológico [40]. La necesidad de replantear el paradigma taxonómico vigente, que tolera una gran heterogeneidad en términos de mecanismos etiopatogénicos y alteraciones moleculares críticas dentro de un mismo tipo tumoral anatómico-histológico, responde a los objetivos de mejorar tanto la pronóstico como los resultados de los abordajes terapéuticos actuales. Factores críticos que han impulsado los enfoques estratificados por biomarcadores predictivos en ensayos clínicos en tumores sólidos metastásicos son la creciente disponibilidad de terapias dirigidas con reconocidas diferencias de actividad según el perfil molecular del tumor, y la hipótesis de que la MPE podría mejorar notablemente sus resultados clínicos generalmente modestos.

En reconocimiento de la heterogeneidad intrínseca del cáncer y de las limitaciones de la clasificación actual para predecir la evolución clínica del paciente, la investigación oncológica ha centrado gran parte de sus esfuerzos en la identificación de biomarcadores *pronósticos* de la historia natural y *predictivos* de respuesta terapéutica, que apoyen las decisiones de selección del régimen óptimo para cada paciente. Se ha propuesto la necesidad de un marco taxonómico dinámico que permita adaptar constantemente la clasificación, integrando evidencia emergente para refinar o reclasificar entidades existentes o reagrupar subgrupos en nuevas entidades independientes de histología [25] [22]. A la espera de la revisión de clasificaciones oficiales como la ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se observa una progresiva implementación del paradigma de estratificación de tumores sólidos, tanto en la práctica clínica rutinaria en la toma de decisiones sobre el uso de MOPs disponibles, como en el marco de la investigación clínica, donde la reclasificación conceptual ha llevado a diseños innovadores de ensayos *'basket'* y *'umbrella'* (sección 2.2.5). Mama y pulmón son dos ejemplos notables de tumores sólidos que en las últimas décadas han pasado de constituir entidades clínicas de alta incidencia con abordajes terapéuticos homogéneos a convertirse, por segmentación progresiva según criterios inicialmente histológicos y posteriormente moleculares asociados a su respuesta diferencial a terapias dirigidas, en un conjunto de tumores cada vez menos prevalentes (Figura 2) [41].

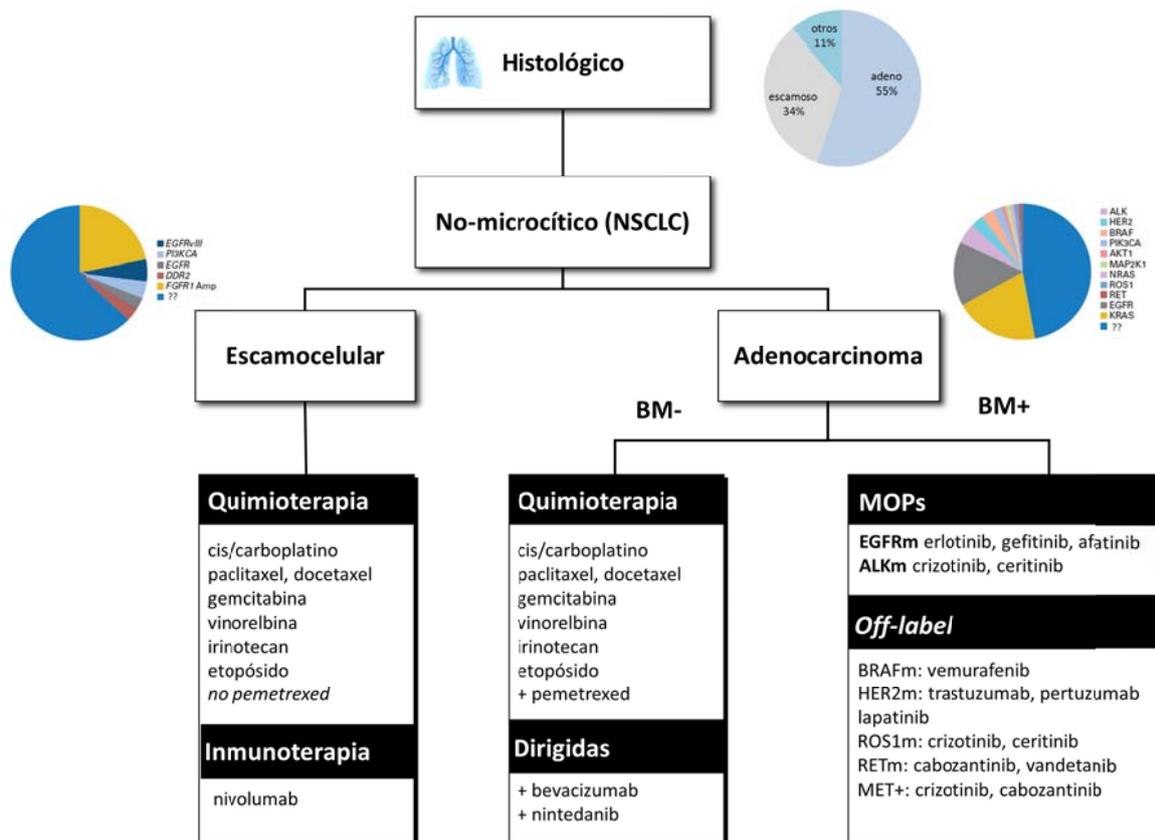


Figura 2 Estratificación histológico-molecular del cáncer de pulmón y terapias

ALK = *anaplastic lymphoma kinase*; BM+/- = tumor biomarcador positivo/negativo; BRAF = *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*; EGFR = *epidermal growth factor receptor*; HER2 = *human epidermal growth factor receptor 2*; MET = *met proto-oncogene*; RET = *rearranged in transfection*; ROS1 = *ROS protooncogene 1*. Fuente: elaboración propia a partir de [13] [14] [42, 43].

1.2.2 Investigación clínica - particularidades

En el entorno de I+D extremadamente competitivo de la investigación oncológica, con más de 1.000 antineoplásicos en desarrollo clínico en la actualidad [11], elevadas tasas de deserción, y feroz competición por reclutar en ensayos clínicos pacientes con tumores o subgrupos moleculares poco prevalentes, es esencial priorizar los binomios fármaco(s)-indicación más prometedores. Criterios de planificación de la estrategia de desarrollo clínico incluyen la plausibilidad biológica, indicios preliminares de eficacia del fármaco, estudios translacionales correlativos para explorar la viabilidad de enriquecimiento por un biomarcador, la necesidad médica insatisfecha frente a probabilidad de éxito terapéutico, y potenciales estrategias de combinación o secuenciación de diferentes clases farmacológicas. Teniendo en cuenta la heterogeneidad de perfiles moleculares de tumores de un mismo tipo anatómico-histológico, se plantea la necesidad de ‘enriquecimiento’ de la población del ensayo clínico en función de características moleculares del tumor, validadas como predictores de eficacia y relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco dirigido, para definir una población más homogénea y con mayor probabilidad de respuesta terapéutica. Aunque el perfil molecular de cada tumor es único, la agrupación arbitraria en estratos moleculares definidos por un biomarcador predictivo único responde al objetivo pragmático de mantener la viabilidad de la experimentación clínica según el paradigma del ensayo controlado aleatorizado (ECA), considerado la piedra angular de la generación de evidencia clínica de tecnologías sanitarias. [4]. Sin embargo, considerando que análisis comparativos del perfil mutacional de varios tipos tumorales han revelado que la

prevalencia individual de la mayoría de mutaciones oncogénicas críticas se encuentra en el rango 2-10% [30], y que la mayoría de tumores malignos (no segmentados) ya se consideran enfermedades raras por su baja incidencia y/o prevalencia, las implicaciones de la estrategia de enriquecimiento para la factibilidad de desarrollos clínicos convencionales no son triviales (sección 2.2.1).

La limitación de pacientes para llevar a cabo el desarrollo clínico de MOPs requiere soluciones innovadoras para encontrar un balance entre presiones para acelerar el acceso a terapias prometedoras, el grado de incertidumbre tolerable por reguladores, y la factibilidad de la experimentación clínica en un plazo razonable [3] [16]. Estrategias emergentes para mejorar la eficiencia y flexibilidad de ECAs y maximizar el uso de la información disponible incluyen el uso de variables de eficacia subrogadas, diseños innovadores adaptativos y métodos alternativos de análisis estadístico, e.g. bayesianos y modelización-simulación [44] [22]. Para facilitar el reclutamiento, a nivel logístico destacan las redes de colaboración internacionales, las plataformas centralizadas de genotipado multiplex y los ensayos *umbrella* (sección 2.2.5) [45]. En situaciones en que resulta prohibitivo reclutar suficientes pacientes para llevar a cabo un ECA en un plazo razonable o por dilemas éticos debido a indicios de eficacia extraordinaria del nuevo agente en contextos clínicos sin opciones terapéuticas se plantean alternativas como los ensayos no controlados (sección 2.2.3) [46] [47].

1.2.3 Estrategia – industria farmacéutica

La integración de biomarcadores desde fases tempranas del desarrollo clínico con objeto de incrementar su eficiencia, frecuentemente ligada a enfoques de selección de la población, es una de las principales tendencias globales en la I+D farmacéutica. Se observa asimismo un progresivo cambio de paradigma en el modelo de negocio en oncología (sección 2.5.2), desde el enfoque clásico basado en desarrollos que maximizan el mercado potencial (*blockbusters*) hacia la estrategia de MPE orientada a terapias de mayor valor terapéutico añadido y precio en poblaciones reducidas (*nichebusters*) [7]. El desarrollo de modelos económicos para comparar el retorno de la inversión (ROI) entre enfoques empíricos y estratificados es complejo. Aspectos críticos en la MPE son la incertidumbre asociada a la estimación de incidencia/prevalencia e historia natural del estrato molecular y del potencial de ventas (e.g. *premium price*, grado de adopción, uso *off-label*, etc.) y las dificultades del desarrollo clínico derivadas de la baja prevalencia [29]. El coste del desarrollo clínico de un MOP, principal partida presupuestaria de la I+D, puede variar notablemente en cada caso concreto dependiendo de múltiples factores que afectan a la eficiencia, duración y coste de los ensayos clínicos. Destacan la dificultad técnica y la inversión adicional en investigaciones translacionales ancilares para la identificar el biomarcador y validar la utilidad clínica de su determinación por medio de un IVD/coDx apropiado, la prevalencia del biomarcador en el tipo tumoral (subgrupo BM+), la complejidad y logística de la estrategia de cribado para identificar pacientes BM+ que puede plantear retos de reclutamiento requiriendo cientos de centros, y la eficacia relativa del MOP en los subgrupos BM+/- y población no seleccionada. Las comparaciones con estimaciones del coste de I+D de medicamentos no estratificados son esencialmente especulativas, basadas en premisas y simulaciones cuestionables (sección 4.4.3). Aunque la estratificación supone una limitación del tamaño del mercado potencial, cuya magnitud depende de la prevalencia del biomarcador de selección, se han sugerido varios mecanismos por los que la MPE puede generar valor adicional y ventajas competitivas para el promotor [48]:

- *I+D - potencial reducción de costes y duración, generación de hipótesis*: las estrategias de enriquecimiento de potenciales respondedores basado en biomarcadores predictivos permiten mejorar la eficiencia de la I+D, potencialmente reduciendo tamaño, costes y duración de ensayos clínicos, y acelerando el acceso al mercado, aunque es difícil generalizar, ya que al mismo tiempo se plantean dificultades técnicas y costes adicionales por el desarrollo concomitante del coDx y retrasos y complicaciones logísticas en el reclutamiento de subgrupos poco prevalentes (sección 2.2.1). Como ejemplo destaca el reciente desarrollo clínico completo y aprobación regulatoria del crizotinib en menos de 5 años desde el descubrimiento inicial de la translocación del oncogén ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) en una fracción minoritaria (5%) de adenocarcinomas de pulmón. Por otra parte, los usos *off-label* motivados por hipótesis biológicas y estrategias genómicas en la fase de post-autorización pueden aportar evidencia que apoye el reposicionamiento en nuevas indicaciones (sección 2.2.6).
- *Acceso al mercado - condiciones favorables de P&R*: mejoras sustanciales en eficacia y seguridad en contextos clínicos de mal pronóstico, alta necesidad médica, y limitada prevalencia que mitigue el impacto presupuestario, pueden en conjunto resultar en *premium prices* y tasas de adopción clínica muy superiores a los objetivos alcanzados con enfoques empíricos y compensar la reducción del mercado (sección 2.5.2). La comercialización del IVD puede generar nuevas oportunidades para la creación de valor económico, aunque su reparto entre MOP y coDx es complejo. Aunque no existen *incentivos regulatorios* específicos para la MPE, en algunos casos la segmentación de subgrupos poco prevalentes definidos por biomarcadores científica y médicamente plausibles puede justificar la designación como medicamento huérfano (MH) que otorga 10 años de exclusividad de mercado frente a competidores similares (sección 3.1.3).
- *Adopción preferencial en la práctica clínica*: a nivel del paciente, por mejoras en la adherencia por la percepción de ‘personalización’ y eficacia, perfil de seguridad cualitativamente diferente a la quimioterapia, conveniencia de la administración oral, etc. o de prescriptores, si perciben la utilidad clínica de un biomarcador en la toma de decisiones. La implementación de programas de cribado molecular, de importancia crítica al actuar como *gatekeeper* para la cobertura del MOP, puede constituir un elemento estratégico para promover su adopción inicial y crear barreras a la entrada de competidores.

1.3 Acceso al mercado de antineoplásicos y co-diagnósticos

El acceso de un nuevo medicamento oncológico al mercado consta de al menos dos etapas claramente diferenciadas, autorización regulatoria a nivel central europeo y mecanismos nacionales de reembolso. Mientras que los reguladores evalúan el B/R de un medicamento en las condiciones experimentales del ensayo clínico, la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) a nivel nacional y/o regional se centra en la estimación de su efectividad relativa frente a las alternativas terapéuticas disponibles o valor terapéutico añadido en el contexto pragmático de un sistema sanitario concreto, generalmente integrando aspectos económicos como la rentabilidad (Figura 3). La demostración de eficiencia económica, rentabilidad o C/E de nuevas tecnologías sanitarias se ha convertido en la ‘cuarta barrera’ (*fourth hurdle*) para su acceso al mercado y para muchos constituye un listón más elevado que los requisitos regulatorios de demostración de calidad, seguridad y eficacia, y de hecho la autorización regulatoria centralizada

de un medicamento en la UE no garantiza su financiación por los sistemas sanitarios nacionales, que determina el acceso efectivo para la mayoría de los pacientes oncológicos [48] [49].

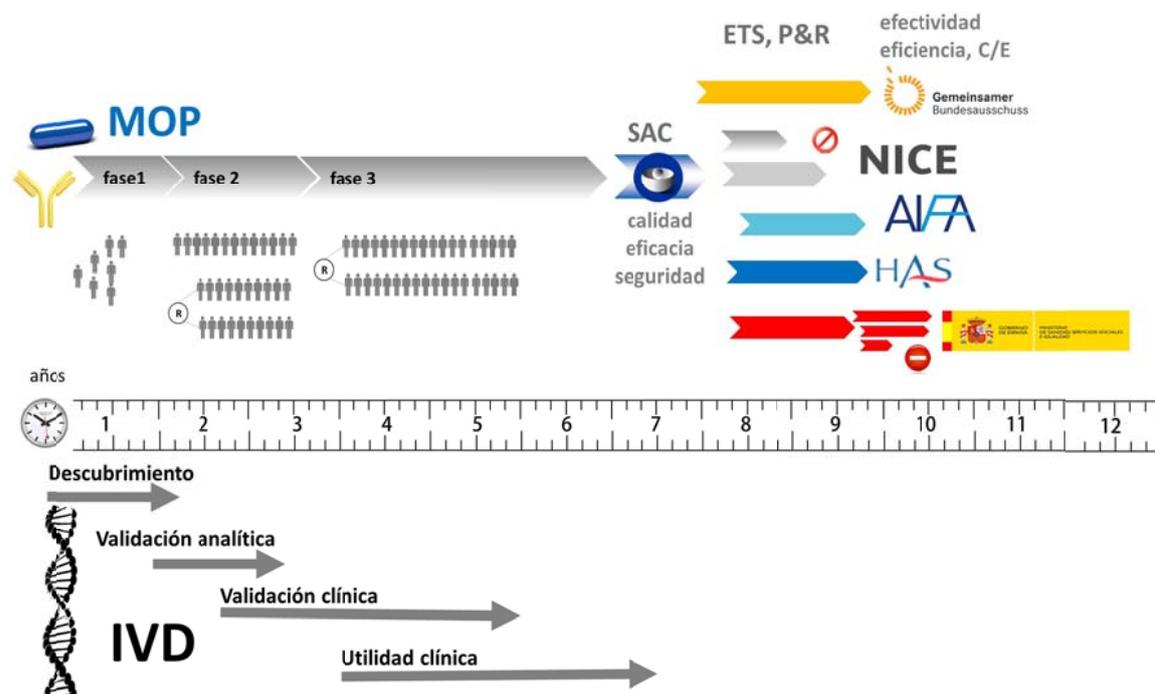


Figura 3 Desarrollo y acceso al mercado de antineoplásicos y diagnósticos en la UE

ETS = evaluación de tecnologías sanitarias; P&R = precio y reembolso. Fuente: elaboración propia.

1.3.1 Autorización regulatoria

Los requisitos de evidencia clínica de los reguladores farmacéuticos, la *European Medicines Agency* (EMA) en la UE y la FDA en EEUU, para otorgar la autorización de comercialización a un MOP tienen una influencia decisiva sobre las estrategias de desarrollo clínico, acceso al mercado y comercialización. Aunque los MOPs se evalúan dentro del mismo paradigma general de B/R que los antineoplásicos empíricos, las decisiones regulatorias en el caso de MOPs dirigidos a poblaciones restringidas pueden ser particularmente complejas por el mayor grado de incertidumbre en la evidencia de eficacia y seguridad (sección 3.3). Dilemas regulatorios en el contexto de la MPE incluyen las excepciones al requerimiento general de ECAs, el uso de instrumentos de acceso temprano, el co-desarrollo de MOPs y coDx, la reclasificación molecular de tumores, las restricciones farmacogenómicas post-autorización, la designación como medicamentos huérfanos, y el desarrollo de combinaciones de nuevas terapias dirigidas.

- *Alternativas a ECAs:* en algunas situaciones no es factible llevar a cabo un ECA para demostrar el B/R de un MOP, por la imposibilidad práctica de reclutar suficientes pacientes en un plazo razonable. Las causas más frecuentes son la prevalencia extremadamente baja de la población definida por el biomarcador o dilemas éticos por pérdida de *equipoise* clínica si la evidencia preliminar indica una eficacia extraordinaria del nuevo tratamiento en un contexto sin alternativas terapéuticas satisfactorias. La demostración de eficacia inusualmente alta en estudios de fase 1/2 no controlados puede ser suficiente para la autorización regulatoria, dependiendo de la magnitud y durabilidad de las respuestas antitumorales y de la evidencia de apoyo (modelos preclínicos, plausibilidad biológica, etc.) [50] [51] [46]. La identificación prospectiva de estos casos excepcionales permite definir -

junto con los reguladores, agencias de ETS y pagadores- estrategias alternativas de generación de evidencia como estudios observacionales y registros (sección 2.2.6).

- *Acceso temprano*: los instrumentos regulatorios (autorización condicional en la UE) para acelerar el acceso al mercado de nuevos medicamentos con importante beneficio terapéutico potencial en contextos clínicos graves permiten ejercer una mayor flexibilidad en los estándares de evidencia clínica y asumir un mayor grado de incertidumbre sobre el B/R (sección 3.1.2).
- *Reclasificación taxonómica*: la indicación terapéutica autorizada suele hacer referencia a la entidad tumoral definida según criterios anatómico-histológicos convencionales, en el caso de MOPs restringida por el estatus del biomarcador predictivo. No se han aprobado indicaciones definidas por una aberración molecular *driver* independientemente del origen tisular del tumor primario (*histology-agnostic*). El debate actual requiere un posicionamiento claro de los reguladores acerca de las posibles implicaciones de la reclasificación de tumores sólidos, y el valor de la evidencia de *basket studies* (sección 2.2.5) y del uso *off-label* de MOPs en tumores con un biomarcador predictivo común (sección 2.4).
- *Designación de medicamentos huérfanos (MHs)*: la validez de la segmentación de tumores comunes basada en un biomarcador molecular predictivo de eficacia a efectos de designar el MOP como MH depende de juicios de valor sobre su plausibilidad médica y biológica. Los criterios mucho más liberales de la FDA han resultado en el acceso diferencial a incentivos regulatorios a la I+D y comercialización en comparación con la UE, donde los estratos moleculares se aceptan sólo excepcionalmente (sección 3.1.3).
- *Variaciones post-autorización*: los requisitos regulatorios de evidencia para justificar una restricción de la indicación terapéutica a un subgrupo definido por un biomarcador predictivo identificado en análisis retrospectivos, a veces por grupos independientes de la industria y con intereses divergentes, es un aspecto controvertido (sección 3.3.1).
- *Co-desarrollo de MOP y coDx*: la coordinación de la I+D y acceso al mercado de las tecnologías co-dependientes IVD y MOP plantea importantes retos regulatorios, técnicos, logísticos y económicos (sección 2.3.3). Marcos normativos diferenciados de medicamentos y diagnósticos/productos sanitarios otorgan las competencias de regulación a autoridades competentes diferentes. Frente a la centralización de la evaluación y supervisión de medicamentos en la EMA, hay varios mecanismos para obtener el marcado de conformidad 'CE' de IVDs comerciales, desde auto-certificación por el fabricante a evaluación de su validez analítica y/o clínica por organismos notificados y/o agencias nacionales (sección 3.2).
- *Combinaciones de MOPs*: constituyen importantes estrategias emergentes basadas en hipótesis biológicas para contrarrestar mecanismos de resistencia, pero plantean dilemas regulatorios acerca de la evidencia mínima de eficacia y seguridad para iniciar ECAs con cada combinación, y científicas en la priorización. Para asociaciones de fármacos no aprobados, el marco regulatorio vigente requiere como norma general la demostración de la contribución de cada componente al efecto terapéutico en ensayos factoriales o multibrazo, que plantean importantes desafíos logísticos, médicos y éticos (sección 2.2.4) [52] [53] [39].

1.3.2 Evaluación de tecnologías sanitarias

La necesidad de adaptación de la metodología de ETS a las particularidades de la MPE es el centro de un controvertido debate actual (sección 4.4.1). Frente a aquellos que argumentan que los métodos convencionales como el análisis C/E son esencialmente válidos [5], otros defienden que tanto la metodología como el tipo de evidencia (e.g. meta-análisis basados en el beneficio a nivel poblacional) son inadecuados para caracterizar la heterogeneidad en la respuesta y el beneficio para el paciente individual, y defienden enfoques holísticos que integren el valor sanitario y económico de la MPE [54] [55]. Al margen de la consideración de los costes adicionales del cribado molecular, los principales determinantes del C/E de antineoplásicos son comunes a enfoques empíricos y estratificados, e incluyen los costes directos del tratamiento (relacionados con su precio, posología y duración), los costes indirectos derivados del uso de otros recursos sanitarios (e.g. manejo de EAs y hospitalizaciones), y los resultados en salud (supervivencia y calidad de vida) [56]. Los factores que podrían justificar la adaptación de la metodología a aspectos diferenciales de la MPE incluyen:

- *combinación o coordinación de ETS/P&R*: frente al modelo actual basado en procesos independientes y no sincronizados de ETS y P&R para las tecnologías co-dependientes MOPs y coDx, que por lo general infravaloran el precio del componente diagnóstico y resultan en decisiones desfasadas o divergentes que retrasan o comprometen el acceso efectivo al MOP, se ha propuesto la evaluación integrada o coordinada de ambas (sección 4.5.1) [48] [57].
- *perspectiva del análisis*: considerando además de costes directos del tratamiento, los ahorros frente a la prescripción empírica al evitar el uso en pacientes con baja probabilidad de respuesta, pero también nuevos costes generados por formación del personal sanitario, inversión en infraestructura e implementación de estrategias de cribado etc.
- *comparaciones indirectas*: la falta de datos de eficacia/efectividad de alternativas terapéuticas en el subgrupo molecular definido por el biomarcador predictivo, que puede tener además un componente pronóstico que determine una historia natural o respuesta terapéutica a quimioterapia diferenciales, plantea retos en las comparaciones históricas frente a la evidencia del estándar de tratamiento en poblaciones no seleccionadas.
- *utilidad clínica del biomarcador*: la falta de consenso acerca de la definición y evidencia necesaria para su demostración, en particular la magnitud de la diferencia del beneficio terapéutico entre los subgrupos BM+ y BM- para justificar la restricción de la población en las decisiones de autorización y/o reembolso, y la adopción clínica del marcador/coDx (sección 2.3.2).
- *definición de la población*: la definición arbitraria del punto de corte que define el subgrupo BM+, cuya modificación puede afectar significativamente al C/E (sección 2.3).

La relevancia clínica para pacientes y oncólogos del valor terapéutico añadido es un concepto diferente de la significación estadística, que permite declarar un ensayo como positivo aunque el beneficio sea marginal o irrelevante desde el punto de vista clínico. No existe un consenso claro entre profesionales sanitarios acerca del beneficio mínimo (en terminos tanto de elección de la variable de eficacia como de la magnitud del efecto relativo al estándar de tratamiento) en cada

contexto clínico que se consideraría suficientemente persuasivo para financiar un nuevo tratamiento oncológico e incluirlo en guías de práctica clínica para fomentar su adopción (sección 3.3.5) [58] [59] [60] [61]. En cuanto a la rentabilidad, expresada comúnmente por la razón de C/E incremental (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER), en el contexto estadounidense se observa una actitud de "todo a cualquier coste" con una demanda marcadamente inelástica al precio del tratamiento oncológico, lo que incentiva el desarrollo de medicamentos marginalmente eficaces con precios extremadamente elevados [62] [63]. En términos de prolongación de supervivencia global (OS) o libre de progresión (PFS), la ganancia demostrada con los antineoplásicos autorizados por la FDA para tumores sólidos en la pasada década era de sólo 2 meses de promedio [64]. El tratamiento del cáncer de páncreas con erlotinib ilustra tanto la diferencia entre relevancia clínica y significación estadística (ECA formalmente positivo con una mejora de sólo 2 semanas en la mediana de OS) como la precaria rentabilidad, con estimaciones del ICER cercanas a 500.000 USD por año de vida ajustado por calidad (AVAC) [65] [66] [67].

Tabla 2 Rentabilidad de antineoplásicos seleccionados

Estrategias clínicas	ICER USD/AVAC
inhibidor de aromatasas (e.g. letrozol*) vs. tamoxifeno* en cáncer de mama avanzado o metastásico HR+	22.900
trastuzumab* vs. quimioterapia estándar en cáncer de mama avanzado o metastásico HER2+	150.000
adición de erlotinib a quimioterapia estándar con gemcitabina en cáncer de páncreas avanzado	500.000
adición de pertuzumab* a trastuzumab* + quimioterapia en tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+	715.000

HER2 = *human epidermal growth factor receptor 2*; HR = *hormone receptor*; ICER = *incremental cost-effectiveness ratio*; AVAC = año de vida ajustado por calidad; * = MOPs. Fuente: elaboración a partir de [68] [69]

1.3.3 Precio y reembolso

En el clima actual de restricciones presupuestarias y acuciante necesidad de optimizar la asignación de recursos para mantener la viabilidad de los sistemas sanitarios públicos, la gestión de presupuestos farmacéuticos incluye mecanismos de control de precios, y decisiones de cobertura selectiva a nivel nacional, así como re-evaluaciones regionales y a nivel de inclusión en el formulario de cada hospital. En la mayoría de los países de la UE la fijación de precios de MOPs se basa en referencias externas a su coste en otros países y en elementos de valor terapéutico determinados por ETS (sección 4.2). Los mecanismos de financiación de coDx son complejos, con modelos diferentes según el país, región, o incluso entorno de uso (hospitalario o ambulatorio). Se ha propuesto mejorar los procesos y condiciones de P&R de IVDs, con precios más elevados acordes con su importancia en la estrategia terapéutica y definiendo claramente la responsabilidad de financiación [70]. Para evitar retrasos en el acceso efectivo al MOP, en algunos sistemas sanitarios se recurre a fórmulas transitorias de financiación por la empresa farmacéutica o por programas estatales de patología molecular (sección 4.5.2). La estrategia de precios de la industria farmacéutica en el área oncológica ha sido objeto de críticas de gran impacto mediático. La industria argumenta que los precios de MOPs, superiores en varios órdenes de magnitud a quimioterapias en la misma indicación, se basan en la necesidad de

garantizar el retorno de la inversión en indicaciones nicho, de forma similar a los medicamentos huérfanos. Sin embargo, el límite ‘que el mercado puede soportar’ parece ser una consideración central en la fijación de precios homogéneamente elevados, sin aparente correlación entre coste del tratamiento y la relevancia clínica de los resultados del ensayo clínico pivotal y/o su robustez metodológica (sección 4.4.4), que intuitivamente podrían constituir elementos diferenciadores [71]. Las arduas críticas de profesionales sanitarios se centran en la precaria rentabilidad de nuevas terapias dirigidas con modestos beneficios en supervivencia, el fenómeno de escalada constante de precios en ausencia de justificaciones clínicamente plausibles, incluso en indicaciones con varios competidores que deberían ejercer un efecto moderador, y en la falta de diferenciación a pesar de la marcada heterogeneidad en el valor terapéutico añadido [72] [73] [74] [71]. El impacto mediático de recientes decisiones de exclusión de nuevos antineoplásicos de los formularios de grandes centros oncológicos por consideraciones farmacoeconómicas ha motivado a la industria a reducir los precios iniciales en casos concretos [75].

El creciente impacto presupuestario de MOPs, que compromete la sostenibilidad de la asistencia oncológica en sistemas sanitarios públicos, es una de las prioridades políticas de control del gasto farmacéutico [2] [76]. Se estima que casi el 15% de los >125 billones de EUR anuales de costes directos e indirectos del cáncer en la UE corresponden al gasto farmacéutico oncológico. Desde el punto de vista del financiador, la predicción del impacto presupuestario del tándem MOP-coDx se complica por las dificultades de estimar la prevalencia del biomarcador en la población elegible a partir de datos limitados del ensayo pivotal, de asegurar el riguroso cumplimiento de la selección de pacientes por el IVD en la práctica clínica rutinaria, de monitorizar los costes reales del cribado molecular, y de mitigar el uso *off-label* del MOP, que puede superar en volumen a las indicaciones autorizadas. Estrategias de mitigación del riesgo económico incluyen estrictos controles de prescripción para alinear la utilización efectiva con las condiciones de autorización o financiación, y el uso de acuerdos de entrada organizada (sección 4.3.3) [77].

Tabla 3 Precios de tratamiento mensual de MOPs y otras terapias dirigidas

Diana molecular	Tipo tumoral	Medicamento (MOP*)	Precio ¹ (USD)
KITm	estroma gastrointestinal (GIST)	imatinib*	7.000
		sunitinib*	11.957
BRAFm	melanoma	vemurafenib*	12.282
EGFRm	pulmón	erlotinib*	5.756
ALKm	pulmón	crizotinib*	11.950
PTCH1	basocelular	vismodegib	7.500
EGFR	colon (RASwt) cabeza/cuello	cetuximab*	24.092
HER2	mama	trastuzumab*	5.300
		lapatinib*	5.120
		pertuzumab*	5.900
VEGF	renal, colon, pulmón	bevacizumab	11.684
	renal	pazopanib	7.778
		sunitinib	11.957
		sorafenib	10.555

¹precio por mes o ciclo, no tratamiento completo (duración variable), según precios reflejados en 2013 *Orange book*; * = MOPs. ALK = *anaplastic lymphoma kinase*; BRAF = *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*; EGFR = *epidermal growth factor receptor*; HER2 = *human epidermal growth factor receptor 2*; m = mutante; KIT = *tyrosine-protein kinase*; PTCH1 = *protein patched homolog 1*; VEGF = *vascular endothelial growth factor*.

Fuente: adaptado de [78]

1.4 Adopción en sistemas sanitarios

La implementación clínica de avances tecnológicos y traducción de la evidencia farmacogenómica en la práctica clínica es un proceso muy lento, con un marcado desfase entre la amplia difusión de tecnologías NGS de análisis genómico masivo en el marco de investigación frente a la lenta adopción de IVDs comerciales de genotipado simple en la práctica rutinaria [26] [79]. Debido a la incertidumbre acerca de la utilidad clínica de la mayor parte de biomarcadores, el uso de información genómica en la prescripción no es una práctica generalizada, y por lo general se limita a MOPs, cuya indicación terapéutica autorizada y financiación están restringidas a pacientes con tumores BM+. Desde la perspectiva del sistema sanitario, la adopción de la MPE en el entorno asistencial plantea consideraciones adicionales a los enfoques empíricos convencionales. Al margen de la ETS para determinar su rentabilidad a efectos de la inclusión en la cartera de servicios del proveedor, destaca la implementación de programas de cribado molecular que requieren importantes inversiones en plataformas tecnológicas, infraestructura y logística. Otro aspecto importante es la educación de profesionales sanitarios y pacientes para facilitar la toma de decisiones terapéuticas, con un grado de complejidad e incertidumbre diferentes a los enfoques empíricos. Aunque sus defensores argumentan que la MPE globalmente resultará en un ahorro de recursos y mejora de resultados sanitarios a largo plazo [54], se basan principalmente en consideraciones teóricas. Entre las ventajas postuladas de los enfoques de MPE para la asistencia sanitaria oncológica destacan:

- *Uso racional, mejoras en C/E y ahorro global de costes:* por la financiación restringida de terapias dirigidas de alto coste en subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de respuesta, basado en consideraciones teóricas pero con limitado apoyo de evidencia [80]. En Francia, el ahorro anual por evitar el tratamiento del ~ 90% de los 15.000 casos incidentes de cáncer de pulmón sin mutaciones activadoras en EGFR asciende a 69 millones de EUR, frente a un coste anual del cribado molecular de 1,7 millones de EUR [81] [82]. La magnitud del potencial ahorro depende entre otros factores del precio del MOP, por lo general superior al de antineoplásicos empíricos para compensar la reducción de mercado y garantizar el ROI, y la prevalencia del biomarcador, que condiciona su impacto presupuestario.
- *Optimización del B/R por reducción de EAs:* el uso de marcadores farmacogenómicos predictivos de seguridad, que permiten discriminar subgrupos con mayor probabilidad de experimentar EAs y reducir la incidencia de EAs graves, hospitalizaciones y costes asociados, o resolver ineficiencias clínicas como la dosificación empírica. A pesar de su C/E (riesgos y costes evitados) frecuentemente favorable, en la práctica clínica rutinaria su adopción efectiva es muy limitada, tanto por la insuficiente validación de la asociación entre variantes alélicas y riesgo como por la disponibilidad de marcadores clínicos alternativos con mayor aceptación [83].
- *Cumplimiento terapéutico:* la menor incertidumbre percibida por el paciente sobre la probabilidad de éxito del tratamiento (*value of knowing*) puede resultar en una mejora de la adherencia, particularmente relevante con MOPs orales de administración crónica, que podría mejorar los resultados clínicos. La percepción del paciente del impacto sobre la calidad de vida de la toxicidad crónica de MOPs frente a los EAs agudos de un número

limitado de ciclos de quimioterapia es asimismo relevante.

Tabla 4 Evolución de la oncología poblacional hacia enfoques de precisión/personalización

	Poblacional	Transición	Personalizada
cribado	reducción de riesgos en toda la población, pronóstico	enfoques modificados según riesgo en subpoblaciones	estimación individualizada del riesgo, programas adaptados
diagnóstico	histología, órgano de origen, estático	histología, órgano de origen, < marcadores moleculares	> énfasis en marcadores moleculares dinámicos
estadios	extensión anatómica de la enfermedad, grado de invasión y metástasis	extensión anatómica, elementos de perfiles moleculares	> perfiles moleculares de riesgo, heterogeneidad intratumoral
decisión terapéutica / intervención	según órgano de origen y estadio, empírica 'one size fits all'	órgano de origen y etapa - marcadores moleculares	> BMs moleculares predictivos
intervalos de evaluación	según hallazgos clínicos y técnicas de imagen según intervalo rutinario	técnicas de imagen según intervalo rutinario, marcadores tumorales	temprana; evaluaciones por imagen, seguimiento longitudinal por biopsias seriadas y marcadores circulantes
ensayos iniciales	dosis máxima tolerada (MTD)	dosis óptima biológica (<MTD)	rango de dosis tolerables y activas, ajuste individual, combinaciones
exploratorios población elegibilidad	histología y tratamiento previo; generalmente no comparativos	histología y tratamiento previo, algunos estratificación molecular; no comparativos y ECAs	histología, tratamiento previo, >> subconjuntos definidos/estratificados por BM - <i>basket/umbrella</i>

Fuente: adaptado de [84]

1.4.1 Infraestructura y análisis de datos

Uno de los desafíos inmediatos de la MPE es garantizar la adopción rápida y difusión amplia en la rutina clínica de biomarcadores adecuadamente validados. Aunque el número de biomarcadores putativos ha aumentado exponencialmente en la última década por la disponibilidad de plataformas ómicas, su incorporación en la práctica clínica se limita a biomarcadores mencionados en la indicación terapéutica autorizada de MOPs, cuya determinación se considera generalmente un requisito obligatorio (*gatekeeper*) para su prescripción y financiación. Los métodos de análisis incluyen tanto IVD comerciales como LDTs (*laboratory-developed tests*) independientes ofrecidos por laboratorios asociados a hospitales. Causas de la limitada adopción incluyen la incertidumbre acerca de la interpretación de los resultados y de la cobertura, así como la falta de validación de su utilidad clínica, que entre otros elementos considera el valor añadido frente a marcadores inmuno-fenotípicos y citogenéticos clásicos. Por otra parte, la disponibilidad de infraestructura adecuada con actualización tecnológica periódica, flujos de trabajo eficientes y reproducibles y el cumplimiento de estándares de calidad y acreditación son aspectos críticos para implementar programas de diagnóstico molecular [85] [86]. La reciente evolución hacia plataformas *multiplex* y WES/WGS, con claras ventajas informativas y de aprovechamiento de muestras tumorales limitadas evitando análisis secuenciales, plantea nuevos desafíos, incluyendo éticos de cobertura de MOPs utilizados *off label* [87] [88] [89].

El análisis de ingentes volúmenes de datos genómicos supera con creces en complejidad y coste al de la propia secuenciación masiva por WES/WGS, y constituye uno de los principales factores limitantes a la aplicación rutinaria de técnicas de NGS. El análisis requiere complejas herramientas bioinformáticas y algoritmos, y su interpretación la estrecha colaboración multidisciplinar entre patólogos, biólogos moleculares, oncólogos, estadísticos y especialistas en *big data*. La gestión de datos de múltiples niveles (clínicos, ómicos, imagen, etc.) plantea importantes retos en cuanto a almacenamiento y organización, definición de ontologías y adopción global de estándares armonizados que permitan su comparación, integración e interoperabilidad de bases de datos. Otros retos son el marco normativo que garantice un nivel de privacidad adecuado, y la definición de las condiciones de compartición de datos genómicos a gran escala en consorcios de investigación [42]. Objetivos a medio plazo incluyen el desarrollo de bases de datos a nivel global, con un inventario exhaustivo de muestras biológicas disponibles y de datos farmacogenómicos asociados, la adopción de historia clínica electrónica (*electronic health records*, EHR), y el desarrollo de herramientas de integración dinámica de datos de diversas plataformas ómicas complementarias, basadas en innovadores métodos estadísticos de análisis multi-señal [90] [91].

1.4.2 Formación de profesionales sanitarios y pacientes

La formación continuada del profesional sanitario en disciplinas como farmacogenómica, estadística y oncología molecular es crítica para facilitar la adopción práctica de la MPE en la atención clínica rutinaria, y permitir una correcta interpretación de los resultados de pruebas diagnósticas moleculares en la toma de decisiones terapéuticas, con ayuda de herramientas de apoyo, algoritmos estandarizados y comités multidisciplinarios. Aspectos importantes incluyen la familiarización con el flujo de trabajo pre-analítico y analítico de una amplia variedad de técnicas clásicas como inmuno-fenotipado y genotipado, y emergentes basadas en NGS como paneles *multiplex* y WES/WGS, así como la asimilación conceptual de paradigmas como la taxonomía molecular de tumores sólidos [22] [92] [93]. Aunque la oncología es la especialidad médica con adopción más temprana de la MPE, encuestas recientes sugieren una limitada difusión de diagnósticos *multiplex* en la práctica rutinaria [94] [95] [96]. La identificación de pacientes con tumores de genotipos muy raros es la principal limitación actual a la factibilidad de ensayos clínicos de MOPs, y la integración de la asistencia oncológica comunitaria es crítica para favorecer el reclutamiento. Con la creciente convergencia de práctica clínica e investigación destaca asimismo la importancia de la formación de oncólogos ajenos al entorno académico en medicina translacional y metodología de ensayos clínicos. La influencia de consideraciones de coste, impacto presupuestario y rentabilidad en las decisiones de prescripción, consensuadas entre el oncólogo y el paciente teniendo en cuenta la potencial 'toxicidad financiera' de MOPs, y en la incorporación en guías de práctica clínica requiere asimismo una sólida formación para interpretar la evidencia farmacoeconómica [97] [98] [99] [100].

El papel del paciente en la MPE puede diferir en varios aspectos de la medicina empírica. Como agente co-decisor en las decisiones terapéuticas y de participación en ensayos clínicos, el paciente requiere una educación específica para reducir la asimetría informacional frente al prescriptor/investigador y llevar a cabo su propia evaluación del B/R del tratamiento adaptada a su contexto individual, considerando el grado de incertidumbre asociado y el coste de oportunidad. La MPE, basada en un concepto integrado de fuerte asociación biológica entre fenotipo y genotipo, diagnóstico fiable y un tratamiento con mayor probabilidad de ser efectivo,

resulta particularmente atractiva para el paciente. Sin embargo, el exagerado optimismo en la percepción social del progreso biomédico asociado a la MPE se ve fomentado por una política de comunicación no siempre rigurosa por parte de la industria farmacéutica, dedicada a enfatizar el concepto biológico subyacente a paradigmas terapéuticos ‘racionales’ para promocionar la adopción de terapias dirigidas, a pesar de sus frecuentemente modestos resultados clínicos y cuestionable C/E. La educación acerca de conceptos complejos como mecanismos moleculares de acción de fármacos dirigidos, el desarrollo de resistencias, y la relación probabilística entre respuesta y biomarcadores predictivos es esencial para mantener expectativas realistas en pacientes [17].

1.4.3 Aspectos éticos y sociales

La MPE plantea problemas éticos específicos relacionados con la equidad de acceso, pero dada la limitada experiencia con enfoques personalizados se desconocen las implicaciones a gran escala [101]. El alto coste de MOPs limita el acceso efectivo al tratamiento por restricciones a nivel de reembolso, y la carga de copagos puede resultar en ‘toxicidad financiera’ para el paciente [102], y tiene una creciente influencia en las decisiones terapéuticas del oncólogo [2]. La baja prevalencia del biomarcador predictivo puede convertir algunos estratos moleculares de tumores comunes en enfermedades raras poco atractivas para la industria farmacéutica, lo que requiere soluciones innovadoras de incentivación y generación de evidencia para no perder oportunidades de desarrollar terapias muy efectivas en ‘estratos moleculares nicho’. Por otra parte, los modelos estratificados de autorización y/o reembolso se oponen a la accesibilidad indiscriminada a nuevas tecnologías de alto coste, con el potencial de introducir o acentuar las desigualdades. En este sentido, un aspecto controvertido son las decisiones de prescripción en pacientes BM-, en los que el test diagnóstico predice una menor probabilidad de respuesta al tratamiento (i.e. no la certeza de ausencia de efecto terapéutico), considerando las limitaciones en el valor predictivo del test diagnóstico para discriminar respondedores. La exclusión sistemática de la indicación terapéutica del subgrupo BM-, que puede contener un número considerable de potenciales respondedores, puede plantear dilemas éticos, especialmente en contextos clínicos en que las alternativas terapéuticas sean aún menos satisfactorias que el efecto del MOP en el subgrupo BM-.

Las restricciones en el acceso a MOPs derivadas del uso sistemático de criterios de rentabilidad en la ETS han sido objeto de intensos debates. El ACE no constituye una base enteramente racional ni moralmente neutra para la toma de decisiones de distribución de recursos sanitarios, sino una aproximación metodológica arbitraria enmarcada dentro del discurso argumentativo del utilitarismo. Apoya la decisión que maximiza la eficiencia global, valorando el resultado promedio en la población pero de forma indiferente a la distribución, por lo que sus conclusiones pueden estar en desacuerdo con el principio formal de justicia, que postula que los similares deben ser tratados de manera similar. Esto puede plantear dilemas morales en la asignación de recursos, en particular para oncólogos partidarios de la financiación indiscriminada de cualquier tratamiento que pueda conferir un beneficio marginal, independientemente de su coste. Este enfoque ‘vitalista’ se refleja en la tendencia a incluir en el estándar de tratamiento y guías clínicas cualquier nueva alternativa que demuestre de forma estadísticamente significativa un beneficio terapéutico incremental, independientemente de su relevancia clínica. Existe una marcada controversia acerca de a quien deberían corresponder las decisiones de distribución de recursos sanitarios finitos, basadas al menos implícitamente en

juicios morales que deben integrar premisas no siempre reconciliables como el concepto de justicia y la contención de costos, para equilibrar las necesidades de la sociedad y de cada paciente. El dilema moral se complica aún más por la amplia difusión de medidas de los sistemas públicos o seguros sanitarios privados para incentivar a la frugalidad del prescriptor (e.g. presupuestos fijos, barreras burocráticas) y/o mitigar el riesgo moral afectando a la demanda del paciente (e.g. copagos). La sociedad debe reconocer que en un contexto de recursos limitados son necesarias las decisiones de priorización y ‘racionamiento’ de las intervenciones sanitarias, que idealmente deben realizarse a través de procesos abiertos, públicos y participativos de ETS que consideren múltiples factores, incluyendo C/E, valores sociales y las necesidades de subgrupos de pacientes [103].

En la MPE, el paciente otorga su consentimiento explícito al análisis del perfil genómico no sólo del tumor, sino también de su línea germinal, que genera controversias en bioética relativas a la comunicación a los pacientes y sus familiares de hallazgos incidentales que confieren una mayor susceptibilidad a tumores o a enfermedades genéticas. La protección de datos personales relativos a la historia clínica [104] y perfiles genómicos en el marco de la investigación plantea importantes retos logísticos y éticos, dada la imposibilidad de garantizar el anonimato del paciente, cuya identidad puede ser trazada a partir de la información genómica. La propuesta de revisión del marco normativo de protección de datos en la UE (Directiva 95/46/CE) [105] pretende armonizar las normas nacionales y garantizar la transferencia transfronteriza segura de datos en consorcios de I+D [106].

1.4.4 Retos y oportunidades

A pesar de su rápido desarrollo y potencial impacto en la práctica clínica oncológica a medio y largo plazo, más de diez años después de la secuenciación del genoma humano no parecen haberse materializado aún las promesas de la era genómica [17]. Frente a las predicciones que auguraban una avalancha de nuevos medicamentos personalizados con eficacia extraordinaria y toxicidad mínima, los resultados clínicos de las terapias dirigidas en tumores sólidos han sido generalmente modestos, con limitado impacto sobre la supervivencia y perfiles de seguridad no triviales, y la quimioterapia clásica aún constituye la piedra angular del tratamiento de la mayor parte de tumores. Sin embargo, los últimos tres años han registrado avances significativos en la prueba de concepto de la MPE, que han generado grandes expectativas entre pacientes, profesionales sanitarios y políticos, alentadas por la estrategia de comunicación de la industria farmacéutica. Estudios clínicos piloto en centros académicos han demostrado la viabilidad práctica del genotipado rutinario de biomarcadores por paneles *multiplex* para orientar la selección (*‘matching’*) del tratamiento según el perfil molecular del tumor, aunque el beneficio incremental de la estrategia en términos de resultados terapéuticos clínicamente relevantes aún no se ha establecido [107]. A nivel regulatorio, la FDA ha desarrollado un proceso de evaluación conjunta de MOPs y sus correspondientes IVD (*companion diagnostics*, coDx), considerados tecnologías co-dependientes [108]. Varios tandems de MOPs/coDx co-desarrollados siguiendo este paradigma han cambiado radicalmente el abordaje terapéutico de subgrupos moleculares de tumores sólidos comunes de mal pronóstico, destacando los inhibidores de quinasas vemurafenib y dabrafenib para el melanoma con mutaciones en el gen BRAF^{V600} y crizotinib para el cáncer de pulmón con translocaciones en ALK.

Tabla 5 Potenciales ventajas del enfoque de la MPE

Industria farmacéutica	Sistemas sanitarios
<ul style="list-style-type: none"> ▪ redefinición de prioridades estratégicas ▪ reducción de costes y duración de I+D ▪ condiciones favorables de P&R ▪ ¿incentivos regulatorios? ▪ mejoras en adherencia ▪ adopción preferencial 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mejora B/R por uso racional ▪ posible ahorro de costes por cobertura sólo en BM+ ▪ reducción de ineficiencias clínicas ▪ prevención de EAs/hospitalizaciones/costes ▪ ¿mejora en adherencia? ▪ alternativas eficaces en subgrupos

Fuente: elaboración propia a partir de [109] [110] [17]

Las barreras a la consolidación de la MPE incluyen aspectos organizativos de la industria farmacéutica y sistemas sanitarios, desafíos científico-técnicos como la heterogeneidad tumoral, falta de infraestructura adecuada para el cribado molecular y análisis e interpretación de datos genómicos, marcos normativos obsoletos con falta de coordinación en el acceso al mercado de IVD y MOP, necesidades educativas de profesionales sanitarios y pacientes, así como consideraciones éticas y sociales relacionadas con la equidad y distribución de recursos (Tabla 6) [48] [22] [6]. La *European Alliance for Personalised Medicine* ha propuesto como áreas clave aumentar la financiación de I+D, garantizar un entorno normativo de autorización y P&R adecuado que facilite el acceso temprano, la mejora de la educación y formación de profesionales sanitarios, nuevos enfoques para el reembolso y la ETS, y el reconocimiento global del valor socio-sanitario de la estrategia de MPE y en particular de los diagnósticos como componentes integrales. Al mismo tiempo, se presentan una serie de oportunidades para facilitar el desarrollo y adopción de la MPE, como la creciente implementación de plataformas de cribado molecular de alto rendimiento (paneles *multiplex*), diseños adaptativos de ensayos clínicos para maximizar la eficiencia en poblaciones muy reducidas, enfoques alternativos de generación de evidencia clínica en el contexto de la atención oncológica rutinaria (*real world data*), incentivos económicos a la innovación como modelos innovadores de financiación de la I+D con colaboraciones público-privadas y estrategias de fijación de precio basadas en el valor, y la actual revisión del marco normativo de IVDs.

Tabla 6 Particularidades de la oncología personalizada / estratificada

General	<ul style="list-style-type: none"> diferenciación de estrategias: estratificación binaria vs. personalización basada en <i>multiplex</i>/NGS y <i>matching</i> prueba de concepto: falta evidencia sobre beneficio terapéutico de estrategia de '<i>matching</i>' C/E de estrategia: falta demostración de ahorro de costes y mejora de resultados sanitarios
Biología tumoral	<ul style="list-style-type: none"> algoritmos de selección de variantes 'accionables' terapéuticamente heterogeneidad intratumoral espacial y temporal: biopsias múltiples y líquidas contexto histológico – limitación de extrapolaciones de eficacia en otros tumores BM+ mecanismos de resistencia, redundancia funcional validación del biomarcador predictivo
Desarrollo tecnológico	<ul style="list-style-type: none"> análisis bioinformático integrativo: datos ómicos, clínicos, imagen, historia clínica electrónica interpretación de datos genómicos complejos, herramientas de apoyo al clínico seguimiento longitudinal: biopsias líquidas no invasivas infraestructura recolección, gestión y análisis de <i>big data</i> definición de ontologías/estándares para interoperabilidad de bases de datos
I+D clínica	<ul style="list-style-type: none"> impacto sobre paradigmas de I+D: taxonomía molecular, evidencia <i>n-of-1</i>, <i>real world data</i> estratos moleculares raros: diseños innovadores, alternativas a ECAs integración <i>bench-to-bedside</i>: preclínica – translacional – clínica coordinación co-desarrollo IVD y coDx plataformas de secuenciación / genotipado para cribado molecular combinaciones racionales: priorización, diseños factoriales, seguridad
Reguladores	<ul style="list-style-type: none"> diferente marco normativo IVD y MOP, utilidad clínica IVD reclasificación taxonómica: indicación agnóstica de histología alternativas generación de evidencia: estudios observacionales, registros, <i>real world data</i> restricciones farmacogenómicas post-autorización farmacovigilancia: usos <i>off-label</i> combinaciones – evidencia contribución de cada componente incentivos: criterios de designación de MHs ¿estratos medica/biológicamente plausibles?
ETS + P&R	<ul style="list-style-type: none"> metodología ETS: ¿necesidad de adaptación? fragmentación procesos ETS y P&R de IVD y MOP, diferencias nacionales – ¿armonización? P&R coDx: definir valor, generación de códigos - retrasos acceso efectivo MOP sostenibilidad – acuerdos de financiación del cribado molecular por industria farmacéutica paradigma NGS individualizado: impacto presupuestario y C/E
Atención sanitaria	<ul style="list-style-type: none"> infraestructura: inversiones iniciales (plataforma cribado, NGS), formación costes operacionales: logística, análisis e interpretación estandarización, control de calidad, acreditación colaboración interdisciplinarias (<i>molecular tumour board</i>) resultados: transparencia, herramientas de apoyo, ¿utilidad clínica?
Educación	<ul style="list-style-type: none"> profesionales sanitarios: genómica, estadística, farmacoeconomía, etc. pacientes: expectativas realistas, participación en ensayos clínicos, protección de datos investigadores clínicos: integración multidisciplinaria
Ética	<ul style="list-style-type: none"> protección/propiedad de datos, consentimiento informado, privacidad comunicación de hallazgos incidentales desigualdades en el acceso excepcionalismo genético

Fuente: elaboración propia a partir de [111] [17] [112] [42] [109] [110] [113]

1.5 Objetivos y metodología del estudio

El objetivo del trabajo de investigación es proporcionar una visión integral del desarrollo y acceso al mercado de antineoplásicos dirigidos específicamente a subgrupos de pacientes definidos por la presencia de un biomarcador predictivo, determinado por el correspondiente IVD, en el marco de la medicina estratificada o de precisión. El análisis abarca diversos factores que condicionan la I+D, marco normativo y autorización regulatoria, ETS y fijación de P&R de MOPs y diagnósticos. El estudio está dividido en tres capítulos dedicados a las particularidades científico-técnicas y económicas de la I+D de MOPs y biomarcadores/IVDs asociados, a su evaluación regulatoria con un análisis detallado de la experiencia de autorizaciones centralizadas de antineoplásicos en las últimas dos décadas en la UE, y por último a la ETS y decisiones de P&R a nivel nacional que condicionan su acceso efectivo al mercado. Se basa en una revisión del marco normativo, literatura científica, entrevistas con expertos y en análisis sistemáticos de los informes de evaluación regulatoria y ETS de MOPs y otros antineoplásicos autorizados en la UE en el periodo 1995-2014.

Investigación y desarrollo: El análisis retrospectivo de las estrategias de desarrollo clínico de MOPs en la última década y tendencias emergentes, que sirve como punto de partida de la visión integrada de su acceso al mercado, pretende proporcionar 'perfiles heurísticos' de los ensayos clínicos de MOPs que informen las necesidades de evidencia, factibilidad y aspectos generales del diseño en el contexto de la MPE en oncología. Se abordan las estrategias de descubrimiento de MOPs, desafíos científicos como la heterogeneidad tumoral, resistencias y el uso de combinaciones de terapias dirigidas, y las principales diferencias metodológicas en el desarrollo clínico, como enriquecimiento de la población basado en biomarcadores predictivos que requieren la implementación de programas de cribado molecular. Se discuten estrategias emergentes como diseños adaptativos, *basket studies*, y diseños personalizados basados en algoritmos de asignación 'racional' de terapias específicas con el perfil molecular del tumor de cada paciente (*matched therapies*), así como nuevos paradigmas de generación de evidencia fuera del contexto experimental de ECAs convencionales (e.g. ensayos pragmáticos, registros de pacientes, *real-world evidence*, protocolos de uso *off-label*). Estos enfoques innovadores tienen importantes repercusiones sobre la generación de evidencia para apoyar el acceso al mercado, y podrían requerir importantes adaptaciones en la autorización regulatoria, ETS y financiación. En cuanto a los biomarcadores farmacogenómicos predictivos determinados por los correspondientes IVDs/coDx, la discusión aborda aspectos relativos a su descubrimiento y validación analítico-clínica, la demostración de su utilidad clínica, la planificación de la estrategia de co-desarrollo con el MOP, la evaluación regulatoria y las implicaciones para el reembolso.

Registro: Se presenta una visión general del marco normativo de medicamentos en la UE, con especial atención al procedimiento centralizado de evaluación por la EMA y a los instrumentos regulatorios para incentivar el desarrollo y acelerar el registro de MOPs (e.g. medicamentos huérfanos, autorizaciones condicionales, *adaptive pathways*), y de la regulación de IVDs en la UE, incluyendo la reciente propuesta de reforma legislativa. El análisis retrospectivo de las autorizaciones iniciales y extensiones de indicación de antineoplásicos en la UE en los últimos 20 años aborda las estrategias regulatorias, metodología de ensayos pivotaes y evidencia clínica de eficacia y seguridad, resaltando las principales diferencias entre MOPs y abordajes empíricos clásicos con terapias dirigidas no estratificadas y quimioterapéuticos citotóxicos de amplio espectro en tumores comunes, y posibles implicaciones para la evaluación fármaco-económica.

ETS, fijación de precio y financiación: La sección relativa a la ETS aborda las particularidades de los MOPs, que plantean escenarios complejos desde el punto de vista fármaco-económico y retos para las comparaciones indirectas con otras tecnologías en el subgrupo molecular concreto. Aunque se han postulado repetidamente las ventajas en coste-efectividad de la MPE y su potencial para reducir el gasto oncológico a través del uso racional de terapias dirigidas de alto coste, los argumentos son esencialmente teóricos y no consideran costes adicionales asociados al diagnóstico inicial y seguimiento intensivo (e.g. programas de cribado molecular, perfiles ómicos integrales, marcadores tumorales y técnicas de imagen funcional), cuya magnitud puede llegar a superar los costes del propio tratamiento farmacológico. El estudio analiza las particularidades metodológicas de la ETS de MOPs e IVDs/coDx, y discute las posibilidades de integración como tecnologías co-dependientes frente al modelo actual de evaluación y financiación por mecanismos independientes. Las consideraciones de equidad y disparidades de acceso a tratamientos oncológicos, con costes superiores en órdenes de magnitud a los de otras áreas terapéuticas, se discuten en el marco de la controversia actual sobre la justificación del estatus excepcional de financiación para la MPE, cuyo creciente impacto presupuestario podría comprometer la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. La sección de P&R presenta el marco normativo en la UE, y las principales diferencias en los cinco mercados principales (Reino Unido, Alemania, Francia, Italia y España) en términos de procedimientos, evidencia clínica requerida, metodología de ETS y análisis fármaco-económico, y el uso de fórmulas innovadoras de acceso. Otros objetivos abordados son el análisis descriptivo de factores científicos, sanitarios, económicos, estructurales, sociales y normativos que condicionan la compleja estrategia de precios de antineoplásicos de la industria farmacéutica, la dinámica de las negociaciones con las autoridades sanitarias y en último término la decisión final de P&R.

Metodología

A partir de una búsqueda sistemática de medicamentos autorizados por vía centralizada evaluados por la EMA en el periodo 1995-2014, se identificaron todos los candidatos correspondientes al área terapéutica L (antineoplásicos e inmuno-moduladores) según la clasificación ATC. El análisis se limitó a nuevas entidades moleculares (incluyendo nuevas formulaciones, derivados modificados covalentemente) con *actividad antineoplásica directa* (fármacos citostáticos y/o citotóxicos, incluyendo hormonales) destinadas al *tratamiento* de indicaciones oncológicas (tumores sólidos y hematológicos malignos), excluyendo terapias paliativas de soporte (e.g. antieméticos, analgésicos), abordajes preventivos, agentes de diagnóstico *in vivo*, medicamentos biosimilares y genéricos, duplicados con nombre comercial diferente y expedientes de registro basados en consentimiento informado. En total, se identificaron 222 tandems medicamento-indicación, incluyendo 87 entidades moleculares únicas que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión, entre los que se encuentran 25 MOPs, definidos como antineoplásicos dirigidos específicamente a subgrupos de pacientes cuyos tumores se caracterizan por la presencia de un biomarcador predictivo especificado en la indicación terapéutica autorizada, determinado por el correspondiente IVD/coDx. La información relativa al medicamento, indicación, desarrollo clínico y la evaluación regulatoria de la solicitud de autorización inicial y extensiones o variaciones de indicación a otros usos terapéuticos en el mismo tipo tumoral (diferentes líneas de tratamiento, subgrupos, combinaciones, etc.) o en nuevos tipos anatómico-histológicos se obtuvo a partir de los informes públicos de evaluación (*European public assessment report*, EPAR) de cada tandem medicamento – indicación, disponibles en la página web de la EMA. Los datos relativos a la ETS y/o decisiones

de P&R de productos individuales se encuentran en los informes de evaluación en las páginas web de NICE para Inglaterra/Gales y SMC para Escocia, G-BA para Alemania, HAS para Francia, AIFA y *Gazzetta Sanitaria* para Italia, MSSSI, AEMPS y suplementos del nomenclátor para España. Para las comparaciones con el estatus de autorización en EEUU, se utilizó como referencia la base de datos pública Drugs@FDA. Otras fuentes de información complementarias consultadas incluyen los registros de estudios clínicos ClinicalTrials.gov y EudraCT, y para verificación de datos sobre el diseño y resultados de los estudios clínicos pivotaes, las publicaciones correspondientes identificadas en Medline. Para la construcción de la base de datos de acceso al mercado de antineoplásicos, se definieron como campos relevantes para extracción sistemática y codificación/normalización las siguientes características relativas a:

- **Medicamento:** principio activo (*international non-proprietary name*, INN), nombre comercial, mecanismo de acción farmacológico (diana molecular, clasificación funcional), código ATC, estructura molecular (síntesis/químicos vs. biológicos/biotecnológicos), promotor.
- **Indicación terapéutica/población:** indicación aprobada, origen anatómico-histológico del tumor primario y sub-clasificación en áreas terapéuticas (tumores sólidos vs. hematológicos; grupos según sistemas/órganos de origen), línea de tratamiento, monoterapia vs. combinación, duración tratamiento, vía de administración.
- **Biomarcador/IVD:** analito, característica, metodología analítica, estrategia de enriquecimiento, relación con mecanismo de acción.
- **Desarrollo clínico:** diseño de estudio(s) pivotal(es) [ensayo controlado aleatorizado (ECA), brazo único, otros], variable principal de eficacia [OS, PFS, RR, otros], número de pacientes incluidos en ensayo(s) pivotal(es), enmascaramiento, comparador y tipo de comparación [*add-on* o *head-to-head*].
- **Evidencia eficacia clínica:** resultados de variables principales y secundarias de eficacia (grupos experimental y control, *hazard ratio*, significación estadística - valor *p*).
- **Procedimiento regulatorio:** procedimiento, fechas clave [solicitud/inicio, opinión de EMA, autorización por la CE] y tiempos de evaluación; tipo de revisión [acelerada vs. estándar], tipo de autorización [normal, condicional, en circunstancias excepcionales; inicial vs. extensión de indicación], designación huérfana.
- **ETS y P&R:** campos básicos = procedimiento, recomendación final, fecha publicación, demora vs. autorización regulatoria – para **SMC** (UK), **AIFA** (IT), **MSSSI** (ES).
 - **NICE** (UK): razón de coste-efectividad incremental (ICER en GBP/AVAC, rango), coste de tratamiento/paciente, casos anuales estimados, *patient access scheme*, *end-of-life criteria*, co-evaluación del IVD/coDx.
 - **G-BA** (DE): beneficio terapéutico incremental, población, comparador relevante, rango de incidencia o prevalencia, costes de tratamiento anual y por ciclo.
 - **HAS** (FR): beneficio terapéutico incremental, comparador relevante, costes de

tratamiento, rango incidencia/prevalencia anual.

La estrategia de búsqueda bibliográfica en Medline/Pubmed (Ovid) y Econlit (EBSCO) se basó en términos relevantes (*pharmaceutical/drug/biomarker development, in vitro diagnostics, companion diagnostics, stratified medicine, targeted therapies, precision medicine/oncology, personalised medicine/oncology, ICER, economic evaluation, health technology assessment, pricing and reimbursement, value, etc.*) y referencias identificadas en revisiones y publicaciones pertinentes.

La construcción de la base de datos y los diferentes análisis se realizaron con MS Excel 2010. Dependiendo de la pregunta planteada, los análisis se refieren al número de procedimientos regulatorios (que pueden englobar más de una indicación terapéutica en un mismo procedimiento) o al número de indicaciones terapéuticas independientes (e.g. análisis de características de estudios pivotaes). En casos poco frecuentes de expedientes de registro basados en más de un ensayo pivotal para la misma indicación, se prioriza el ensayo considerado principal en el EPAR o informes de ETS.

2. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

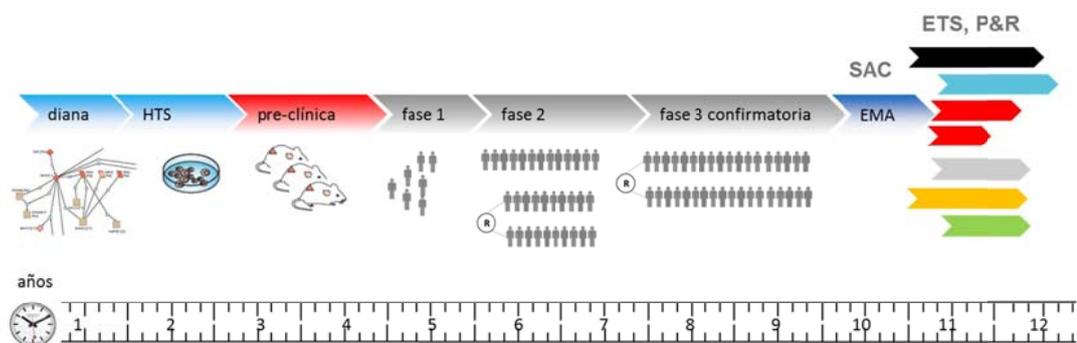
Learning is like rowing against the tide: upon leaving, you go back.

Benjamin Britten

El desarrollo de medicamentos innovadores es un proceso largo y complejo, asociado a un alto nivel de riesgo. Se estima que sólo una de cada 5.000-10.000 moléculas evaluadas en las fases iniciales de descubrimiento llegará a ser comercializada [114]. Un reciente análisis de la cartera de I+D de las 50 principales empresas farmacéuticas señala que sólo cerca del 10 % de los candidatos completan la fase de desarrollo preclínico, y sólo uno de cada seis que entran en investigación clínica finalmente obtienen la autorización de comercialización, con amplia variabilidad entre áreas terapéuticas [115]. Se observa una clara tendencia en las últimas décadas a la progresiva disminución de la eficiencia económica de la I+D farmacéutica global, expresada frecuentemente como el número de nuevos medicamentos aprobados por cada mil millones de USD invertidos en I+D, con una pauta de reducción a la mitad aproximadamente cada 9 años, lo que en conjunto representa un descenso superior a 80 veces desde 1950 si se ajusta por inflación [116]. Análisis financieros han indicado la cuestionable sostenibilidad del enfoque actual de I+D para garantizar el retorno del capital invertido [117]. Entre las principales causas se han citado la dificultad de descubrir tratamientos más seguros y eficaces que los disponibles en algunas áreas terapéuticas y las crecientes exigencias de evidencia de agencias regulatorias. Sin embargo, datos recientes observan una estabilización del gasto en I+D, que en las últimas dos décadas había experimentado un constante incremento interanual cercano al 9%, con una inversión total en 2013 de 137.000 millones de USD [118]. Respondiendo al objetivo principal del estudio de aportar una visión multidisciplinar que integre aspectos científico-sanitarios y económicos, se dedica un capítulo a la discusión detallada de aspectos seleccionados de la I+D, enfocada en las particularidades de la MPE. La importancia económica de la fase de I+D es fundamental. Por una parte, su coste agregado, que en estimaciones recientes supera los 2 billones de euros por medicamento lanzado, tiene una repercusión determinante en su precio, con objeto de garantizar el retorno de la inversión de la industria farmacéutica en I+D. Por otra parte, los estudios clínicos determinan la evidencia disponible para el registro, y para determinar el valor añadido y posicionamiento terapéutico en el marco de la ETS y decisiones de P&R. El análisis sistemático de las estrategias de investigación clínica en el marco de la MPE oncológica, con gran heterogeneidad en hipótesis, diseños y resultados, proporciona perfiles heurísticos acerca de los ensayos, la factibilidad de diferentes diseños de estratificación, y plantea la necesidad de considerar alternativas para la generación de evidencia en subgrupos moleculares muy raros.

En la última década, la oncología se ha convertido en el área terapéutica más importante para la industria farmacéutica en términos de número de candidatos, ensayos clínicos y gasto agregado en I+D [119] [11]. Sin embargo, a pesar de los grandes avances científicos en la comprensión de la biología tumoral e identificación de potenciales dianas moleculares para terapias dirigidas, del

uso sistemático de tecnologías ómicas y del aumento constante de la inversión en I+D, la oncología es el área terapéutica con menor tasa de éxito en el desarrollo de nuevos medicamentos [120]. Más del 90% de candidatos que entran en la fase clínica de I+D no llegan a obtener la aprobación regulatoria, y la tasa de abandono en la última etapa del desarrollo clínico (fase 3) ha aumentado hasta el 50%, cuando históricamente no superaba el 15% [120]. Entre las posibles causas de la alta tasa de fracaso del desarrollo clínico de los fármacos oncológicos se han citado, al margen de desafíos biológicos como los mecanismos de resistencia y la heterogeneidad tumorales, los aspectos técnicos de I+D como las limitaciones de los modelos animales predictivos en las fases de cribado y de estudios clínicos tempranos que señalicen la futilidad o problemas de seguridad, la insuficiente optimización de la dosis, y el diseño inadecuado de los ensayos clínicos de registro [121] [122]. Un importante paradigma emergente es la verificación de la hipótesis farmacológica / biológica de respuesta (i.e. biomarcador predictivo y coDx) desde etapas tempranas del desarrollo preclínico, fijando expectativas de eficacia altas para las decisiones de transición entre fases de I+D [123]. A nivel global se aprecia una tendencia a la integración de los enfoques de personalización, y se estima que en la actualidad más de la mitad de los proyectos de I+D farmacéutica oncológica incorporan investigaciones exploratorias de biomarcadores, en gran parte como potenciales criterios de selección de la población diana en el marco de la MPE [11]. La integración de resultados preclínicos y clínicos en la validación de la hipótesis puede resultar en desarrollos clínicos extremadamente eficientes, como en el caso del inhibidor de ALK crizotinib, que sólo 4 años después de la identificación de la translocación ALK como *driver* oncogénico en un subgrupo raro (5%) de cáncer de pulmón [124] resultó en su aprobación regulatoria por la FDA en NSCLC ALK+.



	target to hit	hit to lead	optim. lead	pre-clínica	fase 1	fase 2	fase 3	SAC-	total
probabilidad éxito técnico	80%	75%	85%	69%	54%	34%	70%	91%	
assets necesarios por lanzamiento	24.3	19.4	14.6	12.4	8.6	4.6	1.6	1.1	1
coste ¹ por asset y fase	1	2.5	10	5	15	40	150	40	
tiempo cido* años	1	1.5	2	1	1.5	2.5	2.5	1.5	
coste ¹ directo	24	49	146	62	128	185	235	44	873
% coste	3%	6%	17%	7%	15%	21%	27%	5%	
coste ¹ capitalizado	94	166	414	150	273	319	314	48	1.778

Figura 4 Impacto económico de fases de I+D sobre costes

HTS = *high-throughput screening*; SAC = solicitud de autorización de comercialización; P&R = precio y reembolso. Fuente: elaboración propia a partir de [125], tiempos de desarrollo clínico a partir de [126].

Tabla 7 Descubrimiento y desarrollos clínicos de MOPs seleccionados

Diana descubrimiento ¹	Tipo tumoral BM/prevalencia	Incidencia anual, EEUU	MOPs	Resultados clínicos MOPs	Resultados clínicos quimioterapia
ABL	leucemia CML Ph+ (>95%)	5.000	imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib	RR 90% 5y OS 90%	RR 35% 5y OS 70%
EGFR	pulmón EGFRm (10%)	17.000	erlotinib, gefitinib, afatinib	RR 75% PFS 11 m, OS 31 m	RR 30% PFS 5 m, OS 24 m
KIT	GIST KITm (80%)	6.000	imatinib	RR 55% PFS 27 m, OS 58 m	RR 5% OS 20 m
BRAF	melanoma BRAF ^{V600E} (50%)	34.000	vemurafenib, dabrafenib	RR 77% PFS 7 m, OS 10 m	RR 10-20% PFS 1.5 m, OS 8 m
ALK	pulmón ALK (5%)	8.500	crizotinib, ceritinib	RR 55% PFS _{6m} 70%, OS n/a	RR 25% PFS 4-6 m, OS 12 m

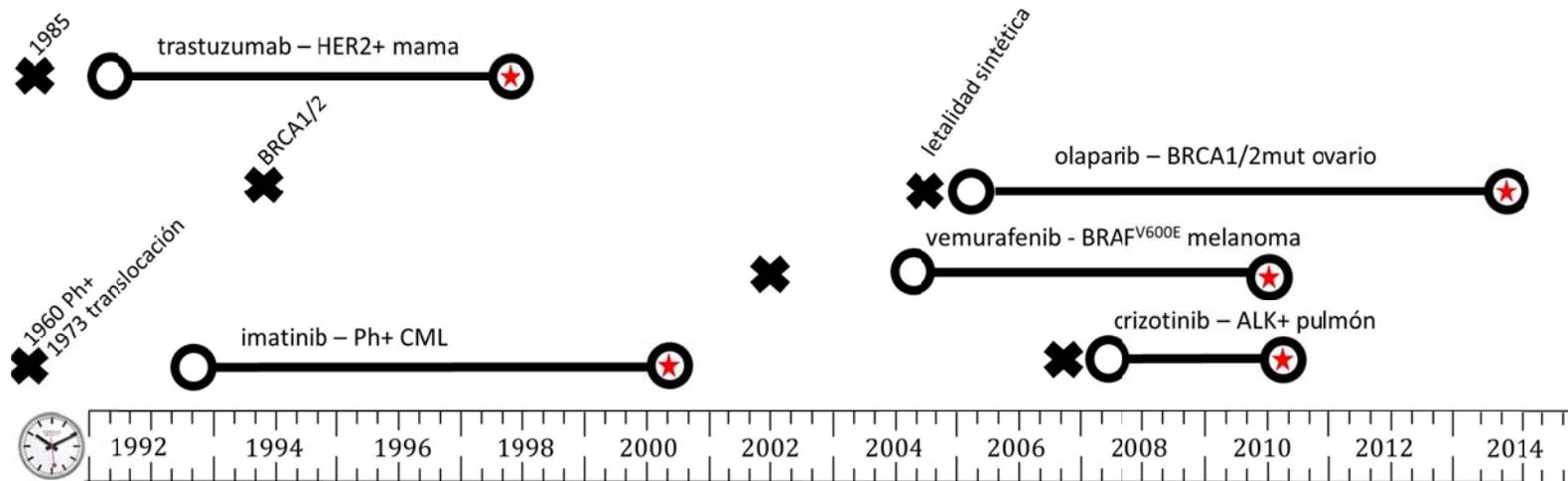


Figura 5 Tiempos de desarrollo clínico y autorización (FDA) de MOPs seleccionados

¹descripción inicial de implicación en la patogénesis del tipo tumoral concreto. Fuente: elaboración propia a partir de [127] [128]

La fase de I+D de un medicamento, apoyada en resultados de la investigación básica previa, se centra en los estudios preclínicos y clínicos necesarios para demostrar la seguridad y la eficacia de un fármaco candidato y obtener su aprobación regulatoria en una indicación terapéutica concreta. A pesar de que puede variar considerablemente dependiendo del tipo de medicamento o contexto clínico, se reconoce un camino crítico común (Figura 4):

- La **investigación básica** en el contexto de la I+D farmacéutica engloba estudios de elucidación de mecanismos etiopatogénicos del tumor para identificar potenciales dianas terapéuticas y estudios funcionales para su validación. En la fase de descubrimiento (*drug discovery*) se identifican fármacos candidatos capaces de interferir con dianas moleculares y/o procesos celulares o causar un efecto fenotípico como la citotoxicidad. La **investigación translacional** abarca objetivos muy variados, desde transferencia de conocimiento generado en la investigación básica a incorporación en la práctica clínica diaria de resultados clínicos [129] [125].
- El **desarrollo químico-farmacéutico** (*chemistry, manufacturing and controls, CMC*) tiene como objetivos optimizar la formulación galénica, garantizar la reproducibilidad de la fabricación, calidad y estabilidad del principio activo y producto terminado, y se lleva a cabo en paralelo a los estudios preclínicos y clínicos.
- Los **estudios preclínicos** o no-clínicos generan información sobre el perfil farmacológico-toxicológico del candidato, esencial para las decisiones de desarrollo y diseño de los ensayos clínicos. Los estudios de farmacología primaria evalúan el mecanismo de acción del fármaco para explorar su eficacia en potenciales usos terapéuticos, en particular si existen modelos *in vivo* adecuados de los tumores de interés. La extensa batería pre-establecida de ensayos toxicológicos *in vitro* (e.g. sobre líneas celulares, genotoxicidad) e *in vivo* en modelos animales relevantes (e.g. administración crónica, reprotoxicidad) pretende establecer los márgenes de seguridad y rangos de dosis iniciales, y caracterizar posibles reacciones adversas y órganos diana de la toxicidad, aunque la extrapolación a humanos es compleja. Los antineoplásicos para indicaciones de cáncer avanzado se acogen a un programa pre-clínico abreviado [130].
- El **desarrollo clínico** suele dividirse en las fases I a IV a efectos de la clasificación regulatoria, según el momento de realización del ensayo y sus principales objetivos en el contexto del desarrollo (sección 2.2). Generalmente las fases 1-3 se llevan a cabo pre-autorización, y sus resultados constituyen la evidencia de eficacia y seguridad clínicas en el expediente de registro, mientras que los estudios de fase 4 o post-marketing se realizan generalmente en condiciones pragmáticas de utilización del medicamento ya autorizado [131].

2.1 Investigación básica y translacional

2.1.1 Descubrimiento y validación

La estrategia de identificación, caracterización y validación de potenciales dianas terapéuticas es uno de los puntos claves que determinan el éxito posterior de la I+D. La identificación de alteraciones específicas (e.g. mutación puntual, translocación) características de tipos tumorales concretos se ha visto enormemente facilitada en la última década por consorcios de investigación como *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) [132]. Estas iniciativas de análisis genómico a gran escala integran los resultados del análisis sistemático de miles de tumores primarios y líneas celulares con varias plataformas tecnológicas ómicas (WES/WGS, hibridación genómica comparativa, proteómica etc.) y abordajes complementarios como cribados de letalidad sintética y estudios de asociación. Para ilustrar la complejidad de la biología tumoral, en un re-análisis agregando datos de 12 tipos tumorales comunes se identificaron más de medio millón de mutaciones somáticas diferentes, aunque las variantes recurrentes se concentraban en unos centenares de genes, la mayor parte implicados en redes de señalización molecular y procesos celulares básicos (e.g. ciclo celular, transcripción, mecanismos de reparación del daño al ADN, etc.) [133]. La creciente lista de genes implicados causalmente en el proceso oncogénico, con más de 600 incluidos actualmente en el *Cancer Gene Census*, ha generado cientos de hipótesis terapéuticas [134] [135]. Su evaluación, validación y priorización para la explotación terapéutica es en gran medida un ejercicio *ad hoc*, con criterios de decisión no armonizados. A pesar del gran número de hallazgos de interés biológico, muy pocas variantes tienen relevancia clínica, i.e. son 'accionables' o susceptibles de intervención farmacológica (*druggable*) con enfoques convencionales, generalmente centrados en inhibición de la actividad enzimática o de la interacción receptor-ligando [136]. Sin embargo, aunque una aberración molecular crítica no sea accionable, el conocimiento detallado de su función y contexto en las vías de señalización molecular permite definir estrategias indirectas de intervención farmacológica basadas en la modulación de dianas terapéuticas relacionadas [137] [138]. El impacto funcional de cada aberración oncogénica, así como su valor predictivo y/o pronóstico, es variable y dependiente tanto del contexto tisular específico como de las aberraciones moleculares concomitantes en el tumor concreto. Algunas aberraciones son esenciales para desarrollar y mantener el proceso oncogénico (*driver mutation*), resultando en el fenómeno de dependencia o adicción oncogénica y afectando de forma variable al pronóstico, mientras que otras tienen un impacto aparentemente neutro (*passenger mutation*) pero en algunos casos determinan mecanismos de resistencia a terapias dirigidas [139]. Como estrategias de investigación destacan los paneles de líneas celulares tumorales con anotación fenotípica y genotípica completa, que se someten a tratamientos farmacológicos con sondas específicas contra dianas moleculares (inhibidores, ARN de interferencia) con objeto de elucidar los determinantes de la susceptibilidad a fármacos dirigidos e identificar biomarcadores predictivos de respuesta, evaluar *in vitro* la eficacia de fármacos individuales o combinaciones y proponer potenciales aplicaciones clínicas [140].

Las principales estrategias de cribado o *screening* para el descubrimiento de candidatos antineoplásicos incluyen ensayos bioquímicos sobre la diana molecular y ensayos empíricos [141] [142]. El *enfoque fenotípico* se basa en la observación empírica del efecto biológico de interés en líneas celulares tumorales, medido por parámetros 'clásicos' como la citotoxicidad o subrogados como la inhibición de la mitosis o parada de ciclo celular. Aunque al observar el efecto directo el valor predictivo de eficacia es más intuitivo, el rendimiento de los ensayos de

cribado empírico es bajo, y por otra parte el desconocimiento del mecanismo de acción limita la posterior optimización molecular de candidatos, aunque la modificación de sustancias naturales con actividad antitumoral reconocida ha sido una importante fuente de antineoplásicos efectivos como los taxanos [143] [144]. Desde los albores de la era genómica en oncología se ha observado una transición progresiva hacia el *enfoque 'racional'* – en el que se basa la práctica totalidad de los MOPs, basado en la modulación farmacológica selectiva de dianas moleculares. Ventajas importantes son la integración del conocimiento acerca de aspectos estructurales y funcionales de la diana en el diseño molecular de moduladores selectivos, y el alto rendimiento de métodos automatizados de cribado inicial (*high-throughput screening*, HTS). Además, el atractivo intuitivo de las hipótesis racionales permite proponer combinaciones basadas en consideraciones mecanicistas en terapéutica.

Un aspecto crítico es la validación exhaustiva de las hipótesis biológicas subyacentes, en particular de la importancia funcional de la diana en el tumor concreto. La extrapolación de resultados de modelos experimentales *in vitro* o *in vivo* al uso clínico presenta muchas limitaciones en la predicción del potencial terapéutico, incluyendo la magnitud de eficacia, mecanismos de resistencia y problemas de seguridad asociados a la actividad *off-target*. El cambio de paradigma hacia estrategias 'racionales' basadas en dianas identificadas en la literatura científica, y por tanto invariablemente resultando en desarrollos simultáneos y redundantes por varias empresas, lo que podría constituir una causa importante de la disminución de eficiencia de I+D global [116]. Varios análisis sistemáticos han alertado acerca de la falta de reproducibilidad de estudios académicos publicados y de su impacto sobre el abandono de proyectos de I+D farmacéutica [145]. La definición de estándares y programas imparciales de validación de dianas terapéuticas putativas y/o de biomarcadores predictivos, incluyendo la compartición precompetitiva de datos, tiene una importancia crítica para garantizar la credibilidad científica de la evidencia generada en la investigación biomédica básica [146] [147] y como estrategia de mitigación de riesgos en la toma de decisiones sobre inicio o transferencia de proyectos [123]. En la validación funcional *in vivo* de hipótesis biológicas destacan los modelos murinos modificados genéticamente (e.g. ratones transgénicos, *knock-out/in*), que recapitulan el fenotipo asociado a mutaciones de oncogenes y supresores tumorales, pero son enfoques reduccionistas no representativos de la complejidad genética de los tumores humanos primarios [148]. Alternativas emergentes son modelos basados en xenoinjertos, tanto clásicos de líneas celulares como de tumores primarios derivados del paciente (*patient-derived xenografts*, PDXs) con mejor potencial predictivo en la extrapolación de eficacia a tumores humanos, y recientemente se han propuesto co-ensayos preclínicos con *avatares* [149].

Partiendo de la información publicada en los EPARs de MOPs autorizados en la UE en el periodo 1995-2014, y de una revisión de las publicaciones científicas acerca de su farmacología, se analizaron las estrategias generales de descubrimiento. De las 25 nuevas entidades moleculares, 14 (54%) aportaron un mecanismo de acción innovador (*first in class*). En cuanto al tipo de producto, el grupo mayoritario eran fármacos químicos de síntesis (18; 69%), destacando los inhibidores de quinasas (14) de menos especificidad por la diana molecular, frente a sólo 7 biológicos/biotecnológicos, en su mayoría anticuerpos monoclonales (Tabla 8). En su descubrimiento se utilizó el enfoque racional basado en la diana molecular, excepto en dos casos de cribado fenotípico (trióxido de arsénico, trametinib).

Tabla 8 Características funcionales de MOPs

MOP	Sint - Fx	Diana principal (+ otras)	Observaciones	
SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR - ADICCIÓN ONCOGÉNICA				
imatinib*	C	K	BCR-ABL, KIT, PDGFR	dif. indicaciones
nilotinib	C	K	BCR-ABL (KIT, PDGFR)	
dasatinib	C	K	BCR-ABL (KIT, SRC, PDGFR)	
bosutinib	C	K	BCR-ABL (SRC)	act. BCR-ABL ^{T315I}
ponatinib	C	K	BCR-ABL	act. BCR-ABL ^{T315I}
vemurafenib*	C	K	BRAF ^{V600}	selectivo mutante
dabrafenib	C	K	BRAF ^{V600}	selectivo mutante
trametinib*	C	K	MEK1/2	alostérico
crizotinib*	C	K	ALK (c-MET)	reposicionado
erlotinib*	C	K	EGFRm	preferente mutante
gefitinib	C	K	EGFRm	preferente mutante
afatinib	C	K	EGFRm (HER2, HER4)	irreversible
lapatinib*	C	K	HER2 (EGFR)	irreversible
SEÑALIZACIÓN EXTRACELULAR - ADICCIÓN ONCOGÉNICA (+ADCC)				
cetuximab*	B	M	EGFR	+ ADCC
panitumumab	B	M	EGFR	+ ADCC
trastuzumab*	B	M	HER2	+ ADCC
pertuzumab	B	M	HER2	+ ADCC
MARCADOR TUMORAL - ADCC o INMUNOCONJUGADOS				
rituximab*	B	M	CD20	
trastuzumab emtansina*	B	MC	HER2	ADC
brentuximab vedotin*	B	MC	CD30	ADC
ibritumomab tiuxetan*	BR	MR	CD20	isótopo emisor β
HORMONAL				
toremifeno	C	H	ER	
fulvestrant	C	H	ER	
OTROS				
olaparib*	C	F	PARP-1/2 (reparación ADN)	letalidad sintética
trióxido de arsénico*	C	F	PML-RAR alfa	diferenciación

* = *first in class*; C = químicos; B = biológicos; R = radiofármaco; K = inhibidor de quinasa; M = anticuerpo monoclonal (mAb); MC = mAb conjugado con citotóxico (ADC); H = hormonal; F = inhibidor funcional - otros. ADCC = *antibody-dependent cellular cytotoxicity*; ADC = *antibody-drug conjugate*. Diana molecular principal: ALK = *anaplastic lymphoma kinase*; BCR-ABL = *breakpoint cluster region rearranged Abelson*; CD = *cluster of differentiation*; EGFR = *epidermal growth factor receptor*; ER = *estrogen receptor*; HER = *human epidermal growth factor receptor*; KIT = *tyrosine-protein kinase*; MEK = *mitogen-activated protein kinase*; MET = *met proto-oncogene*; PARP = *poly-ADP-ribose polymerase*; PDGFR = *platelet-derived growth factor receptor*; PML-RAR = *promyelocytic leukemia - retinoic acid receptor alpha*; SRC = *Rous sarcoma virus proto-oncogene*. Fuente: elaboración propia a partir de EPARs.

2.1.2 Terapias dirigidas

El cáncer se considera una enfermedad genética y epigenética muy compleja, en la que por un proceso multifactorial la célula sufre una desregulación progresiva en funciones fisiológicas básicas como el control del ciclo celular, proliferación y mecanismos de reparación del ADN y pierde su estado de diferenciación [1, 150]. La investigación de sus bases moleculares ha avanzado enormemente en las últimas tres décadas, desde la identificación inicial de un número discreto de oncogenes y supresores tumorales implicados causalmente en la iniciación y desarrollo neoplásico, hacia la más reciente comprensión de la importancia de mecanismos epigenéticos [151]. Los fármacos quimioterapéuticos 'clásicos' interfieren con procesos fisiológicos esenciales comunes a células no tumorales, como la replicación y función del ADN (e.g. alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa, análogos de nucleósidos y derivados de platino) o la división celular (antimitóticos como los taxanos y alcaloides de la vinca). En la actualidad aún constituyen la gran mayoría de antineoplásicos de uso clínico, y durante décadas su uso ha sido progresivamente refinado (posología y duración del tratamiento, combinaciones) en base a observaciones clínicas. A pesar de su considerable eficacia clínica en muchos tipos tumorales, su principal inconveniente es la falta de selectividad por las células tumorales, que resulta en toxicidad notable, en particular para tejidos con renovación constante (e.g. sistema hematopoyético, mucosa gastrointestinal o folículos pilosos).

El avance del conocimiento de las bases moleculares del proceso neoplásico ha impulsado una transición progresiva del paradigma terapéutico del cáncer hacia abordajes más racionales basados en la interferencia selectiva con dianas moleculares clave en la oncogénesis. Las terapias dirigidas actúan directamente sobre procesos alterados en la célula tumoral o bien indirectamente sobre el estroma o micro-ambiente tumoral, e.g. en la neo-vascularización o angiogénesis. Una definición reduccionista se refiere a '*agentes dirigidos a una aberración molecular o anomalía genética específica*' [14]. Sin embargo, es importante señalar que la mayoría (a excepción de los anticuerpos monoclonales) no tiene una selectividad/especificidad absoluta por una diana molecular única, e incluso muestran una marcada promiscuidad en el caso de los inhibidores químicos de quinasas, por lo que frecuentemente se hace referencia a las dianas preferentes (implicadas en el mecanismo de acción postulado), o a vías de señalización o procesos biológicos afectados. Aunque terapias dirigidas pioneras como los moduladores estrogénicos y los anti-folatos en el tratamiento del cáncer de mama y linfomas, respectivamente, se remontan a la segunda mitad del siglo XX, en la última década se ha producido un dramático aumento de su representación en el arsenal terapéutico e importancia clínica, con más de 40 terapias dirigidas autorizadas en la UE desde 2005. Una creencia ampliamente difundida es que el 'desarrollo racional' de las terapias dirigidas se contraponen al enfoque empírico del descubrimiento de quimioterapéuticos, basado en observaciones de actividad citotóxica, incluso accidentales como en el caso de los agentes alquilantes para el tratamiento de linfomas identificados a partir de la leucopenia causada por el gas mostaza. Sin embargo, existen múltiples ejemplos de quimioterapéuticos clásicos cuyo descubrimiento se basó igualmente en hipótesis biológicas concretas y enfoques racionales, como algunos antimetabolitos basados en su similitud estructural con cofactores esenciales en la hematopoyesis. Por otra parte, la serendipia ha llevado a desarrollos exitosos de MOPs, como el crizotinib en cáncer de pulmón ALK+ y el imatinib en CML BCR-ABL+, diseñados inicialmente como inhibidores del proto-oncogén c-MET y proteína quinasa C (PKC), respectivamente, y reposicionados durante el desarrollo clínico tras el descubrimiento fortuito de su actividad contra otras quinasas.

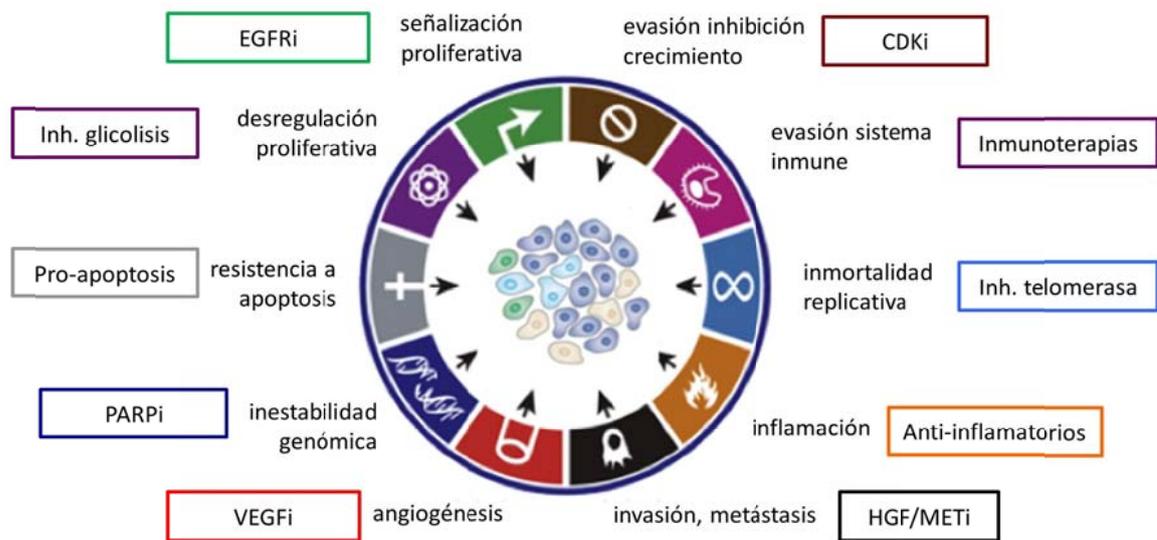


Figura 6 Mecanismos oncogénicos y acción de antineoplásicos

CDKi = *cyclin-dependent kinase inhibitor*; EGFRi= *epidermal growth factor receptor inhibitor*; HGF/METi = *hepatocyte growth factor/ met proto-oncogene inhibitor*; PARPi = *poly-ADP-ribose polymerase inhibitor*; VEGFi = *vascular endothelial factor inhibitor*. Fuente: adaptado a partir de [1].

Clasificación estructural - funcional

Las terapias dirigidas oncológicas constituyen un grupo muy heterogéneo en términos de dianas moleculares y mecanismos de acción, grado de selectividad, usos terapéuticos, resultados clínicos de eficacia y perfil de seguridad, lo que plantea una gran complejidad para su clasificación. En el contexto de la MPE, el elemento diferenciador que define el subgrupo de MOPs es la necesidad de un paso adicional de diagnóstico molecular en la selección de pacientes. La clasificación de terapias dirigidas se puede basar en criterios estructurales / tecnológicos (e.g. anticuerpo monoclonal de origen biotecnológico vs. moléculas de síntesis química) o funcionales, i.e. en su mecanismo de acción a nivel bioquímico (e.g. inhibición directa de la actividad quinasa), de procesos intracelulares (e.g. transducción de señales, ciclo celular, proliferación, apoptosis) o su perfil 'global' (e.g. antiangiogénico, citostático, citotóxico). La complejidad taxonómica se asocia tanto a la dificultad de definir criterios mutuamente excluyentes, como al hecho de que un mismo fármaco puede tener múltiples mecanismos de acción con diferente relevancia dependiendo del contexto tumoral. Por otra parte, la inhibición de una misma diana se puede conseguir por mecanismos diferentes, a veces complementarios. En el caso de receptores con actividad tirosina quinasa (RTK) como HER2, estrategias terapéuticas en cáncer de mama HER2+ incluyen anticuerpos monoclonales específicos que impiden la unión con el ligando activador a su dominio extracelular (trastuzumab, pertuzumab), anticuerpos conjugados con un fármaco citotóxico que dirigen selectivamente a células tumorales HER2+ (trastuzumab-emtansina), o bien inhibidores químicos que inhiben la fosforilación (lapatinib) de proteínas implicadas en la transducción de señales oncogénicas iniciadas por el RTK (Tabla 9).

Tabla 9 Clasificación funcional-estructural de MOPs y otras terapias dirigidas

	oncogénica selectiva e.g. mutación/translocación/sobreexpresión	no selectivos tumorales	estroma microambiente	indirectas, otros (incl. inmunoterapias)
Inh. quinasas	BCR -ABL: imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib BRAF: vemurafenib, dabrafenib (trametinib, ind. MEK) HER2: lapatinib ALK: crizotinib, ceritinib KIT: imatinib, sunitinib EGFR: erlotinib, gefitinib, afatinib (RET: vandetanib)	mTOR: temsirolimus, everolimus BCR/BTK: ibrutinib PI3K: idelalisib	angiogénesis: sorafenib, sunitinib, pazopanib, cabozantinib	
mAbs	HER2: trastuzumab, pertuzumab	CD20: rituximab, obinutuzumab, ofatumumab	VEGF2: bevacizumab, ziv-aflibercept	CTLA-4: ipilimumab PD-1: nivolumab, pembrolizumab
ADCs	HER2: trastuzumab emtansina	CD20: ¹³¹ I-tositumomab, ibritumomab tiuxetan CD25: denileukin diftitox CD30: brentuximab vedotin		
Horm	ER: tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno AR: enzalutamida			Inhib. biosíntesis hormonas aromatasa: fulvestrant, anastrozol CYP17: abiraterona
Otros	PML-RAR alfa: ácido trans-retinoico (ATRA) y trióxido de arsénico	HDAC: vorinostat*, romidepsin* proteasoma: bortezomib		PARP (letalidad sintética): olaparib

ADC= antibody-drug conjugate; ALK= anaplastic lymphoma kinase; AR= androgen receptor; BCR= B-cell receptor; BTK= Bruton tyrosine kinase; BCR-ABL= breakpoint cluster region rearranged Abelson; CD= cluster of differentiation; CTLA-4= cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CYP= cytochrome P; EGFR= epidermal growth factor receptor; ER= estrogen receptor; HDAC= histone deacetylase; HER2= epidermal growth factor receptor 2; mAbs= anticuerpos monoclonales; KIT= tyrosine-protein kinase; MEK= mitogen-activated protein kinase kinase; mTOR= mammalian target of rapamycin; PI3K= phosphoinositide 3-kinase; PD-1= programmed death receptor 1; PML-RARa= promyelocytic leukemia - retinoic acid receptor-alpha; PR= progesterone receptor; RET= rearranged in transfection. Fuente: elaboración propia.

- **Inhibidores de quinasas** (*small-molecule kinase inhibitors, SMKIs*): inhiben la fosforilación de sustratos que actúan como elementos clave en vías de señalización intracelular. Destaca el subgrupo de los TKIs (*tyrosine kinase inhibitors*) que actúan sobre dianas productos de oncogenes con mutaciones puntuales (EGFR), translocaciones (ALK, BCR-ABL) o sobre-expresión (HER2, PDGFR, MET) que pueden dar lugar al fenómeno de adicción oncogénica. Otro enfoque son variantes no mutadas pero implicadas en procesos clave para el crecimiento tumoral, como la inhibición de mTOR por los rapálogos (Tabla 9). Aunque constituyen la clase mayoritaria de dianas, la industria se ha centrado en un número muy limitado de quinasas, mientras que la gran mayoría del quinoma, con cientos de dianas putativas en cáncer, aún no se ha validado farmacológicamente por falta de inhibidores con selectividad suficiente [28] [152].
- **Anticuerpos monoclonales** (mAb): dirigidos generalmente contra ‘antígenos tumorales’, moléculas de la superficie celular implicadas en el proceso oncogénico o marcadores de linaje del tipo celular afectado (e.g. leucemias y linfomas CD20+), con efecto citotóxico y/o proapoptótico directo sobre la célula tumoral [153]. Otra estrategia es el secuestro de ligandos solubles e.g. factores de crecimiento o citoquinas, que inhibe la activación del receptor correspondiente, o inmunoterapias.
- **Conjugados anticuerpo-fármaco citotóxico** (ADC): combinan la vectorización (*targeting*) específica y selectiva por un mAb dirigido a antígenos expresados preferencialmente en la superficie de la célula cancerosa con la actividad antitumoral de potentes agentes citotóxicos (e.g. antimetabólicos, radioisótopos ¹³¹I, toxina diftérica) cuya ventana terapéutica es muy limitada. Su objetivo es aportar una mayor selectividad superando las limitaciones de toxicidad [154].
- **Terapias basadas en letalidad sintética**: explotan la dependencia tumoral de la ventaja selectiva conferida por determinadas mutaciones. En tumores con deficiencias en el sistema de reparación del ADN (supresores tumorales BRCA1/2), la sinergia por inhibición dirigida de otros componentes (PARP) resulta en la persistencia de las lesiones genómicas, inestabilidad cromosómica y apoptosis.
- **Terapias hormonales**: incluyen moduladores y antagonistas de los receptores de estrógenos (ER) y andrógenos (AR), así como inhibidores de su biosíntesis, con aplicación principalmente en el tratamiento del cáncer de mama ER+ y de próstata [155].
- **Epigenómicos**: reguladores de la expresión génica que interfieren con la estructura de la cromatina (incl. acetilación y fosforilación de histonas, metilación de DNA, etc.), lo que induce en las células tumorales procesos de diferenciación, parada del ciclo celular y apoptosis [156].
- **Inhibidores del proteasoma**: dirigidos contra la compleja maquinaria intracelular de ubiquitina ligasas que controla la degradación proteolítica, destacando bortezomib en mieloma múltiple [157].
- **Terapias avanzadas**: estrategias emergentes en oncología con resultados prometedores incluyen la terapia adoptiva de células autólogas o alogénicas y terapias génicas [158]; el único ejemplo autorizado es sipuleucel-T, una inmunoterapia basada en células autólogas estimuladas con antígeno tumoral en el tratamiento de cáncer de próstata [159].
- **Inmunoterapias**: estrategias basadas en estimulación del sistema inmune para reconocer y eliminar el tumor. Frente a los limitados éxitos clínicos de las inmunoterapias clásicas con interleukina-2 e interferón-alfa, en la última década se produce un avance radical, con respuestas duraderas e incluso curativas en una amplia gama de tumores sólidos. Las nuevas estrategias se basan en la inhibición dirigida de puntos de control críticos de los complejos

sistemas de regulación inmunológica (CTLA-4 y PD-1/PD-L1 *checkpoints*), que desbloquean la tolerancia inducida por el tumor como mecanismo de resistencia, y permite al sistema inmune adaptativo detectar y erradicar las células tumorales [160] [161] [162]. Por otra parte, la inmunoterapia constituye una importante alternativa a la medicina genómica, con menores limitaciones por la necesidad de identificar aberraciones moleculares individuales y la heterogeneidad intratumoral. Estrategias en I+D para optimizar su impacto clínico incluyen la combinación simultánea o secuencial con otras inmunoterapias, terapias dirigidas y quimioterapia [163]. Retos específicos en su desarrollo clínico incluyen la identificación de biomarcadores predictivos de eficacia [164], su complejo perfil de seguridad y los fenómenos de pseudo-progresión que han planteado la necesidad de adaptar los criterios de respuesta en tumores sólidos [165]. Otra estrategia prometedora es la terapia celular adoptiva, basada en la generación de linfocitos con actividad contra el tumor específico e.g. por modificación genética para introducir receptores de antígenos quiméricos [166].

Adicción oncogénica

La mayor parte de las mutaciones en células tumorales no parecen desempeñar una función crítica, sino que constituyen un mero reflejo de la elevada tasa mutacional asociada a la inestabilidad genómica del tumor, y se denominan ‘pasajeras’ (*passenger mutations*) en contraposición a aquellas de importancia funcional clave o ‘conductoras’ (*driver mutations*), frecuentemente con valor diagnóstico, pronóstico y/o predictivo [1]. El fenómeno de dependencia adquirida o ‘adicción’ a un único oncogén, cuya actividad se vuelve indispensable para la supervivencia de la célula tumoral, constituye la base de la selectividad de muchas terapias dirigidas [167]. Un gran número de estudios funcionales genotipo-fenotipo han demostrado en organismos modelo como ratones modificados genéticamente el fuerte impacto de determinados oncogenes en la transformación neoplásica. El reconocimiento de esta dependencia funcional se ha traducido en estrategias terapéuticas basadas en inhibidores dirigidos al oncogén dominante en poblaciones seleccionadas o estratificadas por la presencia de la aberración molecular (i.e. MOPs). Este paradigma es la base de los ensayos exploratorios agnósticos de tejido o *basket studies* (sección 2.2.5), que agrupan tumores de origen anatómico histológico diverso que comparten una misma aberración molecular crítica. La prueba de concepto, i.e. alta tasa de respuestas clínicas duraderas a un inhibidor selectivo en tumores con la mutación en el oncogén concreto, contribuye a la validación funcional de la diana, pero sólo en el contexto específico, ya que la susceptibilidad de cada tipo anatómico-histológico de tumor puede ser muy variable. Uno de los ejemplos más citados en defensa del paradigma de adicción oncogénica como base del desarrollo racional de terapias dirigidas es el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML) con imatinib. Sin embargo, constituye un caso excepcional tanto por la magnitud de su beneficio clínico como por el mecanismo patogénico idiosincrásico de la CML basado en un único evento genético, la translocación que da lugar al cromosoma Filadelfia (Ph+) y a la expresión de la quinasa aberrante BCR-ABL. Por el contrario, en la gran mayoría de tumores sólidos los mecanismos son muy complejos, con múltiples mutaciones conductoras concurrentes, alto grado de heterogeneidad intratumoral, plasticidad y resistencias, por lo que resulta improbable que el uso de un único agente dirigido sea suficiente para lograr remisiones largas o curas definitivas, incluso en tumores con adicción oncogénica manifiesta [168]. Esto ha llevado al desarrollo de estrategias terapéuticas de combinación diseñadas racionalmente para contrarrestar resistencias emergentes y lograr efectos duraderos (sección 2.2.4). Por otra parte, la adicción oncogénica constituye una situación relativamente infrecuente

en tumores sólidos clasificados según criterios convencionales anatómico-histológicos, lo que ha planteado la necesidad de revisar la taxonomía por criterios moleculares ‘accionables’ de utilidad clínica demostrada [28] [169] [170] [43].

Resistencia

Los mecanismos de resistencia tumoral constituyen uno de los principales retos para el desarrollo y uso clínico de las terapias dirigidas, que alcanzan respuestas curativas o a largo plazo en una fracción mínima de pacientes. La mayoría de tumores sólidos presentan un espectro mutacional más amplio que los tumores hematopoyéticos (excepto linfomas non-Hodgkin) que les confiere una mayor plasticidad para activar mecanismos de resistencia. Desde el punto de vista clínico se diferencia la resistencia primaria (i.e. tumor refractario, falta de respuesta), secundaria, adquirida o evolutiva (i.e. progresión durante el tratamiento *on-therapy* tras una respuesta inicial) o recaídas tras finalizar el tratamiento (*off-therapy*). Los mecanismos moleculares de adaptación y resistencia, pocas veces elucidados, son heterogéneos y específicos de cada agente o mecanismo y/o tipo de tumor [171]. Entre los mejor caracterizados se encuentran la sobreexpresión de la glicoproteína P que confiere resistencia de amplio espectro o multi-droga, la activación de vías de señalización compensatorias, alteraciones en el gen que codifica la proteína diana (e.g. mutaciones que impiden la unión del fármaco o amplificaciones/sobre-expresión), mecanismos evolutivos de plasticidad (e.g. inducción de estados de quiescencia, selección clonal) y la heterogeneidad intratumoral [172] [139] [173] [38]. Entre las estrategias para contrarrestar las resistencias se incluyen fármacos con actividad ‘promiscua’ y efectos pleiotrópicos que inhiben simultáneamente múltiples dianas, el desarrollo de inhibidores de segunda generación con actividad contra las formas mutantes responsables de la resistencia adquirida [174], o bien combinaciones de fármacos selectivos con mecanismos complementarios, cuya selección ‘racional’ puede estar basada en el seguimiento longitudinal del perfil molecular del tumor [28] [175].

2.1.3 Investigación translacional

Una posible definición de la investigación translacional es el “proceso de aplicar ideas, nuevos conceptos y descubrimientos generados a través de la investigación básica al tratamiento o a la prevención de enfermedades humanas” [176]. Este intercambio bidireccional y continuo de información o paradigma ‘*bench-to bedside and back*’ se encuentra en la frontera de los campos tradicionalmente delimitados de investigación básica, preclínica, clínica y la práctica oncológica rutinaria. Los avances en oncología translacional tienen un enorme potencial para el descubrimiento tanto de biomarcadores predictivos de respuesta y resistencia como de nuevas dianas, y en la generación de hipótesis acerca de potenciales estrategias terapéuticas [129]. A nivel de métodos de adquisición de tejido tumoral, destacan estrategias emergentes como las biopsias líquidas, que permiten el análisis molecular de marcadores tumorales circulantes, e.g. ácidos nucleicos (CNAs, incluyendo ctRNA y ctDNA) y células tumorales circulantes (CTCs) [177], y el análisis de la heterogeneidad intratumoral, e.g. por secuenciación a nivel de célula única, que permite delinear la arquitectura clonal y su evolución temporal durante la tumorigénesis [178].

Una visión ómica integral requiere la caracterización de estructura y función del genoma, incluyendo modificaciones epigenéticas y otros mecanismos, así como su impacto fisiológico. La secuenciación del genoma completo (WGS) o limitada al aprox. 1% de regiones codificantes para proteínas funcionales que constituyen el exoma (WES), utiliza tecnologías basadas en NGS que

permiten abordajes no sesgados como los estudios de asociación a nivel del genoma (*genome-wide association studies*, GWAS) [179]. El análisis genómico permite caracterizar una variedad de aberraciones genéticas, incluyendo polimorfismos de nucleótido único (*single-nucleotide polymorphisms*, SNPs), inserciones y deleciones, variaciones del número de copia y variantes estructurales a gran escala como las translocaciones e inversiones. La *transcriptómica* se centra en el análisis de la expresión génica evaluada a nivel del ARN codificante o regulatorio. Actualmente hay diagnósticos comercializados basados en perfiles de expresión génica con valor pronóstico y predictivo (e.g. OncotypeDX, MammaPrint). La *epigenómica* se centra en modificaciones del genoma (e.g. metilación del ADN, acetilación de histonas) y su efecto sobre la regulación de la expresión génica y variación fenotípica, incluyendo el impacto sobre la heterogeneidad interindividual en la respuesta al tratamiento (e.g. metilación del promotor del gen MGMT en gliomas y la respuesta a temozolomida) [180]. La *proteómica* se centra en el repertorio tumoral de especies proteicas con importantes consecuencias funcionales [181], mientras que la *metabolómica* analiza el espectro de metabolitos [182].

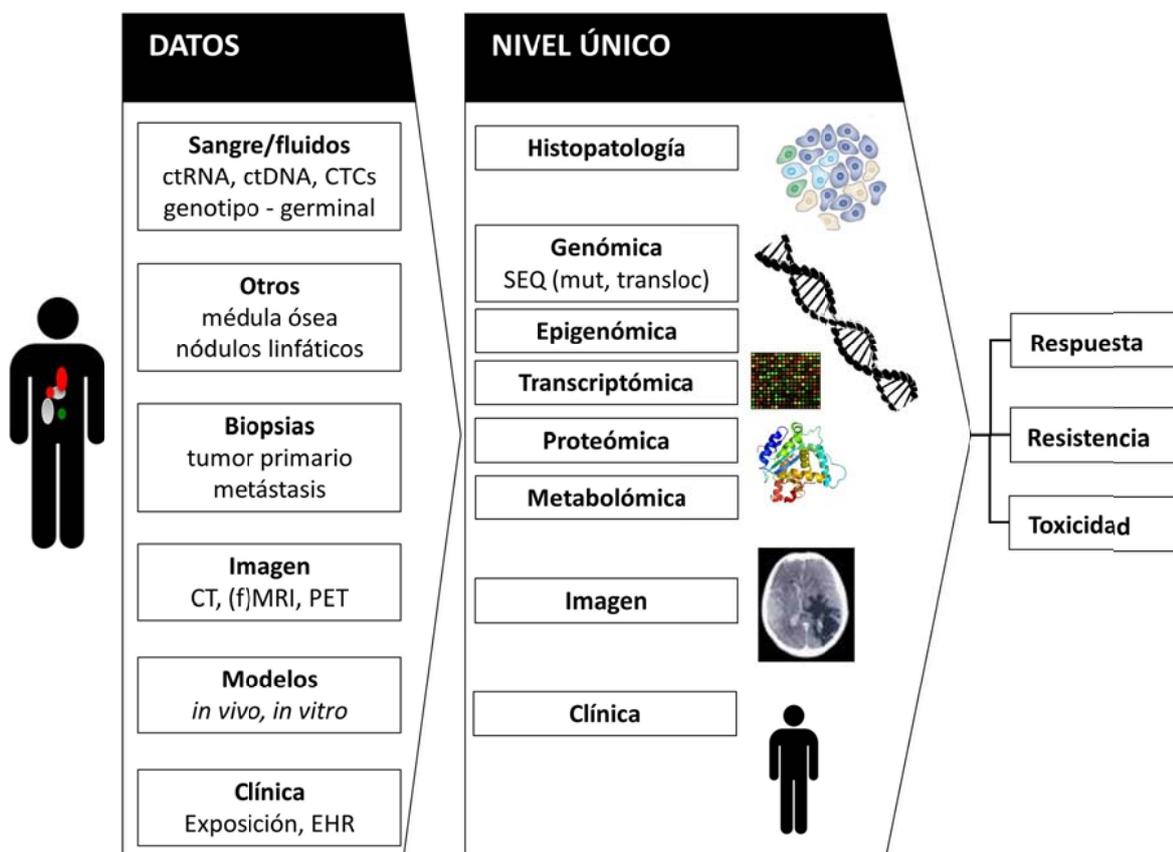


Figura 7 Integración de información multi-nivel en oncología de precisión

CT = *computed tomography*; CTCs = células tumorales circulantes; ctRNA/DNA = ácidos nucleicos tumorales circulantes; EHR = *electronic health records*; MRI = *magnetic resonance imaging*; PET = *positron emission tomography*; SEQ = técnicas de secuenciación genómica. Fuente: adaptado de [90]

Un gran reto de la investigación translacional es el análisis de grandes volúmenes de datos obtenidos con técnicas ómicas de alto rendimiento, y su integración con datos clínicos ‘clásicos’ como el diagnóstico patológico y técnicas de imagen anatómica y funcional, considerando la heterogeneidad de parámetros, muestras clínicas, plataformas y técnicas. Esto se complica aún más con la introducción de técnicas emergentes como biopsias líquidas que permiten el seguimiento longitudinal del perfil molecular, y de sofisticados modelos preclínicos como avatares [183] [128]. La definición de algoritmos reproducibles es esencial para identificar alteraciones clínicamente accionables y definir la estrategia terapéutica óptima individualizada. En este contexto destacan la bioinformática y biología de sistemas, que además del análisis de *big data*, asisten en la generación de hipótesis biológicas creando mapas de conectividad y predicciones de la relevancia funcional [151].

Definición del biomarcador predictivo en estrategias estratificadas

Para reducir las altas tasas de deserción en el desarrollo clínico, un elemento clave es la validación de las hipótesis biológicas y terapéuticas subyacentes a la selección de pacientes, estableciendo umbrales más altos para guiar las decisiones de transición de fases en la I+D. Para fármacos dirigidos, la mayor parte de biomarcadores predictivos validados para identificar pacientes con mayor probabilidad de respuesta son aberraciones somáticas en el gen que codifica la diana molecular, resultando en una ganancia de función oncogénica. Las alteraciones subyacentes pueden ser mutaciones puntuales en el centro activo de una quinasa que la convierten en constitutivamente activa (e.g. EGFR del19, BRAF^{V600E}), amplificaciones génicas que conducen a su sobre-expresión (e.g. HER2) o translocaciones que crean proteínas fusión con función aberrante (e.g. BCR-ABL, ELM-ALK4). En la mayor parte de los MOPs autorizados, el valor predictivo de la aberración en la diana terapéutica se conocía desde las fases iniciales del desarrollo clínico y se implementó una estrategia de selección y/o enriquecimiento de la población de los ensayos clínicos. Por medio de un algoritmo de decisión arbitrario (definición de un *cut off*), los resultados en variables ordinales como sobre-expresión, amplificación génica y estatus mutacional pueden convertirse en una clasificación dicotómica que determina la decisión terapéutica. Sin embargo, en algunos casos las alteraciones en la diana molecular no predicen adecuadamente la respuesta, bien en términos de la elección del analito (e.g. sobre-expresión de EGFR en el tratamiento del cáncer de colon con mAbs anti-EGFR) o de la característica analizada (e.g. mutaciones activadoras en EGFR y no su sobre-expresión son predictivas de respuesta a erlotinib, gefitinib y afatinib en cáncer de pulmón). En otros casos, a pesar del valor predictivo parcial del biomarcador postulado, no captura adecuadamente la población de respondedores (e.g. mutaciones en BRCA1/2 para inhibidores de PARP como olaparib). En casos ‘intuitivamente paradójicos’ se deben considerar biomarcadores alternativos o elementos adicionales, respectivamente, en la definición del estrato molecular de interés, posiblemente implicados en la vía de señalización intracelular de la diana. En casos anecdóticos se descubrió el fármaco dirigido por métodos empíricos, y precisamente la disponibilidad del tratamiento farmacológico efectivo actuó de ‘sonda clínica’ para descubrir la aberración subyacente, e.g. el ácido trans-retinoico y trióxido de arsénico en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (aPML) con la translocación PML-RAR-alfa. Para algunos grupos de terapias dirigidas como los antiangiogénicos, no se ha validado aún la utilidad clínica de los múltiples biomarcadores predictivos propuestos en base a tecnologías ómicas.

La definición de biomarcadores predictivos en MPE en oncología se enfrenta a importantes retos técnicos en la fase pre-analítica de recogida y procesamiento de muestras, en la estandarización y validación analítica de ensayos, la evaluación estadística de sus resultados y en el diseño de ensayos clínicos para demostrar la utilidad clínica de la prueba en el contexto específico de uso [184]. A esto se suman los desafíos intrínsecos de la biología tumoral, destacando el contexto histológico y la heterogeneidad tumoral. El contexto anatómico-histológico del tumor, con influencia determinante sobre el perfil molecular global, condiciona la importancia relativa de aberraciones moleculares concurrentes al biomarcador putativo. La experiencia clínica ha mostrado repetidamente que la validación de un biomarcador predictivo en un tipo tumoral concreto no es necesariamente extrapolable a otros contextos histológicos, i.e. no garantiza la eficacia del fármaco dirigido en otros tipos tumorales con la misma alteración molecular. Actualmente se desconocen las implicaciones funcionales de la mayor parte de alteraciones génicas (*variants of unknown significance, VUS*) encontradas en el perfil genómico de un tumor concreto. Sólo se puede predecir con relativa certeza la relevancia de una fracción ínfima reflejada en catálogos como COSMIC (*Catalogue of Somatic Mutations in Cancer*), incluso para oncogenes bien conocidos, dado que dependiendo de la mutación específica, un mismo gen puede resultar en un amplio rango de manifestaciones fenotípicas. Recientemente se ha propuesto el uso de la tecnología de edición del genoma con nucleasas personalizables (CRISPR/Cas) para acelerar la interrogación funcional de variantes y proporcionar información clínicamente relevante [185].

Tabla 10 Contexto anatómico-histológico y heterogeneidad intratumoral

	Terapia dirigida (MOPs)	Contexto	BM predictivo	BM no predictivo	Heterogeneidad*
BRAF	KI BRAF ^{V600E} (vemurafenib, dabrafenib)	melanoma	BRAF ^{V600} mutación	BRAF Exp+	4–25%
		colon	¿?	BRAF mutación	¿?
EGFR	mAbs anti-EGFR (cetuximab, panitumumab)	colon	(K)RAS mutación	EGFR Exp+	¿?
		pulmón	¿KRAS?	EGFR Exp+	¿?
		cabeza /cuello	¿?	EGFR Exp+	¿?
	KI anti-EGFR (erlotinib, gefitinib)	pulmón	EGFR mutación act.	EGFR Exp+	0–38%
HER2	mAbs anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab)	mama gástrico	HER2 amplificación	Exp(+) IHC 1+	3–24%
		pulmón	HER2 mutación	HER2 Exp+	¿?

BRAF = *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*; EGFR = *epidermal growth factor receptor*; Exp+ = sobre-expresión; HER2 = *human epidermal growth factor receptor 2*; IHC = inmuno-histoquímica; KI = inhibidor de quinasas; KRAS = *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; mAb = anticuerpo monoclonal. Fuente: elaboración propia. *discordancias entre tumor primario y metástasis según [186]

Heterogeneidad intratumoral

Clásicamente el cáncer se consideraba una enfermedad de progresión genética continua, determinada por la acumulación progresiva de mutaciones iniciales que inactivan genes supresores de tumores (p53, APC, BRCA1/2 etc.) y/o activan oncogenes (KRAS, PI3K etc.), con avance concertado y limitada poli-clonalidad [150] [1]. Este modelo general se basa en análisis genéticos sobre un sólo espécimen de biopsia que crea una 'ilusión de dominio clonal' [187]. Sin embargo, un fenómeno reconocido desde hace décadas en patología es la variabilidad a nivel histológico-morfológico, inmuno-fenotípico y molecular entre muestras separadas espacialmente y/o temporalmente del mismo tumor primario frente a lesiones metastásicas en un mismo paciente. Recientemente, el análisis genómico basado en NGS para investigar este fenómeno en el plano molecular/mutacional con resolución incluso a nivel de células individuales ha revelado un asombroso grado de heterogeneidad, demostrando la existencia de diversas subpoblaciones tumorales en compleja dinámica de evolución clonal constante, con mutaciones clonales, subclonales y *de novo* en células individuales [188] [189]. La evolución en este ecosistema puede verse exacerbada por la presión selectiva de las diferentes líneas de tratamiento, alterando el perfil de sensibilidad del tumor [139]. A nivel clínico, la heterogeneidad intratumoral plantea desafíos diagnósticos para la taxonomía y pronosticación en tumores sólidos, y se traduce en la susceptibilidad diferencial o 'respuestas mixtas' de metástasis y tumor primario a terapias dirigidas observadas con frecuencia en un paciente dado, que representa uno de los mayores retos del tratamiento oncológico en la era genómica [186] [190]. Las teorías actuales de evolución clonal ramificada refuerzan la distinción funcional entre mutaciones causales (*driver*) que afectan al potencial proliferativo, invasivo o metastásico y que constituyen dianas terapéuticas primarias, frente a pasajeras (*passenger*) sin funciones aparentes en la oncogénesis y por tanto raramente incluidas en paneles *multiplex* de perfilado molecular, pero que pueden contribuir al desarrollo de resistencias [38].

En el contexto de ensayos clínicos, la heterogeneidad intratumoral, tanto espacial entre muestras sincrónicas (tumor primario vs. metástasis) como temporal entre biopsias metacrónicas (obtenidas en diferentes momentos del curso de la enfermedad, con líneas de tratamiento intercaladas), tiene implicaciones fundamentales para la estratificación basada en biomarcadores. La definición de un tumor 'biomarcador positivo' (BM+) suele requerir una valoración cuantitativa de la característica molecular de interés, e.g. por inmunohistoquímica (IHC) o hibridación *in situ* fluorescente (FISH) frente a un umbral arbitrario de la prevalencia en la población celular tumoral, pero raramente se considera la variabilidad en su distribución espacial en el contexto de poblaciones heterogéneas, e.g. en patrones difusos, agrupados o mixtos. Un ejemplo es el cáncer de mama ER+, donde se ha cuestionado repetidamente la plausibilidad biológica del umbral comúnmente aceptado del 1% de células tumorales con expresión del receptor de estrógenos en IHC, influido posiblemente por el bajo coste y perfil de seguridad razonable de los fármacos dirigidos hormonales disponibles [191]. En cuanto a la heterogeneidad temporal, en la mayoría de ensayos clínicos la determinación de biomarcadores predictivos se lleva a cabo en muestras de archivo del tumor primario obtenidas en el momento del diagnóstico inicial, que en ocasiones antecede años al reclutamiento en el ensayo. Desde el punto de vista biológico, considerando la constante evolución clonal genómica bajo la presión selectiva que ejercen múltiples líneas de tratamiento intercaladas, resulta cuestionable que el perfil molecular o el biomarcador concreto se mantenga inalterado en fases más avanzadas [192]. Los resultados obtenidos a partir de muestras no representativas del estatus real del

biomarcador pueden llevar a decisiones terapéuticas erróneas a nivel del paciente, o invalidar las conclusiones de un estudio clínico acerca de la correlación entre biomarcador y respuesta, si la falta de concordancia entre muestras metacrónicas y/o sincrónicas es significativa. La evidencia limitada disponible en la actualidad acerca de la magnitud de las discordancias espaciales y/o temporales muestra una cierta variabilidad dependiendo del marcador, tipo tumoral y tratamientos intercalados [186].

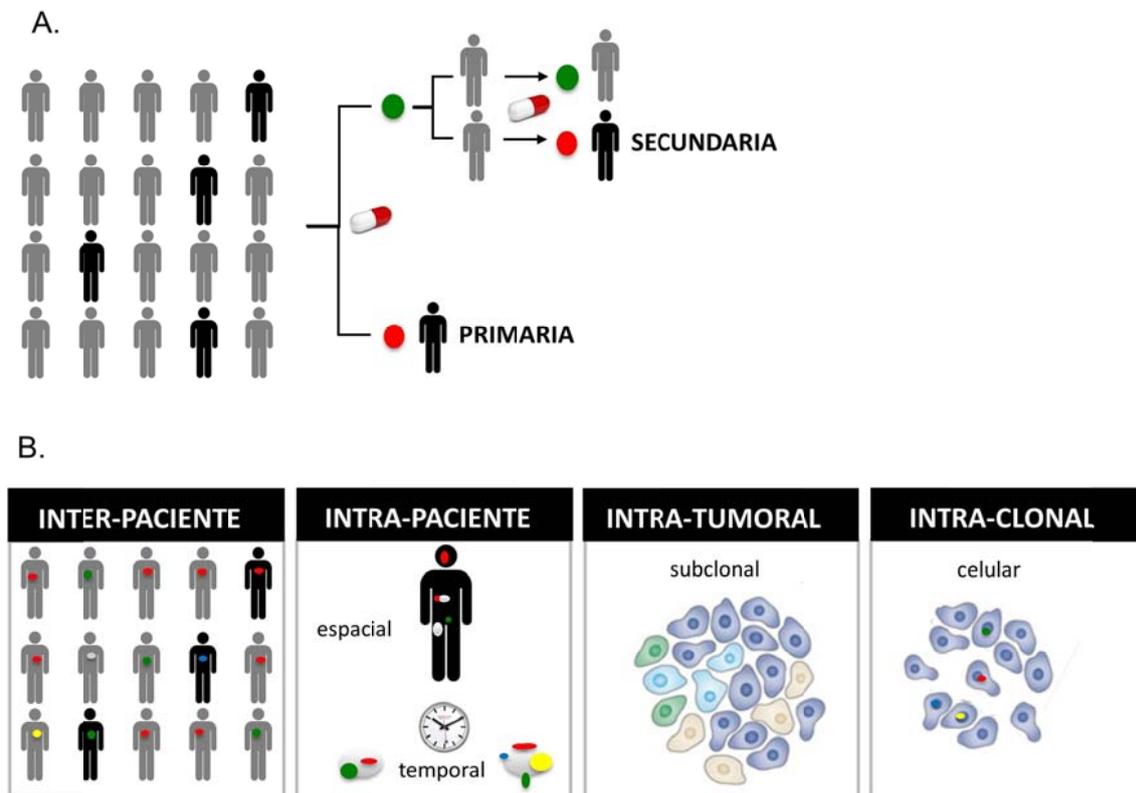


Figura 8 Mecanismos de resistencia y heterogeneidad intratumoral

A. Resistencia primaria o tumores refractarios vs. adquirida, evolutiva o secundaria. B. Niveles de heterogeneidad. Fuente: elaboración propia.

Biopsias sólidas y líquidas

En el diagnóstico patológico habitual, particularmente en el caso de tumores sólidos metastásicos inoperables, generalmente sólo se dispone de pequeñas muestras obtenidas de una única lesión por escisión de biopsias o aspirados con aguja fina. Esto plantea retos diagnósticos y terapéuticos, al margen de la cuestionable representatividad de la muestra, considerando la heterogeneidad tumoral intra- e interlesional (e.g. no identifica subclones no dominantes o localizados en metástasis). El grado de pureza de la muestra o contenido de tejido tumoral frente a normal puede resultar en falsos positivos, o falsos negativos, dependiendo del método utilizado. Por otra parte, la limitación de muestra, en particular para biopsias o aspirados, compromete la factibilidad de análisis moleculares secuenciales de biomarcadores relevantes (e.g. ALK, BRAF, EGFR y KRAS en cáncer de pulmón). Por tanto, dependiendo de factores pre-analíticos críticos como lugar, técnica y momento de obtención de la muestra en el curso de la enfermedad, los resultados divergentes pueden conducir a decisiones terapéuticas diferentes para un mismo paciente. Se ha planteado repetidamente la importancia a nivel de ensayos clínicos y en el manejo terapéutico rutinario de requerir sistemáticamente la extracción de

muestras recientes representativas, incluyendo biopsias de lesiones metastásicas, y de repetir las biopsias en el momento de la progresión para evaluar la evolución clonal y ajustar la terapia, lo que constituye un cambio de paradigma frente al seguimiento rutinario en la práctica oncológica [193] [28]. A pesar de su atractivo intuitivo, es complejo demostrar la utilidad clínica de este abordaje, y la trascendencia de la heterogeneidad puede variar en función del fármaco y contexto tumoral. Incluso en el entorno de I+D en ensayos clínicos se aprecia una reticencia general de la comunidad médica a obtener biopsias adicionales para estudios translacionales correlativos, por su potencial repercusión sobre el reclutamiento de pacientes, costes adicionales, y la necesidad de disponer de infraestructura y logística adecuadas [194] [170] [195].

Dado que no es factible en el entorno de la práctica clínica actual realizar una biopsia de cada metástasis individual para capturar adecuadamente la diversidad genómica de los tumores sólidos avanzados, se han centrado grandes esfuerzos en la investigación de nuevas técnicas menos invasivas como 'biopsias líquidas' seriadas. Las células tumorales circulantes (CTCs), a pesar de los grandes retos tecnológicos que plantean su aislamiento, caracterización, y estandarización, destacan por su amplia gama de aplicaciones clínicas, que incluyen el diagnóstico precoz, la determinación de biomarcadores predictivos (expresión por IHC, translocaciones o amplificación genómica por FISH, mutaciones por secuenciación), la caracterización dinámica de la respuesta al tratamiento por seguimiento longitudinal de la evolución de los subclones dominantes y la elucidación de mecanismos moleculares de resistencia [196]. Recientemente se ha demostrado la factibilidad de cultivar *in vitro* CTCs derivadas de pacientes para probar posibles regímenes antineoplásicos para individualizar el tratamiento [197] [198]. El ADN tumoral circulante (ctDNA) en plasma plantea menores problemas metodológicos de aislamiento, y existe una variedad de plataformas establecidas que permiten caracterizar biomarcadores predictivos (e.g. mutaciones en EGFR para el tratamiento con gefitinib) o monitorizar la respuesta y la carga de la enfermedad complementando las técnicas radiológicas de imagen [199].

2.2 Desarrollo clínico

Conceptualmente la mayor selectividad de las terapias dirigidas contra dianas y procesos biológicos alterados en células tumorales ofrecía la promesa de un mayor beneficio clínico con menores efectos adversos que el tratamiento quimioterapéutico convencional. Sin embargo, al margen de contados ejemplos de éxitos terapéuticos espectaculares, la mayoría han resultado ser moderadamente eficaces, con perfiles de seguridad no triviales [200]. Además, el modelo de ECA convencional, con selección rigurosa de pacientes que resulta en poblaciones muy homogéneas, podría sobreestimar la utilidad de las terapias dirigidas en la práctica clínica general, que se enfrenta a complicaciones adicionales como heterogeneidad de genotipo, fenotipo y factores externos [201]. El desarrollo clínico de MOPs plantea retos específicos, que incluyen nuevos paradigmas en la búsqueda de dosis, la factibilidad técnica de la estratificación/enriquecimiento (que requiere el descubrimiento y confirmación del biomarcador, la validación analítica del coDx y la implementación práctica de una estrategia efectiva de cribado molecular), la definición de variables de eficacia que capturen adecuadamente el beneficio terapéutico, el manejo de efectos adversos específicos, y la factibilidad de ECAs en el marco de la baja prevalencia de los subgrupos moleculares [202] [44] [203]. En general se reconoce un camino crítico que consta de las siguientes etapas:

- **fase 1 o de farmacología clínica:** los objetivos primarios más comunes son la seguridad y la determinación de la ventana terapéutica (rango de dosis y posología recomendada para la fase 2). Los estudios se llevan a cabo en un número limitado (e.g. 20 a 100) de participantes, en la I+D oncológico frecuentemente en pacientes dado el limitado margen de seguridad de los antineoplásicos que no permite su uso en voluntarios sanos. Sus objetivos concretos pueden incluir la tolerabilidad inicial (dosis máxima tolerada o MTD, perfil de seguridad basado en EAs más comunes), la farmacodinamia (PD) y los parámetros farmacocinéticos (PK), así como la caracterización preliminar de la relación dosis-respuesta y de eficacia [123]. Los estudios translacionales correlativos pueden contribuir a mejorar la comprensión de los mecanismos de acción, incorporando biomarcadores farmacodinámicos y explorando potenciales biomarcadores candidatos para el enriquecimiento en fases siguientes.
- **fase 2 o terapéutica exploratoria (*proof-of-concept*):** se explora la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes representativos de la población diana, para informar la decisión de iniciar estudios confirmatorios y su diseño (e.g. confirmación de dosis, posología, y duración del tratamiento; definición de la población, hipótesis de eficacia). Tendencias actuales en el desarrollo clínico temprano de MOPs incluyen diseños adaptativos, estrategias de estratificación y enriquecimiento, y el uso de variables subrogadas de eficacia [204] [205]. Si la baja prevalencia del estrato molecular limita la factibilidad de un ECA confirmatorio comparativo (tamaño de muestra y tiempo de reclutamiento), el ensayo de fase 2, incluso no comparativo, puede constituir la evidencia pivotal para el registro, si la eficacia es muy persuasiva frente a las alternativas terapéuticas. Se estima que la mitad de abandonos en fase 2 se debe a falta de eficacia, el resto a problemas de seguridad (20%) y a razones estratégicas [206].
- **fase 3 o confirmatoria:** los ensayos pivotaes o fundamentales tienen como principal objetivo demostrar la eficacia y seguridad del medicamento en un número suficiente de pacientes representativos de la población diana, con objeto de obtener su aprobación

regulatoria en la indicación terapéutica concreta. Aunque los reguladores requieren por regla general la replicación independiente de los resultados en dos o más estudios confirmatorios, en áreas terapéuticas de alta necesidad médica insatisfecha como la oncología se suele aceptar un expediente de registro basado en un ensayo pivotal único [207]. Generalmente los ensayos de registro son ECAs multi-céntricos frente al tratamiento de referencia/estándar (comparador activo), frente a no intervención (e.g. placebo o tratamiento de soporte), o añadidos sobre un régimen de referencia (*add-on*). El tamaño de muestra depende de la magnitud del efecto terapéutico asumido en la variable principal de eficacia, consideraciones estadísticas, los subgrupos de interés y la necesidad de una base de datos de seguridad suficiente para identificar EAs de baja incidencia.

- **fase 4 o post-autorización:** su objetivo es ampliar el conocimiento acerca de la seguridad y/o efectividad de un medicamento aprobado, bajo condiciones pragmáticas de uso en la práctica clínica habitual, en pacientes más representativos, no seleccionados por los estrictos criterios de inclusión y exclusión de los ensayos de registro. Objetivos concretos son la efectividad relativa frente a comparadores no investigados previamente (frecuentemente en combinación), caracterizar el B/R en subpoblaciones de pacientes, prolongar el horizonte temporal del seguimiento, o grandes estudios observacionales para estimar la incidencia de EAs poco frecuentes.

Tabla 11 Fases de la I+D clínica – diseño y objetivos de ensayos

Fase	Tipo	Objetivos	Diseño
1	iniciales en humanos	seguridad y tolerabilidad PK/PD, rango dosis, E preliminar	no comparativos, escalado de dosis
2	exploratorios	seguridad y dosis/posología E exploratoria en pacientes seleccionados	no comparativos > ECAs
3	pivotales	E & S confirmatorios	ECAs multicéntricos
4	post-aprobación	efectividad en condiciones pragmáticas, ampliar seguimiento, grupos de pacientes	variable, incluyendo observacionales

PK = farmacocinética; PD = farmacodinamia, E & S = eficacia y seguridad; ECA = ensayo controlado aleatorizado. Fuente: elaboración propia.

En muchos aspectos los diseños tradicionales de ensayos clínicos en oncología, establecidos para el desarrollo de citotóxicos en la década de 1970, no son adecuados para la I+D actual de terapias dirigidas, e.g. en términos de su enfoque poblacional definido por la histología y no seleccionado por criterios biológicos moleculares, la posología basada en el concepto de dosis máxima tolerada (MTD) y el tipo de variables de eficacia [123] [208]. Las limitaciones metodológicas intrínsecas de la evaluación en poblaciones pequeñas en la MPE requieren soluciones innovadoras para optimizar el diseño de los ECAs y mejorar su eficiencia, que incluyen enfoques metodológicos flexibles (e.g. diseños adaptativos, metodología bayesiana), variables de eficacia subrogadas, innovadores métodos de análisis, estrategias de enriquecimiento de la población o incluso la consideración de fuentes alternativas de evidencia (e.g. extensión del estudio pivotal, registros, *real world data*) y a nivel de reclutamiento

complejas estrategias coordinadas de cribado molecular con colaboración transfronteriza para afrontar la dispersión geográfica y crecientes complicaciones logísticas.

En términos de la estrategia general de desarrollo, la baja prevalencia de los estratos moleculares en la MPE, incluso con definiciones basadas en un único biomarcador, puede comprometer la factibilidad del reclutamiento para llevar a cabo un desarrollo clínico convencional basado en fases I-III diferenciadas secuenciales en un plazo razonable, ya que una excesiva dilación conlleva el riesgo de convertir los resultados en irrelevantes u obsoletos. Frente a este enfoque tradicional, emerge un modelo integrado flexible que diferencia fases exploratoria (generación de hipótesis, prueba de concepto) y confirmatoria, que maximiza el uso del conocimiento acumulado por metodología bayesiana, simulación y modelado, y diseños clínicos adaptativos ininterrumpidos (*seamless*) [209]. Los recientes desarrollos de MOPs se basan en una mayor integración de la investigación preclínica y translacional, destacando en particular el uso de marcadores farmacodinámicos en ensayos tempranos para caracterizar la dosis biológicamente relevante, confirmar la modulación *in vivo* de la diana terapéutica, seleccionar la población óptima y definir la relación dosis-respuesta [123] [28] [210]. El paradigma de búsqueda de dosis en la fase exploratoria ha evolucionado desde el concepto de MTD, establecido para quimioterapéuticos, hacia criterios de optimización biológica como la dosis mínima de inhibición de la diana (MTID), basada en farmacocinética y biomarcadores farmacodinámicos, que puede mejorar el B/R en poblaciones enriquecidas [211] [212].

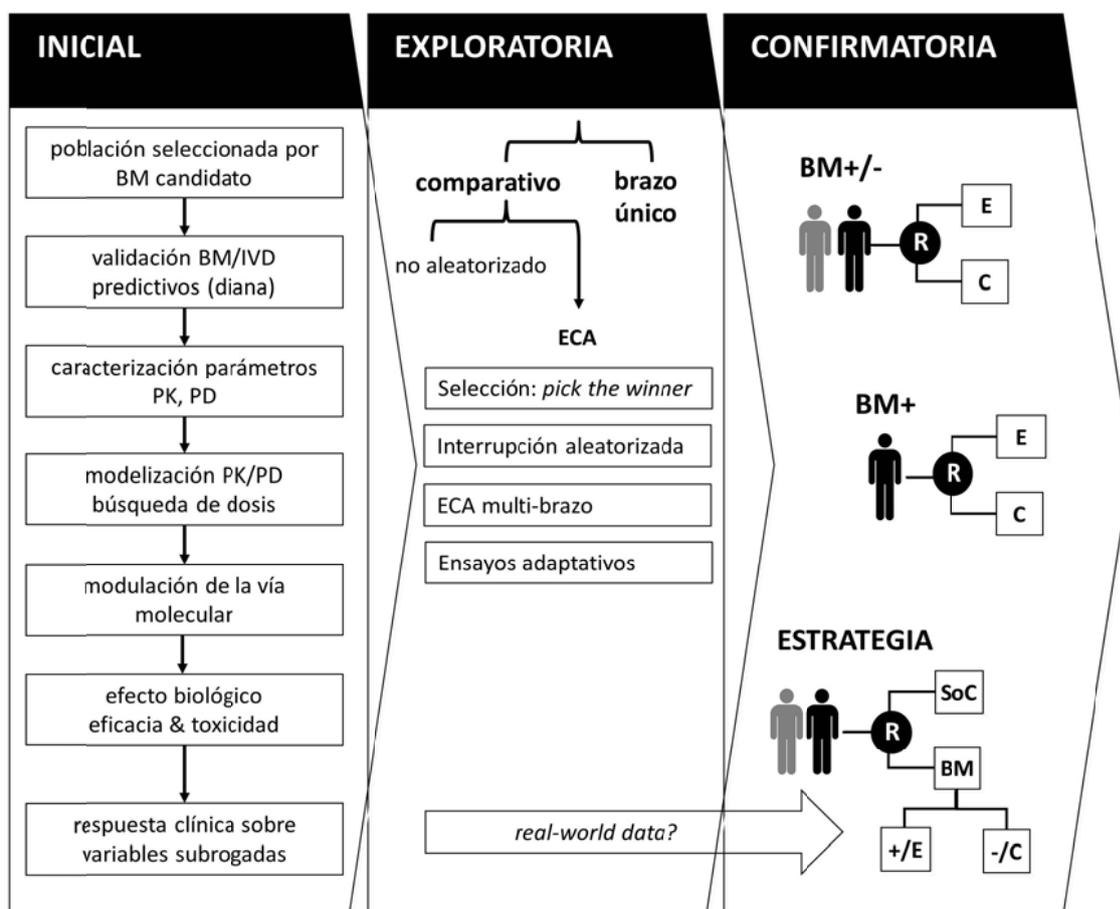


Figura 9 Particularidades del desarrollo clínico de MOPs

BM = biomarcador; C = control; E = tratamiento experimental; PD = farmacodinámica; PK = farmacocinética; R = asignación aleatorizada (*randomisation*); SoC = *standard of care*. Fuente: elaboración propia a partir de [213].

2.2.1 Población: biomarcadores predictivos y enriquecimiento

En la última década, la disponibilidad de terapias dirigidas ha planteado la necesidad de cambiar el paradigma de diagnóstico y definición de la población en la investigación clínica, históricamente basada en la localización del tumor primario y su clasificación histológica. La aplicación sistemática de tecnologías ómicas ha demostrado que el tipo anatómico-histológico puede ser menos relevante para el pronóstico y respuesta al tratamiento que el conjunto de mutaciones tumorales que contribuyen causalmente al fenotipo maligno (*driver mutations*). Aunque el perfil molecular es esencialmente único para cada tumor, pueden agruparse arbitrariamente perfiles relacionados en estratos definidos por la presencia de un número discreto de alteraciones moleculares críticas, preferentemente accionables por MOPs disponibles (e.g. cáncer de mama ER+ HER2+, de pulmón EGFRmut+, melanoma BRAF^{V600E+}), o más raramente definidos por complejas firmas genéticas (e.g. Oncotype DX en cáncer de mama) [30]. En paralelo a la estratificación molecular dentro de un tipo tumoral histológico, se plantea la necesidad de ‘reconectar’ los segmentos moleculares de entidades histológicas diferentes, estableciendo conexiones funcionales entre subgrupos con mecanismos etiopatogénicos comunes predictivos de susceptibilidad a terapias dirigidas específicas (e.g. tumores de pulmón, linfomas, neuroblastomas etc. con translocaciones en ALK, que podrían constituir un conjunto ‘ALKoma’ sensible a crizotinib y ceritinib). Considerando el gran número de aberraciones moleculares recurrentes identificadas por secuenciación masiva que constituyen biomarcadores putativos y el volumen de información acerca de su posible contribución funcional y repercusiones clínicas predictivas y pronósticas, se plantea la necesidad de priorizar las características moleculares *con utilidad clínica demostrada*. En este sentido, los resultados terapéuticos muy superiores de un MOP frente a los abordajes convencionales en el estrato molecular de interés en cierta medida aportan una validación intuitiva de la utilidad clínica de la estratificación por el biomarcador concreto, y justifican la implementación de laboriosas estrategias de cribado molecular por IVDs en la práctica rutinaria oncológica.

La clasificación de neoplasias hematológicas combina desde hace décadas criterios clínicos, morfológicos, inmuno-fenotípicos, moleculares y citogenéticos para refinar el diagnóstico y definir sub-entidades taxonómicas, o para seleccionar poblaciones de ensayos clínicos más homogéneas en términos de pronóstico y probabilidad de respuesta terapéutica, particularmente a fármacos dirigidos a mecanismos desregulados en cada subtipo particular. La posibilidad de obtener biopsias seriadas por métodos mínimamente invasivos facilita la monitorización dinámica de la respuesta terapéutica con variables de eficacia subrogadas (e.g. enfermedad residual mínima, MRD), el seguimiento de la evolución clonal y la caracterización molecular de mecanismos de resistencia emergentes. En conjunto, estos avances podrían ser un factor determinante en los mejores resultados terapéuticos registrados en comparación con tumores sólidos [14] [136], aunque otros factores a considerar son el menor número de aberraciones genómicas por tumor y el grado de heterogeneidad intratumoral posiblemente más limitado.

Tabla 12 Estratos moleculares de tumores y MOPs disponibles

Tipo tumoral	BM	% BM+	Característica y mecanismo	IVD	MOP (diana ^a)
Mama	HER2	18-20%	amplificación génica, sobre-expresión ▪ dependencia de señalización <i>driver</i> HER2	FISH ^{var} , IHC	trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansina
	ER/PR	75%	expresión >1% células tumorales ▪ dependencia de señalización hormonal	IHC, (LBA)	tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant (ER)
Colorrectal	KRAS	40%	mutaciones activación constitutiva ▪ resistencia a terapia anti-EGFR	PCR, SEQ	cetuximab, panitumumab (EGFR)
GIST	KIT	95%	mutaciones dominio quinasa ▪ dependencia de señalización <i>driver</i> c-KIT	IHC, SEQ	imatinib
Gástrico	HER2	7-22%	amplificación génica, sobre-expresión ▪ dependencia de señalización <i>driver</i> HER2	FISH ^{var} , IHC	trastuzumab
Pulmón NSCLC	EGFR	15% adeno	mutaciones dominio quinasa ▪ dependencia de <i>driver</i> oncogénico EGFR	PCR, SEQ	erlotinib, gefitinib, afatinib
	ALK	4-8% adeno	translocación cromosómica (e.g. +ELM4) ▪ quinasa fusión oncogénica <i>driver</i>	FISH (IHC)	crizotinib, ceritinib <i>exp: alectinib</i>
	BRAF	2%	mutaciones dominio quinasa V600(E) ▪ dependencia de señalización vía MAPK	PCR, SEQ	<i>exp/O-L: vemurafenib, dabrafenib</i>
	HER2	3%	sobre-expresión, amplificación génica ▪ mutaciones dominio quinasa	FISH ^{var} , IHC PCR, SEQ	<i>exp/O-L: lapatinib, trastuzumab</i>
	KRAS	25-30%	mutaciones activación constitutiva ▪ ¿resistencia a terapia anti-EGFR?		<i>exp/O-L: tivantinib, everolimus, ridaforolimus (PI3K), AZD6244</i>
Melanoma	BRAF	40-60%	mutaciones dominio quinasa V600(E) ▪ dependencia de señalización vía MAPK	PCR, SEQ	vemurafenib, dabrafenib trametinib (MEK)
CML	BCR-ABL	>90%	translocación cromosómica t(9;22) ▪ quinasa fusión oncogénica <i>driver</i>	citogenética FISH, RT-PCR	imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib,
ALL	BCR-ABL		translocación cromosómica t(9;22) ▪ quinasa fusión oncogénica <i>driver</i>	citogenética FISH, RT-PCR	
APL	PML-RAR α	>90%	translocación cromosómica t(15;17) ▪ receptor de retinoides aberrante	Cytogenetics, FISH, RT-PCR	ATRA, AsO ₃

Fuente: elaboración propia.

En la MPE se plantean como enfoques básicos de desarrollo las estrategias de *selección positiva* (incluir probables respondedores o a MOPs) y *negativa* (excluir pacientes propensos a ser resistentes o por consideraciones pragmáticas no incluir estratos moleculares con un abordaje terapéutico específico que complicaría el diseño del estudio), potencialmente complementarias (Tabla 13). Las decisiones dicotómicas de inclusión, al igual que las terapéuticas en la clínica, se basan generalmente en un único biomarcador predictivo. El creciente uso de tecnologías *multiplex* o WES/WGS, que permiten examinar simultáneamente decenas a miles de parámetros, puede aumentar la complejidad y el grado de segmentación hasta niveles que comprometerían la factibilidad de reclutar ensayos clínicos, en particular ECAs convencionales. Con objeto de definir subgrupos biológicamente homogéneos y al mismo tiempo mantener la factibilidad de la investigación dentro del marco del ensayo clínico, se han implementado estrategias de agrupamiento (*pooling*) basadas en hipótesis biológicas acerca de la relación funcional de diferentes alteraciones genómicas poco prevalentes (e.g. implicadas en una vía de transducción de señales común, como la PI3K), o bien enfoques agnósticos de histología que agrupan en un mismo ensayo (*basket study*) tumores de diferente origen tisular que comparten una misma aberración molecular predictiva (sección 2.2.5).

Tabla 13 Biomarcadores predictivos y estrategias de selección

BM - mecanismo	Tumor	Selección positiva	Selección negativa
HER2 ▪ sobreexpresión /amplificación	mama gástrico	lapatinib, trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab trastuzumab	desarrollos en HER2- (e.g. everolimus)
KRAS ▪ mutación	colorrectal	NO	cetuximab, panitumumab
EGFR ▪ mutación	pulmón	erlotinib, gefitinib, afatinib	excluyente con ALK+ (crizotinib, ceritinib)
BCR-ABL ▪ translocación	CML, ALL	imatinib, dasatinib, nilotinib bosutinib, ponatinib (T315I)	mutación resistencia T315I NO
BRAF ▪ mutación	melanoma	vemurafenib, dabrafenib, trametinib	dacarbazina (nivolumab, ipilimumab)

Fuente: elaboración propia.

La prevalencia del biomarcador predictivo en un tipo tumoral determina la necesidad y complejidad logística de la estrategia de cribado [214] [136]. En algunas entidades clínicas, el biomarcador se considera un criterio diagnóstico definitorio, al ser bien una causa etiopatogénica de la entidad en su conjunto (e.g. Ph+ BCR-ABL en CML) o bien un marcador del linaje celular afectado, como en el caso del marcador de superficie CD20 en linfocitos B, una diana de varios MOPs en linfoma no-Hodgkin (NHL) y leucemia linfática crónica (CLL). En estos casos, el diagnóstico convencional puede ser suficiente para la selección, sin necesidad de un paso molecular adicional específico para informar la decisión terapéutica del uso del MOP. En casos en que la prevalencia del biomarcador es mayoritaria (e.g. >80% mutaciones de KIT en GIST), se aprecia una considerable variabilidad en las recomendaciones en guías clínicas y práctica rutinaria acerca de la necesidad de pruebas adicionales de patología molecular para excluir pacientes BM-. Si la prevalencia del biomarcador predictivo es baja en un tipo tumoral dado, los ensayos clínicos sin enriquecimiento tienen un importante riesgo de fracaso por el efecto de dilución de pacientes BM- si no obtienen beneficio clínico.

El enriquecimiento es un fenómeno universal en ensayos clínicos, por el mero hecho de seleccionar la población de pacientes definiendo en el protocolo una serie de criterios de inclusión y exclusión (características genéticas, comorbilidades, tratamientos concomitantes, etc.) para limitar la heterogeneidad de la muestra y la variabilidad en la respuesta terapéutica, facilitando la demostración de eventuales diferencias de eficacia entre las intervenciones [215]. Este enfoque ocasionalmente afecta a la generalización y validez externa de las conclusiones del ensayo, lo que puede reflejarse en la indicación terapéutica aprobada (e.g. línea de tratamiento). Otro enfoque consiste en seleccionar deliberadamente pacientes de alto riesgo o peor pronóstico (i.e. mayor probabilidad de experimentar eventos de interés en la variable principal de eficacia), lo que define una población clínicamente diferenciada, por lo que los resultados del estudio y de la evaluación regulatoria del B/R frecuentemente no son extrapolables a poblaciones de diferente riesgo. Por último, en el enriquecimiento predictivo de eficacia, típicamente basado en biomarcadores moleculares en la MPE, se seleccionan los pacientes por características biológicas que determinan su mayor probabilidad de respuesta al fármaco [216] [217] [218].

La secuencia ideal es elucidar el mecanismo de acción del MOP, frecuentemente multifactorial, identificar un potencial biomarcador predictivo y validar el ensayo analítico para su determinación antes de comenzar las fases avanzadas de investigación clínica. Al asumir un efecto terapéutico superior en la población seleccionada, esta estrategia potencialmente reduce el tamaño de muestra de los ensayos y aumenta la eficiencia de I+D. Un reciente análisis de 676 ensayos clínicos con 199 fármacos en cáncer de pulmón en el periodo 1998-2012 sugiere que el enriquecimiento basado en biomarcadores mejora la tasa de éxito de estudios con terapias dirigidas hasta un 62% [219]. Sin embargo, el enriquecimiento plantea retos científico-regulatorios y logísticos adicionales. Una compleja decisión estratégica de I+D, con evidentes implicaciones regulatorias, es si incluir la población sin seleccionar (*all comers*) o bien restringir la población a pacientes cuyo tumor presenta la característica predictiva, i.e. biomarcador-positivos (BM+).

La primera opción (similar a abordajes convencionales empíricos, pero con determinación del BM), aunque alberga el riesgo de fracaso en la población general por el efecto de dilución de los pacientes BM- no respondedores, permite estratificar por el estatus del biomarcador y analizar separadamente los grupos BM+/BM-, eventualmente limitando el análisis (co-)primario de eficacia al subgrupo BM+, al igual que la indicación aprobada si el B/R en el subgrupo complementario BM- no es favorable. La opción de diseño de enriquecimiento absoluto (i.e. inclusión de pacientes BM+ exclusivamente) se perfila como estrategia óptima cuando el mecanismo de acción y evidencia preclínica y clínica acumulada demuestran razonablemente que el MOP no ofrece beneficio terapéutico relevante en pacientes BM-. La ganancia en eficiencia depende de las características del test diagnóstico, incluyendo su sensibilidad/especificidad en cada punto de corte o umbral arbitrario de decisión clínica (i.e. *cut-off* para la clasificación dicotómica BM +/-), de la prevalencia de pacientes BM+ y de la diferencia de eficacia en pacientes BM- frente a BM+. Cuando la prevalencia del biomarcador es baja y la actividad diferencial en pacientes con tumores BM+/- es notable, implementar el enriquecimiento predictivo desde los estudios clínicos iniciales puede ser crítico para asegurar la viabilidad del desarrollo. A modo de ejemplo, asumiendo un 25% de pacientes BM+ y ausencia de eficacia en pacientes BM-, la estrategia no seleccionada requiere un tamaño de muestra 16 veces mayor para demostrar el mismo efecto terapéutico con significación estadística. Sin embargo, es importante destacar que un ECA en pacientes BM+ no demuestra la validez ni utilidad clínica del

biomarcador (que requiere evaluar su capacidad discriminadora en la predicción de respuesta en pacientes BM+ frente a BM-), y sólo permite calcular el valor predictivo positivo (VPP) del BM/coDx, pero no su sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo (VPN). La ausencia de evidencia en pacientes BM- (que resulta en su exclusión de la indicación aprobada) es problemática desde el punto de vista ético, particularmente en contextos clínicos de alta necesidad médica, por lo que se recomienda su inclusión si hay incertidumbre acerca de la potencial falta de respuesta [220] [221] [44].

La mayoría de MOPs autorizados en los últimos 5 años ha basado su desarrollo en estrategias de enriquecimiento absoluto, como los inhibidores de quinasas vemurafenib, dabrafenib y trametinib en melanoma con BRAF^{V600E}, o crizotinib en cáncer de pulmón no microcítico (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ALK+. Destaca como pionero el anticuerpo monoclonal trastuzumab, en cuyo ensayo pivotal en cáncer de mama HER2+ se incluyeron 469 pacientes seleccionados por sobreexpresión tumoral de la diana HER2 determinada por IHC, resultando en una mejora de 2.8 meses en la mediana de la PFS [HR 0.51 (IC_{95%} 0.41–0.63)]. Asumiendo ausencia de eficacia en el grupo complementario BM- (aprox. 85% pacientes), el mismo estudio en una población no seleccionada habría resultado en un HR 0.90 no significativo, y para obtener un resultado positivo estadísticamente significativo se habría requerido un tamaño de muestra superior a 2.500 pacientes [222]. En casos excepcionales, el enriquecimiento en etapas tempranas del desarrollo puede resultar en una magnitud de efecto (tasa y duración de respuestas) tan persuasiva que se considere innecesario y éticamente cuestionable llevar a cabo un ECA confirmatorio, e.g. la aprobación de imatinib en KITm GIST (sección 3.1.2).

La decisión de adoptar un enfoque estratificado y su potencial valor como estrategia comercial dependen entre otros factores del nivel de evidencia que apoya el valor predictivo del biomarcador, su prevalencia en los tipos tumorales de interés, y la validación y rendimiento del coDx. Desde el punto de vista económico, en las condiciones ideales la incorporación de un biomarcador predictivo puede acelerar el desarrollo y acortar el tiempo de acceso al mercado. Sin embargo, en varios supuestos puede afectar negativamente a su valor actual neto (VAN). A nivel de I+D, el enriquecimiento no siempre aumenta la eficiencia de ensayos clínicos, e.g. para BMs de prevalencia muy baja la complejidad logística del reclutamiento y fallos de cribado pueden incrementar su duración y coste. Recientemente han surgido diseños innovadores como los ensayos *umbrella*, con plataformas de perfilado molecular comunes que mejoran la logística. Desde la perspectiva clínica, si no se percibe una necesidad real de estratificación (e.g. si los resultados del tándem MOP/coDx no son claramente superiores a la terapia convencional empírica), o si la discriminación predictiva no está razonablemente demostrada, la factibilidad de la implementación del coDx en la práctica rutinaria no está garantizada. Para aportar valor comercial añadido y compensar la reducción del tamaño de mercado, la estratificación debe traducirse en condiciones privilegiadas de P&R y adopción clínica, i.e. *premium price* y cuota de mercado muy superior a la gama media. Al margen de consideraciones estratégicas comerciales, las notables dificultades técnicas de elucidar el complejo mecanismo de acción (e.g. para fármacos antiangiogénicos, inmunoterapias) y de identificar y validar biomarcadores predictivos han contribuido a que la mayor parte de terapias dirigidas no hayan implementado con éxito enfoques estratificados en su desarrollo clínico [223] [123] [193].

Como modelos básicos de codesarrollo clínico del MOP y coDx, se perfilan estrategias basadas en enriquecimiento absoluto (BM+), en estratificación de la población no seleccionada por BM (*all-comers*) y estrategias que evolucionan desde fases iniciales sin selección a través de un análisis retrospectivo del BM hasta un ensayo confirmatorio en BM+. Se han propuesto varios diseños de ensayos para el codesarrollo de coDx y MOPs, pero no todos permiten caracterizar la utilidad clínica del BM/coDx ni estimar los parámetros de su rendimiento diagnóstico e.g. sensibilidad, especificidad, VPP y VPN [220] [224] [225]. En el diseño de ensayos en MPE se diferencian cuatro tipos principales de efectos a caracterizar, y su importancia relativa condiciona la elección de un diseño clínico (Tabla 14): efecto del tratamiento (experimental vs. control – en la población general no seleccionada y en los subgrupos de pacientes BM+, BM-), efecto del biomarcador (pronóstico), efecto del tándem BM-tratamiento (predictivo), y efecto de la estrategia basada en el biomarcador. Una propuesta de clasificación reciente basada en una revisión sistemática de estudios de MPE publicados propone cuatro categorías básicas según el flujo de pacientes [226]:

- *brazo único / no controlado*: sin grupo control ni asignación aleatoria.
- *enriquecimiento*: sólo pacientes BM+ (criterio de inclusión) se asignan al azar al tratamiento experimental o control. Es la opción más eficiente y éticamente aceptable (especialmente cuando el agente experimental se administra en monoterapia) si la evidencia preliminar demuestra razonablemente la ausencia de efecto terapéutico clínicamente relevante en pacientes BM-. Sin embargo, limitaciones importantes son la ausencia de información sobre pacientes BM- y que no detecta un potencial componente pronóstico del biomarcador [225]. La demostración de la validez clínica del BM/coDx idealmente requiere la inclusión de pacientes BM-/+ , pero para desarrollos enfocados en el subgrupo BM+ se ha propuesto la posibilidad de aportar la evidencia complementaria para confirmar su utilidad clínica en la fase post-autorización [47].
- *all-comers*: diseño por defecto en terapias dirigidas, evalúa simultáneamente la eficacia del MOP y validez (y utilidad) clínica del BM/coDx. Se incluyen todos los pacientes, estratificando la asignación aleatoria según el estatus del BM para garantizar la distribución equilibrada de pacientes BM+/- en cada brazo, y se plantea prospectivamente un análisis de subgrupos o se define una variable co-primaria en la población general y en el subgrupo BM+. Según el plan de análisis estadístico se diferencian varios subtipos (e.g. adaptativos, estratificado por BM, retrospectivos-prospectivos), y puede ser una estrategia eficiente si la prevalencia del BM+ es alta o su valor predictivo incierto, permitiendo análisis exploratorios para refinar el punto de corte (umbral de positividad) o incluso redefinir el criterio de clasificación según evidencia emergente de nuevos biomarcadores (e.g. firma adaptativa que divide la muestra al azar en conjuntos de aprendizaje y validación) [227] [228].
- *estrategia basada en BM*: se incluyen pacientes BM+/-, que se asignan en función del estatus del BM a brazos de tratamiento con diferente estrategia terapéutica. De utilidad en la evaluación de algoritmos, se diferencian varios subtipos: con y sin determinación del BM en el grupo control, y con asignación aleatoria del tratamiento en el grupo de control [226].

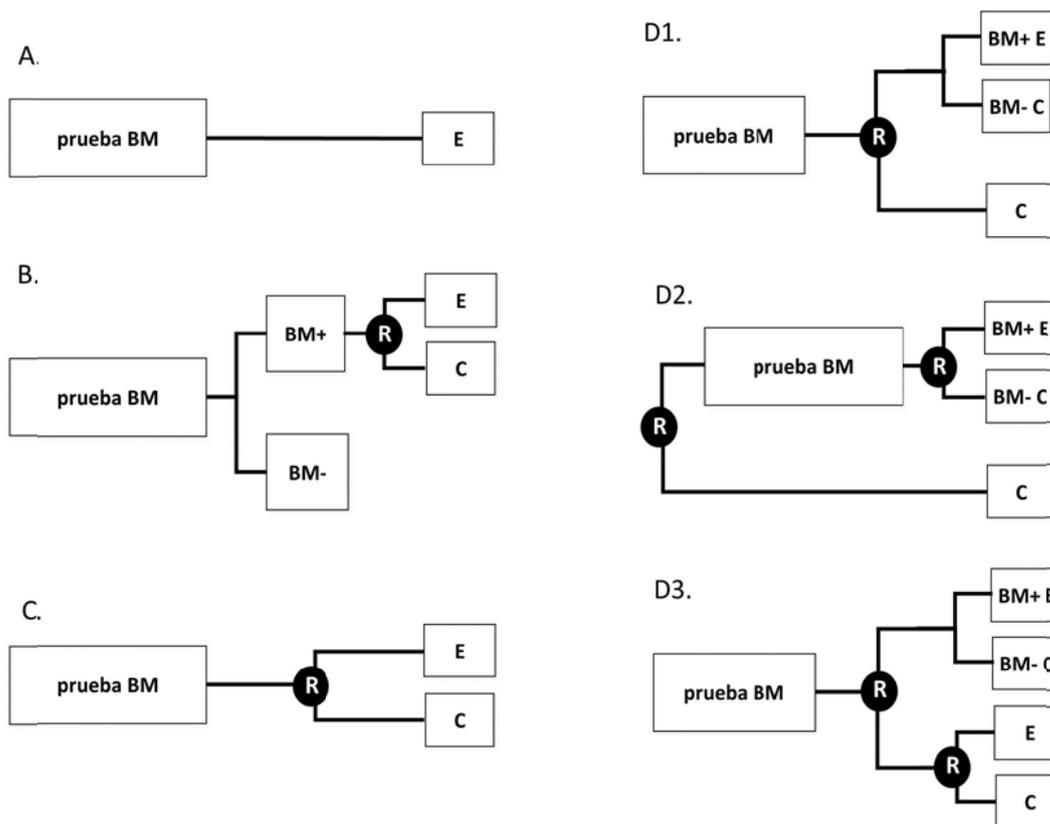


Figura 10 Diseños de ECA para evaluación de biomarcadores predictivos

A. brazo único; B. enriquecimiento; C. *all-comers*; D. estrategia basada en biomarcador predictivo (BM) D1. con o D2. sin determinación de BM en control o D3. con asignación aleatoria en control. C = control; E = tratamiento experimental; R = asignación aleatoria (*randomisation*). Fuente: elaboración propia a partir de [223] [226] [225] [229]

Tabla 14 Efectos que se pueden evaluar según el tipo de ensayo

Efecto		no C	ECA BM+	ECA BM+/-	BM en C	no BM en C	aleat. en C
MOP	E vs C BM+	NO	SI	SI	SI	SI(ind)	SI
	E vs C BM-	NO	NO	SI	NO	NO	SI
	E vs C total	NO	NO	SI	NO	NO	SI
BM	pronóstico (E/C)	NO	NO	SI	SI	SI(ind)	SI
	(E)	SI	NO	SI	SI	SI	SI
BM x MOP	predictivo (E)	NO	NO	SI	NO	NO	SI
Estrategia BM	vs. C	NO	NO	SI(ind)	SI	SI	SI
	vs. E	NO	NO	SI(ind)	NO	NO	SI

C = control; E = experimental; ind = estimación indirecta. Fuente: elaboración a partir de [230] [231] [194] [225].

2.2.2 Variables de eficacia

En el desarrollo clínico de MOPs destaca la importancia de nuevos parámetros subrogados de actividad antitumoral, que intentan agilizar la investigación clínica con alternativas más eficientes que las variables convencionales. La supervivencia global (*overall survival*, OS) y la supervivencia libre de progresión (*progression-free survival*, PFS) son difíciles de interpretar en ausencia de un comparador concurrente y requieren seguimiento largo y tamaño de muestra considerable. La tasa de respuesta (*overall response rate*, ORR) conlleva una importante pérdida de información, al capturar de forma binaria las respuestas antitumorales basadas en umbrales arbitrarios de reducción de dimensiones lineales del tumor, y sin captar el beneficio clínico asociado a la estabilización de la enfermedad característica de muchas terapias dirigidas. Se ha planteado la necesidad de adaptar los criterios clásicos de respuesta y progresión de tumores sólidos (RECIST) [232], base de la determinación de las variables ORR y PFS, a las particularidades de las terapias dirigidas, en particular inmunoterapias [165] o en contextos clínicos específicos e.g. incorporando criterios funcionales en neuro-oncología [233]. En contraposición a los criterios de respuesta clásicos mono-dimensionales, destacan las técnicas de imagen volumétrico-funcionales que integran tamaño tridimensional y viabilidad del tumor como la resonancia magnética funcional (fMRI). Un parámetro emergente en estudios tempranos y de algoritmos terapéuticos personalizados es la relación del tiempo a progresión (*time to progression ratio*, TTPR), que compara la respuesta de un paciente a dos líneas de tratamiento consecutivas, sirviendo así como su propio control. En la historia natural de la mayoría de los tumores, TTPR es inferior a 1 (i.e. TTP_n tiende a ser más corta que TTP_{n-1}), y se ha propuesto un umbral de TTPR > 1.33 como indicador de beneficio clínico [205] [234]. Medidas dinámicas alternativas incluyen el seguimiento longitudinal de las respuestas (e.g. *spider plots*).

Otras variables subrogadas con diferente grado de aceptación regulatoria se basan en *patología cuantitativa*, como la respuesta patológica completa (pCR) al tratamiento adyuvante en cáncer de mama localmente avanzado [235], o la enfermedad residual mínima (MRD) en neoplasias hematológicas [236], o en monitorización de la carga tumoral reflejada por células tumorales y ADN tumoral circulantes (CTCs, ctDNA), en particular en cáncer de próstata y mama [237]. Otros enfoques prometedores incluyen biopsias tumorales seriadas para medir el grado de inhibición de la diana por marcadores farmacodinámicos. Aunque la validación de su correlación con el beneficio clínico directo para el paciente y su valor predictivo de los resultados de OS en fase 3 es aún más incierta que para variables subrogadas clásicas como la ORR y PFS, su mayor facilidad y/o precisión de medida ofrece importantes ventajas prácticas. Entre sus aplicaciones destacan la evaluación preliminar de eficacia en fases tempranas de cribado de nuevos agentes, o el aumento de eficiencia de estudios introduciendo ajustes dinámicos en diseños adaptativos.

2.2.3 Metodología y análisis

Los principales problemas metodológicos asociados a ensayos clínicos con tamaños de muestra muy limitados incluyen su bajo poder estadístico, la imprecisión en la estimación de eficacia (e incertidumbre acerca de la seguridad), una mayor susceptibilidad a sesgos, y que la estratificación y análisis de subgrupos relevantes raramente es factible. Para hacer frente a estos retos se han propuesto diseños innovadores flexibles y complejos métodos de análisis, cuyo objetivo común es maximizar el aprovechamiento de la información obtenida a partir de los escasos pacientes disponibles, analizando la consistencia en los resultados para concluir acerca

del efecto del tratamiento incluso en ausencia de significación estadística formal. Entre los métodos optimizados de análisis estadístico destacan los métodos bayesianos, técnicas de meta-análisis, y el análisis multi-variable y de datos longitudinales. Los enfoques cuantitativos de modelización y simulación pueden explorar la eficiencia de diferentes diseños bajo diferentes escenarios hipotéticos de prevalencia y utilidad clínica del biomarcador predictivo [44] [209] [238] [239] [46]. Entre los diseños alternativos al ECA clásico, algunos optimizados para la investigación clínica en poblaciones muy reducidas, destacan:

- **controles externos:** los registros de pacientes con información clínica y demográfica detallada y tratados con regímenes estándar de tratamiento representativos sólo se aceptan en casos excepcionales, dados los importantes sesgos y problemas metodológicos intrínsecos.
- **estudios multi-brazo multi-etapa (MAMS):** investigan simultáneamente varios tratamientos experimentales en el marco de un ECA frente a un único grupo control, seleccionando en la primera etapa sobre resultados de una variable intermedia (ORR, PFS) aquellos suficientemente activos para continuar a la fase confirmatoria [240].
- **secuenciales de grupo:** ofrecen la posibilidad de finalización prematura del estudio en análisis interinos, tanto por futilidad como por eficacia extraordinaria, siguiendo normas y umbrales predeterminados y gestionando la multiplicidad de análisis por métodos de ajuste del error de tipo I [44] [241]
- **adaptativos:** el diseño flexible incluye modificaciones pre-planificadas (e.g. tamaño de muestra, brazos, dosis, definición de la población, variable principal, ajuste de hipótesis etc.), con toma de decisiones sobre la información generada en el estudio, sin comprometer su integridad y validez. Los estudios ininterrumpidos (*seamless*) fase 2/3 permiten acortar el desarrollo y utilizar más eficientemente los datos de las dos etapas [242] [243]. Los ensayos de aleatorización adaptativa bayesiana plantean desafíos regulatorios al alejarse de enfoques estadísticos frecuentistas. Las *firmas adaptativas* pueden facilitar el codesarrollo de MOPs y coDx, ya que no requieren al iniciar el estudio un test validado, pre-estratificación, selección del biomarcador ni sus puntos de corte, sino que el 'clasificador' o biomarcador se explora de forma agnóstica y se confirma en el propio ensayo, definiendo al azar conjuntos de aprendizaje y de validación [244] [245]
- **metodología bayesiana:** basada en la distribución de probabilidades anterior y posterior, permite integrar el conocimiento previo en el diseño y análisis de un estudio, a diferencia de los métodos frecuentistas, que sólo utilizan los resultados del estudio para hacer inferencias, sin considerar formalmente la evidencia previa. Los diseños bayesianos se han utilizado en ensayos adaptativos de estrategias terapéuticas basadas en MOPs ajustados al perfil molecular (*matching*) [246]
- **N-of-1:** las series de pacientes individuales muy raramente proporcionan evidencia sólida sobre la actividad de un tratamiento. En contexto de la MPE oncológica se han planteado modelos virtuales *in silico* para facilitar su interpretación y extrapolación [247] [248].

2.2.4 Combinaciones de terapias dirigidas

La mayoría de tumores sólidos carecen de un mecanismo único del que dependa críticamente su crecimiento y supervivencia (*oncogene addiction*). La inhibición dirigida de vías y dianas moleculares clave en la oncogénesis suele poner de manifiesto el alto grado de redundancia funcional en sistemas biológicos y la heterogeneidad intratumoral, que en última instancia resulta en el desarrollo de resistencia adaptativa [171]. Los MOPs en monoterapia raramente resultan en respuestas completas y/o duraderas, y se ha propuesto que el uso de combinaciones 'racionales' de dos o más fármacos dirigidos podría llegar a ser una estrategia eficaz para contrarrestar o prevenir el desarrollo de resistencias [142] [249]. Aunque las estrategias de combinación son uno de los pilares de la poli-quimioterapia, añadiendo progresivamente agentes citotóxicos de diferentes clases (alquilantes, antimetabolitos, etc.) a regímenes establecidos basándose en experimentación clínica empírica dentro del límite de tolerabilidad, en la era de las terapias dirigidas presentan un grado de complejidad diferente dada la complejidad y multiplicidad de hipótesis biológicas. Las estrategias actuales incluyen combinaciones 'horizontales' para inhibir diferentes vías moleculares y evitar mecanismos de retroalimentación o redundancia y 'verticales' que afectan por mecanismos complementarios a diferentes nodos dentro de la misma vía o incluso diana molecular. Estrategias emergentes se basan en la co-existencia de adicción oncogénica y dependencias metabólicas diferenciales en células tumorales [168] [129], en el fenómeno de letalidad sintética [250], y en consolidar las altas tasas de respuesta de inicio rápido características de los MOPs con inmunoterapias que permiten obtener remisiones clínicas de larga duración [251]. La combinación con modalidades complementarias como la radioterapia podría mejorar los resultados curativos del tratamiento locorregional o neo/adyuvante, aprovechando posibles sinergias a nivel biológico con el tratamiento sistémico con MOPs y el limitado solapamiento del perfil de EAs [252]. Un enfoque alternativo a las combinaciones es el uso de fármacos poco selectivos como los inhibidores multi-quinasas, con notable eficacia aunque se oponen al paradigma dominante en la I+D farmacéutica de favorecer la unión selectiva y de alta afinidad a la diana biológica relevante para evitar toxicidades debidas a efectos farmacológicos colaterales (*off-target*) [253].

Retos específicos en el desarrollo clínico de combinaciones de terapias dirigidas incluyen la priorización de candidatos, los problemas de seguridad, y el balance entre los requisitos de evidencia -para idealmente aislar la contribución de cada componente- y la factibilidad de los complejos estudios factoriales. Para identificar combinaciones con alta probabilidad de éxito y priorizar el inicio de su investigación clínica, se requieren métodos y criterios racionales y sistemáticos. Desde el punto de vista del mecanismo, se plantea un número casi infinito de hipótesis 'racionales' con diferente grado de plausibilidad biológica y evidencia de apoyo, considerando las potenciales dianas y sus posibles interrelaciones funcionales, y más de 1.000 antineoplásicos en desarrollo clínico [254] [136]. Se han planteado enfoques complementarios de identificación basados en hipótesis biológicas 'racionales' a partir del mecanismo de acción postulado, simulación o modelización *in silico*, o bien en observaciones empíricas en cribados de alto rendimiento que analizan de forma automatizada miles de combinaciones en líneas celulares caracterizadas genómica y fenotípicamente para detectar sinergias *in vitro* [175]. La evidencia anecdótica en la investigación o práctica clínica (e.g. respondedores excepcionales) o caracterización molecular de mecanismos de resistencia en estudios translacionales (*bedside-to-bench*) son otros elementos que pueden contribuir a la generación de hipótesis.

La tolerabilidad de las combinaciones o ventana terapéutica es uno de los principales factores limitantes, con un frecuente incremento de la incidencia y/o gravedad de toxicidades solapantes de las monoterapias o EAs graves idiosincráticos. La falta de modelos preclínicos predictivos para evaluar la inhibición combinada en estudios de toxicología aguda y crónica es una importante limitación [255] [39]. Aunque el inicio de la investigación clínica de combinaciones y el diseño de los ensayos debe basarse en una sólida validación experimental en modelos preclínicos *in vivo* (e.g. xenoinjertos de tumores humanos en ratones inmuno-deficientes), estudios farmacodinámicos, y datos suficientes de toxicología, las hipótesis subyacentes a la mayor parte de ensayos fase 2 tienen limitada plausibilidad biológica y validación [256] [213] [171].

Para demostrar la contribución de cada componente a la eficacia de la combinación generalmente se requieren ECAs con diseño factorial de varios brazos (e.g. A+B vs. A vs. B vs. tratamiento estándar). Sin embargo, en algunos casos los ECAs pueden simplificarse en fases avanzadas del desarrollo si hay suficiente evidencia preclínica y clínica para establecer la contribución de cada componente y/o su uso en monoterapia no se prevé por actividad insuficiente [257]. Aunque se ha argumentado que la MPE requiere una mayor flexibilidad regulatoria para acelerar la evaluación clínica de combinaciones prometedoras, la aceptación de la mayor incertidumbre sobre seguridad y eficacia asociada al programa único de co-desarrollo de dos nuevos fármacos suele limitarse a contextos clínicos graves sin alternativas terapéuticas [52], y apenas se han autorizado ejemplos (sección 3.3). Un aspecto clínicamente relevante que generalmente no se estudia en los ensayos de registro es la comparación de los resultados a largo plazo del uso de la combinación frente al uso secuencial de los agentes, en particular en términos de desarrollo de resistencias que puedan afectar a líneas subsiguientes de tratamiento y en último término a la supervivencia [172].

Tabla 15 Retos para el desarrollo de combinaciones

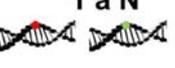
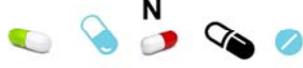
Priorización	Desarrollo clínico	Otros
complejidad biológica redes de señalización, heterogeneidad intratumoral, variación genética	toxicidad - ventana terapéutica - EAs idiosincráticos	propiedad intelectual co-desarrollo, co-autorización
comprensión incompleta de mecanismos de acción	metodología ensayos - factoriales, monoterapias	marco regulatorio - ensayos, evidencia
combinaciones posibles dianas putativas y agentes específicos	población - taxonomía histología/molecular - mutaciones específicas	P&R co-dependientes
disponibilidad agentes óptimos	logística - biopsias recientes	coste agregado, impacto presupuestario
seguridad: falta de modelos preclínicos toxicología	interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas	

Fuente: elaboración propia.

2.2.5 Nuevos diseños en medicina estratificada

Dada la imposibilidad práctica de investigar cada tándem biomarcador/MOP y combinaciones plausibles en ECAs específicos, nuevas estrategias emergentes en fase de prueba de concepto incluyen ensayos dinámicos (*master protocols*) con múltiples estratos moleculares y asignación racional de terapias específicas según el perfil molecular del tumor (*matching*) en los que continuamente se pueden incorporar nuevas hipótesis [258] [259]. Por otra parte, la convergencia de subtipos moleculares de tumores de origen histológico diverso plantea posibilidades interesantes de ensayos basados en una aberración molecular común, independientemente de la histología (*basket studies*). Aunque la medicina personalizada postula que cada paciente tendría que ser tratado como único, en último término la validación de la utilidad clínica, entendida como una mejora en los resultados terapéuticos, de enfoques individualizados es extremadamente compleja, dado que la situación 'n of 1' es un problema metodológico potencialmente intratable desde el punto de vista de los estándares regulatorios vigentes y de los principios de la medicina basada en la evidencia [260]. Estas alternativas plantean retos intelectuales a los requisitos de evidencia clínica convencionales para apoyar para las decisiones regulatorias y de financiación [261] [16].

Tabla 16 Tipos de ensayos clínicos en oncología estratificada / personalizada

	ESTRATIFICADOS		ALGORITMOS	
	 molecular <i>umbrella</i>	histología  <i>basket</i>	no-ECA	ECA
tipo tumoral	1 	N 	1 a N 	
biomarcador	N 	1 a N 	N 	
tratamientos	N 	1 	N 	
objetivo	eficacia del MOP		eficiencia del algoritmo	

Fuente: elaboración propia a partir de [262]

Ensayos agnósticos de histología: basket studies

Si el impacto de una determinada mutación es similar en diferentes tipos tumorales anatómico-histológicos, un mismo ensayo clínico (*basket study*) puede incluir pacientes cuyos tumores presenten la misma aberración molecular independientemente de su histología [263]. Desde el punto de vista logístico, esta estrategia es particularmente eficiente como protocolo de cribado para identificar pacientes BM+, que dirige a ensayos exploratorios individuales de un sólo brazo. La integración operacional en un protocolo único puede facilitar y acelerar el desarrollo en subgrupos BM+ poco prevalentes en algunos tipos tumorales, pero al mismo tiempo puede poner de manifiesto diferencias de respuesta dependientes del contexto histológico, e.g. inhibidores de BRAF activos en melanoma BRAF^{V600E} pero no en cáncer colorrectal y otros tipos tumorales con la misma mutación [264]. Dado que una mutación accionable individual suele

tener una prevalencia inferior al 10% en un tipo tumoral dado, un importante reto es garantizar una representación suficiente de cada tipo histológico que permita estratificar y hacer inferencias indirectas. Los diseños adaptativos permiten reclutar preferentemente tipos histológicos concretos o expandir o interrumpir cohortes en función de los resultados preliminares de eficacia. Aún no está claro su papel para apoyar la aprobación en una población definida molecularmente, en gran parte debido a la marcada heterogeneidad de respuesta entre tipos tumorales a pesar de compartir una misma alteración *driver* [265]. Problemas en la interpretación de los resultados incluyen la relevancia clínica variable dependiendo de la eficacia relativa del estándar terapéutico para cada tipo tumoral histológico, y el posible valor pronóstico del biomarcador [266]. Ejemplos recientes incluyen los ensayos *basket* de inhibidores de BRAF vemurafenib y dabrafenib en una variedad de tumores sólidos y mieloma múltiple con mutaciones BRAF^{V600}, con reclutamiento de 10-15 pacientes por tipo de tumor y posible expansión de cohortes [264] [227], y de imatinib en 186 pacientes con 40 diferentes tumores malignos raros con alteraciones en quinasas potencialmente sensibles a imatinib que sirvió como evidencia pivotal para las extensiones de indicación al tratamiento de los síndromes hipereosinofílico y mieloproliferativo y del dermatofibrosarcoma [267].

Ensayos basados en histología: umbrella trials

Los *master protocols* aprovechan una plataforma uniforme de diagnóstico molecular *multiplex* para el cribado de pacientes de un determinado tipo histológico, que dependiendo del perfil de biomarcadores preseleccionados se asignan 'racionalmente' a múltiples sub-estudios específicos para terapias dirigidas experimentales. Ofrecen varias ventajas logísticas para aumentar la eficiencia, como una plataforma estandarizada de cribado molecular, la minimización de fallos de cribado en el reclutamiento (pacientes BM- pueden ser BM+ para otro agente), y en algunos diseños comparten un brazo control único. Limitaciones son la necesidad de fijar *a priori* del punto de corte para la clasificación BM+/- y el algoritmo de asignación a los subestudios según el perfil molecular, así como las comunes a diseños de enriquecimiento e.g. la incapacidad de evaluar el efecto pronóstico del biomarcador [123]. Un ejemplo es el ensayo multi-brazo fase 2/3 *Lung-MAP (Lung Cancer Master Protocol)*, basado en un panel *multiplex* comercial que distribuye los pacientes cáncer de pulmón en 5 ECAs que comparan frente a quimioterapia convencional, por una parte 4 MOPs para pacientes cuyos tumores presentan las correspondientes alteraciones genómicas accionables, y por otra parte una inmunoterapia anti-PD-L1 [109]. Otro ejemplo es el estudio AURORA en cáncer de mama, basado en una plataforma de cribado molecular de más de 400 genes (RNAseq) a partir de biopsias metastásicas recientes, que deriva pacientes a ensayos clínicos adecuados al perfil molecular del tumor, y a aquellos sin alteraciones genómicas accionables al tratamiento estándar [268].

ECAs multi-histología

El estudio SHIVA es un ECA fase 2 de prueba de concepto que compara, en pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos metastásicos refractarios, el tratamiento convencional con una selección de terapias dirigidas autorizadas (en muchos casos usadas *off label*) asignadas a estratos moleculares basados en IHC y un panel multiplex comercial de 46 genes (AmpliSeq). Las correspondencias MOP-perfil mutacional están predeterminadas por un algoritmo fijo. El análisis de viabilidad reveló una mediana de tiempo entre la biopsia y la decisión de casi un mes, con una tasa de éxito en el rango 66-92%, y encontrando una anomalía molecular accionable en el 40% de los pacientes [269].

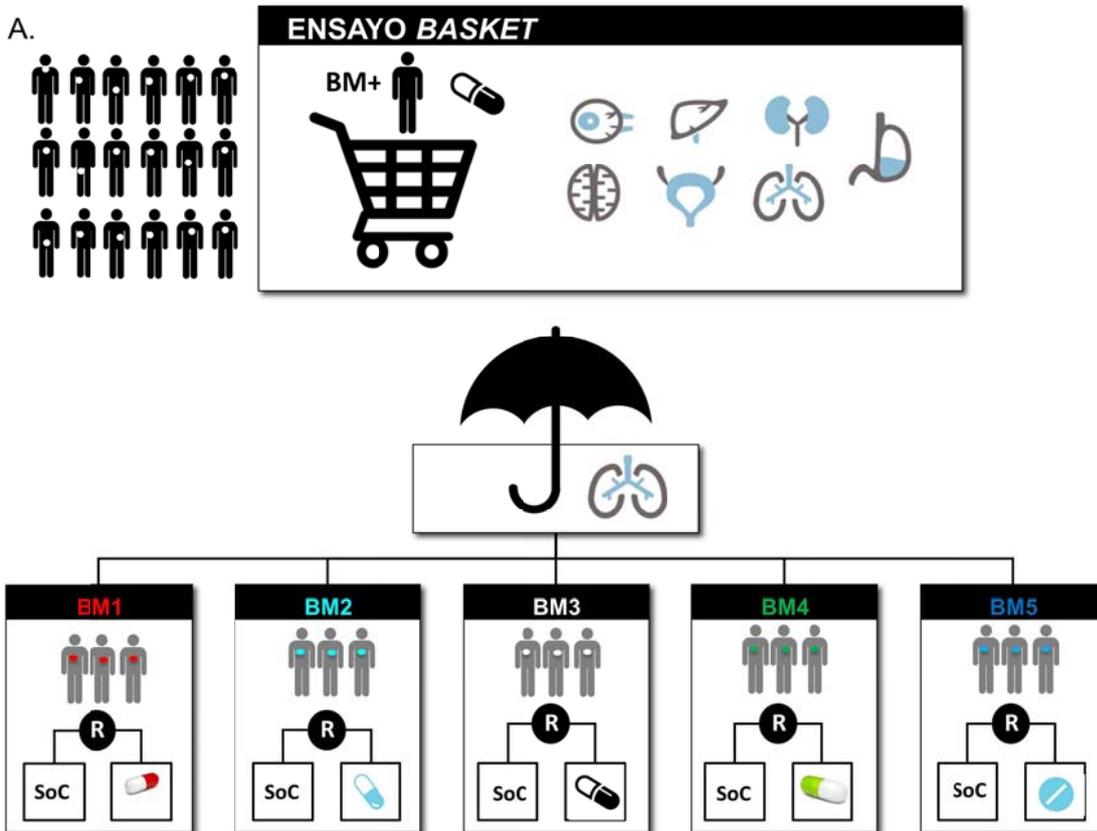


Figura 11 Concepto de ensayos *basket* y *umbrella*

SoC = *standard of care*; R = *randomisation*; BM = biomarcador. Fuente: elaboración propia.

ECAs adaptativos

La aleatorización adaptativa bayesiana permite responder dinámicamente a evidencia emergente para seleccionar el brazo de tratamiento más prometedor para cada paciente dependiendo del perfil molecular del tumor, basándose en el conocimiento acumulado a lo largo del ensayo acerca de la eficacia de un agente o régimen experimental en cada estrato molecular predefinido. Un ejemplo es el ensayo piloto BATTLE-1 (*Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination*), guiado por caracterización molecular de biopsias a tiempo real. En la fase inicial, se asignaron los pacientes al azar a cuatro brazos de tratamiento con terapias dirigidas, y con el aprendizaje de los resultados analizados para cinco estratos moleculares pre-definidos, en la segunda fase se ponderó la asignación aleatoria favoreciendo los brazos con mejores respuestas para cada perfil molecular [270]. Otro ejemplo es el ensayo I-SPY 2 (*Investigation of serial studies to predict your therapeutic response with imaging and molecular analysis 2*), un estudio exploratorio fase 2 establecido como protocolo marco para investigar nuevas terapias dirigidas guiadas por el perfil molecular en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama. Permite evaluar hasta 10 regímenes experimentales que se incorporan dinámicamente y se ‘gradúan’ por una clara señal de eficacia en un estrato molecular o se interrumpen por rigurosos criterios de futilidad. Entre otros aspectos innovadores, además de la aleatorización adaptativa bayesiana por un algoritmo que pondera la distribución para cada tándem régimen-perfil molecular, destaca el uso de la respuesta patológica completa (pCR) como variable subrogada de eficacia [271] [272].

Ensayos de algoritmos de 'matching'

Recientemente han surgido nuevos abordajes terapéuticos que consisten esencialmente en obtener un perfil genómico exhaustivo del tumor por plataformas *multiplex* o tecnologías ómicas de alto rendimiento como WES/WGS, que permiten detectar aberraciones moleculares potencialmente accionables por terapias dirigidas disponibles, y elegir de forma individualizada el MOP o combinaciones más adecuadas al perfil molecular desde el punto de vista mecanístico (*matching*) [273] [274] [224]. Esta estrategia de *matching* o personalización está impulsada por la propia evolución tecnológica, que además de resolver importantes limitaciones de los coDx individuales en cuanto a rendimiento, coste, tiempo y agotamiento de muestra por uso secuencial, pone a disposición del clínico la información genómica completa para la toma de decisiones terapéuticas. A pesar de las deficiencias en la comprensión de la biología tumoral y la incertidumbre que rodea las decisiones supuestamente 'racionales', basadas en hipótesis biológicas con insuficiente validación preclínica y desconocimiento de la variabilidad en contextos genéticos/histológicos específicos, su uso dista ya de ser anecdótico en grandes centros de cáncer en EEUU y la UE. En comparación con la estrategia estratificada 'clásica' de la MPE, orientada por el estatus de un único biomarcador predictivo predefinido y generalmente validado, y que condiciona un número discreto de posibles intervenciones terapéuticas, frecuentemente abordables a nivel experimental en el contexto de un ECA, la validación de la utilidad clínica de la estrategia de *matching* personalizada plantea un grado de complejidad estadística y metodológica extraordinaria (e.g. aplicación de técnicas de meta-análisis a series de estudios *N-of-1*) [275] [276] [107]. La prueba de concepto preliminar podría basarse en un ECA en el que el grupo experimental se sometiese a una estrategia terapéutica personalizada basada en hipótesis biológicas diferentes en cada paciente, mientras que en el control los pacientes recibiesen el tratamiento estándar, pero plantean importantes dificultades metodológicas y prácticas, y su éxito depende en gran medida del tipo de diagnóstico, del algoritmo concreto, de la elección y disponibilidad de agentes, etc. [275] [277]. Se han propuesto como alternativa las comparaciones indirectas a los resultados de controles históricos con similar perfil molecular, posiblemente identificados por la historia médica electrónica [278] [109]. Como paso intermedio, los ECAs actuales de prueba de concepto y viabilidad en centros académicos definen un rango de biomarcadores para formar grupos y aplican algoritmos heurísticos basados en la evidencia. Aunque su objetivo primario suele ser demostrar la eficacia terapéutica superior de las intervenciones guiadas por criterios genómicos e hipótesis biológicas, los ensayos incluyen importantes objetivos secundarios como analizar la factibilidad de la implementación de tecnologías ómicas para su uso sistemático en la estratificación en ensayos clínicos o del cribado molecular en la práctica clínica rutinaria [279] [280].

Dos estudios recientes sugieren que la selección 'racional' de MOPs basada en el perfil molecular del tumor, con independencia de sus indicaciones aprobadas, podría constituir una estrategia prometedora en tumores sólidos. Un estudio piloto asignó terapias dirigidas a pacientes con tumores refractarios sobre los resultados de un panel de biomarcadores predefinidos, y en 18/66 (27%) observaron beneficio clínico en comparación con el tiempo a progresión con la terapia precedente (TTPR), definido como TTPR > 1.3 [234]. En el programa IMPACT (*Initiative for Molecular Profiling in Advanced Cancer Therapy*) del centro de cáncer MDAnderson en más de 2.000 pacientes con tumores sólidos refractarios, se identificaron aberraciones accionables en la mitad y se incluyeron en ensayos fase 1, observando una prolongación significativa de la mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (4 vs. 3.1 meses) en comparación con la

línea de tratamiento precedente [110] [281]. Sin embargo, ambos estudios presentan importantes limitaciones metodológicas, como su diseño no comparativo y diferencias en la definición de progresión en la línea precedente, que cuestionan la validez de sus conclusiones. El ambicioso ensayo piloto del NCI MPACT (*Molecular Profiling-Based Assignment of Cancer Therapy*) sirve como marco metodológico para miles de ensayos *N-of-1* [282]. En el contexto europeo, destacan los ensayos clínicos prospectivos guiados por perfil molecular coordinados por el Instituto Gustave Roussy, algunos basados en el concepto de aleatorización adaptativa y en protocolos *umbrella* (e.g. MOSCATO, SAFIRO1, SAFIRO2) [283] [284].

Tabla 17 Ensayos innovadores en oncología estratificada/personalizada

Ensayo	Promotor	Características	Tipo tumoral	Tipo
I-SPY 2	NIH	fase 2, adaptativo, comb.	mama neoadyuv.	<i>umbrella</i> master protocol
SAFIR-01	Gustave Roussy	n=400 piloto, 2 genes	mama	
Lung-MAP	NCI	4 grupos	pulmón, escamoso	
ALCHEMIST	NCI	EGFR, ALK - adyuvante	pulmón, adeno-CA	
FOCUS 4	Cancer Research UK	multi-brazo, adaptativo	colorectal	
NCI-MATCH	NCI	20-25 agentes, n>1000 pts	sólidos	<i>basket</i> multi-histología
NCI-M-PACT	NCI	4 brazos, combinaciones	sólidos	
My Pathway	Genentech	4 perfiles moleculares	sólidos	
SIGNATURE	Novartis	5 perfiles moleculares	sólidos	
V-BASKET	Roche	vemurafenib	sólidos BRAF ^{V600E}	
CREATE	Pfizer	crizotinib	sólidos ALK+	

NCI = *National Cancer Institute*; NCTN = *National Clinical Trial Network*; NIH = *National Institutes of Health* (EEUU); MATCH = *Molecular Analysis for Therapy Choice*; MPACT = *Molecular Profiling-Based Assignment of Cancer Therapy*. Fuente: elaboración propia a partir de [186] [268] [285] [262] [262]

Aunque el uso de perfiles genómicos tumorales para guiar las decisiones terapéuticas se concibe como una estrategia emergente prometedora en oncología, se enfrenta a los mismos retos de la era de las terapias dirigidas, que incluyen la complejidad de la biología tumoral, los mecanismos de resistencia, la ausencia de biomarcadores predictivos robustos y la heterogeneidad tumoral [286]. Desafíos adicionales en los ensayos actuales de personalización son la interpretación de los resultados ómicos para identificar aberraciones moleculares accionables y su priorización por medio de algoritmos de decisión, dada la insuficiente caracterización de la mayoría de las variantes [227] [109] [81]. Requisitos fundamentales para la implementación de enfoques personalizados son la posibilidad de obtención de biopsias recientes representativas, la infraestructura adecuada para el análisis genómico, incluyendo laboratorios de patología molecular acreditados con protocolos estandarizados para asegurar la reproducibilidad y fiabilidad de los resultados, y la disponibilidad de las terapias dirigidas óptimas, ya que dentro de una misma clase farmacológica puede haber importantes diferencias en el perfil bioquímico y seguridad y eficacia de los agentes (Tabla 18) [110]. La experiencia preliminar en varios ensayos piloto ha mostrado que los resultados por lo general son modestos [234] [281] [284] [275], por lo que de momento no se justifica el ‘excepcionalismo genético inverso’, i.e. la tendencia a pasar por alto los principios de la medicina basada en la evidencia y adoptar prematuramente, sin clara evidencia de la utilidad clínica y C/E, tecnologías no probadas, por el mero hecho de que se basan en hipótesis biológicas/genéticas aparentemente racionales [287] [288]

Tabla 18 Requisitos para implementar la estrategia personalizada de 'matching'

Perfil molecular	Terapia dirigida
<p>Biopsia</p> <ul style="list-style-type: none"> radiólogo intervencionista o cirujano - espécimen contemporáneo <p>seguimiento longitudinal terapia adaptativa</p>	<p>Disponibilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> experimentales, acceso a ensayos clínicos selección de agentes dentro de una clase marco normativo uso <i>off label</i>
<p>Plataforma/patología molecular</p> <ul style="list-style-type: none"> estandarización, validación, reproducibilidad y fiabilidad; tiempo de respuesta; coste agregado incorporación de avances tecnológicos profundidad de la secuenciación elección panel multiplex, WES/WGS multi-modal: transcripción, epigenética y proteómica 	<p>Mecanismos</p> <ul style="list-style-type: none"> nuevas dianas no validadas combinaciones y secuencias para maximizar sinergias y contrarrestar resistencias emergentes o evitar su desarrollo
<p>Algoritmos bioinformáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> interpretación de resultados, priorización impacto funcional de aberraciones, validación, evidencia externa, bases de datos actualizadas identificar alteraciones accionables en la mayoría de pacientes herramientas de apoyo a decisiones multidisciplinar '<i>molecular tumour board</i>' 	<p>Evidencia</p> <ul style="list-style-type: none"> extrapolación entre contextos histológicos dosis/posología, diferencias PK/PD combinaciones - seguridad diseños experimentales ensayos clínicos
<p>Reembolso</p> <ul style="list-style-type: none"> utilidad clínica información WES/WGS, y C/E de prueba diagnóstica compleja 	<p>Reembolso uso <i>off label</i></p> <ul style="list-style-type: none"> demonstración de utilidad clínica de la estrategia terapéutica integral

Fuente: elaboración propia a partir de [110] [109] [277]

2.2.6 Alternativas en la generación de evidencia

La mayoría de aprobaciones regulatorias de antineoplásicos y avances significativos en el tratamiento oncológico en las últimas décadas se ha basado en evidencia procedente de ECAs. Los aspectos básicos del diseño de un ECA que contribuyen a su excelente validez interna incluyen la comparación con un grupo control concurrente, que permite discriminar los efectos del tratamiento experimental frente a aquellos debidos al curso natural de la patología, otras terapias concomitantes, regresión a la media, etc. así como elementos destinados a minimizar los sesgos como el doble-ciego, la asignación al azar (aleatorización) y la estratificación. Los ECAs *explicativos* tienen como objetivo responder a una pregunta científica con precisión, i.e. aislar el efecto (seguridad y eficacia) del tratamiento, para lo que se controla deliberadamente la heterogeneidad de la población por criterios de inclusión y exclusión, y se favorece la adherencia a protocolos clínicos rigurosos, bajo la supervisión de un comité de monitorización de datos (DMC). Sin embargo, una serie de limitaciones inherentes comprometen su validez externa y la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica habitual, incluyendo la exclusión o infrarrepresentación de pacientes con comorbilidades relevantes o edad avanzada, protocolos altamente especializados en centros de excelencia, tamaño de muestra insuficiente para detectar efectos adversos de baja incidencia, etc. [289] [290] [291] [292].

El objetivo de un ensayo *pragmático* es responder a una pregunta práctica sobre la práctica clínica habitual, bajo condiciones experimentales (e.g. población, tratamientos y protocolos) más heterogéneas y representativas de la atención rutinaria. Requieren tamaños de muestra mucho mayores para alcanzar la significación estadística (e.g. *big simple trials*), ya que las diferencias netas se reducen por la mayor variabilidad, lo que a nivel operacional se ve facilitado por la aleatorización en *cluster* de grupos de pacientes. En los diseños integrados de 'eficacia a efectividad', tras completar una etapa donde un ECA convencional demuestra la eficacia del tratamiento experimental en poblaciones cuidadosamente seleccionadas, se inicia el componente de efectividad para confirmar la aplicabilidad de los resultados obtenidos al entorno rutinario en poblaciones heterogéneas y probar nuevas hipótesis en subgrupos de interés clínico [293]. En la MPE oncológica, el reconocimiento de la falta de recursos económicos y pacientes para explorar mediante ECAs el gran número de hipótesis terapéuticas plausibles en cada subtipo de cáncer ha llevado al planteamiento de modelos innovadores de investigación integrada en la práctica clínica (*real-world evidence*). Aunque estos enfoques exploratorios observacionales carecen del rigor metodológico del ECA, pueden ser útiles en la generación de hipótesis para su posterior confirmación, y en algunos casos suficientes para apoyar una recomendación en compendios y guías clínicas. Como alternativas para la generación de evidencia potencialmente relevantes en el contexto de la MPE destacan:

- **Estudios poblacionales:** Los estudios observacionales a gran escala, basados en el uso de *big data* facilitado por la creciente adopción de la historia médica electrónica (EHR), avances informáticos y metodología estadística para modelar las complejas redes de interacción. Tienen un alcance mucho mayor que los estudios retrospectivos tradicionales, minimizando los sesgos de selección, pero un obstáculo importante es la falta de datos clínicos estandarizados y genómicos reproducibles, para permitir su intercambio, integración y comparación entre estudios [294]. Entre sus aplicaciones en la MPE oncológica destacan la investigación de estratos moleculares muy raros, de efectos adversos de muy baja incidencia, y para evaluar la adopción clínica de estrategias terapéuticas [295].
- **Registros de pacientes:** Permiten obtener información acerca de la epidemiología, etiopatogénesis e historia natural de tipos tumorales específicos, pero también de respuesta a tratamientos (referencia externa o control histórico) y económica para evaluaciones de eficacia relativa y C/E. Aportan información valiosa de apoyo a decisiones regulatorias y de P&R (seguimiento de eficacia y seguridad a largo plazo), y acerca de la adopción de tratamientos en la práctica clínica. Su diseño puede limitarse a una entidad clínica concreta o agrupar diagnósticos relacionados fenotípicamente o genéticamente. Los objetivos específicos pueden variar, pero deben contener elementos básicos armonizados, i.e. datos de recolección obligatoria o recomendada, siguiendo criterios uniformes. Una de las estrategias con mayor potencial de facilitar la investigación clínica en oncología estratificada son los registros que combinan EHR con información genómica asociada e incluso muestras disponibles en biobancos, que sin embargo plantea grandes retos de estandarización de fases preanalíticas y analíticas del biomarcador o perfil molecular [296]. Desde el punto de vista logístico constituyen importantes herramientas de reclutamiento para ensayos clínicos, destacando en la UE la plataforma de cribado molecular SPECTA (*Screening Patients for Efficient Clinical Trial Access*) coordinada por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) [45].

- **Protocolos de uso *off-label*:** Las iniciativas pioneras se encuentran en EEUU, donde el uso de antineoplásicos al margen de las condiciones de su indicación autorizada supera el 60% de las prescripciones oncológicas, y por lo general se reembolsa rutinariamente si está avalado por uno de los compendios relevantes. Destacan dos programas recientes de recopilación sistemática de evidencia enfocados a resultados clínicos de estrategias personalizadas basados en EHR y sistemas de inteligencia artificial. El registro *Targeted Agent and Molecular Profiling Utilization Registry* (TAPUR) es una iniciativa lanzada en 2015 por la Sociedad americana de oncología clínica (ASCO), en el contexto del programa de EHR CancerLinQ, que captura datos acerca del perfil molecular, tratamientos seleccionados (incluyendo agentes en fase de investigación, aportados sin coste por la industria), y resultados de eficacia y seguridad [297] [296]. El registro MED-C es un concepto modular de cobertura con desarrollo de evidencia (*coverage with evidence development*, CED) que incluye una plataforma de cribado molecular *multiplex* estandarizada, facilita el acceso a nuevas terapias dirigidas aportadas por la industria y recopila información sobre su eficacia y seguridad con objeto de incorporarla a los compendios (aunque puede requerir confirmación en un ECA antes de su reembolso definitivo) y sobre la utilidad clínica de biomarcadores predictivos preseleccionados [298].

2.3 Biomarcadores y co-diagnósticos

Un biomarcador se ha definido como una característica que se mide objetivamente y se evalúa como un indicador de procesos biológicos normales, patogénicos o respuestas farmacológicas a un agente terapéutico (NIH, 2001). En el contexto de la MPE, puede incluir cualquier observación clínica o prueba diagnóstica *in vitro* o *in vivo* que apoye el uso preferente o contraindicación de un tratamiento en una subpoblación de pacientes, atendiendo únicamente a la correlación predictiva diferencial con la respuesta terapéutica [6]. La MPE oncológica se centra esencialmente en biomarcadores genómicos y proteicos, con gran variedad de analitos, parámetros y plataformas tecnológicas. Una definición amplia abarcaría tanto marcadores moleculares y sus respectivas técnicas de análisis [como ADN (secuenciación genómica, análisis mutacional, epigenómica, FISH) y ARN (transcriptómica y *microarrays*), proteínas (inmunohistoquímica, proteómica), metabolitos (metabolómica), carbohidratos (glicómica) y lípidos], pero también histología, técnicas de imagen, observaciones clínicas e incluso cuestionarios de CVRS para pacientes [48] [299]. La Figura 12 muestra la distribución de los diferentes tipos de BM/IVD asociados a MOPs autorizados en la UE, sobre el total de indicaciones autorizadas.

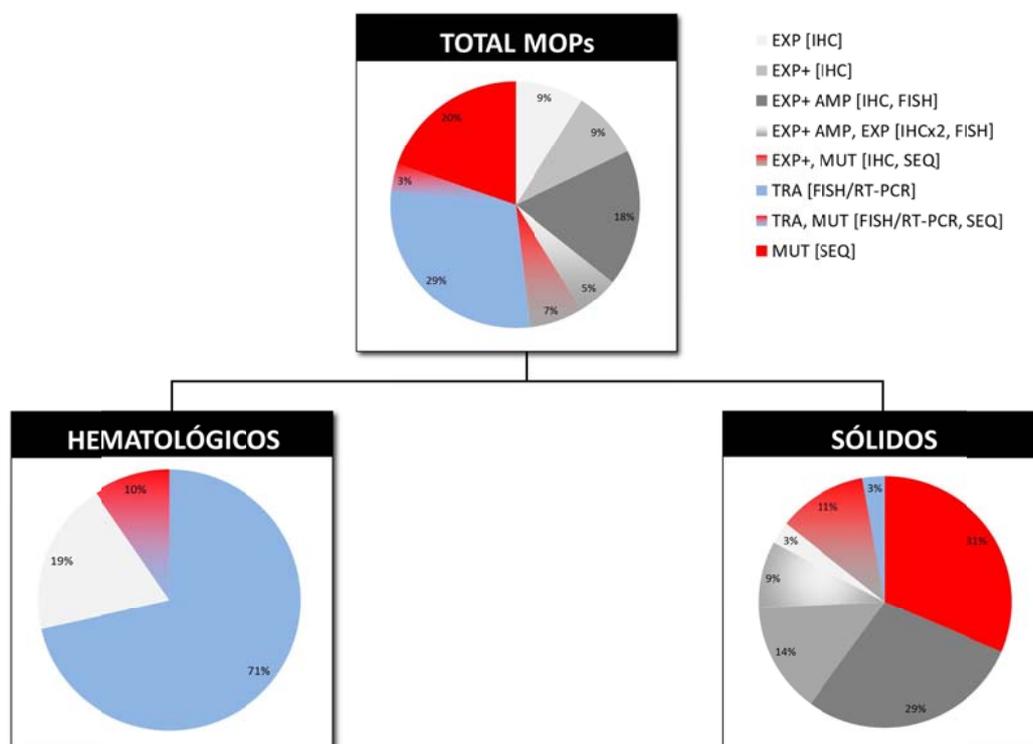


Figura 12 Tipos de biomarcadores en total de indicaciones autorizadas de MOPs

AMP = amplificación génica; EXP = expresión; EXP+ = sobre-expresión; FISH = *fluorescence in situ hybridisation*; IHC = inmuno-histoquímica; MUT = mutaciones; TRA = translocaciones; SEQ = secuenciación; RT-PCR = *reverse transcription polymerase chain reaction*. Fuente: elaboración propia.

Según su función y aplicación en el contexto de la I+D farmacéutica, se diferencian varios tipos de BMs. Sus aplicaciones potenciales abarcan tanto la práctica clínica oncológica rutinaria (refinamiento del diagnóstico, pronosticación, decisiones terapéuticas basadas en marcadores predictivos y/o pronósticos) como la I+D a nivel de todas sus fases (Tabla 19). En el contexto de un ensayo clínico, su papel puede ser integral si determina decisiones clínicas de elegibilidad, estratificación o asignación al tratamiento, o bien integrado o exploratorio, si su objetivo es, respectivamente, validar o investigar pruebas diagnósticas o biomarcadores para su uso en

ensayos futuros [300].

- Los BM *farmacodinámicos* caracterizan el efecto farmacológico del medicamento. En investigación básica y descubrimiento, destaca su utilidad en la elucidación de mecanismos etiopatogénicos, identificación y validación de dianas terapéuticas, generación de hipótesis y selección de candidatos [27]. En los estudios preclínicos, de farmacología clínica y exploratorios fase 1/2, los biomarcadores farmacodinámicos pueden apoyar la definición de la relación dosis-respuesta o la prueba de concepto, confirmando la modulación proximal o distal de la diana putativa.
- Los BM *parámetros subrogados de variables clínicas* incluyen tanto técnicas clásicas de imagen anatómica y funcional utilizadas en la determinación de la respuesta y progresión en tumores sólidos, como novedosas aplicaciones de patología cuantitativa como la enfermedad residual mínima en neoplasias hematológicas y la respuesta patológica completa en el contexto de la terapia neoadyuvante de tumores localizados.
- Un *biomarcador pronóstico* predicen el curso de la enfermedad al relacionarse con la evolución clínica – historia natural- independientemente de la intervención terapéutica, i.e. afecta al riesgo absoluto pero no a la reducción del riesgo relativo (RRR) asociada con el tratamiento. Un *biomarcador predictivo* se relaciona con la respuesta terapéutica (eficacia y/o seguridad) a un medicamento o clase farmacológica, i.e. afecta a la RRR por la intervención y en el caso ideal identifica el subgrupo de potenciales no respondedores (RRR=0) [301].

Un mismo biomarcador puede tener diferentes dimensiones (Figura 13), valor, utilidad y fiabilidad o grado de validación dependiendo del contexto de uso y tipo tumoral concreto. Muchos marcadores farmacogenómicos tienen carácter mixto pronóstico y predictivo (e.g. las firmas genómicas Oncotype DX y MammaPrint estiman el riesgo de recurrencia y la probabilidad de que la quimioterapia adyuvante pueda prevenirla, HER2 en cáncer de mama es un marcador pronóstico desfavorable y predictivo de respuesta a agentes anti-HER2). El enriquecimiento predictivo para la selección o estratificación de subpoblaciones de pacientes según una característica molecular se suele implementar en fases avanzadas del desarrollo clínico. En el desarrollo clínico de antineoplásicos dirigidos, el marcador predictivo relevante sólo se conocía desde etapas tempranas en casos excepcionales de MOPs (e.g. HER2/trastuzumab, BRAF^{V600E}/vemurafenib).

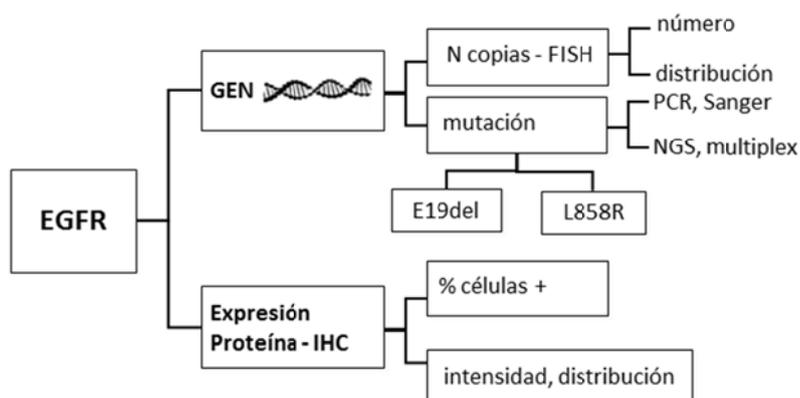


Figura 13 Dimensiones de un biomarcador predictivo

Ejemplo del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Fuente: elaboración propia.

Tabla 19 Tipos de biomarcadores y aplicaciones en I+D y clínica oncológicas

Categoría	Aplicaciones	Técnicas/ejemplos	Tumores
RESPUESTA AL TRATAMIENTO			
Farmacodinámicos	diana molecular, modulación y confirmación	fosforilación de sustrato de quinasas	varios
Eficacia/subrogados	imagen anatómica - ORR, PFS (RECIST)	resonancia magnética (MRI), tomografía computerizada	sólidos y linfomas
	imagen funcional - ORR, PFS (modif.)	fMRI, criterios RANO	neuro-oncología
	biopsias líquidas, subrogados	CTCs, ctDNA	mama, próstata
	bioquímicos	PSA, PSA-DT proteína M	próstata mieloma
	patología cuantitativa	enfermedad residual mínima (MRD) respuesta patológica completa (pCR)	hematológicos mama neo-adyuvante
Predictivos de eficacia de MOPs	selección positiva	ALK - crizotinib EGFR mut. activadoras - gefitinib, erlotinib, afatinib	pulmón
	selección negativa	(K)RAS mut. activadoras - cetuximab, panitumumab	colon
Predictivos de seguridad	efectos adversos	TPMT SNP - mercaptopurina	hematológicos
CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL TUMOR			
Taxonomico-diagnóstico	clasificación	perfiles moleculares (TNBC, HER2+, etc.)	mama
Pronóstico	proliferación	Ki-67, índice mitótico	varios
	desfavorable	epigenómicos: metilación promotor MGMT	glioblastoma
	carga tumoral seguimiento	marcadores tumorales CEA, AFP, CA125, cinética de PSA	varios
Pronóstico-predictivo	decisiones terapia (adyuvante)	OncotypeDX, HER2 MSI	mama colon
Resistencia	evolución molecular	EGFR ^{T790M} mutación resistencia <i>gatekeeper</i>	pulmón
Riesgo incidencia	predisposición genética	BRCA1/2 mutación deletérea	mama, ovario

MGMT= methylguanine-DNA methyltransferase; MSI= microsatellite instability; PSA= prostate-specific antigen; PSA-DT= prostate-specific antigen doubling time; SNP= single-nucleotide polymorphism; TNBC= triple-negative breast cancer; TPMT= thiopurine S-methyltransferase. Elaboración propia a partir de [194] [302]

A pesar de los grandes avances en la investigación básica acerca de las bases moleculares de la biología tumoral y de la explosión en el descubrimiento de potenciales biomarcadores farmacogenómicos, su adopción en la práctica clínica se ha visto limitada debido a diversas causas, entre las que destacan la falta de estudios de diseño adecuado con resultados sólidos para apoyar la utilidad clínica del BM/IVD, deficiencias en la replicación y en la diseminación de evidencia [23] [303] [304]. El número de biomarcadores que se han adoptado en las guías clínicas y en la práctica oncológica rutinaria es un muy reducido, y generalmente se limita a aquellos especificados en la indicación terapéutica autorizada de MOPs (e.g. HER2 y KRAS), i.e. cuando se recomienda o requiere su determinación previa al uso del fármaco [26]. El rigor insuficiente de las revistas científicas ha resultado en una plétora de publicaciones que ‘sugieren’ la validez clínica de cientos de biomarcadores tumorales en aplicaciones muy variadas, basándose en evidencia inconcluyente y resultados contradictorios e inferencias indirectas de estudios observacionales o metodológicamente cuestionables [303], que muy raramente se confirman en posteriores meta-análisis [305]. Hasta la fecha se han llevado a cabo muy pocos ECAs diseñados específicamente para demostrar de forma prospectiva la utilidad clínica de biomarcadores tumorales, que requieren una ingente inversión de recursos [306]. Las expectativas de evidencia por parte de reguladores, AETS y pagadores para demostrar la validez analítico-clínica y utilidad clínica contrastan con la inversión insuficiente en I+D de BMs/IVDs y las condiciones desfavorables de P&R, debido a la infravaloración general de la importancia del IVD – obviamente sin efecto antitumoral directo – en la estrategia terapéutica [303]. Para romper este ‘círculo vicioso’ y fomentar la validación rigurosa de BMs y el avance de la MPE, las recomendaciones de la sociedad americana de investigación del cáncer (AACR), FDA y NCI sobre BMs en oncología incluyen aumentar la financiación de I+D hasta niveles similares al desarrollo de medicamentos, y avanzar en la estandarización metodológica de tecnologías ómicas en investigación clínica [303] [307] [302]. Áreas críticas identificadas incluyen bioespecímenes, de metodología analítica, normalización y armonización, bioinformática, colaboración e intercambio de datos, el marco regulatorio, educación y comunicación para diseminar resultados, y política científica, estos últimos esenciales para garantizar la adopción rápida y extensa de BM emergentes tan pronto como su utilidad clínica esté confirmada, uno de los mayores retos en la adopción de la MPE [81] [85]. En la evaluación rigurosa de tecnologías diagnósticas se diferencian varias fases secuenciales: descubrimiento, validación (analítica y clínica) y evaluación de la utilidad clínica [308].

2.3.1 Descubrimiento

La dificultad técnica de identificar BMs predictivos se deriva del extraordinario nivel de complejidad biológica del cáncer, destacando la discriminación funcional de mutaciones *driver* vs. *passenger* y del impacto clínico incierto de la heterogeneidad intratumoral [194] [27]. Desafíos adicionales se derivan de la pluralidad genómica, i.e. polimorfismos genéticos de la línea germinal frente a mutaciones somáticas en múltiples poblaciones subclonales del tumor, y de la inestabilidad, plasticidad y dinamismo del genoma tumoral. Se ha recalcado la necesidad de realizar análisis repetidos sobre biopsias espaciadas tanto temporalmente (diagnóstico inicial y pre-tratamiento en líneas posteriores) como geográficamente (tumor primario y diferentes metástasis), así como ‘biopsias líquidas’ seriadas para el seguimiento longitudinal durante la terapia con objeto de obtener información representativa de la evolución tumoral bajo la presión selectiva de regímenes antineoplásicos y desarrollo de resistencias [309] [310]. La estrategia actual para identificar mutaciones *driver* que constituyen potenciales marcadores predictivos

y/o dianas terapéuticas se basa en la secuenciación de un gran número de genomas de un tipo tumoral, seguido de la validación funcional de las alteraciones moleculares más prevalentes, o recurrentes en otros tipos tumorales. Un enfoque alternativo, cuya viabilidad explora actualmente el NCI americano, se basa en el análisis fenotipo-genotipo de respondedores excepcionales [311]. La investigación genómica exhaustiva de casos anecdóticos de remisiones clínicas completas o respuestas dramáticas duraderas con citotóxicos y terapias dirigidas que carecen de una explicación plausible podría identificar marcadores predictivos y generar hipótesis terapéuticas para el reposicionamiento de fármacos dirigidos [312].

Con objeto de establecer de forma convincente la asociación entre BM y actividad del medicamento se consideran los criterios de Bradford-Hill i.e. fuerza, especificidad y temporalidad de la asociación; consistencia y coherencia de efecto; plausibilidad biológica y gradiente [313]. Para investigar las interacciones entre genes y fármacos a nivel clínico se diferencian tres tipos básicos de diseños. Los ECAs, incluyendo subestudios con análisis 'prospectivos-retrospectivos' de muestras tumorales de archivo, constituyen el estándar metodológico ideal, pero requieren una inversión de recursos y tiempo raramente factible. Dentro de los estudios observacionales, sin asignación aleatorizada, los diseños caso-control pueden ser una alternativa eficiente para explorar las variaciones genéticas con potencial impacto en la respuesta, mientras que los estudios basados en biobancos tienen como principal ventaja el gran tamaño poblacional, pero requieren información relativa al fenotipo y exposición al fármaco rigurosamente controlada y estandarizada, idealmente con EHRs asociadas [314]. En cuanto al análisis se diferencian enfoques basados en hipótesis de genes candidatos, con cierta utilidad en la validación de biomarcadores putativos basados en premisas acerca de la función biológica [315], frente a aproximaciones exploratorias o de generación de hipótesis no sesgadas, como los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), útiles para identificar nuevas variantes genéticas que contribuyen a fenotipos clínicos complejos, aunque extremadamente propensos a los falsos positivos al testar simultáneamente miles de hipótesis [316].

2.3.2 Validez analítica y clínica, utilidad clínica

La evaluación sistemática del rendimiento y parámetros analíticos del IVD es esencial para garantizar su fiabilidad, reproducibilidad y precisión en la detección y/o cuantificación de un analito (biomarcador) particular en el contexto de uso concreto. Aspectos críticos son las consideraciones pre-analíticas relativas a la obtención de la muestra (calidad y cantidad, técnica de biopsia o resección, estática o dinámica, de archivo o reciente, procesamiento, almacenamiento), estandarización de protocolos (instrumentación, reactivos, calibradores, patrones analíticos, controles), evaluación de características operacionales (exactitud, precisión, coeficiente de variación, sensibilidad, especificidad, rango lineal, límites de detección y de cuantificación, reproducibilidad), plan de garantía de calidad, justificación de métodos de procesamiento, análisis de datos y puntos de corte [317] [318] [307] [319]. Los ensayos *cualitativos/binarios* (e.g. mutaciones somáticas) requieren suficiente sensibilidad y especificidad para detectar alelos mutantes, afectadas por la celularidad y heterogeneidad intratumoral de la muestra (e.g. subpoblación clonal minoritaria) que pueden dar falsos negativos y discordancias, aunque el rendimiento mejora con técnicas modernas basadas en NGS [170] [320]. Los ensayos *cuantitativos* con variables continuas (e.g. RT-PCR, interpretación visual de IHC o FISH) plantean desafíos de variabilidad aún mayores, destacando la importancia crítica de la definición del punto de corte para dicotomizar la decisión [321].

La *validez clínica* es la capacidad de una prueba diagnóstica para predecir un determinado fenotipo o resultado clínico en el contexto de uso previsto. En el marco de la MPE se traduce en el rendimiento de un IVD para identificar los potenciales respondedores a un MOP, caracterizado por los parámetros de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN [322] [42] [302]. Premisas para su validación son un ensayo analíticamente validado y un marco científico de evidencia suficiente acerca del significado fisiológico, toxicológico, farmacológico y clínico de los resultados de la prueba, y de la asociación genotipo-fenotipo [323] [308]. La validación clínica requiere idealmente ECAs que incluyan la población no seleccionada (*all comers*), o bien estudios de cohortes y caso-control [79]. La trascendencia para las decisiones de uso del MOP de un resultado inválido o incorrecto del IVD/coDx es crítica para su clasificación regulatoria basada en el riesgo. Un resultado falso negativo (i.e. tumor incorrectamente identificado como BM-) negaría al paciente el acceso a una terapia potencialmente efectiva, mientras que un falso positivo implicaría un importante coste de oportunidad económico, y clínico si existen alternativas satisfactorias. La concordancia entre el estatus del BM y la respuesta clínica es a menudo imperfecta, i.e. dada la naturaleza probabilística de la asociación entre el perfil genómico del tumor y la respuesta al MOP, el resultado de la prueba raras veces predice con absoluta certeza la respuesta terapéutica. La definición arbitraria del umbral o punto de corte para convertir un biomarcador continuo en una decisión clínica binaria es una decisión crítica que requiere explorar modelos de predicción, considerando la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, a menudo resumidos por una curva ROC (*receiver operating characteristic*) y tener en cuenta la plausibilidad biológica e implicaciones prácticas de las posibles divergencias frente a las pruebas diagnósticas de otras terapias de la misma clase farmacológica que comparten un mismo BM [324] [325].

La *utilidad clínica* es un concepto multidimensional relacionado con el impacto de la prueba diagnóstica sobre los resultados de salud. Definiciones muy diversas incluyen el valor de la información para el paciente y/o la población, o a la capacidad de una prueba diagnóstica para mejorar la gestión del paciente, proporcionando información relevante a los prescriptores, e.g. acerca de características que influyen notablemente en la probabilidad de respuesta a un medicamento en términos de eficacia y/o EAs [42] [326] [327]. Desde el punto de vista normativo, la legislación europea de IVDs no hace referencia a su utilidad clínica, y la FDA sólo evalúa formalmente la validez analítica y clínica de IVDs [16]. Conceptualmente incorpora elementos como la aceptabilidad e idoneidad de la prueba en el uso previsto, la factibilidad de su implementación práctica en el entorno clínico-diagnóstico rutinario, su impacto sobre la toma de decisiones terapéuticas en el marco de los tratamientos disponibles [303], y la OMS señala la necesidad de considerar asimismo la perspectiva farmacoeconómica [328]. Premisas son la validez analítica y clínica de la prueba, la disponibilidad de una intervención terapéutica con eficacia/seguridad diferencial en pacientes BM+/- y de evidencia clínica en ambos subgrupos [329].

Existe asimismo una cierta controversia en cuanto a la metodología de estudio, cuantificación y nivel de evidencia requerido por reguladores, AETS y guías de práctica clínica [330] [331] [332] [288]. Para caracterizar la utilidad clínica predictiva del BM y su posible valor pronóstico, idealmente se requieren ECAs diseñados específicamente con doble aleatorización, lo que resulta en 4 grupos en el ejemplo más sencillo de un BM binario +/- y dos tratamientos experimental y control [301]. Los raros ejemplos de diseños optimizados están motivados por la

necesidad de demostrar el C/E de biomarcadores farmacogenómicos complejos de elevado coste, e.g. los ensayos TAILOR y MINDACT de los perfiles de expresión génica MammaPrint y Oncotype DX, respectivamente, que guían el uso de la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama [331] [333]. Reconociendo la dificultad práctica de reclutar y financiar este tipo de estudios, el ECA fase 3 de registro del MOP, estratificado por estatus BM+/-, puede aportar evidencia razonablemente persuasiva para apoyar la utilidad clínica del BM/IVD, al estimar la eficacia (y posiblemente el C/E) diferencial en cada subgrupo BM/tratamiento [327]. Sin embargo, los ECAs convencionales pueden no ser logísticamente factibles en estratos moleculares poco frecuentes, o económicamente viables para terapias dirigidas aprobadas inicialmente sin BM predictivo, en las que el laboratorio farmacéutico carece de incentivos o interés comercial en investigar estrategias de selección. Enfoques alternativos incluyen la validación retrospectiva a partir de subestudios de ECAs (si se dispone de muestras de archivo), estudios observacionales y ensayos pragmáticos con aleatorización en *cluster*, o estudios de asociación genómica (GWAS) con especímenes anotados de biobancos [334] [308] [331] [301]. Se ha señalado la necesidad de priorizar la generación de evidencia con fondos públicos, o de replantear el entorno actual de P&R de IVDs para favorecer el retorno de la inversión y fomentar la innovación [201].

2.3.3 Co-diagnósticos

La FDA define los *companion diagnostics* (coDx) como IVDs que proporcionan información esencial para el uso seguro y eficaz de un medicamento (MOP), principalmente mediante la identificación de pacientes con mayor probabilidad de respuesta terapéutica o de EAs, o proporcionando información útil para monitorizar la respuesta y ajustar el tratamiento [108]. En la UE, la definición en el borrador del nuevo Reglamento de IVDs se centra en biomarcadores predictivos de eficacia en la selección de pacientes para el tratamiento con una terapia dirigida [335]. Los coDx se consideran tecnologías co-dependientes del MOP y potencialmente ofrecen una serie de ventajas teóricas a nivel de la I+D, acceso al mercado, y adopción en la práctica clínica, al mejorar su relación B/R [336] [337] [223]. En la MPE en oncología se plantean varios escenarios de desarrollo en función de la coordinación temporal e integración de las fases de I+D del MOP y coDx/BM (Tabla 20). El co-desarrollo, con enriquecimiento o estratificación prospectiva de la población de ensayos fase 2 ó 3 por un BM, se considera la situación ideal desde el punto de vista de acceso al mercado, al ser la estrategia preferida por reguladores [217] [223] [338]. Una alternativa es un subestudio ‘prospectivo-retrospectivo’ del ECA pivotal de registro, si se ha predefinido en el protocolo la recogida de muestras y el plan de análisis, que permite la flexibilidad de no fijar el BM/IVD al comienzo del ensayo [339]. El escenario de ‘rescate’ para la aprobación regulatoria, financiación y/o adopción clínica se plantea cuando, en un estudio concebido originalmente para demostrar superioridad en la población no seleccionada, los resultados sólo son estadísticamente significativos o clínicamente relevantes en el subgrupo BM+ [221]. La restricción de la población en base al análisis retrospectivo de subgrupos, introduciendo el IVD/coDx después del lanzamiento del MOP, supone una pérdida del potencial valor económico y estratégico añadido de la MPE, ya que muy raramente se renegocia el precio del MOP al alza basándose en una mejor definición de la población [340]. En algunos casos el LDT se encontraba disponible para la determinación del biomarcador predictivo – empleado debido a su valor diagnóstico y/o pronóstico – mucho antes de la aprobación de los MOPs correspondientes (e.g. Ph+ para imatinib y otros inhibidores de BCR-ABL).

Aunque la sincronización de las estrategias de desarrollo de MOP y coDx es un aspecto estratégico esencial en la MPE, se plantean desafíos a nivel técnico (validación científica del BM y analítica del coDx), de colaboración entre empresas farmacéutica y diagnóstica (propiedad intelectual, I+D y fabricación, modelos de negocio), y de coordinación de la autorización, ETS y P&R, que dependen de autoridades competentes diferentes con requisitos de evidencia no siempre coincidentes [341] [325] [16]. El concepto regulatorio de co-desarrollo propuesto por la FDA se basa en la investigación y aprobación coordinada de IVD y MOP. Dado su impacto sobre las decisiones terapéuticas, la FDA considera los coDx como dispositivos de alto riesgo que requieren autorización pre-comercialización (*pre-market approval application, PMA*) anterior o simultánea a la aprobación del MOP [16] (sección 3.2.1). Se ha señalado la necesidad de considerar posibles excepciones dependiendo del contexto clínico, para evitar que la falta de un IVD comercial afecte a la disponibilidad de MOPs de alto valor terapéutico [308] [341] [342].

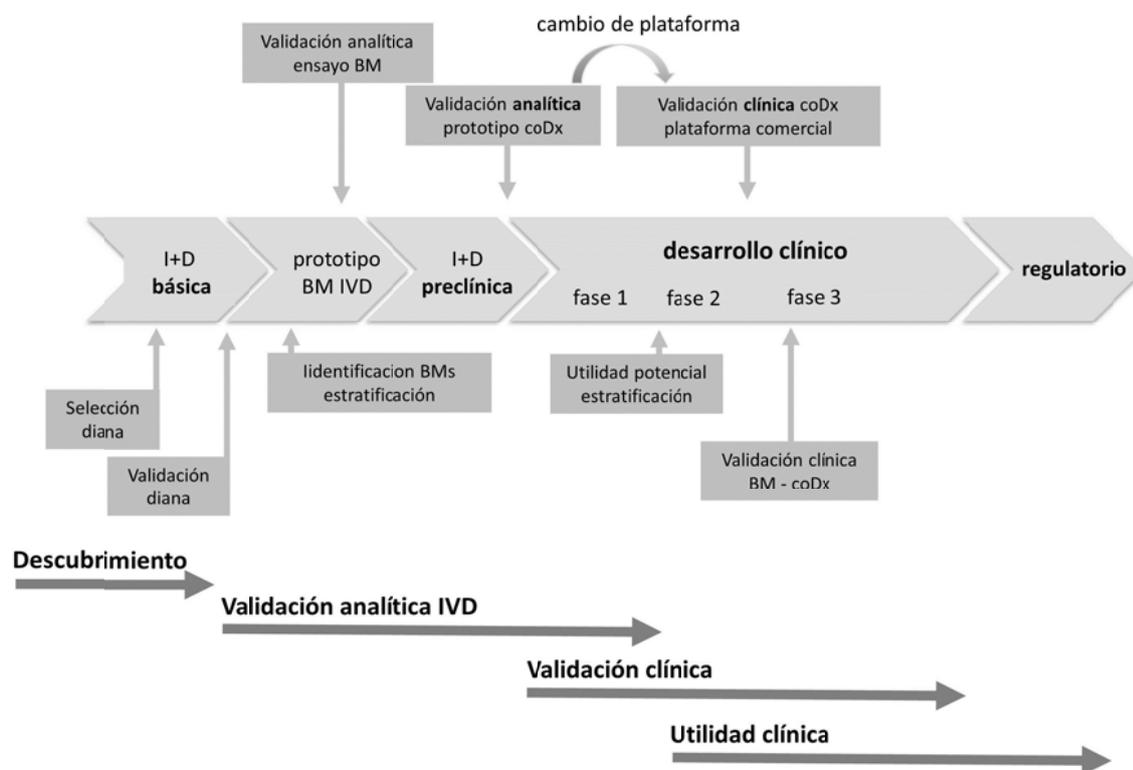


Figura 14 Co-desarrollo de MOP y coDx

Fuente: elaboración propia a partir de [221] [308]

Tabla 20 Coordinación del desarrollo IVD y MOPs

	Tumor	BM	Técnica	MOP	(co)Dx
IVD (LDT) PRE-ESTABLECIDO en la práctica clínica antes de desarrollo del MOP					
criterio diagnóstico	leucemia CML	Ph+, BCR-ABL	varios RT-PCR FISH	imatinib, dasatinib, nilotinib	varios/LDTs
	linfoma DLBCL	CD20+	IHC, FACS	rituximab	varios/LDTs
por MOPs previos	mama	HER2+	IHC, FISH	pertuzumab, T-emtansina	Dako HercepTest HER2 FISH pharmDx
	mama	HR+ PR/ER+	IHC	toremifeno, fulvestrant	varios/LDTs
nuevo tipo histológico	gástrico	HER2+	IHC, FISH	trastuzumab	DAKO HercepTest HER2 FISH pharmDx
CO-DESARROLLO INICIAL					
	mama	HER2+	IHC	trastuzumab	DAKO HercepTest
	pulmón	ALK	FISH	crizotinib	Vysis LSI ALK Break Apart
	melanoma	BRAF ^{V600E}	SEQ	vemurafenib, dabrafenib	cobas® 4800 BRAF V600
	ovario	BRCA1/2m	SEQ	olaparib	BRACAnalysis CDx
INTRODUCCIÓN <i>post hoc</i>					
	pulmón	EGFR MUT	SEQ	gefitinib erlotinib 1L	EGFR 29 Mutation Test Kit (DxS) PCR/Sanger Seq
	colon	(K)RAS wt	SEQ	cetuximab ¹ , panitumumab	mutación (varios) SURVEYOR/WAVE LDTs (PCR)

¹Co-desarrollo inicialmente con coDx IHC para diana EGFR, valor predictivo incierto, sustituido posteriormente por estado mutacional de (K)RAS. FACS = *Fluorescence-activated cell sorting*; FISH = *fluorescence in situ hybridisation*; IHC = *immunohistochemistry*; LDT = *laboratory-developed test*, SEQ = secuenciación; MUT = mutaciones. Fuente: elaboración propia.

2.4 Individualización: diagnósticos NGS y algoritmos

El enfoque actual de cribado genético de tumores en el contexto de la MPE se basa en la búsqueda dirigida de mutaciones específicas en genes biomarcadores con utilidad clínica validada para iniciar del tratamiento con terapias dirigidas específicas en un determinado tipo de tumor (e.g. mutación V600E en el oncogén BRAF en melanoma para el tratamiento con vemurafenib, dabrafenib o trametinib). Como extensión de la MPE, en el marco de la medicina de precisión surge en los últimos años el enfoque de adaptación individualizada de la terapia al perfil molecular tumoral concreto. Su auge se debe a una convergencia de factores que incluyen los grandes avances científico-tecnológicos que han convertido el análisis ómico exhaustivo del tumor por WES/WGS en una propuesta económica- y logísticamente viable, la disponibilidad de una amplia gama de terapias dirigidas en investigación o autorizadas que convierten un creciente número de alteraciones moleculares en 'accionables' terapéuticamente, y el desarrollo de sofisticados algoritmos bioinformáticos para facilitar la toma de decisiones clínicas y su integración como herramienta diagnóstica rutinaria [285] [109] [28]. Al mismo tiempo, el reconocimiento de la importancia de la heterogeneidad intratumoral, y de la necesidad de seguimiento longitudinal por medio de técnicas emergentes como biopsias líquidas no invasivas, ha suscitado un mayor interés en la caracterización integral y monitorización a lo largo del curso de la enfermedad [286] [343].

Los métodos basados en NGS permiten analizar simultáneamente decenas a cientos de genes candidatos (paneles *multiplex* de proveedores comerciales como *Foundation Medicine*) o el exoma/genoma tumoral completo (WES/WGS). Conceptualmente, la estrategia de individualización o *matching* se basan en secuenciación masiva, análisis de datos con herramientas bioinformáticas para identificar variantes en cada genoma individual (cientos a miles), e interpretación de los resultados con ayuda de algoritmos heurísticos y catálogos de variantes de significado funcional validado, para producir un diagnóstico clínicamente accionable [344] [345]. Las plataformas NGS constituyen un avance radical en la MPE, con incuestionable utilidad en investigación para refinar la taxonomía tumoral por criterios moleculares con implicaciones predictivas o pronósticas, descubrir potenciales dianas terapéuticas, y analizar la complejidad genética y heterogeneidad intratumoral [346]. Sin embargo, la variabilidad en la cobertura y adopción en la gestión rutinaria de pacientes oncológicos se debe a su elevado coste y su utilidad clínica no demostrada, en términos del valor añadido de la información generada y su impacto en la toma de decisiones y uso de recursos en el marco de la estrategia terapéutica completa (e.g. potencial ahorro de costes, mejora de eficiencia diagnóstica y resultados clínicos) [345] [347] [348]. La pregunta más obvia es si la búsqueda de mutaciones adicionales es útil para el paciente, dado que el uso de un MOP en el contexto de su indicación terapéutica aprobada puede basarse en coDx simples de menor coste y complejidad. El paradigma terapéutico emergente basado en la secuenciación masiva para informar la selección racional del tratamiento óptimo en función del perfil molecular del tumor se orienta generalmente a usos experimentales *off-label* en pacientes que frecuentemente han agotado las alternativas terapéuticas convencionales, limitado al entorno de grandes centros académicos. Sin embargo, es plausible asumir su implementación gradual en la práctica clínica oncológica hasta incorporarse al diagnóstico rutinario en un futuro no lejano, con importantes implicaciones para la planificación estratégica de infraestructura y formación.

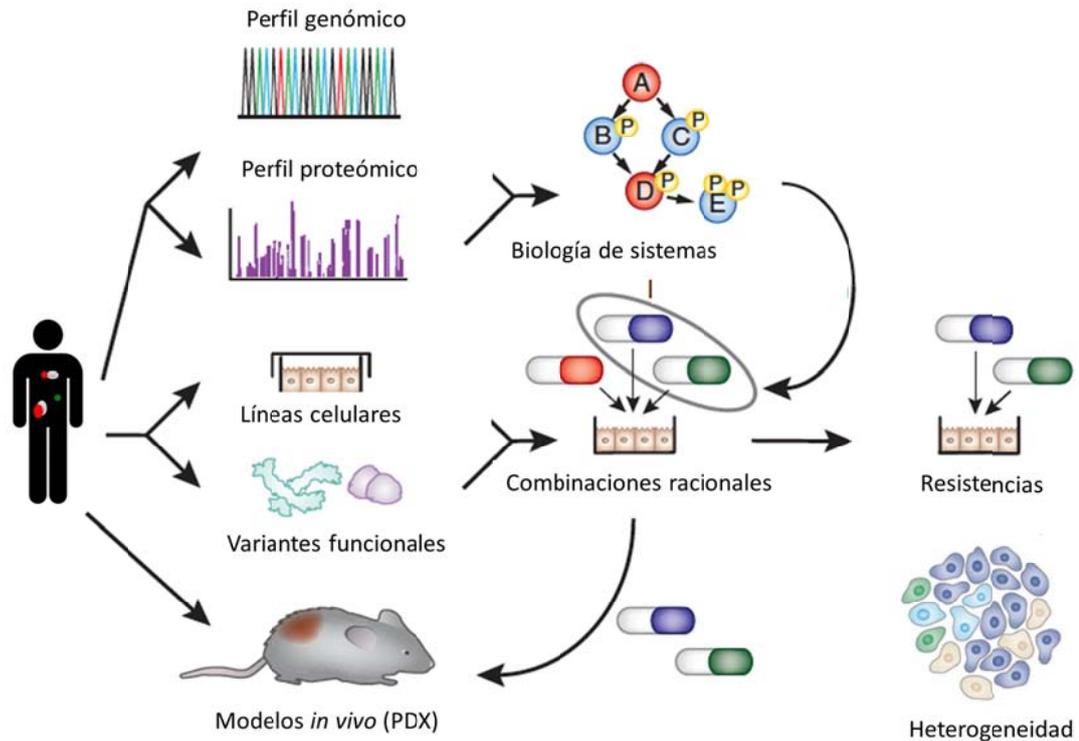


Figura 15 Individualización del tratamiento

PDX= *patient-derived xenograft*. Fuente: adaptado de [349].

A pesar del atractivo intuitivo de su racionalidad, el paradigma de perfilado genómico y *matching* plantea una serie de desafíos. El análisis bioinformático es extraordinariamente complejo, y su interpretación, considerada el verdadero factor limitante en términos de tiempo y coste (que supera con creces el de la propia secuenciación), queda fuera del alcance del clínico, incluso con el grado actual de automatización de la anotación de mutaciones terapéuticamente relevantes y potencialmente accionables por medio de algoritmos estandarizados. Incluso para paneles *multiplex*, que se centran en genes candidatos pre-seleccionados por su potencial relevancia terapéutica predictiva y/o pronóstica, sólo se conoce el significado funcional de una minoría de variantes alélicas, catalogadas en bases de datos públicas (e.g. *My Cancer Genome*, *ClinGen*), en muchos casos extrapolando de otros contextos histológicos, y de éstas sólo una fracción son potencialmente accionables con terapias dirigidas disponibles [350]. Existen algoritmos de predicción funcional *in silico* para variantes de significado incierto (VUS), pero su utilidad terapéutica es cuestionable. El uso *off-label* extendido en el contexto de estos experimentos terapéuticos individuales podría tener un potencial impacto presupuestario agregado de magnitud extraordinaria e impredecible si se financian sin restricciones en sistemas sanitarios públicos [170] [347] [308]. La controvertida elección del abordaje y método idóneos, en evolución constante, debe considerar aspectos logísticos, rapidez de análisis, alcance de la secuenciación y valor informativo, así como coste y financiación. Los paneles *multiplex* presentan ventajas en coste, facilidad de interpretación y rapidez, pero tienen menor sensibilidad (falsos negativos) que los abordajes WES/WGS, que aunque aportan mucha más información al abarcar la totalidad del exoma codificante (WES) o incluso mutaciones intrónicas y reordenamientos genómicos (WGS), son logísticamente más complejos y requieren muestras tumorales frescas y externalización del análisis en laboratorios académicos y comerciales acreditados [351] [352] [350] [64] [309].

A nivel de I+D, la estrategia individualizada de *matching* desafía el concepto del ECA, que se centra en el nivel poblacional o en el análisis de subgrupos predefinidos. Para un tipo histológico dado, dependiendo del número de biomarcadores considerados en la segmentación, los estratos moleculares resultantes pueden ser demasiado pequeños para llevar a cabo ensayos clínicos tradicionales, potencialmente planteando estudios '*N-of-1*' en pacientes únicos. Bajo estas condiciones se cuestiona la pertinencia de los estándares regulatorios convencionales de evidencia para la evaluación del B/R, basada en datos estáticos de ensayos finalizados, realizados bajo condiciones de buenas prácticas clínicas y analizados rigurosamente. Los defensores del cambio de paradigma de investigación clínica, con un evidente atractivo comercial y estratégico para la industria farmacéutica, proponen una transición hacia un modelo de supervisión regulatoria de los estándares y estructuras de generación de evidencia, con objeto de asegurar la calidad de los datos dinámicos procedentes de distintas fuentes, que se integrarían en la ficha técnica actualizada constantemente para informar la toma de decisiones terapéuticas. Vías alternativas de generación de evidencia para validar los algoritmos de *matching* incluyen la integración de datos dinámicos de la experiencia clínica de éxitos y fracasos individuales en condiciones pragmáticas de utilización (*real world data*), y el uso de técnicas de modelización y simulación para apoyar las extrapolaciones generalizando el uso de un MOP en tumores con una alteración molecular dada, independientemente de su origen o contexto tisular (similar a ensayos '*basket*').

Sin embargo, es necesario resaltar que aún no se ha demostrado que el enfoque genómico de la medicina personalizada de precisión mejore el resultado terapéutico global en comparación con los abordajes terapéuticos estándar y MPE, y los resultados de ensayos iniciales distan mucho de ser prometedores, y la fracción de pacientes reclutados que obtienen un beneficio clínico claramente superior al estándar terapéutico no llega al 10% [275]. Dada la variabilidad de métodos, algoritmos y criterios de *matching*, fármacos seleccionados (i.e. agentes individuales, no clases terapéuticas definidas por supuestos mecanismos de acción dominantes en el caso de los inhibidores de quinasas) en los estudios y poblaciones consideradas, es extremadamente complejo demostrar la utilidad clínica. Los diseños de ensayos clínicos plantean un nivel de complejidad muy superior a los ensayos *basket* y *umbrella*, y los abordajes observacionales, a pesar del volumen de datos muy superior, tienen una peor relación señal-ruido que plantea importantes problemas en la interpretación. Desde el punto de vista biológico, el enfoque se basa en una serie de premisas no validadas, como que el contexto tumoral anatómico-histológico tiene importancia limitada para el valor predictivo de una mutación (que contrasta con observaciones recientes en estudios *basket* [264]), que la heterogeneidad intratumoral es el principal motor que impulsa la evolución dinámica del tumor (basado en evidencia preclínica pero en fase de investigación clínica en el ensayo TRACERx [353]) y que la identificación temprana de mecanismos moleculares de resistencia permite actuar terapéuticamente e.g. con combinaciones de fármacos dirigidos. En el contexto de alternativas emergentes con resultados prometedores en una amplia gama de tumores sólidos como la inmunoterapia con agentes anti-PD-1/PD-L1, cuya acción parece ser independiente de mutaciones *driver* y en gran medida del perfil genómico tumoral, la relevancia clínica y el futuro de esta estrategia de *matching* genómico es cuestionable [354].

2.4.1 Algoritmos de predicción

El éxito de la medicina de precisión depende de la capacidad de integrar volúmenes ingentes de datos genómicos, epigenómicos y proteómicos, resultados clínicos y otros biomarcadores en predicciones clínicamente accionables por medio de complejos algoritmos de predicción *in silico*. Frente a los enfoques heurísticos simplistas como la clasificación funcional binaria de mutaciones *driver/passenger*, los algoritmos multi-paramétricos reflejan mejor la complejidad real y dinámica de subpoblaciones tumorales. La biología de redes/sistemas integra fenómenos como la heterogeneidad intratumoral y evolución clonal, los mecanismos de resistencia, los fenotipos similares causados por mutaciones análogas, y sinergias como los oncogenes sintéticos [349] [355] [356] [357]. Sin embargo, la falta de estandarización limita la extrapolación e interpretación de resultados de diferentes estudios. Una reciente comparación sistemática del rendimiento de 44 algoritmos sobre conjuntos de datos de perfiles genómicos, proteómicos y epigenómicos en líneas celulares observa que individualmente los *microarrays* de expresión génica proporcionan consistentemente el mejor poder predictivo, aunque mejora por integración con otros perfiles ómicos basada en métodos bayesianos [358]. La utilidad clínica de las pruebas ómicas se puede evaluar en un análisis retrospectivo de muestras tumorales de un ECA prospectivo [307]. En un análisis retrospectivo de la utilidad clínica de integrar perfiles genómicos y proteómicos con variables clínicas tradicionales en pronóstico y manejo terapéutico a partir de datos del consorcio TCGA, se observó que la mejora en la pronóstico no era clínicamente relevante, sugiriendo una amplia redundancia en el valor informativo, y poniendo de manifiesto la discrepancia entre significación estadística y magnitud de diferencia clínica como un fenómeno general de los estudios ómicos [359].

2.5 Factores determinantes de la I+D de MOPs

A pesar de los grandes avances en la elucidación de las bases moleculares del cáncer, estudios recientes muestran que la probabilidad de completar con éxito la fase de desarrollo clínico de antineoplásicos se ha mantenido relativamente constante durante los últimos 50 años [115]. A nivel de la industria farmacéutica global, análisis recientes reiteran la necesidad de optimizar la eficiencia de la I+D para garantizar su viabilidad a largo plazo, contrarrestando constantes aumentos del gasto y pérdida de eficiencia [121] [117] [114]. Posibles causas incluyen factores estratégicos y organizativos, como la priorización de áreas terapéuticas con bajo éxito técnico como la oncología, la explotación redundante de dianas moleculares más accesibles ('problema de la fruta madura'), los crecientes requisitos de evidencia regulatorios y para decisiones de P&R, y factores estructurales del mercado farmacéutico, como los problemas de 'ser mejor que los Beatles' en un sector sin constante demanda de novedad [116]. Estrategias para mejorar la eficiencia incluyen proyectos de colaboración precompetitiva como el *Critical Path Institute* auspiciado por la FDA para fomentar la innovación, maximizar la probabilidad de éxito técnico y reducir la tasa de abandono en el desarrollo clínico [360].

2.5.1 Científicos / biomédicos

Un análisis del riesgo asociado al desarrollo clínico de antineoplásicos, sobre una muestra de 625 fármacos en más de 2.000 indicaciones terapéuticas (media 3.3 usos/fármaco, rango 1-23) en la pasada década, estima la tasa de éxito global de la I+D, definida como la fracción de candidatos que inician y completan el desarrollo clínico y aprobación regulatoria de la FDA, en

un 13.4% [126], ligeramente inferior a la estimación del 16% para una cohorte contemporánea de medicamentos no restringida a oncológicos [361]. Se observan diferencias leves entre fármacos químicos y biológicos (14.3% vs. 11.5%) y entre la primera indicación y sucesivas (9%, 8.2%, 6.9%), y muy significativas (36% vs. 9.8%) entre indicaciones hemato-oncológicas (8%) y el grupo mayoritario (72%) de tumores sólidos, aunque el análisis no compara terapias estratificadas frente a empíricas. Posibles causas de la menor tasa de éxito de la I+D en comparación con otras áreas terapéuticas incluyen factores técnicos como la complejidad biológica y heterogeneidad del cáncer, y la elevada toxicidad intrínseca de la mayor parte de antineoplásicos, que motiva un considerable número de abandonos por problemas de seguridad.

Paradójicamente una de las principales críticas a la estrategia de I+D farmacéutica oncológica global se centra en el paradigma racionalista dominante en la era post-genómica, basado en premisas biológicas que favorecen el desarrollo de agentes de alta especificidad, optimizados por diseño computacional para inhibir selectivamente dianas putativas no siempre validadas [362] [141]. La percepción del éxito del enfoque 'racional' se apoya en el sesgo de supervivencia, dada la repercusión mediática de los contados éxitos terapéuticos basados en hipótesis biológicas (e.g. imatinib/CML), que contrasta con la dificultad de recabar información sobre el gran número de proyectos fallidos basados en hipótesis biológicas igualmente verosímiles *a priori*. Este 'problema de la fuerza bruta de la investigación básica' se asocia a la sobrevaloración de sus avances metodológicos (e.g. genómica, biología molecular y estructural, química combinatoria) y resultados, en un marco conceptual general de reduccionismo molecular [116]. La búsqueda incesante de nuevas dianas y candidatos por cribado masivo para diversificar la cartera y maximizar el número de cabezas de serie (*first in class*) no siempre se acompaña por una validación rigurosa de la hipótesis terapéutica en modelos preclínicos, que podría evitar fracasos posteriores en fases clínicas [363] [364].

2.5.2 Empresariales – modelos de negocio y coste de I+D

En la última década se han producido importantes reorganizaciones estructurales, alianzas estratégicas, y varias oleadas de fusiones y adquisiciones en la industria farmacéutica global, en gran parte motivadas por la disminución percibida de la eficiencia de I+D. Sinergias potenciales son la mitigación de riesgos y explotación de economías de escala en acuerdos de co-desarrollo, y complementación de las carteras de I+D [114] [206]. Otra tendencia global observada es la mayor capacitación y participación en investigación clínica de pequeñas y medianas empresas (PYMEs) y *spin-offs* académicas, clásicamente focalizadas en catalizar la innovación en la etapa de descubrimiento, aunque se mantiene el modelo de transferencia de las fases avanzadas a compañías farmacéuticas con suficientes recursos para gestionar los ensayos clínicos pivotaes, el registro, la fabricación a gran escala y la comercialización [365]. Se observa asimismo una progresiva transferencia de investigación básica y descubrimiento a centros de investigación pública, frecuentemente co-financiados por la industria, lo que genera nuevos retos en las transacciones de propiedad intelectual [366]. En términos de estrategia global, se observa una evolución desde el paradigma de diversificación máxima vigente a principios de la pasada década sin programas rigurosos de validación, hacia una focalización en candidatos con mayor probabilidad de éxito, no sólo técnico y regulatorio, sino considerando sus opciones reales de P&R y adopción clínica que determinan el acceso efectivo al mercado.

Estratificación e indicaciones nicho

Históricamente, el crecimiento de la industria farmacéutica se sustentaba en un número limitado de '*blockbusters*' con gran volumen de ventas en unidades. En oncología se priorizaban indicaciones de alta incidencia/prevalencia (e.g. cáncer de mama HR+) o agentes con actividad en múltiples tipos tumorales, observándose una clara correlación entre el número de candidatos en desarrollo para cada tipo de tumor y el tamaño del mercado potencial ligado a su epidemiología. Las carteras de I+D se centraban por tanto en potenciales *blockbusters* en un número discreto de tipos tumorales comunes como cáncer de mama, pulmón, colon, próstata, ovario, riñón y melanoma, mientras que las indicaciones nicho, incluyendo cientos de tumores raros y los subgrupos moleculares minoritarios de tumores comunes, se excluían de forma casi sistemática debido al limitado potencial de ventas. Este modelo clásico está dando paso a enfoques estratificados en poblaciones seleccionadas por biomarcadores predictivos moleculares, con una creciente focalización en fármacos innovadores con elevadas tasas de respuesta de mayor calidad y duración, en áreas de mayor necesidad médica. Más de la mitad de los programas de I+D en oncología integran marcadores farmacogenómicos, y la mayor parte de los desarrollos iniciales se concentran en contextos clínicos sin alternativas satisfactorias, independientemente de la prevalencia [367] [368]. A pesar de la reducción del mercado inherente a la estratificación, se ha postulado que la MPE ofrece potenciales ventajas estratégicas frente al modelo empírico clásico, tanto a nivel de I+D por la diversificación de la cartera y mejoras en la eficiencia de desarrollo clínico, como a nivel de acceso al mercado, con mejores condiciones de registro (condicional), P&R, adopción clínica y cuota de mercado, que en conjunto pueden resultar en un modelo más sostenible basado en '*nichebusters*' similar al de medicamentos huérfanos [369] [370] [371]. Un ejemplo destacado es el MOP imatinib, con 9 indicaciones oncológicas huérfanas aprobadas en la UE y ventas globales superiores a 5.000 millones de USD en 2014 [372]. A nivel de estrategia empresarial de varias compañías farmacéuticas multinacionales *big Pharma*, se observa en la última década la focalización progresiva en este nuevo segmento de mercado, posicionado entre los *blockbuster* tradicionales basados en poblaciones grandes y coste/paciente bajo-moderado, y los MHs o *specialty drugs* con un muy pocos pacientes y precios exorbitantes (Figura 16). Destaca que más de la mitad de las indicaciones de MOPs corresponden a sólo dos compañías farmacéuticas suizas con una posición dominante (Roche, Novartis), considerando la reciente transferencia del porfolio oncológico de GSK a Novartis, frente a la diversificación empresarial si se considera el total de medicamentos oncológicos.

Este cambio de paradigma requiere la adopción de nuevos modelos de negocio y organización de la I+D. El coDx tiene un impacto significativo sobre el VAN y C/E del MOP a lo largo de su ciclo de vida, creando nuevas oportunidades de diferenciación en la estrategia de precios y acceso al mercado [370]. Puede favorecer la negociación de un *premium price* del MOP, si su C/E en la población seleccionada es más favorable y su impacto presupuestario menor. El momento relativo de introducción de un coDx dentro del ciclo de vida del medicamento es crítico para las condiciones de P&R y/o adopción clínica, con tres escenarios básicos: co-lanzamiento en una población restringida por el biomarcador (BM+), revitalización o rescate post-lanzamiento y segmentación opcional para optimizar el B/R [6] [77] [340]. El escenario ideal de codesarrollo y lanzamiento simultáneo del tándem MOP-coDx requiere una estrategia de I+D coordinada, con estrecha colaboración entre los socios farmacéutico y diagnóstico, en la que el primero puede asumir riesgo y costes del coDx en grado variable dependiendo de la incertidumbre acerca de la

eficacia del MOP en la población BM+. Retos incluyen marcadas diferencias en términos de modelos de negocio (potencial retorno de la inversión, riesgo), recursos disponibles para la I+D y generación de evidencia, incentivos de protección de la propiedad intelectual, márgenes comerciales, marcos de P&R y volumen de mercado con diferenciales de ventas superiores a 100x [6] [373] [340] [367].

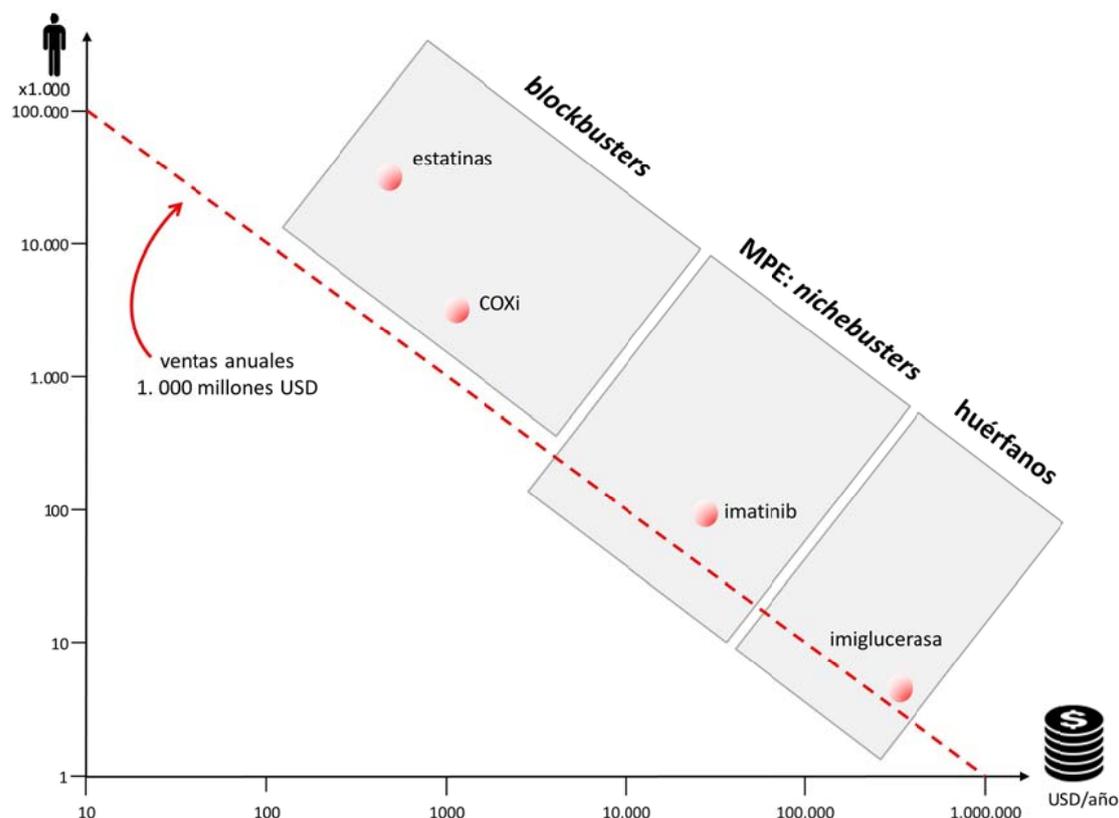


Figura 16 Cambio de paradigma en modelo de negocio con la MPE

Fuente: adaptado de [6]

En cuanto a modelos de cooperación, algunas compañías farmacéuticas han optado por la creación de unidades de investigación de biomarcadores y desarrollo de diagnósticos que integran desde fases clínicas tempranas (e.g. Pfizer), otras cuentan con divisiones de diagnóstico independientes (e.g. Roche/Ventana Diagnostics, Abbott Molecular, Novartis Diagnostics), mientras que otras (e.g. Amgen, AstraZeneca) han optado por externalizar el codesarrollo del IVD y colaborar con empresas de diagnósticos (e.g. Dako, Ventana, Qiagen) con experiencia técnica y alcance global [340] [374]. Para la comercialización se plantean como alternativas el reparto de ventas, los costes combinados, o la comercialización independiente. Cuando el coDx específico se menciona explícitamente en la ficha técnica del MOP, aumentan sus probabilidades de ser reembolsado. Hay varios modelos de negocio para las empresas de diagnóstico en la interacción con proveedores de servicios de patología molecular en hospitales públicos en el contexto de la UE. Algunas comercializan sólo los kits/reactivos (e.g. RT-PCR), otras ofrecen el análisis bioinformático de los resultados obtenidos en el hospital, y los servicios más completos llevan a cabo tanto la prueba como la interpretación (e.g. OncotypeDX por Genomic Health y análisis mutacional de BRCA por Myriad) e incluso la adaptación o *matching* de terapias dirigidas al perfil molecular (e.g. paneles *multiplex* FoundationMedicine One y One-hemo para tumores sólidos y hematológicos, respectivamente).

Coste de I+D

La estimación fiable de costes y tasa de riesgo de I+D es un elemento crítico para cuestionar la justificación de los elevados precios y la protección privilegiada de la propiedad intelectual en el sector farmacéutico. Sin embargo, las iniciativas públicas y académicas no han llegado a resultados concluyentes, dada la marcada falta de transparencia por parte de la industria, disparidad de criterios y metodologías de cálculo, y posibles conflictos de interés. El estudio 'clásico' del *Tufts Center for Study of Drug Development* (CSDD) estima los costes de I+D y lanzamiento al mercado de un nuevo medicamento químico en 800 millones de USD, sobre datos confidenciales no auditados de 10 empresas referentes al desarrollo completo (incluyendo proyectos fallidos) de una muestra de 69 candidatos en varias áreas terapéuticas [375]. En el mismo orden de magnitud se encuentran estimaciones posteriores del Boston Consulting Group en 880 millones de USD (2001), que alcanzan 1.000 y 1.200 millones de USD para medicamentos oncológicos y biológicos, respectivamente [376] [377]. El análisis más reciente del Tufts CSDD utilizando metodología similar para una muestra de 106 productos cuyo desarrollo clínico se inició entre 1995 y 2007 eleva la cifra a 2.600 millones de USD, de los que casi la mitad corresponden al coste capitalizado [378] [379]. Sin embargo, distan mucho de las estimaciones en 240 y 100 millones de USD de los grupos *Consumer Project on Technology* y *Public Citizen*, respectivamente [380] [381] [382]. Un análisis académico independiente reciente cifra en sólo 60 millones de USD los costes directos de desarrollo promedio de una muestra de 68 medicamentos aprobados, incluyendo no sólo innovadores de alto riesgo desarrollados enteramente por un mismo laboratorio, sino también los casos más comunes de 'me-too', licencias y reformulaciones [383].

Tabla 21 Estimación de costes de I+D para nuevos medicamentos

Fase de I+D	Costes directos		Costes capitalizados	
	millones USD	% total	millones USD	% total
básica a preclínica	60	17	186	15
clínica a aprobación	109	34	189	15
proyectos fallidos	166	49	866	70
total/producto aprobado	355		1.241	

Fuente: adaptado de [384], medicamentos aprobados por la FDA entre 1990–2008 para todas las áreas terapéuticas.

Una de las principales controversias metodológicas concierne al cálculo del coste capitalizado, i.e. el hipotético retorno que habría generado la misma inversión en el mercado de valores, con la inclusión de costes de oportunidad que llegan a constituir la mitad del coste total en algunas estimaciones. Se ha cuestionado tanto su distribución homogénea a lo largo del periodo como la elección de una tasa de descuento fija (e.g. del 11% anual en DiMasi) [385] [386]. Aunque el impacto de los factores individuales sobre el coste de I+D es incierto, otro aspecto debatido es la selección de candidatos a considerar, tanto en cuanto a la pertinencia de incluir desarrollos fallidos como a la amplia variabilidad de costes dependiendo del tipo de producto, área terapéutica, indicación concreta, tiempo de desarrollo clínico y factores relacionados con el promotor, incluyendo sus decisiones estratégicas [387] [388]. Para medicamentos huérfanos deben tenerse en cuenta los incentivos públicos a la investigación clínica, en particular la desgravación fiscal en EEUU que beneficia a promotores con ensayos clínicos multi-céntricos a escala global. A pesar de la controversia acerca de las estimaciones cuantitativas, hay un

consenso general acerca del notable incremento de los costes de I+D en las últimas décadas [116] [117]. Como causas se han citado las crecientes expectativas regulatorias en número y tipo de estudios preclínicos y clínicos necesarios para la aprobación, factores médico-científicos como las mayores dificultades para desarrollar medicamentos más eficaces que las terapias actuales, pero también organizativos de la industria farmacéutica [389] [388] [379].

En la mayor parte de estudios, el coste de I+D de antineoplásicos excede las estimaciones en otras áreas terapéuticas, lo que se ha atribuido a menores tasas de éxito global y al horizonte temporal de ensayos de fase 3 que evalúan PFS y OS [390]. La extrapolación a la MPE de costes estimados para desarrollos empíricos es controvertida, y no se han publicado estudios específicos o análisis de subgrupos para MOPs. Las hipótesis biológicas subyacentes al desarrollo de MOPs proceden en la mayor parte de los casos de la investigación pública, posiblemente reduciendo sus costes de descubrimiento. A nivel de desarrollo clínico, modelizaciones recientes demuestran que el enriquecimiento es un aspecto crítico que puede mejorar la eficiencia afectando a costes, probabilidad de fracaso y plazos de I+D frente a enfoques no estratificados [322]. En términos generales, resulta plausible especular que los costes del desarrollo clínico serían significativamente menores para MOPs dirigidos a poblaciones pequeñas, siempre que la prevalencia del estrato definido por el BM no imponga importantes limitaciones logísticas a la factibilidad de ensayos, prolongando excesivamente el reclutamiento y aumentando los costes capitalizados. A título comparativo, para medicamentos huérfanos en EEUU (que a diferencia de la UE incluyen la mayor parte de MOPs aprobados por la FDA), los datos históricos de incentivos al desarrollo clínico (*tax-credits*) permiten una estimación indirecta del gasto real en ensayos clínicos en el sector privado, que en el periodo analizado por el estudio seminal de DiMasi [375] resulta en una media de 8 millones de USD [381]. Sin embargo, cabe destacar que el enriquecimiento no es la estrategia única de desarrollo de MOPs, y en muchos casos se incluyen pacientes BM+/- en el ensayo pivotal con objeto de validar el BM/coDx y demostrar la ausencia de actividad clínicamente relevante en el subgrupo BM- (Tabla 20). Por otra parte, en las fases de desarrollo clínico surgen costes adicionales específicos para la MPE, que pueden llegar a constituir una fracción significativa del coste total de I+D. Estos incluyen el descubrimiento y validación del BM, la demostración de la validez analítica y clínica del IVD, la implementación logística del cribado, el coste del capital ligado a plazos de reclutamiento dilatados por la baja prevalencia del BM, la necesidad de incluir un gran número de centros de investigación, así como los contratos con socios diagnósticos en el marco de la estrategia de co-desarrollo.

Modelos económicos

La viabilidad económica de estrategias estratificadas se ha analizado con herramientas de simulación sobre modelos tradicionales deterministas basados en escenarios y modelos bayesianos probabilísticos considerando rangos de incertidumbre y riesgos. Como principales factores inductores de valor y determinantes del éxito se han identificado los costes del desarrollo clínico, el precio del MOP, su cuota de mercado y la dinámica de adopción por los prescriptores [217] [322]. Las simulaciones mostraron consistentemente la influencia de tres factores interrelacionados sobre el VAN de un MOP: su eficacia relativa en cada estrato molecular y en la población general o *all-comers* (BM+/BM-/AC), la prevalencia del BM predictivo (tamaño del estrato BM+) y la validez clínica del coDx en la selección de pacientes (especificidad, sensibilidad, VPP, VPN). Como importantes oportunidades para reducir el riesgo técnico y acelerar los plazos identifican las estrategias de enriquecimiento y el uso de variables

subrogadas de eficacia. Como ejemplo, simulan el desarrollo clínico del mAb anti-HER2 trastuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2+ para estimar el rango de tamaño de muestra del ensayo pivotal y el VAN esperado de desarrollos empíricos o estratificados con enriquecimiento. El ensayo fase 3 habría requerido una prohibitiva triplicación del tamaño muestra a 21.000 pacientes para detectar con similar potencia estadística la misma magnitud de eficacia. La estrategia empírica (*all-comers*) habría captado sólo el 29% del VAN esperado de la estratificada enriquecida, y una fracción aún menor (8%) en el entorno metastásico.

Para estimar el retorno de la inversión de I+D y el valor económico del MOP en comparación a estrategias no estratificadas, se han planteado modelos simplificados que analizan el VAN bajo diferentes escenarios de prevalencia de la entidad clínica y tamaño de la población elegible, precio y potencial de ventas (Tabla 22) [6]. Mientras que un medicamento empírico pionero en una clase farmacológica (*first in class*) y líder de mercado en una indicación de alta prevalencia como el cáncer de mama puede alcanzar ventas anuales superiores a 1.600 millones de USD en EEUU, resultando en un VAN de 1.200 millones de USD, la estratificación puede reducir su pico de ingresos a menos de un tercio y su VAN en un 75%. Aunque los MOPs pueden alcanzar cuotas de mercado superiores que antineoplásicos empíricos de gama media-alta (e.g. 60% vs. 40%), la selección de la población diana por el biomarcador limita el tamaño de mercado. Los escenarios de VAN negativos sugieren que la inversión privada en oncología estratificada no sería económicamente sostenible en ausencia de incentivos económicos como subvenciones y créditos fiscales, regulatorios para disminuir duración y costes de I+D y prolongar los períodos de protección de la propiedad intelectual, y una mayor flexibilidad de P&R [29]. Sin embargo, es importante resaltar que varias premisas del modelo no son representativas para muchos MOPs en fase de desarrollo o autorizados recientemente, centrados en estratos de muy baja prevalencia (BM <10%), alcanzando altas cuotas de mercado (>80%), diferenciales de precios mucho más marcados, y su extrapolación al entorno actual de P&R, fiscal y regulatorio en muchos países de la UE no es obvia. Las predicciones contrastan con el crecimiento exponencial de la inversión en I+D de BMs predictivos, el número creciente de candidatos estratificados en oncología, y de nuevos MOPs autorizados, así como con el constante crecimiento de su mercado [11] [48] [29] [368].

Tabla 22 Modelo económico de antineoplásicos empíricos y estratificados

Estrategia	empírica	MOP	MOP	empírica	MOP	MOP
prevalencia tumor P(C)= 10xP(R)*	común	común	común	raro	raro	raro
prevalencia BM+ (%)	n/a	35	35	n/a	35	35
pacientes/año (n, elegibles)	200.000	70.000	70.000	20.000	7.000	7.000
precio (+/++/premium)	++	++	+	++	++	premium
coste/paciente (USD)	20.000	20.000	10.000	20.000	20.000	40.000
cuota mercado¹ (% elegibles)	40	60	60	40	60	60
pacientes tratados¹ (n)	80.000	42.000	42.000	8.000	4.200	4.200
beneficio¹ (millones de USD)	1.600	840	420	160	84	168
ganancia neta año¹ (millones de USD)	624	328	164	62	33	66
VAN (millones de USD)	1.166	484	107	-125	-194	-118

Premisas comunes a todos los escenarios: referidos exclusivamente al mercado en EEUU, costes directos de I+D 400 millones de USD, periodo de desarrollo 7 años, periodo de protección de patente 13 años, 1pico de ventas 6 años post-autorización, coste de ingresos 40%, fiscalización 35%, margen de beneficio después de impuestos 39%, tasa de descuento 11%; *prevalencia de tumores comunes 10 veces superior a entidades raras. Fuente: adaptado de [29] [6].

Un análisis más reciente de la consultora McKinsey defiende no sólo la viabilidad económica de los enfoques personalizados, sino que podrían incluso garantizar un retorno de la inversión superior a enfoques empíricos convencionales (Tabla 23). Cabe destacar que asumen costes de desarrollo clínico menores que para enfoques empíricos, y que el escenario de aprobación regulatoria temprana (sección 3.1.2) es particularmente favorable desde el punto de vista económico.

Tabla 23 Retorno de inversión en antineoplásicos empíricos y estratificados

Estrategia	pacientes x1.000	cuota ¹ max. (%)	PTS USD	coste I+D ² 10 ⁶ USD	RoI en I+D ³
empírico, incremental	300	15%	7%	500	12%
empírico, incremental	300	25%	5%	500	15%
nicho, personalizado	30	40%	15%	250	10%
nicho, aprob. temprana	30	40%	15%	200	17%

PTS = *probability of therapeutic success*; RoI = *return of investment* ¹pico de ventas; ²costes variables de desarrollo desde fase pre-clínica (no descubrimiento) al lanzamiento; ³ventas totales asumen precio de tratamiento 60.000 USD/paciente. Fuente: adaptado de [391].

Propiedad intelectual

El marco normativo europeo prevé dos tipos básicos de figuras de protección temporal de la propiedad intelectual como incentivos para garantizar el retorno de la inversión en I+D y promover la innovación farmacéutica. La exclusividad de datos de registro cubre los resultados de ensayos preclínicos y clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de un medicamento, que durante los primeros ocho años desde la autorización inicial no pueden ser referenciados en el expediente de registro de otro producto con el mismo principio activo (genérico o biosimilar), que a su vez no se puede comercializar hasta pasados 10 años desde la autorización inicial del innovador. El periodo de protección efectiva en la UE de 8 + 2 años es prorrogable en algunos supuestos (e.g. indicación adicional del innovador con beneficio clínico notable, pediátricos, MHs). Por otra parte, la patente otorga el derecho a un monopolio temporal efectivo de mercado, diferenciándose en el caso de medicamentos las patentes de producto y de uso (e.g. nueva indicación terapéutica). Como particularidad del sector farmacéutico, en algunas jurisdicciones como EEUU y UE se otorga una extensión de su vigencia de hasta 5 años en forma de un certificado suplementario de patente, para compensar los largos periodos de I+D, con alto riesgo percibido, y de evaluación regulatoria. En conjunto, la protección de datos y patente permiten negociar y mantener durante al menos una década precios que se fijan órdenes de magnitud por encima del coste de producción, asegurando márgenes de beneficio muy superiores a los de otros sectores industriales [392] [393] [394].

Aunque los incentivos son políticamente atractivos, al fomentar la innovación sin asignación directa de fondos públicos, los altos costes finalmente recaen sobre los pacientes, sistemas sanitarios o aseguradoras, incrementando la discrepancia entre los objetivos sanitarios de innovación y accesibilidad, y contribuyendo a los fallos inherentes del mercado farmacéutico [395] [396]. Frente a la privilegiada protección intelectual de la industria farmacéutica, el sector diagnóstico se enfrenta al fenómeno opuesto, con progresiva limitación del alcance de las patentes otorgadas en los últimos años, que desincentiva la innovación y generación de evidencia [397]. En el marco normativo actual en EEUU y UE, los diagnósticos ‘genéricos’ desarrollados por laboratorios independientes (*laboratory-developed tests*, LDTs o *home-brewed/in-house tests*) pueden entrar en el mercado simultáneamente al coDx comercial, o incluso estar ya establecidos (e.g. paneles NGS, IHC de antígenos conocidos, FISH), captando gran parte del mercado de IVDs comerciales y amenazando el retorno de su inversión en I+D [373] [373] [398]. Se ha sugerido la necesidad de reforzar la protección intelectual de IVD comerciales, análogamente a los medicamentos, o de favorecer su cobertura preferente. Por otra parte, la creación de monopolios *de facto* resultaría probablemente en incrementos generales de precios y desalentaría la innovación independiente en la fase post-lanzamiento, esencial para afrontar retos técnicos como las limitaciones en muestras tumorales [397].

2.5.3 Financiación y estrategias de coordinación

La investigación del cáncer dispone en su conjunto de la mayor dotación de financiación de todas las áreas de la ciencia, con un presupuesto superior a 8.000 millones de EUR anuales, repartidos en fórmulas muy diversas de financiación, en su gran mayoría a grupos de investigación en EEUU y EU [399]. Según datos de la EC, la inversión anual en investigación oncológica en la UE en 2012 se repartió entre gobiernos/filantropía, industria farmacéutica y hospitales/universidades, que destinaron 2.000, 1.800 y 1.400 millones de EUR, respectivamente [400]. El actual programa

marco de ayudas a la I+D de la UE *Horizon 2020* destina 8.100 millones de EUR en el periodo 2014-2020 al área oncológica, con varios objetivos relevantes para la MPE [401]. La distribución racional de recursos entre la diferentes fases de la I+D es un aspecto fundamental para mantener un equilibrio entre alimentar la cartera de desarrollo con nuevos candidatos y asegurar la progresión de aquellos más prometedores a fases avanzadas del desarrollo clínico. Una crítica generalizada a los programas marco y extensible al resto de financiación pública en la UE es que destina fondos únicamente a fases iniciales de la I+D básica y preclínica, pero no al desarrollo clínico posterior de los fármacos candidatos, sólo al alcance de compañías farmacéuticas o inversores de capital de riesgo [402]. A título comparativo, en EEUU el 60% de los fondos para I+D básica, translacional y clínica provienen de organismos públicos como el NIH, frente a sólo un 7% de la industria. Se fomentan las alianzas estratégicas público-privadas por la Ley Bayh-Dole de 1980 y con asociaciones de pacientes, y los incentivos públicos al desarrollo clínico incluyen subvenciones y beneficios fiscales (e.g. *tax credits*), especialmente para medicamentos huérfanos [403] [396]. Otro importante problema en la UE es la fragmentación de la investigación, por la prevalencia de modelos de financiación nacional que resultan en iteración y duplicación de proyectos. Iniciativas como el consorcio FP7 EurocanPlatform, que engloba 23 centros de investigación del cáncer para facilitar la investigación clínica y translacional y la creación de registros clínicos, así como estructuras de financiación como TRANSCAN, son esenciales para aumentar la eficiencia de la I+D pública en la UE, fomentando la compartición de datos y recursos [110] [404].

Aunque las instituciones académicas participan activamente en todas las fases de la I+D farmacéutica, por lo general carecen de financiación e infraestructura para completar de forma independiente el desarrollo clínico, registro, producción a gran escala y comercialización de medicamentos [176]. Por otra parte, los ensayos clínicos financiados con fondos públicos abordan cuestiones de gran relevancia clínica (e.g. comparación de agentes y regímenes, combinaciones, optimización de la dosis y duración del tratamiento, terapias multimodales), pero no prioritarias en la agenda de I+D de la industria, centrada en el registro [227]. Los consorcios de investigación clínica ofrecen importantes ventajas para ensayos multi-céntricos, a nivel tanto de infraestructura y logística en el acceso a pacientes, implementación de plataformas de cribado molecular críticas para el desarrollo de MOPs, y monitorización de datos, como a nivel científico en la definición consensuada del protocolo. Ejemplos destacados incluyen la *National Clinical Trials Network* (NCTN) estadounidense, con más de 15.000 investigadores de 3.000 instituciones que reclutan 25.000 pacientes cada año y la *European Clinical Research Infrastructure Network* (ECRIN) en la UE, una unidad de coordinación que integra las redes nacionales [227]. En la UE, la reciente revisión del marco normativo de ensayos clínicos pretende facilitar la participación transfronteriza de pacientes, esencial en la MPE para lograr los objetivos de reclutamiento en estratos moleculares poco prevalentes en el desarrollo de MOPs.

Debido a su gran escala, algunos proyectos de investigación oncológica básica y translacional requieren fórmulas innovadoras como las colaboraciones público-privadas (*public-private partnerships*, PPP) entre múltiples grupos académicos e industria farmacéutica. El abordaje conjunto en un marco precompetitivo permite el intercambio de datos, propiedad intelectual y protocolos experimentales, y al mismo tiempo distribuye riesgos y carga financiera, optimizando el uso de infraestructura, recursos y conocimiento disponibles para explotar sinergias y reducir costes y plazos [405] [406] [407]. Varios proyectos de la *Innovative Medicines Initiative* (IMI) co-financiada por la CE y la patronal de la industria farmacéutica europea (*European Federation of*

Pharmaceutical Industry Association, EFPIA) demuestran el éxito del modelo PPP para estimular la innovación cuando convergen objetivos del sector público y privado [408]. En el contexto de la MPE oncológica destacan los proyectos IMI-OncoTrack, centrado en el descubrimiento y validación de biomarcadores en cáncer colorrectal y en la identificación de posibles dianas terapéuticas para desarrollar un modelo *in silico* predictivo de respuesta a MOPs, y FP7-EuroTARGET sobre terapias dirigidas en el cáncer de células renales [409] [410].

Una de las principales barreras a la traducción de la innovación en aplicaciones clínicas en oncología es la separación tradicional entre fases de investigación básica y ejecución/desarrollo del producto comercial. Esta brecha se perpetúa por el modelo actual de financiación, con objetivos claramente diferenciados de I+D básica para los fondos públicos frente al desarrollo de producto y comercialización efectiva para la inversión privada de industria farmacéutica y capital riesgo [411] [412]. El alto riesgo de abandono de proyectos prometedores en el periodo conocido como ‘valle de la muerte’ entre el descubrimiento y la demostración preliminar de eficacia (*proof of concept*) se debe en gran medida a la dificultad de asegurar la financiación, dado el nivel de incertidumbre en fases iniciales [403]. Se ha propuesto el modelo de *Cancer Megafund* como catalizador para la innovación disruptiva en oncología personalizada, un instrumento financiero de 30.000 millones de USD que competiría abiertamente en el mercado de inversiones [413]. El modelo aborda específicamente la fase intermedia de traslación, con un replanteamiento radical de procesos y plazos de I+D, modelos de negocio y estructuras organizativas. Pretende optimizar las decisiones de inversión en un ecosistema de colaboración precompetitiva, con compartición libre de datos y recursos entre proyectos, disminuyendo los costes de I+D por economías de escala y los riesgos por la amplia diversificación de la cartera y aprendizaje transversal. Su mayor flexibilidad permitiría seleccionar a partir de evidencia anecdótica (e.g. estudios *N-of-1* del uso *off-label* de MOPs) las oportunidades de inversión más atractivas y financiar la prueba de concepto para posteriormente licenciar los datos a compañías farmacéuticas o inversores. Los criterios de decisión valorarían no sólo el mérito científico según estándares académicos convencionales, sino estratégicamente el potencial de ventas y márgenes de rentabilidad, con objeto de asignar mayor prioridad de financiación a proyectos económicamente viables. Otro interesante modelo innovador de financiación, basado en el principio de ‘subvención y acceso’ con regulación por tasa de retorno, establece un límite máximo de precios en base a duración y costes de la I+D [414].

2.5.4 Sociales

El desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso sometido a presiones políticas, sociales, mediáticas, económicas y regulatorias, derivadas de las complejas interacciones de la industria farmacéutica con los diferentes agentes y grupos de interés, principalmente pacientes, profesionales sanitarios, medios de comunicación, gobiernos, AETS y agencias reguladoras. Aunque el ámbito de actuación de la industria farmacéutica es el binomio salud/enfermedad, con implicaciones emotivas y éticas muy diferentes de la mayoría de los bienes y servicios de consumo en mercados extra-sanitarios, la industria farmacéutica debe satisfacer sus objetivos comerciales con desarrollos que maximicen el retorno de la inversión. Un aspecto crítico es por tanto la alineación de objetivos entre la industria farmacéutica y las necesidades de salud pública percibidas por la sociedad, profesionales y gestores de políticas y recursos sanitarios, representados por los organismos decisores sobre el acceso al mercado de nuevos medicamentos como reguladores, gobiernos centrales, AETS y pagadores.

En el modelo tradicional, las autoridades o sistemas sanitarios se limitan a *decidir a posteriori* en el marco de las negociaciones de P&R si las propuestas de la industria justifican adecuadamente la financiación pública de nuevos medicamentos. En la última década se incrementa la influencia social sobre la estrategia de I+D de la industria, demandando *a priori* desde fases tempranas la priorización de patologías sin alternativas terapéuticas satisfactorias y de desarrollos que demuestren efectos terapéuticos de magnitud clínicamente relevante sobre variables que reflejen un beneficio directo al paciente (OS, calidad de vida). Las preferencias sociales y de los sistemas sanitarios públicos se señalizan por medio de programas de incentivos dirigidos (e.g. ventajas regulatorias para medicamentos huérfanos, nuevas indicaciones relevantes, estudios pediátricos), y una mayor disposición a pagar en la ETS y decisiones de P&R [415] [416] [417]. Se han propuesto modelos económicos que relacionan la influencia de los incentivos económicos y presiones sociales sobre la inversión en I+D y la innovación farmacéutica [418]. La priorización de subvenciones públicas a la investigación de enfermedades poco prevalentes como tumores raros y subgrupos moleculares de comunes plantea complejos dilemas éticos por el conflicto entre los principios de beneficencia y justicia distributiva [419] [420] [421]. Los métodos y criterios convencionales de priorización y distribución de recursos en el marco sanitario asistencial, como el C/E incremental de una tecnología dada, no se consideran extrapolables a la planificación de la I+D en biomedicina, dada la extrema incertidumbre acerca del beneficio futuro de la inversión, y se ha propuesto el principio de “responsabilidad de la sensatez” (*accountability for reasonableness*) como fundamento para la asignación de prioridades estratégicas [422]. Por otra parte, destaca el activo papel de las asociaciones de pacientes, que disponen de fondos propios para la financiación de proyectos de investigación y actúan como grupos de interés de notable influencia en consultas públicas sobre legislación específica (e.g. la *European Organisation for Rare Diseases* EURORDIS en el Reglamento de MHS), políticas sanitarias y planes estratégicos de I+D.



Figura 17 Influencias sociales en la estrategia de I+D farmacéutica

Fuente: elaboración propia.

2.5.5 Regulatorios y ETS/P&R

El 'problema del regulador prudente', i.e. la progresiva disminución de la tolerancia de agencias reguladoras a la incertidumbre y riesgo que lleva a un constante aumento de los requisitos de evidencia pre-autorización, se ha identificado como una causa principal de la disminución de la eficiencia de la I+D farmacéutica [116]. Catalizadas en ocasiones por la cobertura mediática de problemas de seguridad de medicamentos, las revisiones de requisitos normativos tienen un impacto directo sobre la eficiencia de la I+D. Un ejemplo clásico es la enmienda Kefauver-Harris, aprobada en EEUU en 1962 a raíz de la catástrofe de la talidomida en Europa, que introduce por primera vez la demostración de eficacia como requisito normativo. Su implementación se tradujo en una marcada reducción del rendimiento de la I+D durante la década siguiente [423]. Un aspecto importante en cuanto a la función regulatoria es la diferenciación entre el elemento de control y supervisión *a posteriori* sobre la I+D farmacéutica (evaluando propuestas de ensayos clínicos o la solicitud de autorización de la industria), frente a su incapacidad de requerir *a priori* nuevos proyectos en función de las prioridades percibidas de salud pública (salvo casos excepcionales como los planes de investigación pediátricos), para lo que aplica generalmente políticas de incentivos. Se ha argumentado en favor de un tratamiento regulatorio preferencial para incentivar el desarrollo de MOPs, en particular estrategias de acceso temprano que aceleren la I+D y aumenten su eficiencia (e.g. *breakthrough designation*, incentivos a MHs) y agilicen la aprobación (e.g. autorización condicional o adaptativa), cuyo efecto sobre el VAN es más pronunciado [29]. En el contexto de enfermedades raras, se ha sugerido que la aprobación temprana podría reducir los costes de I+D en un 60% [424], pero la extrapolación al contexto europeo es incierta. Sin embargo, ofrecer incentivos a la I+D y/o acelerar la aprobación regulatoria carece de sentido si las decisiones de reembolso a nivel nacional son divergentes, debido a la disparidad de criterios de decisión y requisitos de evidencia entre reguladores centrales y decisores nacionales y/o regionales en P&R. Con objeto de armonizar los criterios se han propuesto varias iniciativas (sección 4.1.3).

En la secuenciación de indicaciones terapéuticas se plantean como posibles estrategias para el promotor:

- priorizar el desarrollo en indicaciones con mayor potencial de demostrar un valor terapéutico añadido y/o de obtener un precio de lanzamiento elevado (e.g. mayor necesidad médica percibida por falta de alternativas terapéuticas, mayor eficacia anticipada del producto en el tipo tumoral o estrato molecular concreto, menor tamaño del mercado diana como tumores o subgrupos raros que limita el impacto presupuestario percibido, etc.), que actúa como anclaje, aunque generalmente se revise con aprobaciones posteriores de diferente valor percibido o que aumenten el impacto presupuestario.
- priorizar indicaciones clásicamente de precios medios (e.g. comunes, múltiples alternativas disponibles), pero centrando el desarrollo en una subpoblación de pacientes con mayor gravedad o refractarios/resistentes al tratamiento estándar (e.g. última línea) y posteriormente ampliar la indicación a líneas previas de tratamiento o nuevas combinaciones en el mismo tipo tumoral.
- desarrollo de dosis/formulaciones/rutas de administración diferentes (oral vs. inyectable) o de productos con nombre comercial diferente, siempre que esté justificado clínicamente, para captar el valor diferencial en indicaciones fijando precios independientes, aunque el precio de la formulación inicial ejerce un efecto de anclaje.

Dado el gran interés científico y potenciales avances médicos y de salud pública de la MPE en oncología, la FDA ha realizado notables esfuerzos en la última década para adaptar los procesos regulatorios y expectativas de evidencia a las particularidades del co-desarrollo de MOPs y sus respectivos coDx, y aclarar la percepción regulatoria de estrategias innovadoras como el enriquecimiento predictivo y los diseños adaptativos, y el impacto dinámico de la investigación translacional (Tabla 24). Hitos incluyen la creación de una división dedicada a la evaluación y regulación integral de IVDs, y de un programa de ‘cualificación regulatoria’ de nuevas metodologías, incluyendo plataformas diagnósticas para BM predictivos en un contexto de uso concreto en la I+D y/o utilización de medicamentos [425] [338] [194].

Tabla 24 Guías regulatorias de la FDA relacionadas con la MPE

Guías regulatorias	
2007	Pruebas farmacogenómicas y genéticas para marcadores hereditarios
2007	Consideraciones estadísticas sobre estudios de diagnósticos
2008	ICH E15 Biomarcadores genómicos: definiciones y codificación
2010	Diseño adaptativo de ensayos clínicos
2010	Cualificación de nuevas metodologías en el desarrollo de medicamentos
2011	Consideraciones clínicas para vacunas terapéuticas oncológicas
2011	Diagnósticos <i>in vitro</i> acompañantes (coDx, <i>companion diagnostics</i>)
2011	IVDs comerciales para uso en investigación: preguntas frecuentes
2011	ICH E16 BMs: contexto, estructura y formato del dossier de cualificación
2012	Estrategias de enriquecimiento para ensayos clínicos
2013	Farmacogenómica clínica: estudios clínicos, ficha técnica
2013	Instrumentos de diagnóstico molecular con funciones combinadas
2014	Codesarrollo de medicamentos y coDx (<i>companion diagnostics</i>)

ICH = *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Fuente: elaboración propia a partir de [16] [426]

Las consideraciones de P&R tienen un creciente impacto en la priorización de indicaciones en la estrategia de I+D. En la mayor parte de los casos, la aprobación de indicaciones terapéuticas de un medicamento es secuencial, lo que plantea dificultades para la captación de su valor terapéutico (e impacto presupuestario) diferencial en cada contexto clínico, e.g. tipo tumoral, indicación concreta (línea de tratamiento, combinaciones etc.) o incluso en subpoblaciones de pacientes con diferente C/E. En la mayoría de marcos nacionales de P&R, el precio inicial del MOP sirve de anclaje para el ciclo de vida del producto, y aumentos posteriores para reflejar cambios en el valor terapéutico añadido motivados por evidencia emergente son muy raros en el contexto de la UE, independientemente del coste, complejidad y beneficio terapéutico del nuevo desarrollo. Aunque el enfoque basado en el valor podría teóricamente justificar precios diferenciales para un mismo MOP dependiendo de su indicación terapéutica, no es fácilmente viable en la práctica, salvo en casos excepcionales como presentaciones diferenciadas por dosis o ruta de administración o registros independientes con nombre comercial diferente. Para alinear el potencial de la MPE con las necesidades de salud pública, los pagadores deben adoptar una actitud proactiva e identificar áreas prioritarias de alta necesidad médica insatisfecha así como la magnitud del efecto terapéutico esperado en morbi-mortalidad, y comunicar claramente a la industria farmacéutica su disposición de pago por terapias dirigidas innovadoras de alto coste y diagnósticos específicos, evitando así posibles efectos deletéreos sobre la innovación de la creciente aplicación indiscriminada de métodos de contención de costes en el clima económico

actual [322].

3. REGISTRO

The golden rule is that there are no golden rules.

George Bernard Shaw

3.1 Autorización de medicamentos en la UE

La industria farmacéutica es uno de los sectores industriales más fuertemente regulados, debido a las implicaciones de los medicamentos para la salud pública. El acceso al mercado de un medicamento en la UE requiere su autorización de comercialización o registro sanitario previo, tras una evaluación regulatoria de su balance beneficio-riesgo (B/R) cuyo objetivo es garantizar el cumplimiento de los requisitos de calidad, seguridad y eficacia estipulados en la legislación farmacéutica europea. Por otra parte, es importante señalar que el registro es una condición necesaria, pero no el único factor determinante del acceso efectivo al mercado de un medicamento, que en gran medida depende de las decisiones de P&R a nivel nacional o incluso regional (Tabla 25). La responsabilidad del regulador es garantizar que la relación B/R de los medicamentos sea favorable, reconciliando las necesidades de evidencia suficiente para minimizar la incertidumbre con facilitar el acceso ágil al mercado de medicamentos con valor terapéutico importante [427]. Aunque los antineoplásicos se ajustan al mismo marco regulatorio que medicamentos de otras áreas terapéuticas en cuanto a requisitos generales de evidencia y planificación global de la I+D, existen algunas diferencias reflejadas en guías específicas, como programas preclínicos abreviados, la casi sistemática divergencia del requisito general de replicación de ensayos pivotaes, y el uso preferente de instrumentos regulatorios de acceso temprano, que dependen en gran medida de la ausencia de alternativas terapéuticas efectivas en el contexto concreto [130] [207]. La legislación actual no contempla disposiciones específicas sobre medicamentos personalizados ni sobre el uso de tecnologías ómicas, por lo que la evaluación de MOPs se considera englobada en el marco normativo general.

Conceptualmente, se diferencian tres componentes en la evaluación del B/R: la evidencia sobre los efectos favorables y desfavorables del medicamento, la incertidumbre acerca de estos efectos, y los juicios sobre la relevancia clínica de los efectos sobre la base de evidencia e incertidumbre asociadas [427]. Varias iniciativas de académicos, industria farmacéutica y reguladores han intentado desarrollar marcos metodológicos más transparentes para estructurar, estandarizar y simplificar la evaluación del B/R, basados en diferentes enfoques como tablas de efectos, algoritmos estandarizados o la sistematización por teoría de decisiones [428] [429] [430]. Consideraciones adicionales al B/R contextualizado en la indicación concreta y las alternativas terapéuticas disponibles, incluyen la preocupación de los reguladores por mantener su reputación científica (aprobación como decisión difícilmente reversible), influencias externas como la reconciliación de prioridades de diferentes grupos de interés con importante influencia política (pacientes, reguladores, profesionales sanitarios, AETS, pagadores, industria farmacéutica), la eficiencia global de la I+D farmacéutica y el impacto en la opinión pública de eventuales retiradas del mercado por problemas de seguridad [427] [431].

Tabla 25 Competencias centrales y nacionales en I+D y acceso al mercado

	Centralizado (EMA)	Nacional (varios)
Acceso MOP	<ul style="list-style-type: none"> autorización de comercialización extensiones de indicación 	<ul style="list-style-type: none"> P&R ETS, guías utilización clínica uso compasivo, <i>off-label</i> regulación <i>marketing</i>
I+D MOP	<ul style="list-style-type: none"> directrices desarrollo asesoramiento científico declaración de MH estudios pediátricos 	<ul style="list-style-type: none"> autorización de ensayos clínicos incentivos nacionales I+D asesoramiento científico
Supervisión y control MOP	<ul style="list-style-type: none"> coord. farmacovigilancia UE coord. inspecciones centralizados 	<ul style="list-style-type: none"> sistemas de farmacovigilancia inspecciones
coDx	<ul style="list-style-type: none"> ¿utilidad clínica BM? 	<ul style="list-style-type: none"> (autorización y) supervisión de IVDs

Fuente: elaboración propia.

3.1.1 Procedimiento de evaluación

Los medicamentos oncológicos están incluidos dentro del ámbito de aplicación obligatoria del procedimiento centralizado de evaluación (Reglamento 726/2004, Anexo I) [432] por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, que emite un dictamen científico sobre el que se basa la decisión final de autorización de la EC válida en todos los Estados Miembros de la UE. El expediente de registro contiene datos exhaustivos relativos a un gran número de estudios de desarrollo farmacéutico (formulación galénica, calidad y estabilidad del producto), preclínico (ensayos farmacológicos y toxicológicos) y clínico (seguridad y eficacia en la indicación terapéutica). Los equipos de evaluación integrados por los asesores de las autoridades nacionales competentes y expertos externos designados llevarán a cabo la evaluación científica de la solicitud de autorización de comercialización (SAC) durante un plazo máximo de 210 días de revisión activa. Durante la evaluación primaria (días 1-120), el ponente y co-ponente (*co-rapporteur*) circulan los dos informes de evaluación independientes a los miembros del CHMP (día 80), que adoptan una lista de objeciones a la aprobación (día 120), que el solicitante debe contestar en un plazo máximo de 6 meses (parada de reloj). En la segunda fase de evaluación el CHMP puede adoptar una lista de cuestiones pendientes (día 180), con potenciales parada de reloj y audiencia. El dictamen final del CHMP se envía a la EC (día 210), que en ~70 días adopta la decisión de autorización, en raras ocasiones divergente del dictamen científico del CHMP. Estos calendarios se pueden modificar en el caso de la evaluación acelerada (dictamen del CHMP a día 150). El informe de evaluación del CHMP sirve como base para la redacción del *European Public Assessment Report* (EPAR). En caso de una opinión negativa, el solicitante puede solicitar un procedimiento de re-examen (*appeal*).

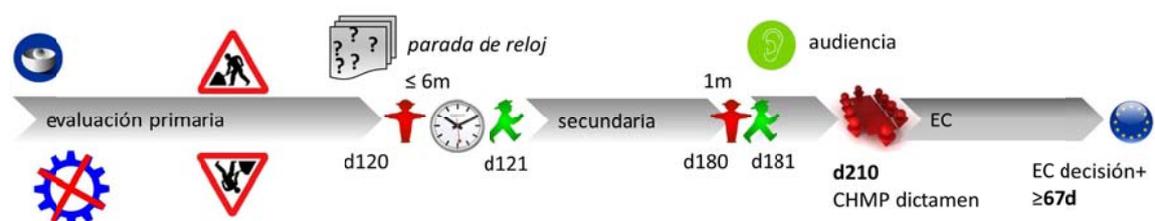


Figura 18 Procedimiento centralizado de registro

Fuente: elaboración propia.

La legislación farmacéutica en la UE diferencia tres tipos básicos de autorización de comercialización de medicamentos (normal, condicional y en circunstancias excepcionales), en función de la evidencia disponible en el momento de la autorización y del cumplimiento de una serie de requisitos acerca de la patología y de la evidencia. La validez de una autorización de comercialización normal de un medicamento es de cinco años, renovables tras la re-evaluación de su B/R favorable por la EMA, y después de la segunda renovación tendrá validez ilimitada. La cláusula *sunset* establece la necesidad de comercialización efectiva en los primeros tres años siguientes a la concesión de la autorización, ya que en caso contrario esta se revoca. Tras su autorización inicial es posible ampliar el uso de un medicamento a otras indicaciones terapéuticas (*extensión de indicación*), que pueden corresponder a subgrupos de pacientes dentro de una misma entidad clínica (subgrupos definidos por criterios moleculares, líneas de tratamiento etc.), a diferentes regímenes terapéuticos (e.g. combinaciones, mantenimiento) o a diferentes entidades clínicas o incluso áreas terapéuticas.

3.1.2 Mecanismos de acceso temprano

En el contexto de la aprobación, se plantea el dilema al regulador de reconciliar la necesidad de agilizar el acceso a nuevos medicamentos prometedores y al mismo tiempo de disponer de garantías suficientes acerca de su calidad, eficacia y seguridad. El marco normativo estipula que las agencias regulatorias pueden ejercer su criterio científico para determinar en cada caso la naturaleza y nivel de evidencia requeridos para la autorización, lo que permite una considerable flexibilidad para encontrar un equilibrio entre incertidumbre acerca del B/R, factibilidad de los estudios y las necesidades de salud pública. En este marco surgen los instrumentos regulatorios de acceso temprano, cuyo objetivo, tanto en la UE (autorización condicional y evaluación acelerada) como en EEUU (*fast track, breakthrough designation*, aprobación acelerada y revisión prioritaria) es ejercer una mayor flexibilidad en la evaluación de un medicamento y acelerar su acceso al mercado, cuando se considera que el potencial beneficio terapéutico para el paciente con una enfermedad grave y/o mortal justifica asumir un mayor grado de incertidumbre [433].

Autorización condicional (CMA): Con base legal en el artículo 14 (7) del Reglamento 726/2004 [432] y en el Reglamento 507/2006 [434], se concede sobre la base de datos clínicos incompletos, pero que indican un balance B/R preliminar positivo, cuando el beneficio para la salud pública derivado de la disponibilidad inmediata del medicamento supera los riesgos potenciales asociados a la incertidumbre, evaluados en el contexto clínico concreto de la indicación. Su aplicación está limitada a situaciones con una clara necesidad médica insatisfecha (enfermedades huérfanas, gravemente debilitantes o potencialmente letales o situaciones de emergencia de salud pública), generalmente sin terapias alternativas comparables o satisfactorias, o demostrando una mejora terapéutica notable si las hubiere. Asimismo, se debe cumplir una serie de requisitos acerca del programa de desarrollo, justificando que el solicitante podrá proporcionar los datos clínicos confirmatorios pendientes en un periodo razonable, con garantías de que la aprobación temprana no vaya a comprometer el inicio, conducta o finalización de los ensayos clínicos confirmatorios necesarios para completar la evidencia. Está sujeta a renovación anual, re-evaluando el B/R sobre la evidencia emergente de estudios impuestos como obligaciones específicas o compromisos post-autorización y los análisis de farmacovigilancia, hasta su conversión en una autorización normal. Un aspecto importante que afecta al acceso temprano a nuevos usos terapéuticos es que la CMA no es aplicable a las extensiones de indicación.

Autorización en circunstancias excepcionales: Con base legal en el Anexo 1 de la Directiva 2001/83/CE [435] y el artículo 14 (8) del Reglamento 726/2004 [432], su aplicación se limita a casos excepcionales en que no se considera factible reunir la evidencia sobre eficacia y seguridad clínica de un medicamento acorde con los estándares regulatorios convencionales (al menos un ECA de tamaño y diseño adecuado). Justificaciones posibles son la prevalencia muy baja de la indicación, limitaciones en el conocimiento científico o consideraciones éticas. La elegibilidad está restringida a indicaciones graves o potencialmente letales, o a situaciones de emergencia de salud pública. Su aplicación en oncología incluye autorizaciones en tumores (o subgrupos moleculares) muy raros, basadas en ensayos clínicos fase 1/2 no controlados, cuando no se considera factible llevar a cabo un ECA confirmatorio posterior, o incluso basadas en un expediente bibliográfico. La autorización tiene una validez renovable de 5 años, y está sujeta a obligaciones específicas, aunque en principio no se prevé una conversión a autorización normal.

Tabla 26 Tipos de autorizaciones de comercialización en la UE

	AC normal	AC condicional	AC circunstancias exc.
evidencia clínica	suficiente para concluir B/R positivo	B/R preliminar positivo, completar post-AC	incompleta, no factible, post-AC incremental
conversión	no aplicable	'switch' a AC normal	excepcional indefinidamente
validez, renovación	5 años	1 año anual hasta conversión	5 años, re-evaluación anual
post-AC	condiciones (opcional)	obligaciones específicas + condiciones (opcional)	obligaciones específicas + condiciones (opcional)

AC = autorización de comercialización; B/R = beneficio/riesgo. Fuente: elaboración propia.

El análisis sistemático de decisiones de aprobación históricas sugiere que el umbral de evidencia y de incertidumbre asociada para la concesión de la autorización depende de factores como el grado de necesidad médica o *unmet medical need* en la indicación terapéutica (que integra conceptos como la gravedad y pronóstico de la indicación y la disponibilidad de alternativas terapéuticas satisfactorias), así como consideraciones de factibilidad de los ensayos clínicos y de la plausibilidad farmacológica del tratamiento y su perfil de seguridad. En el contexto de enfermedades oncológicas letales o graves con alta necesidad médica insatisfecha y baja prevalencia/incidencia, los requisitos de evidencia generalmente son más laxos, y en ocasiones se aceptan ensayos no comparativos con variables subrogadas de respuesta y un número muy limitado de pacientes. La adaptación de los requisitos de aprobación regulatoria en función de factores diversos como el contexto clínico, evidencia disponible y esperable o la plausibilidad biológica, es uno de los principales debates en el acceso al mercado de medicamentos oncológicos, principalmente centrados en la adecuación de las variables subrogadas de respuesta y la necesidad de ECAs de fase 3 [46] [436] [427] [50] [437] [438]. Para la aprobación temprana se diferencian estrategias básicas de desarrollo clínico dependiendo de si la evidencia preliminar se basa en la respuesta tumoral duradera en ensayos no controlados (A1) o en resultados en variables subrogadas y/o análisis interinos en el contexto de ECAs (A2, B), y de si la evidencia confirmatoria procede de datos maduros del seguimiento a largo plazo del mismo estudio o de un nuevo estudio diseñado al efecto (Tabla 27).

Tabla 27 Estrategias de generación de evidencia para autorización condicional

Estrategia	Evidencia CMA	Confirmatoria	% SA ¹	Ejemplos autorizados
A1	fase 2 no controlado ORR (+DoR)	nuevo fase 3 ECA	34%	ofatumumab / CLL
A2	fase 2 ECA PFS(/OS)	OS/PFS	13%	pixantrona / NHL-FL
B	fase 2/3 ECA PFS (ORR)	mismo estudio PFS/OS	25%	lapatinib / HER2+ BC
C	otros	misc.	29%	

¹Propuestas de discusión prospectiva con EMA de potenciales estrategias de desarrollo clínico de antineoplásicos para CMA (N=101 procedimientos de *scientific advice*, periodo 2006-2014). Fuente: [439].

Los resultados ‘intermedios’ de un ECA fase 2 ó 3 que muestran una clara superioridad del tratamiento experimental en comparación directa (*head-to-head*) o combinación (*add-on*) con el tratamiento de soporte o terapia estándar pueden constituir la base de una autorización condicional. La eficacia persuasiva en una variable intermedia razonablemente predictiva de beneficio clínico (PFS) puede ser suficiente para la autorización, pendiente de confirmación con resultados de OS del mismo u otro estudio. Otra posibilidad es un análisis interino planeado (e.g. 50% eventos totales) que requiere confirmación por el análisis final sobre datos maduros de PFS y OS con seguimiento a largo plazo del mismo estudio. En el diseño de un nuevo ECA confirmatorio se plantean alternativas a la replicación exacta, como el estudio de otras líneas de tratamiento, subpoblaciones o combinaciones, en reconocimiento de los desafíos prácticos al desarrollo de estudios confirmatorios una vez que el medicamento está disponible en el mercado.

Por otra parte, en ensayos no comparativos de fase 1/2 o incluso series de casos, las tasas de respuesta tumoral (ORR) inusualmente elevadas y con durabilidad notable en comparación con controles históricos se han considerado suficientemente persuasivas en ausencia de control concomitante para la aprobación temprana de varios medicamentos oncológicos en contextos clínicos sin alternativas terapéuticas, como tumores refractarios y/o en pacientes altamente pre-tratados. Sin embargo, se deben interpretar con cautela dada la alta variabilidad, limitación de muestra, falta de correlación demostrada con la supervivencia en la mayor parte de tumores sólidos, y su cuestionable valor predictivo para el éxito de ECAs posteriores, por lo que su aceptación regulatoria se suele restringir a entidades clínicas muy raras y/o eficacia excepcional relativa a las alternativas disponibles. En el contexto de la MPE se ha cuestionado la adecuación de requerir sistemáticamente evidencia de ECAs para la aprobación regulatoria, debido a importantes limitaciones de factibilidad derivadas de la baja prevalencia. Otra dificultad práctica resulta de la percepción de la pérdida de ‘*equipoise*’ por pacientes e investigadores cuando los resultados clínicos iniciales de un MOP indican una eficacia muy superior en el subgrupo molecular a tratamientos convencionales, lo que puede plantear a dilemas éticos a la asignación aleatorizada [440] [441], o requiere la implementación del *crossover* en ECAs, que a su vez compromete la validez de los datos de supervivencia. La necesidad de identificar durante la fase de I+D los casos en que la evidencia de un ECA no es estrictamente necesaria para el acceso al mercado (aprobación regulatoria y financiación) es un aspecto crítico para asegurar la viabilidad de desarrollos de MOPs innovadores en indicaciones nicho [437]. En este sentido, se han propuesto varias condiciones cumulativas que podrían justificar la aprobación de MOPs en monoterapia sobre la evidencia de ensayos clínicos no comparativos en un subgrupo molecular seleccionado [46] (Tabla 28).

Tabla 28 Factores que apoyan la aceptación de ensayos no controlados

Mecanismo	validación por estudios preclínicos de hipótesis biológica i.e. MOP actúa sobre diana <i>driver</i> esencial para el fenotipo maligno
Población	seleccionada por biomarcador predictivo validado (diana), determinado por coDx con validez analítica
Eficacia	tasa de respuesta tumoral (ORR) y duración (DoR) ventaja clínicamente significativa frente a terapia estándar en subgrupo BM+ si tiene valor pronóstico
Seguridad	ausencia de problemas significativos, sobre evidencia total disponible

Fuente: adaptado de [46]

En la práctica, las expectativas en la evaluación de MOPs dirigidos a estratos moleculares de muy baja prevalencia pueden ser razonablemente menores que para antineoplásicos empíricos en tumores comunes, reconociendo la limitación intrínseca para reclutar ECAs. La figura legal de la autorización en circunstancias excepcionales se ha utilizado en 3/25 (12%) autorizaciones iniciales de MOPs en el periodo 2001-2014 (imatinib, ibritumomab tiuxetan, trióxido de arsénico). Como comparación a nivel de todas las áreas terapéuticas, sólo el 35% de medicamentos huérfanos autorizados en la UE en el periodo 2000-2010 basaron la demostración de su B/R en ECAs de fase 3, y el 38% y 6% de las aprobaciones se otorgaron como circunstancias excepcionales y condicionales, respectivamente [442] [443].

Adaptive pathways

En el contexto del acceso temprano surgen recientemente los enfoques de registro adaptativo, aprobación escalonada o *adaptive licensing/pathways*, definidos como una forma flexible de regulación planificada prospectivamente, a través de fases iterativas de recolección de evidencia clínica para reducir progresivamente la incertidumbre, seguidas de su evaluación regulatoria y adaptación gradual (ampliación o restricción) de la autorización [444] [433]. Están basados en la premisa de que el conocimiento acerca de los medicamentos no es binario, sino que evoluciona dinámicamente, por lo que proponen sustituir la transición única de la decisión regulatoria de autorización por una visión sistémica de una serie de etapas y decisiones claves en el ciclo de vida del medicamento (I+D, autorización regulatoria, P&R, monitorización y generación de evidencia post-autorización y uso clínico). Aunque se basan en el marco regulatorio vigente (CMA, planes de gestión de riesgos, farmacovigilancia), plantean soluciones innovadoras para el desarrollo de evidencia post-autorización, como el uso de *real world data* y modelos integrados de ensayos eficacia-a-efectividad, cuyo componente pragmático en la práctica rutinaria expande la base de datos de seguridad limitada por la autorización temprana [293] [445]. Un aspecto fundamental es el diálogo temprano entre promotor farmacéutico y diagnóstico, reguladores, AETS, pagadores, prescriptores y pacientes para conciliar los respectivos requisitos de evidencia desde las fases iniciales de la I+D, y fomentar sinergias entre los instrumentos regulatorios de acceso temprano y las fórmulas de financiación como acuerdos administrados de entrada (sección 4.3.3), idealmente evitando las frecuentes divergencias entre las decisiones de autorización y financiación, aún más marcadas en el caso de CMAs (Tabla 48). El proyecto *Medicines Adaptive Pathways to Patients* (MAPPS) es una colaboración público-privada para desarrollar infraestructura para recolectar evidencia post-autorización y facilitar los proyectos piloto actuales en la UE [433]. Factores que podrían favorecer la aplicación de esta estrategia para MOPs (e.g. expansión gradual de una licencia limitada inicial sobre un estudio fase 1, *basket*

studies y extrapolación) incluyen la reclasificación de tumores sólidos según criterios moleculares, la variabilidad en la percepción del B/R e incertidumbre asociada según la necesidad médica insatisfecha en cada subgrupo de pacientes, y la creciente influencia de otros agentes decisores sobre la accesibilidad, en particular AETS y financiadores.

Sin embargo, existen importantes retos y limitaciones prácticas, como el cumplimiento de las premisas de planificación prospectiva y desarrollo de evidencia post-autorización, la factibilidad de la prescripción inicial restringida para mitigar el uso *off-label* (que alberga riesgos económicos de impacto presupuestario impredecible para el financiador) y alcanzar un acuerdo sobre P&R conciliando los objetivos de *premium price* de la industria frente a la aceptación de un mayor grado de incertidumbre clínica y económica por las AETS [446] [433] [444]. Un aspecto fundamental es que esta plataforma para facilitar el acceso regulatorio y negociaciones nacionales de P&R no soluciona en absoluto el problema del riesgo técnico de la I+D, i.e. la incertidumbre científico-clínica (eficacia, seguridad) que motiva la mayoría de los fracasos de desarrollo clínico [436], al que se atribuyen casi el 90% de los costes de I+D [120]. La transición de la investigación clínica hacia contextos pragmáticos con mayor variabilidad de respuesta (seguridad y eficacia) en poblaciones heterogéneas podría incluso ‘diluir’ la eficacia en comparación con ECAs convencionales, optimizados para detectar diferencias. Por otra parte, la responsabilidad financiera de la generación de ‘*real world evidence*’, uno de los pilares de esta estrategia, es incierta, ya que en condiciones de uso rutinario reembolsado se transfiere a los sistemas sanitarios (frente al modelo clásico donde habría recaído enteramente en la industria), aunque se puede gestionar por fórmulas de riesgo compartido o cobertura con generación de evidencia.

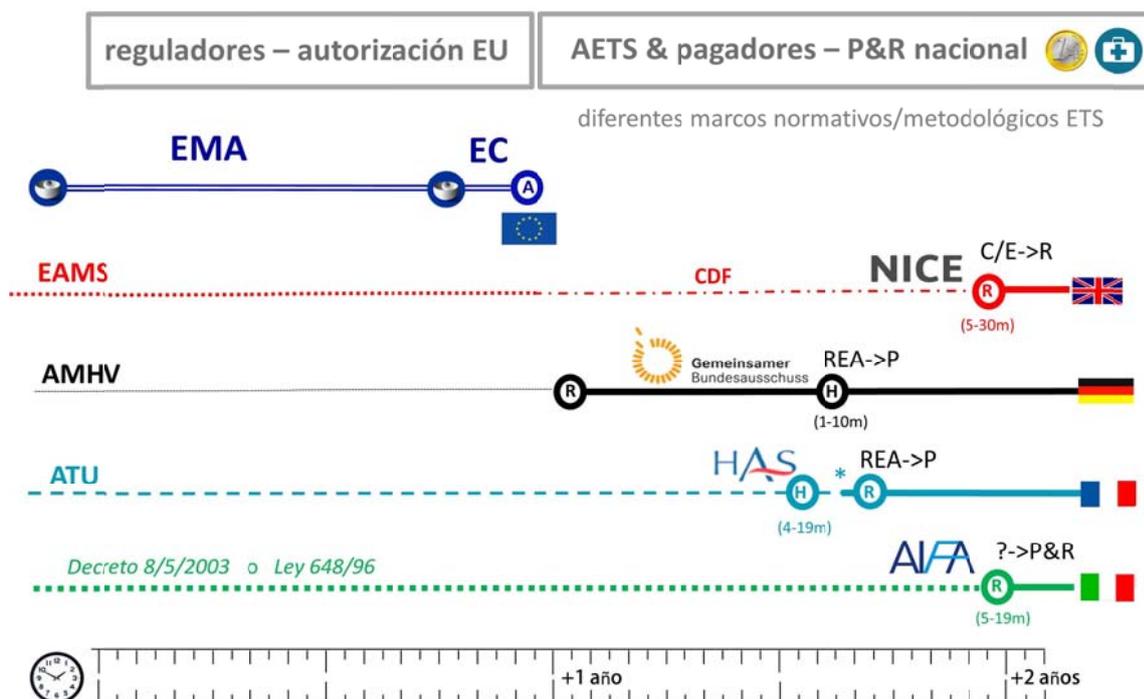


Figura 19 Mecanismos de acceso temprano en la UE

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco; AMHV = Arzneimittel-Härtefall-Verordnung; CDF = Cancer Drugs Fund (hasta 2016); EAMS = Early Access to Medicines Scheme; ATU = autorisation temporaire d'utilisation (temporary authorisation for use); HAS = Haute Autorité de Santé; NICE = National Institute for Health and Care Excellence

Tabla 29 Comparación de instrumentos regulatorios de acceso temprano en UE y EEUU

UE (EMA)	EEUU (US FDA)
<p>Evaluación acelerada (<i>accelerated assessment</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ evaluación activa 150 d (normal 210) ▪ ámbito: interés de salud pública, innovación terapéutica ▪ uso: anecdótico 	<p>Priority review (1992)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ evaluación 6 m (normal 10 m) ▪ ámbito: mejora significativa en la seguridad y/o eficacia, enfermedad grave ▪ uso: >50% nuevos antineoplásicos aprobados 2000-2014
<p>AC condicional (2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ámbito: MHs, enfermedad grave, emergencia de salud pública, <i>unmet need</i> ▪ sólo autorizaciones iniciales ▪ datos clínicos incompletos, B/R positivo, confirmación en plazo razonable ▪ validez anual, revisable cada año ▪ compromisos post-AC, obligaciones <p>AC en circunstancias excepcionales (1993)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ámbito: emergencia salud pública, ERs, datos clínicos incompletos, improbable completar (rareza, ética) ▪ estudios post-AC, reevaluación anual B/R 	<p>Accelerated approval (1992)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ámbito: enfermedad grave, ventaja significativa sobre alternativas disponibles; aplicable a extensiones (<i>supplements</i>) ▪ variables subrogadas de eficacia y/o resultados de análisis interinos ▪ compromisos post-AC, confirmación E&S <p>Fast-track (1997)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ámbito: gravemente debilitantes o mortales, necesidad insatisfecha ▪ designación: datos prometedores pre/clínicos, acelerar I+D con interacciones más frecuentes con la FDA, <i>rolling review</i> ▪ compromisos post-AC: confirmatorio, retirada y sanciones si no se cumplen
<p>PRIME (<i>en desarrollo</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ámbito: graves, <i>unmet need</i> 	<p>Breakthrough designation (2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ámbito: graves, <i>unmet need</i> ▪ designación: efecto biomarcador farmacodinámico, variables E subrogadas, potencial clínicamente significativo vs. terapias disponibles
<p>Adaptive licensing/pathways (2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ enfermedad grave con necesidad médica insatisfecha (EU opcional) ▪ seguimiento de la utilización ▪ alineación inicial de requisitos de evidencia de diferentes agentes – fases iterativas de recolección y evaluación de datos dinámicos de seguridad, eficacia, efectividad relativa, y coste-efectividad, a lo largo del ciclo de vida 	

Fuente: elaboración propia a partir de [433], [443] [447]

Impacto del acceso temprano y críticas

Los instrumentos regulatorios para facilitar el desarrollo y acceso temprano existen desde la década de 1990, pero su utilización en oncología ha sido desigual, tanto a nivel de criterios de selección de candidatos como entre diferentes jurisdicciones. Mientras que en el contexto americano se observa un porcentaje desproporcionadamente alto de fármacos oncológicos que se benefician de revisión prioritaria, designación como MH, *fast-track* y *accelerated approval* (AA) [390] (Tabla 34), en la UE menos del 25% de los nuevos medicamentos oncológicos aprobados entre 2006 y 2014 se han beneficiado de la CMA (Tabla 48). Cuantificar el impacto de los instrumentos de acceso temprano sobre el acceso efectivo al mercado de un MOP es complejo, ya que depende tanto de la duración del desarrollo clínico hasta el punto en que se alcanza el umbral para solicitar la autorización, como de la duración de la evaluación regulatoria, que puede ser más compleja que en el caso de expedientes con evidencia completa. En la UE se suman las dificultades a nivel de negociaciones nacionales de P&R, que pueden imponer considerables restricciones debido a la incertidumbre adicional (sección 4.4.4).

La duración del desarrollo clínico de antineoplásicos depende de múltiples factores logísticos y científico-técnicos ajenos a la influencia de los instrumentos e incentivos regulatorios, como problemas de seguridad emergentes, restricciones impuestas por comités éticos o en otras jurisdicciones, factores limitantes como procesos de fabricación y dificultades logísticas en el reclutamiento, frecuentemente demorado por competidores emergentes en la misma indicación [448]. En el contexto de EEUU, no se observan diferencias significativas en la mediana de tiempo del desarrollo clínico de medicamentos oncológicos con aprobación acelerada y normal (7.3 vs. 7.2 años) [449], aunque según datos de la FDA, la diferencia es algo mayor 6.1 vs. 7.1 años [450], y es plausible que aumenten tras la reciente implementación de la *breakthrough designation*. El uso extendido de *priority review* para antineoplásicos reduce el tiempo de evaluación regulatoria por la FDA en una media de 6 meses en comparación con otras áreas terapéuticas [451]. En el contexto europeo, para las 11 CMAs otorgadas entre 2006-2013 la reducción estimada en tiempo de desarrollo es menor del 10%, pero se asocian a una demora equivalente en la evaluación regulatoria y ETS (Tabla 48, sección 4.4.6). Se ha especulado que el uso de la CMA se ha enfocado en autorizaciones problemáticas como forma de imponer obligaciones específicas post-autorización, en lugar de para acelerar el acceso a medicamentos muy prometedores como originalmente se había concebido su objetivo político (Escher 2014) [443].

Programas de diferenciación como la *breakthrough designation* en EEUU pretenden optimizar el desarrollo más eficiente y éticamente aceptable de medicamentos con excepcional eficacia preliminar, acordando las expectativas regulatorias para una aprobación temprana, tanto a nivel de diseño (e.g. aceptación de ensayos no aleatorizados, variables de eficacia subrogadas) como de magnitud de eficacia relativa suficiente para satisfacer las necesidades médicas, que puede variar por la entrada de nuevos competidores [437, 452] [453] [437]. En el controvertido debate del acceso temprano, se ha argumentado que el paradigma actual en oncología es demasiado restrictivo, ya que existiría una necesidad insatisfecha en cualquier contexto clínico sin opciones curativas. Se ha planteado asimismo la necesidad de redefinir tanto la entidad clínica como las terapias disponibles atendiendo a criterios moleculares. Un nuevo mecanismo de acción que afecte a otras vías moleculares y/o mecanismos de resistencia podría constituir *per se* un valor terapéutico añadido, incluso en ausencia de la demostración de una ventaja clínica en eficacia y/o seguridad frente a alternativas disponibles [51] [454].

Una crítica frecuente se dirige a la falta de diligencia por parte de la industria en completar los estudios confirmatorios acordados como compromisos post-autorización, que podrían redefinir o anular las indicaciones terapéuticas [50] [455] y por parte de los reguladores en su supervisión y aplicación de sanciones económicas [456]. Aunque el reclutamiento de ECAs confirmatorios idealmente debería estar completado en el momento de la concesión de la CMA para garantizar su integridad y compleción en un periodo razonable, en la práctica se aprecian deficiencias en el cumplimiento de las obligaciones post-autorización, con menos del 55% de estudios acordados completados en la clase de antineoplásicos [457] y 46% en tumores raros [458]. Un análisis de la evolución de 31 antineoplásicos aprobados hasta 2006 por la FDA sin evidencia de ECAs mostró que sólo 26 de las 47 indicaciones habían logrado la conversión a autorización convencional en una mediana de 4.7 años (rango 0.8-12.6 años), pero sólo 3 habían sido revocadas por B/R desfavorable, gemtuzumab ozogamicina en AML, gefitinib en NSCLC (reautorizado por la FDA en 2015) y bevacizumab en cáncer de mama [459]. Esto plantea la necesidad de reforzar aspectos como el análisis de factibilidad, la fijación de plazos, el sistema de monitorización y la imposición de sanciones [460] [461] [50]. Por otra parte, el lanzamiento comercial puede afectar a la ventana de oportunidad para reclutar o mantener pacientes en ECAs confirmatorios e incluso para llevar a cabo desarrollos paralelos en otros tipos tumorales, dependiendo del acceso efectivo y cobertura del uso *off-label*, respectivamente, en las regiones donde se realizan. En reconocimiento de estos desafíos prácticos, se ha planteado la necesidad de considerar fuentes alternativas de evidencia confirmatoria como registros y estudios observacionales [462].

Otra crítica importante a la aprobación temprana es la excesiva tolerancia de los reguladores a la incertidumbre acerca del perfil de seguridad, en particular sobre EAs graves de baja incidencia, lo que podría incrementar las retiradas del mercado, advertencias de seguridad en la ficha técnica o comunicaciones a profesionales sanitarios durante la fase post-autorización. La evidencia en la literatura acerca de la incidencia de problemas de seguridad durante la comercialización de medicamentos oncológicos con autorización temprana es contradictoria, y se ha sugerido una probable influencia de la mayor incertidumbre percibida sobre la notificación espontánea de EAs. En el contexto europeo se ha observado un aumento de la incidencia de comunicaciones de seguridad para medicamentos con CMA [443], que sin embargo no se confirma en un análisis posterior [463]. La evidencia de incrementos de retiradas y advertencias (*black box warnings*) de la FDA para antineoplásicos con *accelerated approval* es también contradictoria [449] [464], aunque parece superior en tumores raros que en comunes (42% vs. 27%) [458].

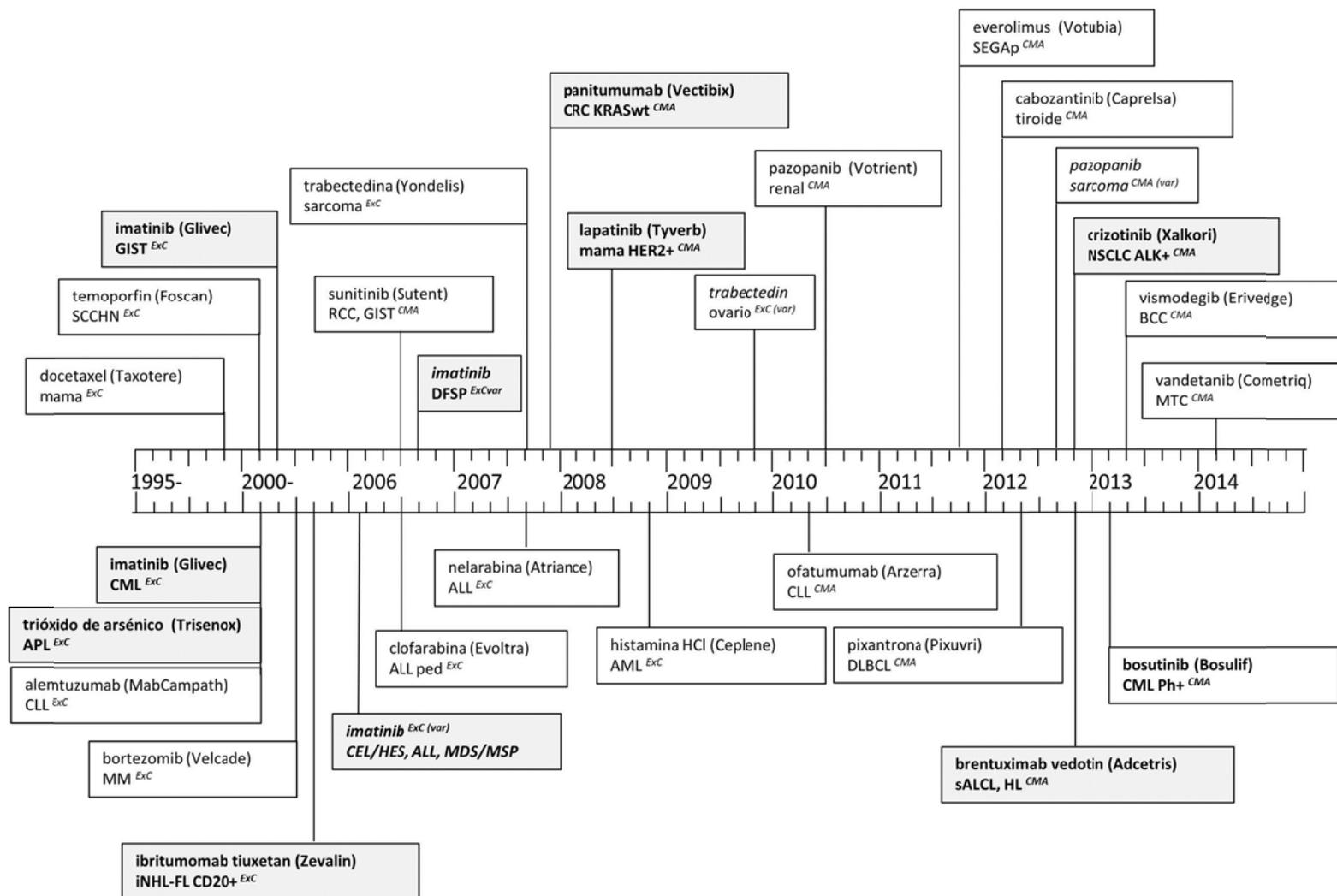


Figura 20 Antineoplásicos con autorización temprana (*early access*) en la UE.

negrita = MOPs. Fuente: elaboración propia.

3.1.3 Medicamentos huérfanos y farmacogenómica

Las definiciones normativas de enfermedades raras (ERs) surgen en relación con el concepto de 'población huérfana de medicamentos' para referirse al conjunto de pacientes afectados por enfermedades de baja prevalencia, desatendidos por la industria farmacéutica, las autoridades sanitarias y la sociedad en su conjunto. El objetivo político de agrupar patologías muy heterogéneas bajo una definición regulatoria común, basada esencialmente en el criterio epidemiológico de prevalencia en la población general, es aumentar el interés de la sociedad e industria farmacéutica en invertir recursos en la I+D de medicamentos huérfanos (MH). Aunque hay diferencias en los umbrales de prevalencia y criterios adicionales (económicos, gravedad, disponibilidad de tratamientos alternativos) en cada jurisdicción, todas dan acceso a una serie de incentivos para el desarrollo y comercialización para aumentar la probabilidad de garantizar el retorno de la inversión. Además de los riesgos económicos percibidos, la limitación de pacientes resulta en una mayor complejidad metodológica y logística de la investigación clínica, con un mayor riesgo técnico y regulatorio [465]. Se aprecian similitudes entre MHs 'tradicionales' para enfermedades raras y MOPs para subpoblaciones estratificadas en base a criterios farmacogenómicos, en términos de dificultad de reclutamiento de pacientes en la I+D clínica, negociaciones de acceso al mercado, condiciones de P&R y potencial de penetración en el mercado. Como diferencias relevantes destacan la metodología de identificación de pacientes, que requiere un paso adicional de cribado molecular en el caso de MOPs, y la mayor heterogeneidad en mecanismo de acción, fisiopatología, diseño de estudios y resultados de eficacia para cada binomio MH/ER, frente a la relativa homogeneidad de la oncología estratificada [466].

Casi un tercio de los tumores malignos raros corresponden a enfermedades ultra-huérfanas con una incidencia y/o prevalencia $< 1/100.000$ habitantes en la UE [467]. A pesar de su rareza, hay un número desproporcionadamente alto de antineoplásicos aprobados por la EMA para algunas entidades de baja incidencia/prevalencia (e.g. 5 para la leucemia linfocítica aguda), y varios de los avances terapéuticos más significativos en oncología en las últimas décadas se han producido en tumores raros, e.g. cladribina en leucemia de células pilosas, imatinib en GIST, lenalidomida en el síndrome mielodisplásico, y ácido trans-retinoico y trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda. Como ejemplo de la importancia de los MHs en oncología cabe señalar que en 2011 la FDA sólo aprobó un antineoplásico sin designación huérfana, abiraterona en cáncer de próstata. Cerca del 40% de antineoplásicos aprobados en la UE entre 1995 y 2014 son MHs, sin diferencias notables en la concesión del estatus de MH entre MOPs, terapias dirigidas y citotóxicos (Figura 24). Desde el punto de vista estratégico de acceso al mercado, es importante señalar que la legislación europea de MHs no permite combinar bajo la misma autorización de comercialización indicaciones con y sin designación como huérfanas [468]. Para el registro de indicaciones adicionales no huérfanas se plantean como alternativas mantener el nombre comercial y renunciar al estatus de MH (e.g. pemetrexed, inicialmente autorizado como MH en mesotelioma, con indicaciones posteriores en cáncer de pulmón) o bien solicitar un nuevo registro (e.g. everolimus, comercializado como Votubia en un tipo de tumor cerebral raro y como Afinitor en cáncer de mama).

En el marco regulatorio de MHs en la UE (Reglamento 141/2000) [469], los criterios de designación contemplan características relativas a la enfermedad rara (definición de la condición, prevalencia $< 5/10.000$ habitantes en la UE, gravedad) y del fármaco (plausibilidad

médica del mecanismo, evidencia preliminar, potencial beneficio terapéutico significativo si existen alternativas autorizadas), y en casos muy excepcionales se consideran aspectos económicos como las expectativas desfavorables del retorno de inversión en ausencia de incentivos. Un aspecto controvertido es el uso del parámetro de prevalencia en oncología. Esta medida dinámica, función de incidencia y supervivencia, fluctúa por causas extrínsecas como avances diagnósticos y criterios variables de definición e intrínsecas como incidencia, duración y pronóstico de la enfermedad. Se ha propuesto un umbral alternativo basado en la incidencia anual $<6/100.000$ para tumores raros [467], considerando la diferencia entre el número de casos incidentes y prevalentes en la UE, 500.000 y 4.3 millones, respectivamente.

La definición de enfermedades raras o ‘condiciones’ individuales se basa, a efectos regulatorios de la designación de MHs, en la ICD-10, estándar de la OMS para la codificación sistemática del diagnóstico clínico y el registro epidemiológico de casos y que en oncología sigue esencialmente criterios anatómico-histológicos. En la evaluación de la plausibilidad médica y biológica de propuestas de estratificación, la EMA por lo general sólo acepta enfermedades raras reconocidas en la ICD-10, que no tiene en cuenta el paradigma taxonómico molecular emergente según el perfil de biomarcadores pronósticos y/o predictivos del tumor, y suele rechazar subgrupos basados en biomarcadores, gravedad, localización o análisis *post hoc* [470]. Por tanto, aunque se auguraba una avalancha de MHs en oncología personalizada [471] [472], en el contexto europeo se ha frenado el impacto de la estratificación farmacogenómica por una interpretación restrictiva de la legislación, que requiere la demostración de la especificidad del mecanismo de acción del fármaco para el subgrupo BM+, i.e. evidencia concluyente para excluir un beneficio terapéutico en pacientes BM-. La designación de MH da acceso a varios tipos de incentivos financieros y regulatorios para facilitar su desarrollo (Tabla 30). El principal incentivo es la exclusividad de mercado durante un periodo de 10 años, que protege al MH frente medicamentos *similares* en términos de mecanismo de acción y estructura (*‘follow-on’* o *‘me-too’*) que soliciten autorización en la misma indicación terapéutica o solapante [473]. Existen supuestos de revocación de la exclusividad basados en consentimiento entre promotores, incapacidad de suministro, o superioridad clínica demostrada del fármaco similar. El impacto real de los incentivos sobre la I+D de MHs oncológicos es incierto, debido a la variedad de factores que pueden afectar a su duración y tasa de éxito, pero un análisis en el contexto estadounidense no observó diferencias significativas en la duración media del desarrollo clínico y de la evaluación regulatoria por la FDA frente a antineoplásicos para tumores comunes [474].

Tabla 30 Incentivos para el desarrollo y comercialización de MHs en la UE

Incentivos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exclusividad de comercialización por 10 años frente a medicamentos similares (estructura y mecanismo de acción) en la misma indicación, excepto en 3 supuestos de derogación (consentimiento del promotor, falta de abastecimiento, superioridad clínica), revisable a 6 años si rentabilidad suficiente o +2 años para pediátricos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asesoramiento científico (<i>protocol assistance</i>) durante la fase de I+D, sobre cuestiones de calidad, seguridad, eficacia y demostración de ‘beneficio considerable’ (<i>significant benefit</i>)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Subvenciones de I+D acceso prioritario a programas marco UE (FP6-7, Horizon 2020), proyecto RARECARE, y ayudas nacionales (inventario EC)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acceso al registro centralizado con exención/reducción de tasas

FP = framework program; EC = Comisión Europea. Elaboración propia a partir de [475]

Las críticas a la legislación de MHs se centran en su uso táctico por la industria farmacéutica para explotar los incentivos [476]. Se ha criticado que la exclusividad de mercado crea monopolios *de facto*, bloquea el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas por un uso abusivo de las disposiciones legales para prolongar las barreras de entrada a competidores, y además fomenta la fijación de precios exorbitantes [476] [477]. Por otra parte, la ambigüedad en la interpretación de los criterios en cuestiones de similitud y superioridad clínica convierte en impredecibles las decisiones regulatorias [478]. Otro de los aspectos más controvertidos es la segmentación artificial (*salami-slicing*) de enfermedades cuya prevalencia superaría el umbral regulatorio en subgrupos definidos tanto por sus características clínicas como historia natural, pronóstico y estrategias terapéuticas (e.g. metastásico, pacientes refractarios), como por biomarcadores moleculares predictivos de eficacia. Propuestas para mitigar el potencial impacto presupuestario incluyen umbrales de prevalencia más restrictivos para la segmentación basada en criterios moleculares [2].

En el debate acerca del valor de los productos '*follow-on*' o '*me-too*', las posturas más críticas argumentan que sustituyen innovación por imitación, no enriquecen el arsenal terapéutico ni aportan ventajas económicas sustanciales, causan confusión en el prescriptor, y que su desarrollo conlleva un importante coste de oportunidad que podría invertirse en indicaciones con mayor necesidad terapéutica. Por otra parte, los defensores de la necesidad de pluralidad de alternativas argumentan que el coste de oportunidad no es apreciable, ya que generalmente los diferentes candidatos de una clase terapéutica se desarrollan en paralelo. El fármaco *first in class* no es necesariamente el que aporta mayor beneficio terapéutico, sino el más rápido en su desarrollo, y las alternativas pueden ofrecer importantes ventajas clínicas en eficacia y/o seguridad, pautas posológicas, y ahorros económicos rompiendo el monopolio comercial [479].

Dado que la mayor parte de desarrollos clínicos de MHs en la actualidad son globales, es interesante comparar los incentivos en las diferentes jurisdicciones (Tabla 31). El *Orphan Drug Act* (ODA) estadounidense se considera la legislación pionera de MHs, aprobada en 1983. Los criterios de designación contemplan dos modelos diferenciados, basados en la prevalencia inferior a 200.000 pacientes en EEUU o en consideraciones puramente económicas relativas al potencial retorno de la inversión en I+D. Los incentivos incluyen 7 años de exclusividad comercial, subvenciones al desarrollo clínico y ventajas fiscales (*tax credits*), y ayudas regulatorias de la FDA como asesoramiento científico, exención de tasas de registro y elegibilidad para acceso temprano [480] [481] [403]. Aunque el ODA sirvió como modelo para la legislación europea, se observan diferencias notables en cuanto a criterios, incentivos y en la interpretación de la plausibilidad de la segmentación, menos restrictiva en el caso de la FDA. El marco normativo estadounidense ofrece incentivos efectivos al desarrollo clínico en forma de ventajas fiscales, tiene un ámbito de aplicación más amplio (e.g. umbral de prevalencia superior, no considera gravedad de la ER, incluye productos sanitarios y complementos nutricionales), no contempla la necesidad de demostrar beneficio significativo frente a alternativas autorizadas, y permite una mayor flexibilidad regulatoria para englobar indicaciones huérfanas y no huérfanas en una misma autorización de comercialización.

Tabla 31 Políticas sanitarias de MHs en la UE, EEUU, Japón y Australia

	UE	EEUU	Japón	Australia
Marco legal	Reglamento 141/2000	<i>Orphan Drug Act</i> (1983, rev. 1993)	<i>Pharmaceutical Affairs Law</i> 145 (1960, rev. 1993)	<i>Therapeutic Goods Act</i> (1989), <i>OD Policy</i> (1998)
Designación	EMA, EC	FDA	MHLW	TGA
Umbral prevalencia^a	5	200.000 (6.4)	50.000 (3.9)	2.000 (1.1)
Otros criterios	(RoI)	retorno inversión	n/m	n/m
Exclusividad comercial	10 años (12 ped) (revisable a 6)	7 años	10 años (revisable a 6)	5 años, estándar
Cláusulas de ruptura para similares	<ul style="list-style-type: none"> ▪ superioridad clínica ▪ disponibilidad ▪ consentimiento 		n/m	n/m
Incentivos fiscales	ayudas nacionales	50% ensayos <i>federal tax credits</i>	6% estudios (12% Cía)	NO
Ayudas I+D	EU + nacionales	NIH y otros programas	SI	NO
Revisión ODD	6 años	NO	SI	anual
Asesoramiento científico	SI, reducción tasas	SI (SPA)	SI	NO
Incentivos reg. autorización	procedimiento centralizado	SI (>AA)	SI	SI

^a casos totales o casos/10.000 hab. AA = *accelerated approval* (EEUU); NIH = *National Institutes of Health*; MHLW = *Ministry of Health, Labour and Welfare*; OD = *orphan drug*; ODD = *orphan drug designation*; SPA = *special protocol assessment*; TGA = *Therapeutic Goods Administration*. Fuente: elaboración propia a partir de [480] [403] [481] [482]

3.2 Regulación de diagnósticos *in vitro*

El fundamento de la MPE es la selección de pacientes por medio de biomarcadores predictivos (e.g. genes, proteínas) determinados por análisis molecular usando diagnósticos *in vitro* (IVD). El nivel de regulación es un aspecto crítico para promover la adopción de la oncología estratificada, garantizando el correcto rendimiento diagnóstico sin limitar en exceso la flexibilidad de uso o retrasar la innovación por la comunidad científica y adaptación a evidencia emergente [42] [483]. A pesar de las implicaciones críticas de los IVDs en las decisiones clínicas, su regulación es mucho menos rigurosa que la de medicamentos, con grandes variaciones en los marcos normativos de autorización y supervisión a nivel internacional. Al mismo tiempo, la protección de la propiedad intelectual de IVDs es mucho más débil, con patentes de alcance limitado y sin exclusividad de datos de registro, lo que afecta negativamente a la innovación industrial y a la generación de evidencia sobre su utilidad clínica [303].

Aunque estudios recientes estiman que cerca del 10% de los medicamentos aprobados contienen información farmacogenómica en su ficha técnica, con un aumento muy pronunciado en la última década [326], el número de biomarcadores farmacogenómicos caracterizados en la literatura biomédica es muy superior. Con más de 2.000 pruebas genéticas disponibles en laboratorios clínicos en la UE, la ausencia de catalogación en repositorios públicos exhaustivos, abordado por el proyecto *European Databank on Medical Devices* (EUDAMED), y el uso generalizado de códigos DRG (*diagnostic-related groups*), que dificulta su identificación y trazabilidad, son motivos de preocupación política [18]. Sin embargo, una minoría de IVDs comerciales se han adoptado sistemáticamente en la práctica clínica, en gran parte debido a la incertidumbre percibida por los profesionales sanitarios sobre su validación analítico-clínica y utilidad clínica, dada la amplia variabilidad en los niveles de evidencia en ausencia de supervisión o certificación regulatoria. Las guías clínicas de tratamiento oncológico basadas en la evidencia de las sociedades médicas ASCO, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), ESMO, etc. han sido históricamente muy conservadoras en cuanto a las recomendaciones de adopción de biomarcadores para uso clínico, con la notable excepción de los BM/coDx reflejados en la indicación aprobada de MOPs. Se genera así un círculo vicioso de infravaloración de los diagnósticos, con impacto negativo en la inversión en I+D para apoyar la utilidad clínica y fomentar su adopción por paneles de guías clínicas y profesionales sanitarios, y la evidencia insuficiente cuestiona su credibilidad [303]. Posibles estrategias para promover la generación de evidencia incluyen la recogida sistemática de muestras biológicas en ensayos clínicos de MOPs y su archivo en biobancos, con rigurosa estandarización de las fases pre-analíticas, analíticas e interpretación, así como la alineación de las expectativas regulatorias de evidencia para IVDs y MOPs, facilitada por integración funcional de organismos competentes, mucho más avanzada en el contexto estadounidense por la estrecha colaboración entre las divisiones de medicamentos antineoplásicos y de diagnósticos de la FDA [303].

Definir el grado óptimo de protección de la propiedad intelectual es uno de los aspectos más complejos y controvertidos, con objeto de garantizar el retorno de la inversión de la industria de IVD y al mismo tiempo no bloquear la innovación independiente ni crear monopolios que podrían aumentar los precios desmesuradamente y comprometer el acceso efectivo a MOPs. Los LDTs genéricos, desarrollados por un hospital o laboratorio independiente sin necesidad de demostrar comparabilidad en el rendimiento analítico con el IVD comercial, no requieren aprobación ni supervisión regulatoria, y pueden reemplazar rápidamente el uso del IVD

innovador comercial, que por lo general ha efectuado una inversión considerable en I+D para demostrar su validez analítica y clínica. Se ha propuesto adoptar fórmulas de exclusividad de evidencia acerca de la utilidad clínica, análogas a la protección de datos de registro para medicamentos, y a nivel de la ETS y P&R asegurar la captación del valor terapéutico del coDx acorde con su importancia sanitaria y económica en la MPE [5] [484].

Otra cuestión regulatoria controvertida, con potencial impacto sobre el mercado del coDx y acceso al MOP, es si la ficha técnica del medicamento debería mencionar sólo el biomarcador predictivo o especificar una tecnología concreta o IVD comercial, e.g. el coDx utilizado en el ensayo pivotal del MOP. La propuesta de sociedades científico-profesionales como el *College of American Pathologists* (US CAP) es hacer referencia únicamente al biomarcador (analito y característica de interés), lo que permite mayor flexibilidad y evita que la disponibilidad del IVD comercial pueda afectar al acceso al medicamento. Para la industria farmacéutica, no vincular estrictamente el MOP al IVD/coDx otorga mayor flexibilidad en las fases de I+D y comercialización para optimizar el modelo de negocio o incorporar nuevas plataformas tecnológicas, pero tiene importantes implicaciones para el reembolso, adopción clínica y volumen de ventas del MOP. Los fabricantes de diagnósticos defienden la referencia al IVD concreto co-desarrollado como coDx en el ensayo pivotal del MOP, dada la variabilidad en rendimiento analítico y validez clínica y el mayor nivel de escrutinio regulatorio de IVDs autorizados por la FDA.

El marco normativo de IVDs en la UE se recoge en las Directivas 93/42/CEE relativa a productos sanitarios y 98/79/CE sobre diagnósticos *in vitro* (en adelante IVDD) [485] [486]. La IVDD recoge las especificaciones técnicas comunes, normas armonizadas europeas no obligatorias, y el procedimiento de evaluación de conformidad por organismos notificados o 'auto-certificación' por el fabricante para obtener el marcado CE (*Conformité Européene*) previo a su comercialización. La definición legal de IVD abarca reactivos, calibradores y controles, instrumentación, equipos de análisis, etc. Los productos de combinación con medicamentos, 'teranósticos' y diagnósticos de uso *in vivo* se regulan bajo la legislación farmacéutica. En la UE, la aprobación y comercialización de IVDs está supervisada a nivel nacional por las correspondientes autoridades sanitarias competentes, que en algunos casos coinciden con las agencias reguladoras de medicamentos como la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) en Reino Unido o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En muchos casos delegan la evaluación pre-registro en 'organismos notificados' (*notified bodies*), entidades comerciales privadas acreditadas para llevar a cabo la evaluación de conformidad según los criterios comunes. Los requisitos esenciales de evidencia para IVDs incluyen características técnico-analíticas relativas al diseño, producción, auditoría de los sistemas de garantía de calidad y conformidad con normas (e.g. *International Organization for Standardization* ISO 13485), rendimiento diagnóstico y especificaciones (sensibilidad, especificidad, precisión, reproducibilidad, etc.) sobre muestras clínicas representativas. La validez y utilidad clínicas en el contexto de uso previsto no se evalúan sistemáticamente.

La clasificación actual de IVDs, que determina el tipo de procedimiento de evaluación (auto-certificación por fabricante o evaluación externa por organismos notificados), se basa en categorías predefinidas del riesgo potencial para el paciente que se deriva del resultado incorrecto del IVD. El riesgo percibido depende del contexto clínico de uso, de factores analíticos que condicionan la probabilidad de obtener un resultado erróneo, de la fuerza de la asociación

entre el biomarcador y el fenotipo/respuesta, así como del impacto de los resultados de la prueba sobre las decisiones terapéuticas y las potenciales consecuencias de decisiones clínicas basadas en resultados falsos negativos y positivos. Bajo el marco normativo vigente, que parte de la premisa de que el uso restringido a profesionales sanitarios mitiga el riesgo directo para los pacientes, por regla general, el fabricante auto-evalúa el cumplimiento de los requisitos esenciales en una declaración de conformidad bajo su exclusiva responsabilidad. Las contadas excepciones de IVDs considerados de alto riesgo incluidos en las listas A y B del Anexo II de la IVDD deben someterse a evaluación externa por organismos notificados (IVDs para determinar grupos sanguíneos, serología de algunas enfermedades virales, tests para rubeola y toxoplasmosis, y diagnósticos de fenilcetonuria y monitorización de la glucemia).

En reconocimiento de la necesidad de armonizar procedimientos regulatorios, definir requisitos esenciales de evidencia y criterios de clasificación adaptados a los avances científico-tecnológicos, la EC ha presentado una propuesta de Reglamento de IVDs que no deje lugar a transposiciones divergentes [487] [488]. Los principales cambios son la extensión del ámbito de aplicación (pruebas genéticas y *software*) y tipo de evidencia (validez clínica), la introducción de una nueva clasificación basada en el riesgo, y mecanismos más estrictos de control de fabricantes y trazabilidad, con un registro de productos sanitarios (EUDAMED) y mayor coordinación entre autoridades nacionales de vigilancia. El nuevo sistema de clasificación en cuatro grupos (A, B, C, D) basados en el riesgo ligado al uso es similar a las directrices internacionales del *Global Harmonisation Task Force* (GHTF). Cabe resaltar varias opciones descartadas durante el proceso de consulta pública, como la autorización de comercialización centralizada para IVDs, la extensión de competencias de la EMA integrando la evaluación del coDx en la del medicamento, y la introducción del concepto de utilidad clínica como requisito para la autorización del IVD.

Los coDx no se mencionan explícitamente en la IVDD ni en su Anexo II, por lo que bajo la normativa vigente se considerarían dispositivos de bajo riesgo que sólo requieren auto-certificación del fabricante para obtener el marcado CE [223]. Esto constituye una diferencia fundamental frente a la vía regulatoria de aprobación de coDx en EEUU, donde se consideran dispositivos de riesgo máximo, debido a la posibilidad de que un paciente reciba el tratamiento inadecuado por un resultado incorrecto del coDx, y por tanto requieren el tipo de evaluación más estricta para su registro (PMA), que a su vez constituye un prerrequisito a la aprobación del MOP [108]. Se ha cuestionado repetidamente si el marco normativo vigente en la UE garantiza un nivel suficiente de rendimiento y seguridad de los coDx. En la nueva propuesta de clasificación basada en el riesgo, se incluirían en la clase C10 de riesgo moderado-alto, estarían sometidos sistemáticamente a la evaluación por organismos notificados, posiblemente vinculada a una fase de consulta con la EMA [335].

En relación a los LDTs, fabricados y utilizados sin fines comerciales en el marco de una misma institución o destinados al suministro comercial a otro hospital, el marco normativo vigente contempla una exención de la evaluación de conformidad y marcado CE, cuya aplicación varía a nivel nacional. Críticas a los LDTs se centran en infracciones a la propiedad intelectual que desincentivan la innovación industrial, la variabilidad en la producción ligada al menor volumen de fabricación, con menores garantías de rendimiento y robustez para la transferencia de tecnología que el IVD comercial aprobado, y en la ausencia de evidencia clínica para validar la plataforma específica. Por otra parte, sus defensores destacan su mayor flexibilidad para

optimizar y adaptar el IVD según los avances científico-tecnológicos (e.g. heterogeneidad tumoral, biopsias líquidas no invasivas), su papel en contextos de bajo interés comercial y su efecto moderador sobre el precio de IVDs comerciales [489]. En el nuevo IVDR, los LDT de menor riesgo (clases A, B, C) podrían acogerse a la exención si su fabricación y uso se restringen a un hospital con sistema de gestión de calidad adecuado, mientras que los de alto riesgo (clase D) estarían sometidos a las disposiciones legales generales, a excepción de las relativas al mercado CE y obligaciones de trazabilidad y registro.

3.2.1 Regulación de IVDs en EEUU

En el entorno estadounidense coexisten dos procesos y entornos regulatorios complementarios, por una parte la aprobación regulatoria (*clearance/PMA*) de IVD comerciales por el *Center for Devices and Radiological Health* (CDRH) de la FDA, y por otra parte la supervisión de LDTs desarrollados y validados por laboratorios de patología molecular, que corresponde desde 1988 a los *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS) en el marco de los *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) que regulan la acreditación, inspección y certificación de laboratorios. La evaluación regulatoria más rigurosa de la FDA considera, además de las características analíticas, aspectos adicionales como la validez clínica, diseño y fabricación y los sistemas de calidad. La normativa estadounidense de IVDs cubre plataformas, reactivos, *software* y algoritmos, y el rigor de la evaluación y controles pre-comercialización depende de su clasificación según el riesgo. Los IVD de clase I requieren sólo controles generales y notificación, mientras que los de clase II se someten a una evaluación regulatoria limitada o *clearance* 510 (k). Los IVD de alto riesgo o clase III, que incluyen los coDx, requieren una evaluación exhaustiva de datos analíticos y clínicos en el contexto del *premarket approval application* (PMA). En la reciente guía de co-desarrollo de coDx y medicamentos estratificados, la FDA plantea como regla general que cuando el coDx sea esencial para la prescripción del medicamento, i.e. si su seguridad y eficacia sólo han sido demostradas en la población seleccionada por el biomarcador, la aprobación regulatoria del coDx es un requisito para el registro del medicamento. La decisión de mencionar en la indicación del MOP bien el coDx específico o bien el analito/biomarcador para evitar una asociación como producto de combinación, depende de cada caso [108].

Aunque la FDA tiene competencias desde 1976 para regular cualquier tipo de diagnóstico, históricamente había ejercido amplia flexibilidad en la supervisión de IVDs no comerciales. Recientemente varios factores han precipitado un cambio en la estrategia de supervisión regulatoria y notificación de los LDTs [490] [491]. La decisión del Tribunal Supremo de EEUU en 2012 de denegar la protección de patente a métodos diagnósticos en el campo de la medicina personalizada crea una controvertida brecha entre IVDs comerciales y LDTs, facilitando el desarrollo de pruebas 'genéricas' [492]. Otros factores son la diversidad de modelos de negocio de diagnóstico molecular, con gran volumen y diversificación, el avance científico-técnico, y en particular los ingentes desafíos de estandarización y validación de pruebas basadas en NGS en el contexto de la medicina personalizada. Durante el periodo de transición, la FDA pretende priorizar la evaluación de LDTs en función del riesgo percibido, comenzando por los coDx de MOPs (KRAS, EGFR, BRAF, ALK y HER2).

Tabla 32 Marco normativo de autorización de IVDs (coDx) en UE y EEUU

IVD/coDx	EU	EEUU
Marco legal	Directiva 98/79/EC	CFR (21CFR Part 814 PMA)
Clasificación riesgo	mínimo (no Anexo II)	máximo (clase III)
Supervisión regulatoria	auto-certificación fabricante mercado CE	FDA/CDRH - PMA & CLIA LDT
MOP-coDx aprobación, indicación	independiente referencia método validado	coordinada referencia cruzada (variable)

CE = Conformité Européene; CDRH = Center for Devices and Radiological Health; CFR = Code of Federal Regulations; CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendments; FDA = Food and Drug Administration; LDT = laboratory-developed test; PMA = premarket approval application. Fuente: elaboración propia a partir de [335]

3.3 Experiencia en el registro de MOPs en la UE

En lo sucesivo se presenta un análisis descriptivo de la experiencia de evaluación de solicitudes de autorización de medicamentos oncológicos, centrado en MOPs, por la EMA en los primeros 20 años del procedimiento centralizado de registro. A efectos del análisis, se consideran MOPs aquellos antineoplásicos cuya indicación terapéutica aprobada refleje explícitamente el uso de un biomarcador molecular predictivo de eficacia determinado por un IVD/coDx para seleccionar los pacientes [493]. Se excluyen marcadores farmacogenómicos especificados en la ficha técnica con un propósito diferente a la selección de pacientes, e.g. ajuste de dosis o predicción de toxicidad. Se caracterizan aspectos como tipo de producto, mecanismo de acción, indicación terapéutica, diseños metodológicos de EECC pivotaes, co-desarrollo del IVD, estrategias regulatorias (en particular acceso temprano), y resultados de seguridad y eficacia. En el periodo 1995-2014, se aprobaron un total de 26 MOPs en la UE (23 como autorizaciones iniciales y 3 extensiones de indicación para terapias dirigidas que se ajustan a la definición de MOPs). En conjunto, los MOPs constituyen cerca de un cuarto de las autorizaciones iniciales y extensiones de indicación, con una aparente tendencia ascendente en el último trienio (Figura 21).

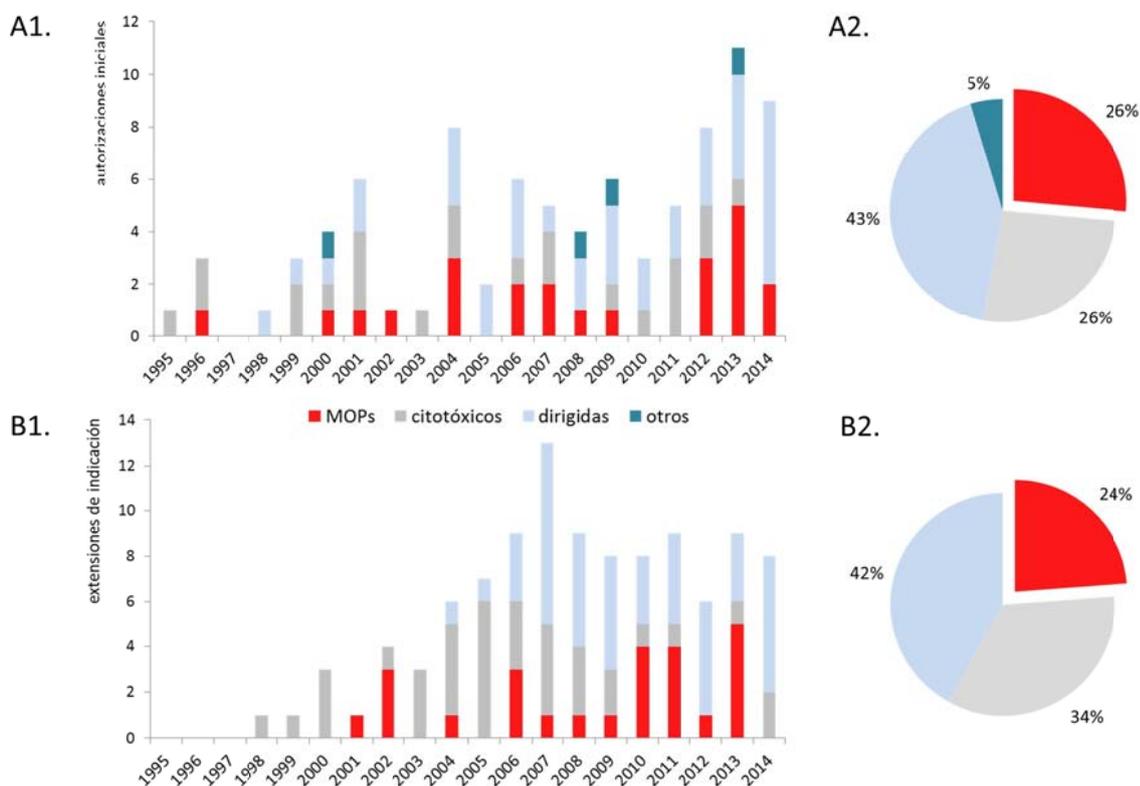


Figura 21 Autorización EU de MOPs y otros antineoplásicos: evolución temporal

Autorización de antineoplásicos en el periodo 1995-2014 en la UE (autorizaciones iniciales y extensiones de indicación) y diferentes subgrupos. Ver sección 1.5 para metodología general. Fuente: elaboración propia.

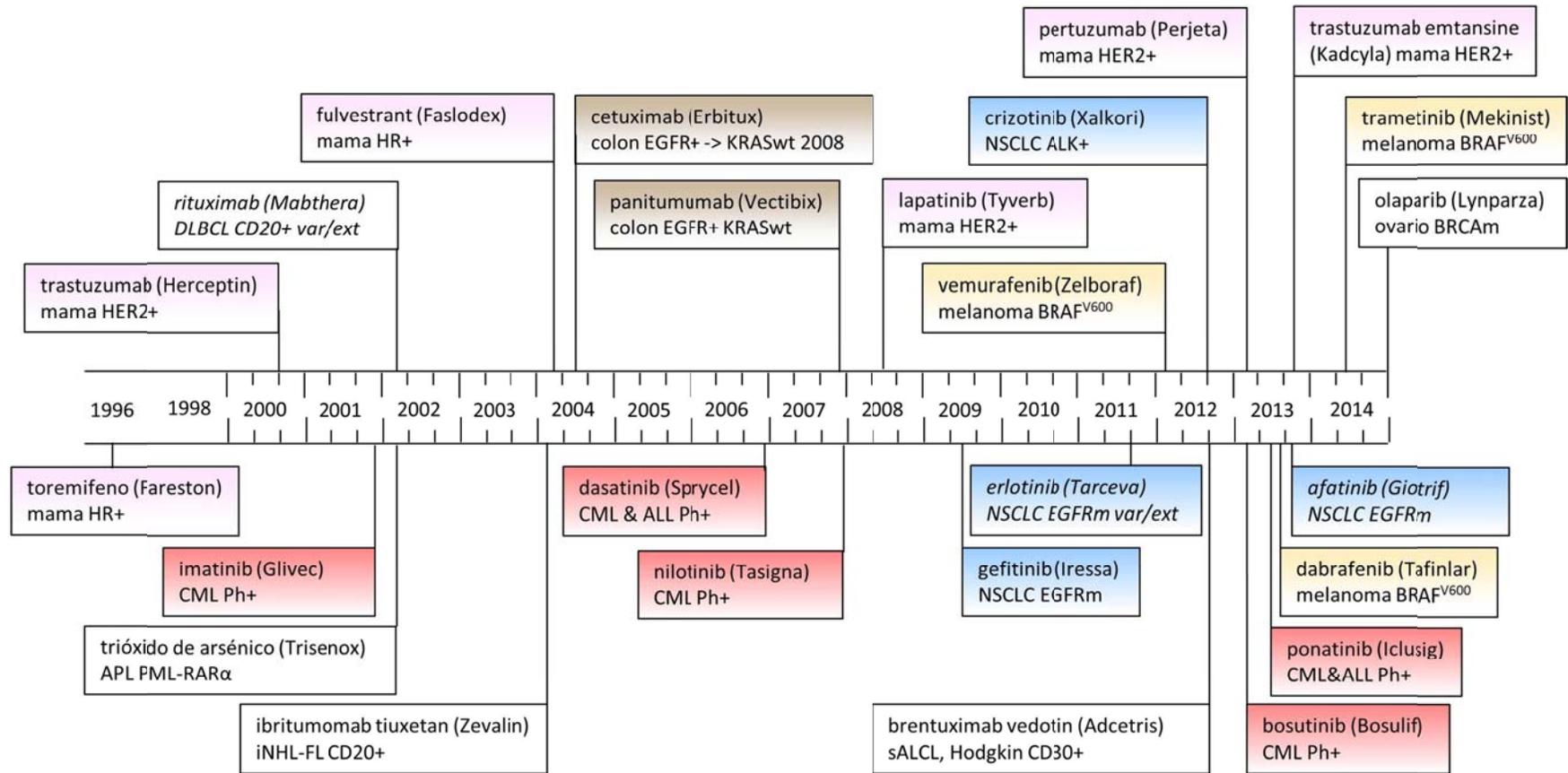


Figura 22 MOPs autorizados en la UE

3.3.1 Éxito regulatorio, tiempos de evaluación, extensiones

La EMA evaluó 126 solicitudes de autorización de comercialización (SAC) iniciales de nuevos antineoplásicos, resultando en 87 (69%) opiniones positivas del CHMP recomendando la aprobación por la EC (Figura 23). Para el subgrupo de MOPs, la tasa de éxito regulatorio fue considerablemente superior (23/26, 89%) en la evaluación de la SAC inicial. De las 124 variaciones de extensión de indicación a nuevos usos terapéuticos de antineoplásicos aprobados, 105 (85%) resultaron en un dictamen favorable, cifra similar a la tasa de éxito en el subgrupo de MOPs (25/29, 86%). Es importante resaltar la diferencia entre la tasa de éxito regulatorio propiamente dicho, i.e. el resultado favorable de la evaluación de las SACs que salvo excepciones no incluyen desarrollos clínicos fallidos (e.g. estudios pivotaes sin resultados al menos estadísticamente significativos en la variable principal de eficacia), frente al éxito del proceso global que incluye además la I+D clínica, i.e. la fracción de tándems fármaco-indicación cuyo desarrollo clínico culmina en la aprobación. La tasa de éxito regulatorio de SAC iniciales en la UE se ha mantenido relativamente constante en el rango 65%-70%, ligeramente inferior al 70-75% para todas las áreas terapéuticas, con 29/46 (63%) como última estimación publicada para el periodo 2006-2011 [494]. La tasa de éxito global para antineoplásicos se ha estimado en un 13% en la última década [126]. En el periodo 2006-2011 se han observado tasas de éxito regulatorio en la UE ligeramente más altas para tumores raros frente a comunes (64% vs. 56%) y para hematológicos frente a sólidos (71% vs. 59%) [494]. Posibles factores de riesgo son el estatus de MH y el tamaño del promotor [495], y biológicos [494].

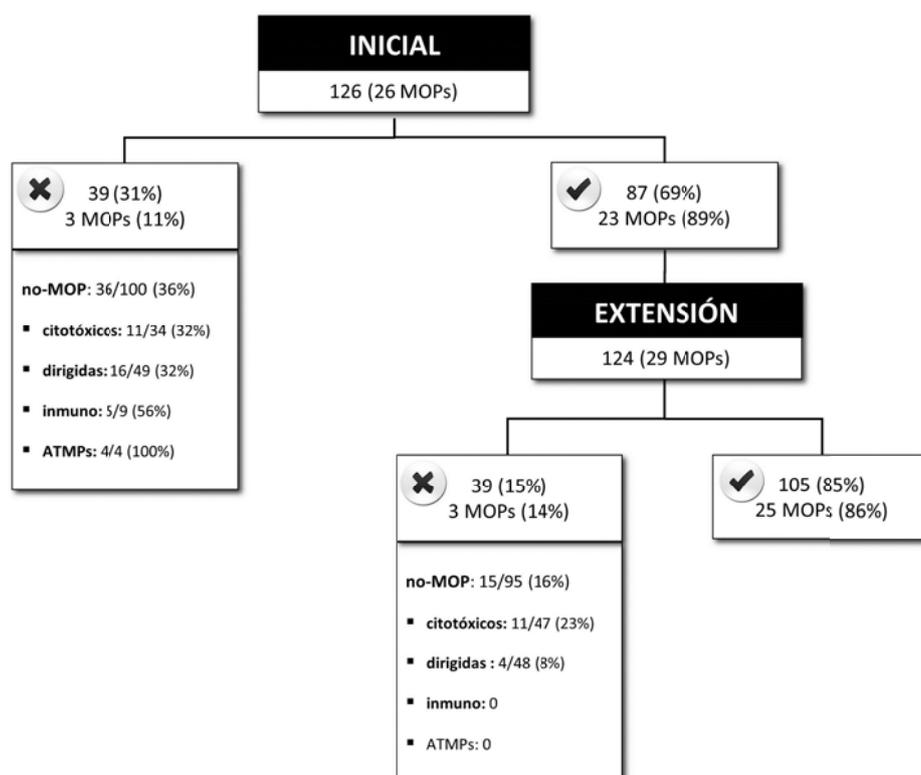


Figura 23 Tasas de éxito regulatorio de antineoplásicos en la UE 1995-2014

SACs iniciales y variaciones (tipo II) de extensión de indicación terapéutica (referido a número de procedimientos, no indicaciones individuales en caso de solicitudes combinadas) con evaluación completada en el periodo 1995-2014. Para 3 terapias dirigidas extensiones de indicación que se ajustan a la definición de MOPs. Ver sección 1.5 para metodología general. Fuente: elaboración propia.

En cuanto al tipo de producto y origen sintético, se observa una clara dominancia de los fármacos de síntesis química (78%), que constituyen la totalidad de los citotóxicos, como cabe esperar por sus mecanismos de acción basados en interferencia con mecanismos esenciales intracelulares, mientras que aprox. un 25% de las terapias dirigidas molecularmente son de origen biotecnológico, la mayoría anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales de superficie o receptores tirosina-quinasa. Un hallazgo interesante es que no se aprecian diferencias significativas entre los subgrupos de MOPs y terapias dirigidas no estratificadas por biomarcador predictivo (Figura 24 A). Destaca la relativamente elevada proporción (38%) de antineoplásicos aprobados inicialmente como medicamentos huérfanos (MH) en indicaciones de baja prevalencia, con ligeras diferencias entre los subgrupos de MOPs, citotóxicos y terapias dirigidas, pero sin una clara sobre-representación de los MOPs (Figura 24 B). Esto contrasta con las expectativas del impacto de la estratificación farmacogenómica sobre la segmentación de entidades tumorales anatómico-histológicas a efectos de la designación de MHs [471], que anticipaban un importante incremento en MHs.

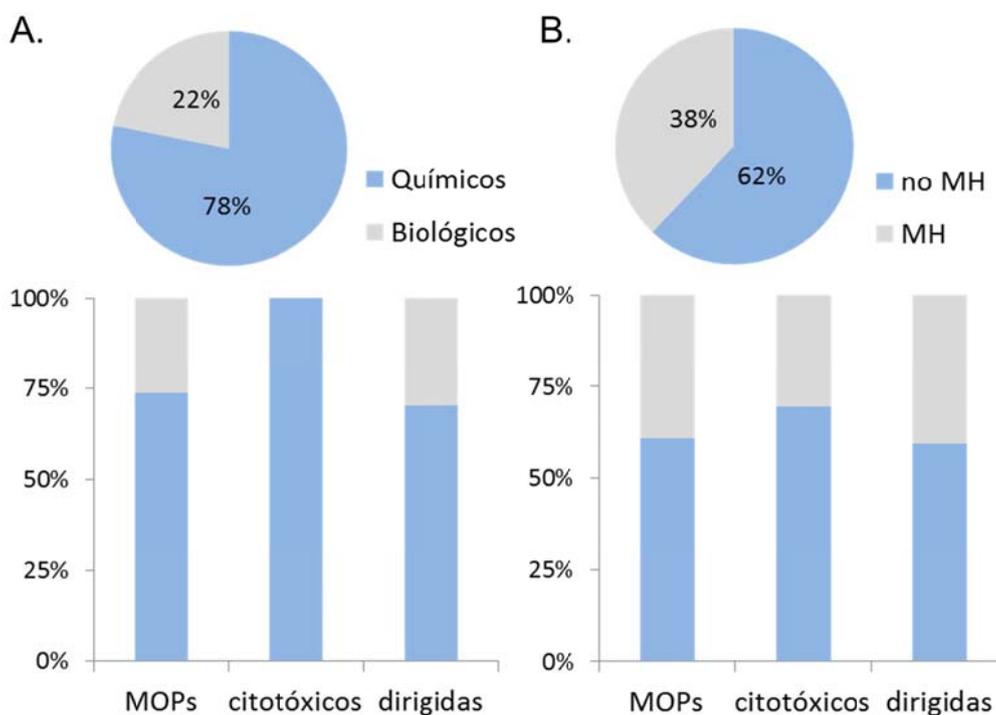


Figura 24 Tipos de antineoplásicos aprobados: químicos y biológicos, huérfanos

Distribución de medicamentos de síntesis química y biotecnológicos (A) y MHs (B) en el total de antineoplásicos aprobados en el periodo 1995-2014 en la UE (autorizaciones iniciales, n=87) y entre los diferentes subgrupos. Ver sección 1.5 para metodología general. Fuente: elaboración propia.

Tiempos de evaluación

La evaluación del CHMP de expedientes de registro de antineoplásicos dura aproximadamente 350 días de media en el caso de SACs iniciales, y 245 días para extensiones de indicación, con leves diferencias entre MOPs y otros subgrupos, así como entre tumores sólidos frente a hematológicos (Tabla 33). Las diferencias más evidentes entre MOPs y otros antineoplásicos se observan en neoplasias hematológicas, donde la evaluación de solicitudes iniciales y extensiones de MOPs ha sido consistentemente más rápida, pero podría parcialmente explicarse por el alto grado de duplicación (diana/mecanismo/indicación) e.g. con 5 inhibidores de BCR-ABL para CML y ALL Ph+. En cuanto a la concesión de evaluación acelerada en 150 días de la SAC inicial, como mecanismo para favorecer el acceso temprano de medicamentos de especial interés para la salud pública (sección 3.1.1), de un total de 23 solicitudes en el periodo 2006-2014, 12 no se aceptaron debido a su relevancia clínica incierta y otras revirtieron al calendario normal. No se observa un uso preferencial en MOPs, pero la experiencia es limitada. Destaca, sin embargo, que la autorización condicional, concebida originalmente como instrumento de acceso temprano de medicamentos prometedores, se asocia paradójicamente con evaluaciones más prolongadas (Tabla 33). Por tanto, las supuestas ventajas regulatorias postuladas para MOPs en términos de tiempos de revisión, concesión de evaluación acelerada o autorización condicional no se corroboran en el contexto europeo.

Tabla 33 Plazos de evaluación regulatoria de solicitudes iniciales y extensiones

	total ¹	MOPs	citotóxicos	dirigidas	condicional
SAC INICIALES					
n (hem/sol)	87 (31/56)	25 (9/16)	21 (7/14)	38 (14/24)	13 (4/9)
media d (SD)	352.1 (127.8)	340.9 (127.8)	368 (118.3)	339.8 (114)	406.4 (94.6)
▪ hemato	353.9 (147.3)	300 (100.8)	380 (113.8)	341.6 (133.9)	424.3 (81.7)
▪ sólidos	353.3 (117.2)	363.9 (138.3)	372.2 (123)	338.8 (104.2)	398.4 (103.3)
EXTENSIONES					
n (hem/sol)	99 (24/75)	26 (8/18)	34 (3/31)	37 (13/24)	n/a
media d (SD)	244.5 (149.3)	217.7 (144.6)	234.3 (108.4)	270.3 (182)	n/a
▪ hemato	221.1 (120.5)	195.4 (147.4)	258.7 (112.4)	228.3 (109.5)	n/a
▪ sólidos	252.9 (157.5)	227.6 (146.4)	231.1 (109.3)	297.2 (212.6)	n/a

Plazos de evaluación -incluyendo 'paradas de reloj'- para solicitudes de autorización de comercialización (SAC) de antineoplásicos para tumores sólidos (sol) y hematológicos (hem) con evaluación completada en el periodo 1995-2014 resultando en opinión positiva. n/a = la figura legal de autorización condicional sólo es aplicable al registro inicial, no a variaciones. ¹total incluye categoría 'otros'. Fuente: elaboración propia.

Divergencias EMA/FDA

Aunque la EMA y la FDA comparten la misión global de protección de la salud pública, las agencias difieren en su estructura y organización, funciones y competencias, y en la dinámica del procedimiento de evaluación, lo que se traduce en frecuentes desfases temporales, y ocasionalmente en divergencias en criterios y resultado de la evaluación del B/R. Un análisis comparativo de 35 SACs de antineoplásicos evaluados por ambas agencias entre 2003 y 2010 observó importantes diferencias en la tasa de éxito regulatorio en la FDA (91%) y la EMA (74%) y en la fecha de autorización efectiva, con una media de casi 5 meses de retraso en la UE [451], que corrobora las conclusiones de un estudio anterior [496]. La demora en el acceso efectivo en la mayor parte de países de la UE frente al mercado americano es aún mayor si se consideran las negociaciones nacionales de P&R (con excepción de Alemania) (sección 4.6). Estas diferencias se acentúan en los últimos años por el creciente uso de mecanismos e instrumentos regulatorios para facilitar el acceso temprano por la FDA, que incluyen tanto aprobaciones sobre evidencia clínica incompleta o inmadura (*accelerated approval, fast track*), la priorización de recursos en la evaluación (*priority review* en 6 meses, frente a 10 meses en la convencional), la flexibilidad de aportar datos secuencialmente (*rolling submission*) y la diferenciación de medicamentos prometedores con *breakthrough designation* que integran todos estos beneficios y ofrecen la ventaja de mantener múltiples reuniones previas con el equipo evaluador. La Tabla 34 presenta un análisis propio de datos actualizados de una cohorte de antineoplásicos aprobados en 2013-2014 en EEUU/UE. Aunque se observa una tendencia general a presentar la SAC antes a la FDA (mediana ≈1 mes), la principal diferencia son los tiempos de evaluación consistentemente más cortos en EEUU (mediana 6 vs. 12 m para FDA y EMA, respectivamente). En EEUU la evaluación se facilita y agiliza por una comunicación dinámica con el solicitante durante todo el procedimiento, mientras que en la UE las oportunidades de suplementar información formalmente se limitan a los días 121 y 180 del procedimiento centralizado.

La divergencia en la conclusión final de la evaluación del B/R entre ambas agencias regulatorias ha sido objeto de numerosos debates [497] [498]. Mientras que en términos generales la FDA recomienda ECAs frente a placebo (en oncología generalmente diseños *add-on* sobre estándar de tratamiento activo o paliativo de soporte) para estimar el beneficio neto del nuevo tratamiento, en la UE se observa una tendencia creciente a recomendar la comparación directa (*head-to-head*) con alternativas terapéuticas relevantes para evaluar el valor terapéutico añadido, esencial en el marco de la ETS [499]. Un reciente análisis de las diferencias en la redacción de la indicación terapéutica (100 indicaciones para 42 antineoplásicos aprobados por ambas agencias en 1995-2008) observa discrepancias significativas en 47, incluyendo 19 indicaciones aprobadas sólo por una agencia (que podrían apoyar un uso *off-label* en otras regiones), y 10 divergencias clínicamente relevantes (e.g. especificación de biomarcadores predictivos, subgrupos de pacientes), con una tendencia general a un redactado más restrictivo en la agencia segunda en aprobar [497].

Tabla 34 Dinámica de evaluación e instrumentos de acceso temprano de antineoplásicos

Medicamento	Indicación	FDA				EMA		Evaluación (d)		Diferencia EMA-FDA (d)		Designación MH	
		FT	BTD	PRev	AA	CMA	EvAc	FDA	EMA ¹	Inicio	Aprob ²	FDA	EMA
pomalidomide (Imnovid)	mieloma múltiple	●			●			304	344	71	178	●	●
T-DM1 (Kadcyla)*	mama HER2+	●		●			NO	182	365	26	266		
Ra 223 Cl2 (Xofigo)	próstata (CRPC)	●		●			REV	154	232	49	172		
dabrafenib (Tafinlar)*	melanoma BRAFm	●						304	316	17	89	●	
trametinib (Mekinist)*	melanoma BRAFm	●					REV	299	422	208	397	●	
afatinib (Giotrif)*	pulmón (NSCLC) EGFRm	●		●				240	309	-56	75	●	
obinutuzumab (Gazyvaro)	leucemia (CLL)		●	●			NO	193	365	30	264	●	●
ibrutinib (Imbruvica)	linfoma (MCL), leucemia (CLL)	●	●	●	●		NO	138	246	145	342	●	●
ramucirumab (Cyramza)	gástrico	●		●				241	365	33	242	●	●
ceritinib (Zykadia)*	pulmón (NSCLC) ALK+		●	●	●	●		126	337	92	372	●	
belinostat (Beleodaq)	linfoma (PTCL)	●		●	●	n/a	n/a	207	n/a	n/a	n/a	●	
idelalisib (Zydelig)	leucemia (CLL), linfoma (FL)	●	● ^{CLL}	●	● ^{FL}		REV	229/315	246	-16/70	57	●	(●)
pembrolizumab (Keytruda)	melanoma		●	●	●			189	330	118	321	●	
blinatumomab (Blincyto)*	leucemia (ALL) Ph-		●	●	●	n/a	n/a	75	n/a	n/a	n/a	●	●
olaparib (Lynparza)*	ovario BRCA1/2m			●	●			319	393	-131	-3	●	●
nivolumab (Opdivo)	melanoma	●	●	●	●		●	145	239	56	182	●	
	n/total (%)	69%	44%	81%	56%	7%	7%					82%	42%
	mediana (d)							200	333	49	210		

Antineoplásicos aprobados en 2013-2014 en EEUU/UE, incluyendo *MOPs. FL = follicular lymphoma; MCL = mantle-cell lymphoma; PTCL = peripheral T-cell lymphoma. FT = fast track; BTD = breakthrough designation; PRev = priority review; AA = accelerated approval; CMA = conditional marketing authorisation; EvAc: evaluación acelerada; A = acelerada, NO = no concedido; Rev = revertido a normal. ¹evaluación del CHMP incluye parada de reloj, pero no el periodo de decisión de la EC; ² diferencia en fechas de aprobación efectiva FDA vs. Comisión Europea (EC); incluye UE 1-6/2015 nivolumab. Fuente: elaboración propia, estado a 15 Sept.

Un análisis propio específicamente orientado a MOPs destaca las diferencias en la mención explícita del biomarcador predictivo en la indicación terapéutica aprobada por los reguladores en la UE y EEUU, reflejada en la ficha técnica (Tabla 35). Las inconsistencias entre FDA y EMA en ocasiones resultan en poblaciones diferentes (e.g. olaparib para tumores de ovario con mutaciones germinales en BRCA en EEUU y/o somáticas tumorales en EU), divergencias en el estatus de aprobación (e.g. suspensión de gefitinib por la FDA hasta 2015) y en un ‘estatus de MOP’ discordante entre ambas jurisdicciones (e.g. rituximab en NHL folicular y CLL). Incluso dentro de una misma agencia se observan inconsistencias para una clase terapéutica/indicación, sin aparente justificación biológica o por evidencia clínica (e.g. cáncer colorrectal EGFR+ para cetuximab, pero no para panitumumab). En otros casos el BM predictivo no se especifica (e.g. ceritinib en NSCLC post-crizotinib, sin mención de ALK+), porque su indicación aprobada implica que el BM se ha determinado necesariamente en la línea de tratamiento anterior. Esto pone de manifiesto la arbitrariedad de las definiciones de medicamentos personalizados basadas en la mención explícita del biomarcador, y de los criterios de inclusión de la información farmacogenómica en la indicación terapéutica aprobada (e.g. BM/analito, dimensión o característica, método genérico o IVD/coDx comercial específico, etc.).

Tabla 35 Divergencias en biomarcadores en la indicación UE vs. EEUU

MOP/diana	Indicación terapéutica	EMA	FDA
rituximab CD20	NHL folicular /bajo grado		
	▪ 2L+ R/R monoterapia	n/m	CD20+
	▪ 1L combinación quimioterapia	n/m	CD20+
	▪ 1L mantenimiento	n/m	CD20+
	DLBCL		
	1L combinación quimioterapia	CD20+	CD20+
	CLL		
	1L + R/R combinación quimioterapia	n/m	CD20+
erlotinib EGFR	pulmón (NSCLC)		
	▪ 1L local avanzado o metastásico	mut. activ. EGFR-TK	ex19del, L858R por IVD ^{FDA}
	▪ 1L mantenimiento post-quimio	n/m	n/m
	▪ 2L+ fallo \geq 1 quimioterapia	n/m	n/m
gefitinib EGFR	pulmón (NSCLC)		
	▪ local avanzado o metastásico	mut. activ. EGFR-TK	ex19del, L858R por IVD ^{FDA} solo 1L
cetuximab EGFR	colorrectal	EGFR+	EGFR+
	1L + FOLFOX; irinotecán; mono R/R	KRAS WT	KRAS WT IVD ^{FDA}
panitumumab EGFR	colorrectal		EGFR+
	1L + FOLFOX; mono R/R	KRAS WT	KRAS WT (EX2)
olaparib PARP	ovario	BRCA-mut	BRCA-mut
	monoterapia mantenimiento	germinal/somático	germinal IVD ^{FDA}

BRCA = *breast cancer mutated*; CD20 = *cluster of differentiation 20*; CLL = *chronic lymphocytic leukaemia*; DLBCL = *diffuse large B-cell lymphoma*; EGFR = *epidermal growth factor receptor* [mut. act. = mutaciones activadoras -deleción en exón 19 (ex19del) o sustitución L858R]; KRAS WT = *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, wildtype*; L = línea de tratamiento; NHL = *non-Hodgkin's lymphoma*; PARP = *poly ADP ribose polymerase*; R/R = *relapsed/refractory*; TK = *tyrosine kinase*. Elaboración propia, fuente: EPARs (EU) y drugs@FDA (EEUU)

3.3.2 Metodología y evidencia clínica de ensayos de registro

La evidencia de eficacia y seguridad disponible en el momento de la aprobación de antineoplásicos suele ser muy limitada, generalmente procedente de un ensayo pivotal único con muy pocos pacientes en comparación con los que se verán expuestos al medicamento durante su ciclo de vida, por lo que la toma de decisiones de autorización se realiza en condiciones de considerable incertidumbre. Para evaluar la solidez de los datos clínicos, en el contexto de la medicina basada en la evidencia se establece una jerarquía decreciente desde los meta-análisis de ECAs con resultados consistentes, seguida de ECAs individuales, meta-análisis de estudios observacionales, estudios observacionales individuales, informes publicados de casos aislados (*case reports*), anecdótica de casos aislados, y por último opiniones de expertos. Las agencias regulatorias, al igual que AETS y pagadores, típicamente requieren evidencia de ECAs de fase 3 con suficiente tamaño de muestra para demostrar con relativa certeza un efecto terapéutico estadísticamente significativo y clínicamente relevante. Aunque la replicación independiente en al menos dos ECAs pivotaes en la misma indicación terapéutica es un requisito general, un área crítica de flexibilidad en enfermedades graves sin alternativas terapéuticas, común en el contexto oncológico, es la aceptación de un ensayo pivotal único [207].

La totalidad de evidencia de eficacia abarca diferentes dimensiones además de los resultados de la variable principal del ensayo de registro. Destacan su validez interna y consistencia con variables secundarias, la plausibilidad biológica y experiencia con otros agentes de la misma clase farmacológica, y la evidencia de soporte en otras indicaciones o líneas de tratamiento (e.g. estudios de fase 2 en diferentes combinaciones, poblaciones relacionadas), aunque no constituya una replicación exacta. Incluso en las condiciones experimentales optimizadas de un ECA de diseño adecuado, hay múltiples fuentes de errores experimentales sistemáticos y aleatorios que pueden afectar a la validez interna de sus resultados y conducir a conclusiones erróneas, por lo que se someten a un riguroso escrutinio por los reguladores, que en la FDA incluye un re-análisis completo de los datos a nivel de pacientes individuales. Áreas problemáticas identificadas en la evaluación clínica de MHs, con posible extrapolación a algunos MOPs, son la falta de estudios de historia natural y la elección de grupos control inadecuados [403].

El siguiente análisis de las características de un total de 56 ensayos de registro de MOPs aprobados, presentados como parte de la SAC inicial o variaciones de extensión de indicación, y su comparación con ensayos pivotaes de otros subgrupos de antineoplásicos, pretende proporcionar 'perfiles heurísticos' de los ensayos clínicos, que informen las necesidades de evidencia, factibilidad y aspectos generales del diseño de estudios y estrategias generales de desarrollo clínico en el contexto de la MPE en oncología. El 75% de las solicitudes se basó en al menos un ECA de fase 3, con replicación en un segundo ECA en menos del 10% de los casos (Figura 25A). Otras fuentes de evidencia fueron ensayos no comparativos (25% total), estudios retrospectivos observacionales, series de casos y revisión de publicaciones científicas. No se aprecian diferencias notables en el uso de ensayos no controlados en comparación con otros subgrupos de antineoplásicos en las SAC iniciales (32% MOPs vs. 37% citotóxicos vs. 30% dirigidas), pero se incrementan en el caso de extensiones de indicación (18% MOPs vs. 11% citotóxicos vs. 5% dirigidas). Al igual que la aleatorización, el enmascaramiento mediante un diseño doble-ciego utilizando un placebo adecuado contribuye sustancialmente a la credibilidad de los resultados de ECAs [500]. La mayor frecuencia de los ensayos no cegados en oncología cuestiona la solidez de los datos de seguridad y de resultados de variables de eficacia cuya

evaluación incluya componentes subjetivos, en particular la PFS definida con parámetros clínicos y los resultados medidos por los pacientes (PROs). Sin embargo, es necesario matizar que frecuentemente el enmascaramiento no es factible debido al perfil de seguridad característico de muchos antineoplásicos que resulta en un desenmascaramiento funcional al investigador y/o al paciente, en particular cuando existen importantes diferencias cualitativas y de incidencia entre los brazos de tratamiento. El diseño doble ciego se implementó sólo en un 14 % de los ensayos con MOPs (Figura 25 B), inferior al 24% global de oncológicos y en particular a las terapias dirigidas. A nivel global de autorizaciones iniciales de antineoplásicos, se incluyeron como evidencia pivotal de eficacia y seguridad una media de 468 pacientes (rango 36-1.526), bien en uno/varios ECAs o ensayos de brazo único (media 560 y 232 pacientes/dossier, respectivamente). Las cifras son similares en el caso de MOPs, con una media de 550 pacientes (rango 143-1.526) para expedientes basados en ECAs y 158 (rango 36-1.085) para ensayos de brazo único, con frecuencia incluyendo múltiples estudios.

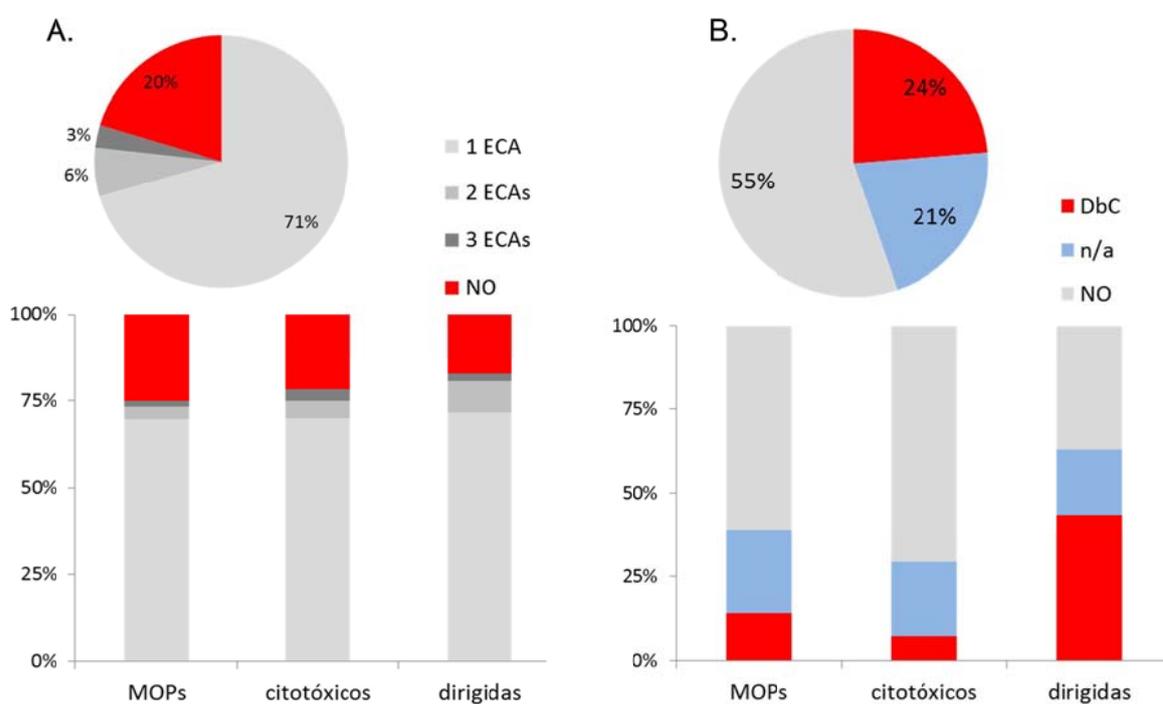


Figura 25 Replicación y diseño doble-ciego en ensayos clínicos de registro

A. Evidencia de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) únicos o replicados, o estudios no controlados; B. Enmascaramiento: doble-ciego (DbC), abierto o no aplicable (n/a - ensayos de brazo único). Ensayos de pivotaes registro en autorizaciones iniciales (n=139 ensayos) y extensiones de indicación (n=127 ensayos) para antineoplásicos aprobados en el periodo 1995-2014 en la UE, y distribución entre los diferentes subgrupos de antineoplásicos (MOPs, citotóxicos, terapias dirigidas). Fuente: elaboración propia.

La comparación con los ensayos pivotaes en otras áreas terapéuticas pone en contexto el diseño y limitaciones de la evidencia de MOPs. En un reciente análisis de 188 medicamentos aprobados por la FDA entre 2005-2012 para 206 indicaciones sobre la base de 448 ensayos de registro, la gran mayoría eran ECAs (89.3%) frente a comparador activo o placebo y con diseño doble ciego (79.5%), generalmente replicados (mediana 2 ensayos/indicación), y sólo aprox. un tercio (36.8%) de las aprobaciones se basaron en un ensayo pivotal único. La mediana del número de pacientes reclutados por indicación fue de 760 (RIC 270-1.550). En la comparación del subgrupo de agentes antineoplásicos frente al resto de áreas terapéuticas se observan diferencias significativas en la proporción de ECAs (47.3% vs. 95.2%) y enmascaramiento doble-ciego (27.3% vs. 86.8%) [501]. Un análisis de miles de ensayos clínicos en distintas fases, confirma estas

diferencias características en oncología frente a otras áreas terapéuticas en la proporción de ensayos no aleatorizados (64% vs. 23%) y sin enmascaramiento (88% vs. 47%) [502]. Dentro de los antineoplásicos aprobados por la FDA en 2004-2010, un análisis que compara 15 MHs frente a 12 no-huérfanos observa diferencias significativas en la mediana de pacientes tratados en el ensayo pivotal de registro (96 vs. 290), y aspectos metodológicos como aleatorización (30% vs. 80%) y enmascaramiento doble-ciego (4% vs. 33%) en los 38 ensayos pivotaes [474]. En un análisis de la FDA limitado a aprobaciones en tumores raros sobre una muestra de 99 ensayos para 68 indicaciones, la mayor parte (67%) se basaron en un único ensayo pivotal, con una mediana de 94 (rango 5-846) pacientes/ensayo, con diferencias significativas entre la mediana de 54 pacientes incluidos en los 66 ensayos no comparativos frente a 301 pacientes en 33 ECAs, de los que sólo 12 eran doble-ciego [458].

3.3.3 Indicaciones: población, biomarcador

La creciente disponibilidad de alternativas terapéuticas y segmentación de entidades clínicas por criterios pronósticos y predictivos, tanto clínicos como moleculares, se ha traducido en la última década en una tendencia a restringir las indicaciones aprobadas de medicamentos oncológicos. Además del tipo tumoral anatómico-histológico-clínico, subtipo histológico y estadio preciso (localizado, avanzado o metastásico), la ficha técnica refleja otros componentes como la línea de tratamiento (e.g. neo/adyuvante, 1L, mantenimiento, 2L; respuesta cualitativa al tratamiento previo), régimen terapéutico (monoterapia o combinación), y biomarcadores predictivos en el caso de MOPs [503]. Según los principios de la medicina basada en la evidencia, la indicación terapéutica debería constituir un reflejo fiel del contexto terapéutico preciso avalado por la evidencia clínica disponible procedente de la población reclutada en el ensayo clínico pivotal de acuerdo con sus criterios de inclusión y exclusión. Sin embargo, en la práctica clínica esto implicaría una restricción excesiva de los recursos de los prescriptores y de opciones terapéuticas para los pacientes oncológicos, en contextos que por lo general carecen de alternativas satisfactorias. La aprobación regulatoria pretende alcanzar un compromiso en subpoblaciones para las que no se dispone de evidencia sólida, aceptando un cierto grado de extrapolación plausible desde un punto de vista farmacológico y clínico para no limitar en exceso la elegibilidad de pacientes. Por otra parte, aunque la indicación terapéutica autorizada constituye la base para la prescripción y las negociaciones de reembolso, en la práctica no necesariamente se da una correspondencia completa con el uso efectivo, y con frecuencia la posición relativamente conservadora de los reguladores resulta en un subconjunto artificial de cuestionable relevancia clínica [504].

El análisis de la estrategia regulatoria a nivel de todas las indicaciones aprobadas (iniciales y extensiones) revela un interesante fenómeno de focalización en términos de tándem tipo tumoral y mecanismo de acción (Figura 26), con gran duplicación o redundancia (medicamentos *follow on, me too*), incluso por la misma compañía farmacéutica (e.g. Roche con 3 mAbs anti-HER2 en cáncer de mama HER2+, Novartis 2 inhibidores de quinasas en CML Ph+). En tumores sólidos se aprecia una notable focalización de MOPs en tumores de mama, gastrointestinal y pulmón, que en conjunto constituyen más del 80% de las indicaciones autorizadas, frente a una diversificación muy superior en el caso de citotóxicos y terapias dirigidas no estratificadas (Figura 27). En neoplasias hematológicas, se aprecia igualmente una focalización de MOPs en leucemias crónicas y agudas (conjunto 75%), con un perfil de indicaciones marcadamente diferente a los citotóxicos e incluso a terapias dirigidas no estratificadas (Figura 28). En cuanto a

extensiones de indicación, la mayor parte de MOPs se concentra en el mismo tipo tumoral (nuevas líneas de tratamiento o combinaciones), con contados ejemplos de desarrollos con éxito en tipos tumorales diferentes que comparten la misma diana molecular o alteración predictiva (e.g. trastuzumab en cáncer gástrico HER2+). A título comparativo, en el contexto estadounidense el 60% de fármacos oncológicos se desarrolla en más de un tipo tumoral, con una media 3.5 y 2.7 para moléculas de síntesis químicas y biológicas, respectivamente [126]. Aunque la personalización intuitivamente sugiere la necesidad de una mayor diversificación en la I+D con objeto de disponer de herramientas terapéuticas para abordar los cientos de drivers oncogénicos, el fenómeno de *clustering* - paradójicamente específico de MOPs - revela sólo dos dianas moleculares principales para mama (HER2, ER) y pulmón (EGFR, ALK) con MOPs autorizados, una para melanoma (BRAF), y una para CML y ALL (BCR-ABL), frente a la mayor diversificación de terapias dirigidas no estratificadas y de quimioterapéuticos clásicos.

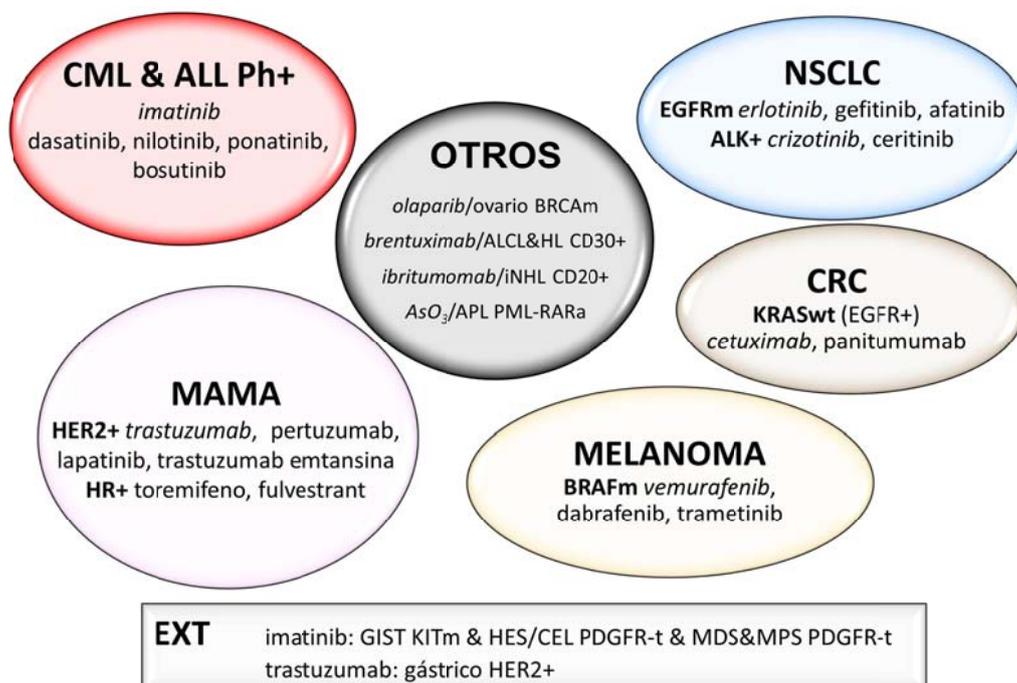


Figura 26 Fenómeno de *clustering* en indicaciones terapéuticas autorizadas de MOPs

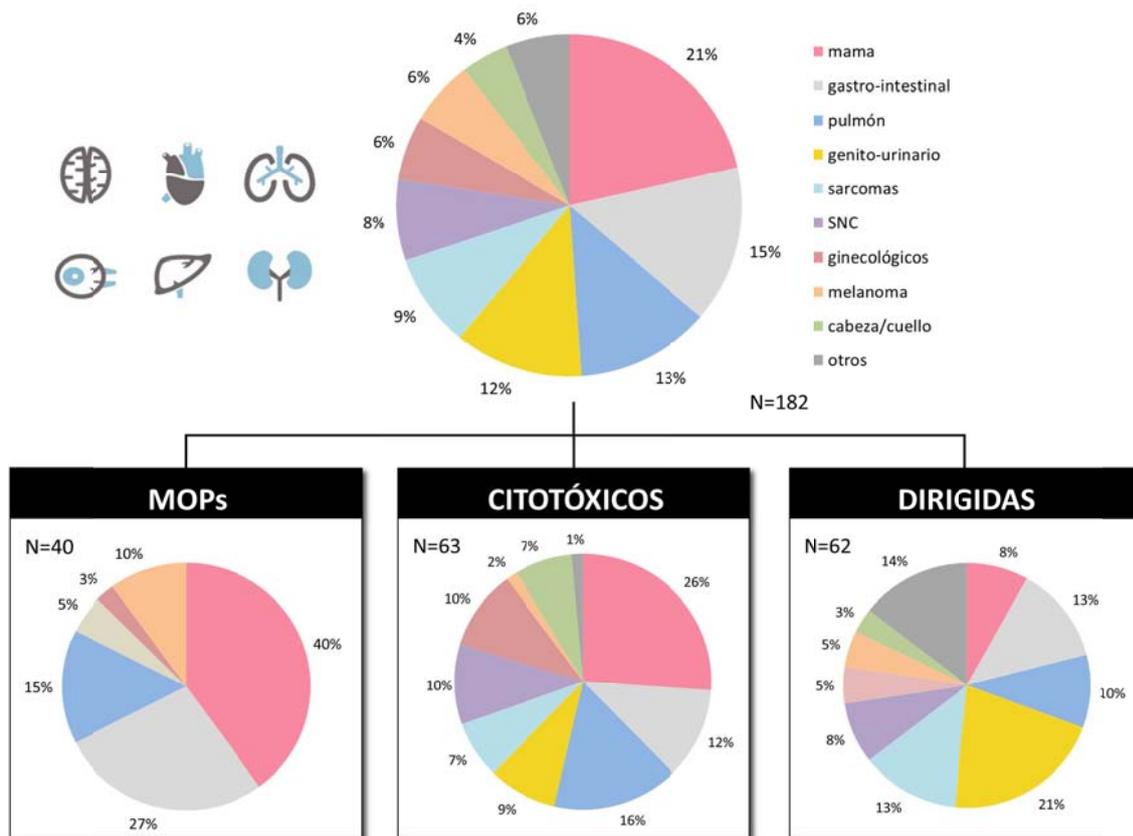


Figura 27 Indicaciones de antineoplásicos en tumores sólidos

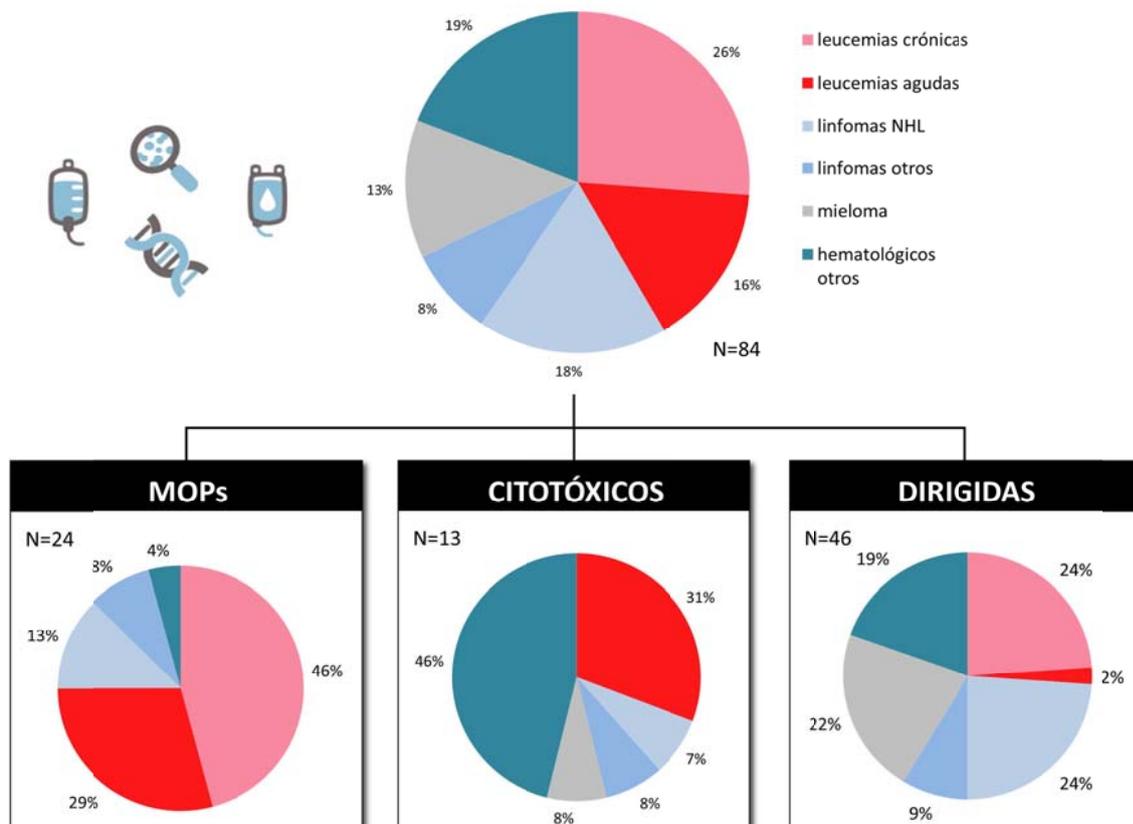


Figura 28 Indicaciones de antineoplásicos en neoplasias hematológicas

En la actualidad, el uso de biomarcadores predictivos en la toma de decisiones de prescripción en oncología se limita generalmente a MOPs cuya indicación terapéutica autorizada menciona explícitamente el biomarcador. La decisión regulatoria de restringir la indicación al subgrupo definido por un biomarcador predictivo en principio debería apoyarse en la utilidad clínica demostrada, sobre cuya definición o nivel de evidencia existe una marcada controversia (sección 2.3.2). En la cuantificación del B/R diferencial entre los subgrupos BM+/- y la decisión arbitraria acerca de la magnitud de la diferencia que justifica la restricción de la indicación al subgrupo con B/R más favorable, se deben considerar tanto características y rendimiento del IVD (e.g. falsos positivos y negativos) como los potenciales dilemas éticos relativos a la exclusión de pacientes BM- que potencialmente podrían obtener beneficio superior al de alternativas terapéuticas. En este sentido, destacan enfoques innovadores como la aprobación escalonada o *adaptive pathways* basados en una evolución dinámica de la indicación según la evidencia emergente (sección 3.1.2). El significado e implicaciones prácticas del BM de estratificación varían dependiendo de su prevalencia y función en el tipo tumoral concreto, su relación funcional con el MOP y el contexto terapéutico. Se diferencian en este sentido:

- *criterio diagnóstico BM+*: presente en la práctica totalidad de casos y su determinación forma parte de algoritmos diagnósticos convencionales, independientemente del potencial uso de MOPs. El biomarcador predictivo puede ser un factor causal del proceso neoplásico (e.g. Ph+/BCR-ABL en CML) o un marcador del linaje afectado (e.g. CD20+ en linfomas B).
- *prevalencia mayoritaria BM+*: eventualmente cuestiona la necesidad práctica de implementar una estrategia de cribado, evitando así un paso de diagnóstico molecular esencialmente redundante en la mayor parte de los casos, en particular si hay una fracción de pacientes no despreciable en el subgrupo BM- que responden al MOP (e.g. KITm en GIST).
- *prevalencia minoritaria BM+*: requieren estrategias de cribado molecular masivas para identificar candidatos al MOP (e.g. ALK+ en cáncer de pulmón), que generalmente requieren la demostración sólida de una magnitud de beneficio clínico muy relevante para fomentar la adopción clínica del tándem IVD/MOP.
- *BMs sin relación farmacológica/funcional con MOP*: su especificación en la indicación (BM-) se deriva de la estrategia de desarrollo clínico que excluye subgrupos con abordaje terapéutico específico (e.g. HER2+ en cáncer de mama, EGFRm o ALK+ en cáncer de pulmón).

En la especificación del biomarcador en la indicación terapéutica, la práctica general en la UE ha sido mencionar únicamente el analito y característica de interés, mientras que la referencia explícita al IVD comercial usado en el ensayo pivotal se incluye en una sección diferente de la ficha técnica sin implicaciones vinculantes para el acceso. Se plantean escenarios con diferentes niveles de complejidad creciente (I-V) en una determinada indicación, dependiendo del número de MOPs (que puede incrementar por aprobación de nuevas terapias dirigidas a la misma diana II-IV), diagnósticos utilizados y alelos o variantes consideradas, y correspondencias entre ellos (Tabla 36). En este sentido es importante diferenciar las pruebas 'dicotómicas' de análisis mutacional (KIT, BRAF, EGFR) y translocaciones o amplificaciones genómicas por FISH (ALK, HER2), que aunque no exentas de complejidades pre/analíticas tienen por lo general mayor facilidad de interpretación, estandarización/armonización, y grado de concordancia de resultados con técnicas diversas, frente a las metodologías basadas en IHC, con criterios de evaluación y definiciones arbitrarias, cuantitativa y cualitativamente diferentes entre IVDs desarrollados independientemente (e.g. IVD comerciales para PD-L1), que esencialmente imposibilitan cualquier comparación de resultados clínicos específicamente en pacientes llamados "PD-L1+".

Tabla 36 Evolución de disponibilidad de IVDs/coDx para MOPs

	Indicación	MOP	IVD/coDx inicial	Alternativas
I	pulmón ALK+	crizotinib	Abbott VYSIS ALK Break Apart (FISH)	IHC cribado inicial NGS: paneles, WGS
	GIST KITm	imatinib	Dako c-Kit pharmDx (IHC, semi-cuantitativa)	varios, LDTs, NGS
II	colon KRASwt	cetuximab panitumumab	[EGFR+ IHC Dako PharmDx]- obsoleta QIAGEN theascreen KRAS RGQ PCR Kit (RT-PCR)	Dako, Zymed, Invitrogen, DxS, Qiagen, Transgenomic
III	mama HER2+	trastuzumab pertuzumab T-emtansina	HercepTest Dako (IHC, semi-cuantitativa)	IHC: Leica Bond Oracle, Ventana PATHWAY, BioGenex InSite, etc. FISH: Abbott PathVysion, Ventana INFORM ISH: Dako HER2 CISH PharmDx, Ventana INFORM Dual ISH, etc.
	+ gástrico (T)	lapatinib trastuzumab		
IV	melanoma BRAFF ^{V600}	vemurafenib dabrafenib trametinib	Roche cobas BRAF V600 BioMérieux THxID BRAF	NGS: paneles, WES/WGS
	pulmón EGFRm act. ex19del, L858R	erlotinib gefitinib afatinib	Roche Cobas EGFR Mut Qiagen theascreen EGFR RGQ (RT-PCR)	NGS: paneles, WES/WGS Qiagen theascreen EGFR RGQ Plasma PCR kit
V	pulmón, vejiga, etc. PD-L1+ [en desarrollo]	pembrolizumab nivolumab durvalumab* atezolizumab*	Dako 22C3 IUO Dako 28-8 IUO Ventana SP263 IUO Ventana SP142 IUO	n/a

*no autorizados. IUO= *investigation use only* (prototipo); IHC = inmunohistoquímica; FISH = *fluorescence in situ hybridisation*; PD-L1 = *programmed death (receptor) ligand 1*; WES/WGS *whole-exome/genome sequencing*. Fuente: elaboración propia.

En algunos casos el análisis retrospectivo de BM predictivos se plantea como último recurso para rescatar estudios fallidos o de relevancia clínica cuestionable en la población no seleccionada [505], como ilustra el caso de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR cetuximab y panitumumab en el tratamiento del cáncer colorrectal EGFR+. Grupos académicos independientes observaron que las mutaciones en el oncogén KRAS, presentes en el 35-40% de tumores colorrectales y con conocido impacto pronóstico desfavorable, predecían la falta de respuesta a ambos agentes. En la UE se rechazó inicialmente la aprobación del panitumumab debido a la falta de relevancia clínica de la diferencia, aunque estadísticamente significativa, de sólo 5 días en la mediana de la PFS y los resultados negativos en OS. Se aprobó posteriormente sobre un re-análisis en el subgrupo definido *post-hoc* por la ausencia de mutaciones en KRAS (*wild-type*, KRASwt) que mostraba una diferencia de 5 semanas en la mediana de PFS [HR 0.45; IC_{95%} 0.34-0.59] frente a pacientes con tumores KRASmut. En el caso del cetuximab, aprobado sobre una diferencia en PFS de cuestionable relevancia clínica, la identificación post-autorización del estatus mutacional de KRAS como marcador predictivo inició un largo y controvertido proceso regulatorio que culminó en la restricción de la indicación terapéutica al subgrupo KRASwt.

3.3.4 Controles, elección del comparador

En términos generales, en el diseño de ensayos clínicos se diferencian los controles concurrentes (no tratamiento, placebo – frecuentemente en diseños *add-on*-, comparador activo, elección del investigador, diferentes dosis, etc.), los controles históricos o externos (con sesgos inherentes de selección etc.) y los ensayos no controlados. El ECA constituye uno de los pilares de generación de evidencia clínica de la eficacia de intervenciones sanitarias y el estándar metodológico preferido por los reguladores, a pesar de su mayor duración y coste, limitaciones en la generalización de sus resultados fuera del contexto experimental (validez externa) y problemas éticos asociados a la aleatorización en algunos casos. Sin embargo, existen contextos terapéuticos (e.g. última línea de tratamiento) o razones metodológicas, éticas y estratégicas que pueden motivar una desviación del ECA, que no constituye un requisito indispensable para la aprobación regulatoria. En la MPE, reclutar suficientes pacientes con tumores BM+ muy raros puede no resultar factible en un tiempo razonable. Por otra parte, la eficacia preliminar muy prometedora de un MOP en el subgrupo BM+ puede resultar en la percepción de falta de *equipoise* clínica frente al estándar terapéutico por investigadores y pacientes, planteándose problemas éticos que afectan a la factibilidad e integridad del ensayo, particularmente si no se permite el *crossover* [462] [46].

En reconocimiento de la relativa homogeneidad en el curso natural y respuesta a fármacos dirigidos de algunos subtipos de tumores con marcada adicción oncogénica, los reguladores han aceptado el uso de controles externos históricos para ensayos de fase 1/2 no comparativos en la aprobación de MOPs en varias indicaciones (Tabla 37). Los defensores de un enfoque más liberal argumentan que un nuevo mecanismo de acción que pueda satisfacer una necesidad médica insatisfecha, dando lugar a respuestas duraderas en pacientes refractarios o recidivantes a las alternativas disponibles, o con una magnitud de efecto terapéutico (e.g. ORR y DoR) muy superior a la que se considere plausible alcanzar con alternativas disponibles, puede ser suficiente para concluir en un B/R positivo en la aprobación temprana [51]. Un análisis de la evolución post-autorización de 31 antineoplásicos aprobados por la FDA con resultados de ORR (media 33%, rango 11-90%) en ensayos no controlados, con una media de 2 ensayos clínicos (rango 1-7) y 79 pacientes (rango 40-413) por binomio fármaco-indicación autorizado, mostró que la mayoría se desarrollaron posteriormente con éxito en indicaciones adicionales (rango 1-18) reflejados en las principales guías de práctica clínica estadounidenses (NCCN, NCI o *Physician Data Query* PDQ) y sólo uno había sido retirado, lo que interpretan como reflejo de una decisión correcta de aprobación inicial [459].

Sin embargo, la falta de datos comparativos frente al estándar de tratamiento dificulta enormemente la evaluación del valor terapéutico añadido. Las variables de supervivencia (OS, PFS) requieren, salvo muy raras excepciones, un control concomitante para poder realizar inferencias fiables, y la comparación de la tasa de respuesta (ORR, que debe considerar el intervalo de confianza y no sólo la estimación puntual) frente a datos históricos muy heterogéneos también puede ser muy cuestionable. En comparaciones sistemáticas o meta-análisis para un mismo tratamiento e indicación, los resultados de ECAs suelen ser menos favorables que los de ensayos no comparativos, y en muchos casos los indicios prometedores de ORR en ensayos de brazo único no se han confirmado como beneficio clínico en PFS y/o OS en ECAs posteriores. En la MPE, una incertidumbre importante se deriva de la frecuente ausencia de datos históricos específicos en el estrato molecular de interés. El biomarcador puede tener

implicaciones pronósticas, en algunos casos determinando una evolución más favorable (e.g. tasas de respuesta inusualmente elevadas al estándar de tratamiento con quimioterapia), por lo que la comparación con controles externos en la población no seleccionada podría resultar en inferencias erróneas, particularmente cuando el subgrupo BM+ es minoritario en el tipo tumoral (e.g. NSCLC EGFRm, ALK, ROS1).

Tabla 37 Aprobaciones de MOPs basadas en ensayos no controlados

MOP	Indicación línea	Diseño ensayo pivotal (N pacientes) Resultados primarios eficacia (IC _{95%})	Autoriz.
trastuzumab	mama HER2+ 3L+ mono	fase 2 (213+/222) ORR 36%	inicial
trióxido de arsénico	APL PML-RARa 2L mono	2 x fase 1/2 (40, 12) CR 87% agregado (85%, 92%)	inicial excC
brentuximab	ALCL CD30+ 2L mono	fase 2 (58) ORR 75%, CR 33%, DoR 6.7 m	inicial
vedotin	Hodgkin CD30+ 3L mono	fase 2 (102) ORR 86%, CR 59%, DoR 13.2 m	CMA
nilotinib	CML Ph+ 2L+ mono	fase 1/2 (320, 119) MCyR: CP 44.7-51.5%, AP 29.7-34.4%	inicial
imatinib	CML Ph+ 2L+ mono	3xph2 SATs CP, BC, AP (N=532, 293, 260) MCR: CP 49.4%, AP 21.3%, BC 13.5%	inicial excC
	HES/CEL ^{PDGFRα+} 1L mono	<i>basket study</i> sensibles a imatinib (14/ 185) PR 28% [+ public. CRh 66%; BM+ 100%]	var.
	GIST KITm 1L mono	fase 2 niveles dosis (147) ORR 40.1% [+ public. fase 2/3 ORR 52.8%]	var.
ponatinib	CML Ph+ ALL Ph+ ^{T315I} 2L mono	fase2 multi-cohorte (444) CML: CP MCyR 54%; MaHR AP 58%, BP 31% ALL Ph+: MaHR 41%	inicial

ALCL = *anaplastic large cell lymphoma*; AP = *acute phase*; APL = *acute promyelocytic leukemia*; CD = *cluster of differentiation*; CEL = *chronic eosinophilic leukemia*; CML = *chronic myeloid leukaemia*; CP = *chronic phase*; CR = *complete response*; DoR = *duration of response*; GIST = *gastrointestinal stromal tumour*; HES = *hypereosinophilic syndrome*; MaHR = *major haematological response*; MCyR = *major cytogenetic response*; N = número de pacientes; ORR = *overall response rate*; PR = *partial response*; var = variación / extensión de indicación. Fuente: elaboración propia a partir de los correspondientes informes de evaluación regulatoria de la EMA (EPAR).

La elección del comparador (e.g. placebo, tratamiento activo o de soporte, dosis-respuesta, no intervención/observación, etc.) en el ensayo pivotal es una decisión crítica no sólo para la estrategia de desarrollo, autorización, sino también para negociar las condiciones de P&R. La disponibilidad de datos comparativos directos de eficacia y seguridad convierte al tratamiento control del ensayo pivotal en la principal referencia en la percepción del valor terapéutico añadido de un nuevo producto en términos de diferencias clínicas, económicas y de calidad de vida, para satisfacer las necesidades de evidencia de reguladores, AETS, financiadores, médicos y pacientes. La elección depende de múltiples factores como el diseño del estudio (riesgo técnico y factibilidad, objetivos de superioridad o no-inferioridad, comparación *add-on* o *head-to-head*), consideraciones éticas, objetivos de posicionamiento terapéutico (estándares vigentes y recomendaciones clínicas, alternativas emergentes) y de precio (e.g. comparador de reciente autorización y coste elevado, o sin protección de patente y coste bajo), etc. Respondiendo a los objetivos de I+D de acelerar el acceso al mercado, minimizar el riesgo técnico, y limitar el tamaño de muestra, duración y costes del ensayo pivotal, la industria farmacéutica

frecuentemente elige el comparador frente al que sea más viable demostrar la superioridad en eficacia y que al mismo tiempo sea aceptable a efectos del registro. Sin embargo, no necesariamente constituye la opción estándar, más difundida o de mayor efectividad preferida por las diferentes AETS y prescriptores, y por tanto no representa la elección idónea para generar evidencia sobre el valor terapéutico añadido del nuevo medicamento frente a las alternativas relevantes, de vital importancia en el contexto de las decisiones de P&R.

La elección de un comparador activo se complica, particularmente para desarrollos globales, debido a la amplia variabilidad de preferencias y recomendaciones clínicas en cada país o región, lo que con frecuencia resulta en un compromiso pragmático consistente en un número limitado de opciones a discreción del investigador (*investigator's best choice*, IBC). Incluso si se llega a alcanzar un consenso entre líderes de opinión en el momento de iniciar el ensayo, la evolución del estándar de tratamiento por adopción de nuevas alternativas terapéuticas puede cuestionar la relevancia clínica de sus resultados finales. Los reguladores no requieren una comparación directa con los tratamientos alternativos de mayor difusión o efectividad en el momento de la autorización, en reconocimiento de la dificultad de llevar a cabo estudios comparativos frente a alternativas emergentes, no establecidas/autorizadas. Por otra parte, la evaluación del valor terapéutico añadido del nuevo medicamento frente a opciones relevantes es un aspecto central de la ETS y posicionamiento en guías clínicas.

La elección de un placebo como comparador no implica necesariamente que el grupo control no reciba tratamiento activo, ya que la mayoría de los ensayos clínicos de fase 3 en oncología tienen un diseño *add-on* que investiga la adición del nuevo medicamento a un régimen terapéutico establecido (*standard of care*, SOC) común al brazo control y experimental, en los que el placebo, si es factible técnicamente y clínicamente razonable, se usa únicamente con fines de enmascaramiento. El uso de placebo con tratamiento de soporte (*best supportive care*, BSC) puede ser factible y éticamente aceptable en contextos clínicos sin alternativas terapéuticas eficaces (e.g. última línea de tratamiento) o en regímenes adyuvantes o de mantenimiento donde la práctica clínica rutinaria no contempla tratamiento activo [506]. En relación con las ventajas postuladas en términos de mayor selectividad por células tumorales y menor toxicidad para tejidos normales de las terapias dirigidas, se deben diferenciar los diseños basados en comparación directa (*head-to-head*) del agente experimental en monoterapia frente un régimen estándar de tratamiento (A vs. SoC), frente a los diseños en combinación o *add-on* (A+SoC vs. SoC). Menos del 60% de antineoplásicos (62% MOPs) se desarrollan en monoterapia, pero se aprecian importantes diferencias entre las autorizaciones iniciales, generalmente en líneas avanzadas de tratamiento donde la monoterapia con el fármaco experimental es más frecuente, frente a extensiones de indicación, donde las combinaciones superan el 65%, generalmente como *add-on* a regímenes establecidos de quimioterapia (Figura 29). Cabe destacar asimismo la limitada experiencia con tratamientos multimodales como radioterapia, a pesar de las potenciales ventajas postuladas, en particular en contextos adyuvantes [252].

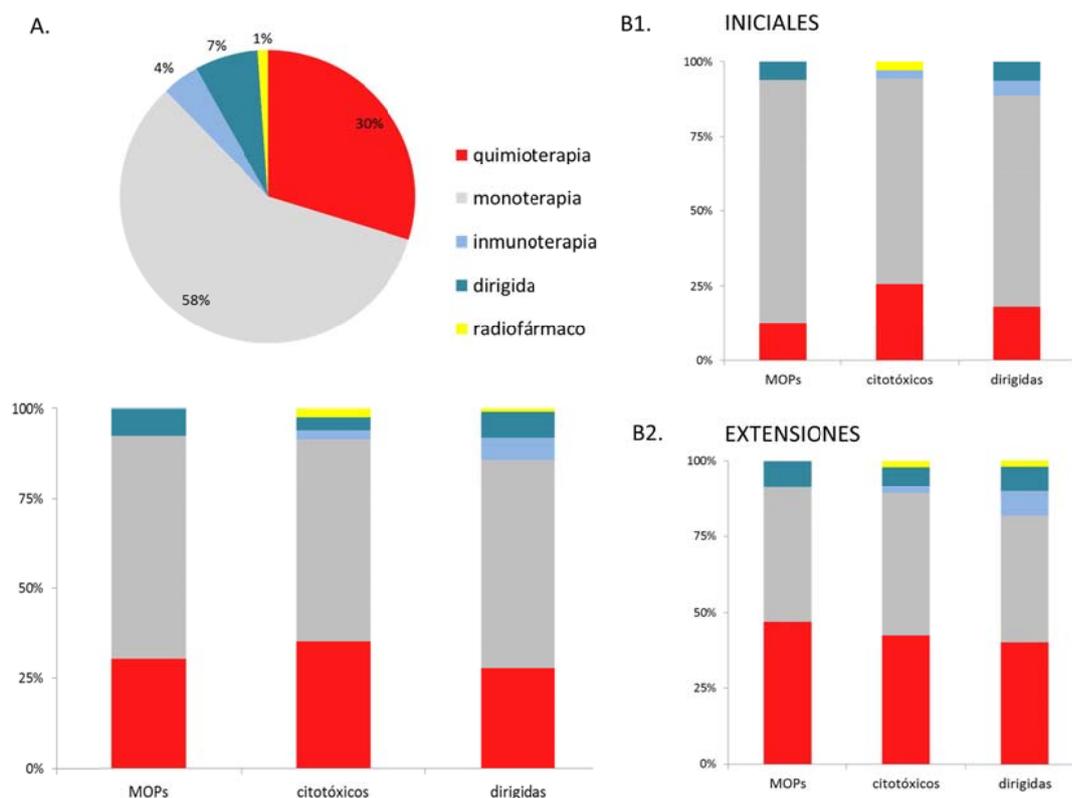


Figura 29 Tipo de combinación en ensayos de registro con antineoplásicos

A. Indicaciones agregadas, o diferenciación por autorización inicial (B1) y extensiones (B2). Ensayos de registro en autorizaciones iniciales (n=139 ensayos) y extensiones de indicación (n=127 ensayos) para antineoplásicos aprobados en el periodo 1995-2014 en la UE, y distribución entre los diferentes grupos funcionales. Fuente: elaboración propia.

3.3.5 Eficacia: variables y relevancia clínica

El objetivo principal del tratamiento oncológico es proporcionar una prolongación en la supervivencia y/o mejora en la calidad de vida del paciente. Pacientes, prescriptores, reguladores, AETS y financiadores consideran por lo general la mejora estadísticamente y clínicamente significativa en la esperanza de vida como la demostración más persuasiva de eficacia de una nueva terapia oncológica. La mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento experimental (asignación aleatorizada en una ECA) hasta la muerte o supervivencia global (*overall survival, OS*) se puede medir objetivamente, con precisión incuestionable para el evento, y representa un beneficio directo para el paciente, siempre que el B/R sea favorable, i.e. la magnitud de la ganancia de OS sea conmensurada con el impacto de los efectos adversos del tratamiento sobre la calidad de vida. Por otra parte, el uso de OS como variable principal requiere por lo general ECAs, con mayores tamaños de muestra y largos periodos de seguimiento que plantean dificultades logísticas de reclutamiento. Además, la integridad de los datos se ve comprometida por el efecto de ‘dilución’ por líneas de tratamiento sucesivas, en particular el cruce de pacientes del brazo control al experimental después de la progresión (*crossover*), frecuentemente permitido en el protocolo en ensayos oncológicos atendiendo a consideraciones éticas [507].

En respuesta a estas limitaciones prácticas, surgen otros parámetros de actividad anti-tumoral como alternativas para evaluar la eficacia de nuevos fármacos oncológicos y agilizar su desarrollo clínico. Una variable de eficacia subrogada idealmente debe capturar todos los

eventos clínicamente relevantes en el mayor número de pacientes posible, ser fácil de medir, con poco margen de sesgos de evaluación y estadísticamente sensible en un horizonte temporal razonablemente corto [508]. Entre las principales ventajas se encuentran menor variabilidad (relación señal/ruido) y tamaño de muestra, y el seguimiento más corto. A pesar de su mayor eficiencia, el uso de variables subrogadas como criterio principal de eficacia en ensayos pivotaes ha alcanzado diferente grado de aceptación por investigadores clínicos, reguladores, AETS, financiadores, prescriptores y pacientes. Factores condicionantes incluyen el perfil de toxicidad, la estandarización de la definición, el contexto clínico específico, la magnitud del efecto relativo al de alternativas terapéuticas disponibles, la consistencia con otras variables indicativas de beneficio directo al paciente, y la evidencia que apoye su correlación con la OS en el contexto específico. La evaluación regulatoria de resultados de una variable principal subrogada puede resultar en una autorización normal o condicional (sección 3.1.2) [51].

Una variable subrogada de eficacia clásica es la tasa de respuesta global (*overall response rate*, ORR), definida como la proporción de pacientes que experimentan una regresión tumoral de magnitud pre-establecida, evaluada según criterios radiológicos de respuesta estandarizados en tumores sólidos (RECIST) o específicos de cada entidad clínica en el caso de neoplasias hematológicas. Aunque la reducción significativa de carga tumoral en pacientes con respuesta parcial (PR) o completa (CR) definidas sobre umbrales arbitrarios se considera un reflejo directo de la actividad citotóxica del medicamento, su correlación con indicadores de beneficio directo (OS, calidad de vida) es incierta en la mayoría de tumores sólidos, por lo que la relevancia clínica de la ORR debe estar cualificada por la duración de la respuesta (*duration of response*, DoR). Aunque hasta mediados de la década de 1980 las agencias regulatorias aprobaban la práctica totalidad de quimioterapéuticos citotóxicos con datos de ORR, actualmente en tumores sólidos se utiliza sólo en el contexto de la aprobación condicional pendiente de confirmación posterior o en circunstancias excepcionales en entidades muy raras, mientras que en hemato-oncología la tasa de remisión completa (CR) tiene mayor aceptación. La ORR se basa en técnicas de imagen y criterios desarrollados originalmente para el cribado de citotóxicos sobre su eficacia preliminar en ensayos de fase ½, pero no es un parámetro óptimo para caracterizar el beneficio clínico de terapias dirigidas con un perfil de acción citostático que resulta en estabilización o control de la enfermedad en ausencia de PR y CR, o de nuevas inmunoterapias.

La supervivencia libre de progresión (*progression-free survival*, PFS) es el parámetro subrogado más utilizado como variable principal en ensayos de registro. Variables relacionadas son el tiempo a progresión (*time to progression*, TTP), la supervivencia libre de recidiva/enfermedad (*relapse/disease-free survival*, RFS/DFS), y la supervivencia libre de eventos (*event-free survival*, EFS) en hemato-oncología. Definida generalmente como el tiempo desde la aleatorización o inicio del tratamiento hasta la progresión del tumor (generalmente radiológica según criterios RECIST o a veces incorpora criterios clínicos) o muerte, la PFS tiene varias ventajas importantes. Al igual que la OS, requiere el seguimiento longitudinal en un ECA, y se suele estimar como *hazard ratio* (HR) por análisis de tiempo hasta evento a partir de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier ajustadas por factores pronósticos y de confusión. Sin embargo, a diferencia de la ORR, que sólo evalúa estáticamente las reducciones de carga tumoral que alcancen los umbrales arbitrarios de dimensión para cualificar como PR, el seguimiento longitudinal también captura el efecto clínicamente relevante de la estabilización de la enfermedad (SD) y la duración de las respuestas. La consideración de la muerte como evento reduce el sesgo asociado a su censura (a diferencia de la TTP), no es susceptible al impacto de tratamientos post-progresión como la OS, y

requiere ECAs de menor tamaño de muestra y seguimiento más corto que la OS.

En algunos tipos de tumores la PFS se acepta como evidencia de beneficio clínico incluso para la aprobación convencional, en especial si su correlación con la OS se considera razonablemente validada para predecir una similitud de HRs, no de diferencias absolutas. Sin embargo, las observaciones discordantes en la mayor parte de tipos tumorales (e.g. mama, próstata y pulmón), aún más complejas con terapias dirigidas, sugieren la influencia de otros factores. Uno de los motivos más citados es la influencia de la terapia post-progresión sobre la OS, particularmente en presencia de *crossover* significativo, interno o externo al ensayo [213] [507]. Otra potencial explicación de la falta de correlación entre OS y PFS se basa en causas biológicas como la presión selectiva y evolución clonal bajo efecto de la terapia. La administración crónica de terapias dirigidas contra procesos celulares y fisiológicos fundamentales podría inducir cambios evolutivos en la población policlonal del tumor, resultando en un fenotipo más agresivo que afectaría negativamente a la supervivencia post-progresión. Para hacer inferencias plausibles, se ha propuesto diseñar estudios para recolectar información sobre la evolución post-progresión (PFS2), i.e. evaluando la secuencia de administración de dos tratamientos [509] [510].

Las diferencias marginales de PFS pueden ser un artefacto derivado de errores de medición y otras fuentes de sesgos, ya que su determinación en muchos tipos de tumores sólidos según RECIST [232], basada en técnicas de imagen como radiografía, tomografía computarizada y resonancia magnética (CT, MRI), está sujeta a importantes limitaciones y dificultades técnicas. Problemas destacados incluyen la subjetividad en la evaluación por investigadores locales [511], el impacto de la periodicidad de evaluación (e.g. determinación asimétrica en los brazos de tratamiento) sobre la precisión de la estimación [512], y particularidades en algunos tipos de tumores (e.g. mesotelioma) o de tratamientos (e.g. fenómenos de pseudo-progresión con inmunoterapias) que pueden requerir la adaptación de los RECIST convencionales [165] y complicar las comparaciones directas o indirectas. Otro problema frecuente es que la magnitud de la diferencia neta en PFS detectada en los ECAs sobredimensionados contemporáneos puede ser clínicamente irrelevante a pesar de ser formalmente significativa desde un punto de vista estadístico, e insuficiente para traducirse en diferencias significativas de OS [510] [513].

A pesar de que, al igual que la ORR, fue concebida inicialmente como variable de eficacia para el cribado de nuevos agentes en ensayos exploratorios, en la última década ha aumentado dramáticamente su uso como variable primaria en ECAs de registro de nuevos antineoplásicos dirigidos en tumores sólidos (Tabla 38, Figura 30), que frecuentemente muestran discordancias intrigantes entre los resultados de PFS y OS. Esto ha planteado una importante controversia en la comunidad oncológica acerca de si retrasar la progresión de la enfermedad metastásica es un objetivo terapéutico legítimo en sí mismo en ausencia de impacto relevante sobre la OS, o si su uso sistemático para la aprobación regulatoria simplemente refleja una disminución de las expectativas de efecto terapéutico en la era de las terapias dirigidas, facilitando su acceso al mercado en comparación con el requerimiento de mejoras significativas en la OS [510] [514] [515] [516]. Se ha llegado a plantear que la propia existencia de una definición estandarizada de progresión radiológica en tumores sólidos ha resultado en la creencia de que su demora tiene importancia clínica, en alusión a la llamada falacia de McNamara [517].

El grupo de trabajo de ASCO sobre relevancia clínica de variables de eficacia y efecto terapéutico selecciona por unanimidad la OS como variable preferida, incluso reconociendo las dificultades

prácticas asociadas, y recomienda limitar la aceptación de la PFS y otros parámetros subrogados que sean predictores razonables de beneficio al paciente en términos de paliación y mejora en la calidad de vida a situaciones clínicas específicas como tipos de tumores con importante sintomatología asociada a la progresión [59] (sección 4.4.4). Esta recomendación concuerda con el punto de vista de muchos oncólogos no estadounidenses de limitar el uso de la PFS como variable principal de eficacia para terapias dirigidas a aquellos contextos en que se haya demostrado su validez como subrogado de la OS, cuando el *crossover* sea inevitable debido a los indicios preliminares de actividad prometedora del tratamiento experimental y a la falta de alternativas terapéuticas satisfactorias, y cuando el periodo de supervivencia post-progresión sea suficientemente prolongado e incluya múltiples líneas de tratamiento con el potencial real de diluir el efecto sobre la OS [513] [208].

A pesar de esta controversia en la comunidad clínica, en la revisión de la directriz de evaluación de antineoplásicos, la EMA ha facilitado la aceptación generalizada de la PFS como variable principal de ensayos pivotaes, siempre que la magnitud del efecto sea persuasiva, el perfil de seguridad aceptable y se pueda descartar un efecto perjudicial del medicamento en la OS [207]. A nivel global de todas las indicaciones aprobadas, casi la mitad se basaron en datos de PFS o variables relacionadas (TTP, DFS, etc.), 23% en OS y 25% en resultados de respuesta antitumoral, mientras que en el caso de MOPs destaca el uso menos frecuente de OS (12%), con una marcada diferencia entre SAC iniciales (OS 7%), dominadas por datos de RR, frente a las extensiones de indicación (OS 17%), en las que predomina el uso de PFS (Tabla 38 Uso de variables principales de eficacia, Figura 30). A título comparativo, destacan dos estudios acerca de la autorización de antineoplásicos por la FDA en la última década. Un análisis de 68 indicaciones en tumores raros observa que la variable principal más frecuente fue ORR (en 69% de los 99 ensayos), seguida de PFS (10%), TTP (7%) y OS (6%) [458], mientras que otro estudio centrado en MHs observa diferencias significativas en el uso de variables principales de eficacia en los 38 ensayos de registro de 15 MHs y 12 no-MHs, con una preferencia por la ORR en MHs (68% vs. 40%) y OS en no-MHs (8% vs. 27%), con un 78% de solicitudes basadas en variables subrogadas [474].

Tabla 38 Uso de variables principales de eficacia

%	global			MOPs			citotóxicos			dirigidas		
	TOT	INI	EXT	TOT	INI	EXT	TOT	INI	EXT	TOT	INI	EXT
OS	22.9	24.0	21.9	11.9	6.9	16.7	29.5	29.2	29.7	25.3	31.8	19.1
PFS	46.3	27.0	63.2	49.2	37.9	60.0	37.7	8.3	56.8	49.5	27.3	70.2
RR	24.8	40.0	11.4	39.0	55.2	23.3	23.0	45.8	8.1	17.6	29.5	6.4
otros	6.1	9.0	3.5	0	0	0	9.8	16.7	5.4	7.7	11.4	4.3

Variables principales de eficacia en ensayos pivotaes de antineoplásicos autorizados en la UE en 1995-2014, clasificadas como OS; PFS (incl. TTP, DFS, EFS, RFS); RR (incl. ORR, CR, específicas hematológicas), y otras (e.g. CVRS)], y distribución según solicitudes iniciales (INI, 127 ensayos), variaciones (EXT, 139 ensayos) o total (TOT), para el conjunto de medicamentos (global) y subgrupos de MOPs, citotóxicos y terapias dirigidas. Fuente: elaboración propia.

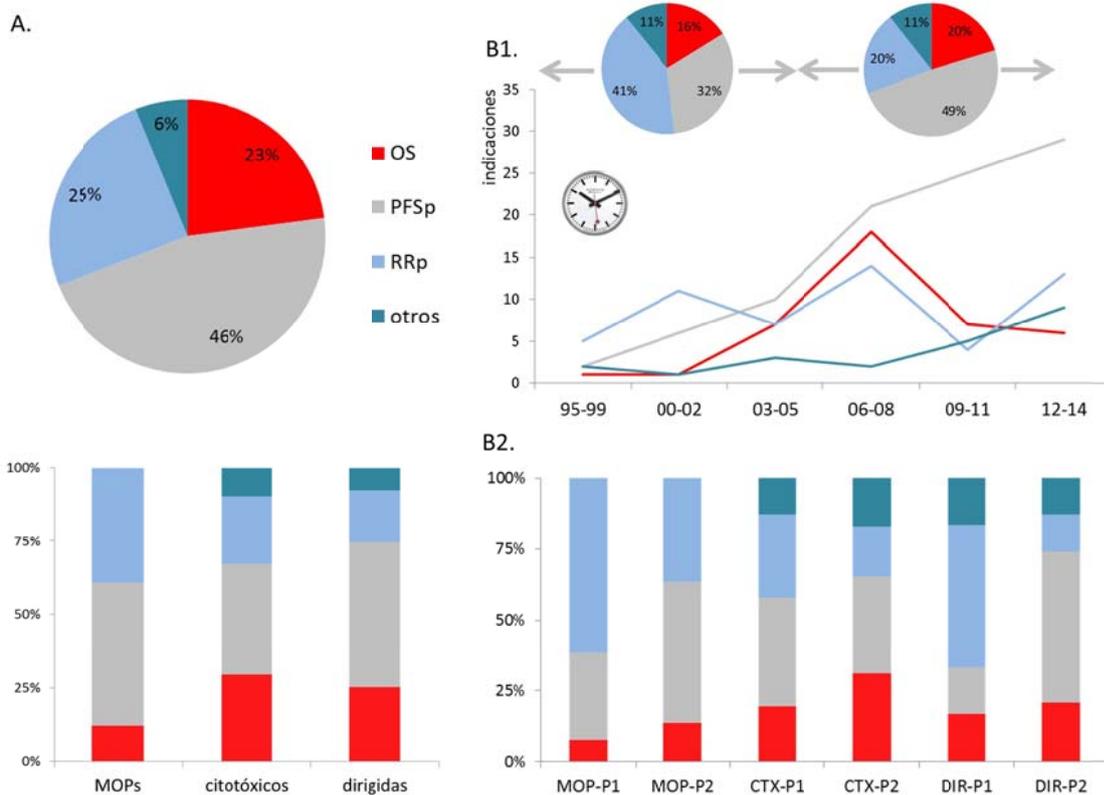


Figura 30 Evolución temporal del uso de variables principales de eficacia

Variables principales de eficacia en ensayos pivotaes de antineoplásicos autorizados en la UE en 1995-2014, clasificadas como OS; PFS (incl. TTP, DFS, EFS, RFS); RR (incl. ORR, CR, específicas hematológicas), y otras (e.g. CVRS)], y distribución según solicitudes iniciales (INI, 127 ensayos), variaciones (EXT, 139 ensayos) o total (TOT), para el conjunto de medicamentos (global) y los diferentes subgrupos. A. Distribución agregada global y según subgrupos de MOPs, citotóxicos y terapias dirigidas. B. Evolución temporal subdividida en dos periodos P1 (1995-2005) y P2 (2006-2014). Fuente: elaboración propia.

En la evaluación regulatoria de medicamentos oncológicos, los resultados en salud reportados por el paciente (patient-reported outcomes, PROs) se han considerado generalmente como evidencia de apoyo, y muy raramente han servido como variables principales de eficacia en estudios de registro en la UE (e.g. ruxolitinib en mielofibrosis, cabozantinib en cáncer de próstata). Su limitada aceptación regulatoria se debe en parte a la percepción de un amplio solapamiento y/o correlación con los datos recogidos por el investigador clínico para las variables de eficacia primarias y secundarias (i.e. correlación de sintomatología clínica con respuesta antitumoral o ausencia de progresión) y tolerabilidad y efectos adversos registrados según criterios normalizados (sección 3.3.6). Además, el posible sesgo debido a la frecuente falta de enmascaramiento (formal por ausencia de placebo, o funcional si el doble ciego no es plausible debido a diferencias características en el perfil de seguridad) en ensayos clínicos en oncología, así como la elevada atrición en la cumplimentación de los cuestionarios (*missing data*) dificulta la interpretación de los datos y compromete su credibilidad. Sin embargo, en el contexto de las recientes iniciativas para integrar la perspectiva de los pacientes en el diseño de ensayos y evaluaciones del B/R se ha comenzado a apreciar la importancia de los PROs en el entorno regulatorio [518]. Debido a su importancia en la ETS, se discuten en mayor detalle en la sección 4.4.4.

Como nuevas variables subrogadas y metodologías emergentes, la mayoría aún en fase de validación, se han propuesto técnicas de imagen funcional, parámetros bioquímicos como

marcadores tumorales (e.g. PSA en cáncer de próstata), la cuantificación de células y ácidos nucleicos tumorales circulantes (CTCs, tCNAs) con posible correlación con la carga de la enfermedad en tumores sólidos, la determinación cuantitativa de la enfermedad mínima residual (*minimal residual disease*, MRD) en neoplasias hematológicas como CLL, ALL y mieloma múltiple, o criterios histopatológicos como la respuesta patológica completa (pCR) en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama [519] [520] [235] [236].

Tabla 39 Variables de eficacia clínica en oncología – aceptación regulatoria y en ETS

	Ventajas	Desventajas	Uso/aceptación
MORTALIDAD			
supervivencia global <i>overall survival (OS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ medida directa de beneficio clínico con mayor aceptación (con CVRS adecuada) ▪ medición precisa, fácil, incuestionable 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ requiere ECAs grandes, seguimiento prolongado ▪ influencia de terapias siguientes, <i>cross-over</i> ▪ muertes no asociadas al cáncer – riesgos competitivos 	ECA fase 3 VSE, VPE R: +++ ETS: +++
MORBI –MORTALIDAD			
superviv. libre de progresión <i>progression-free survival (PFS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECAs < tamaño y seguimiento que OS ▪ incluye estabilización tumor (SD) ▪ no influencia de terapias sig. y <i>cross-over</i> ▪ criterios eval. objetivos cuantitativas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ no validado como subrogado de OS ▪ problemas de precisión, sesgos de evaluación ▪ definiciones progresión no armonizadas ▪ cuestionable indicador de beneficio clínico 	ECA fase 2, 3 VPE R: ++ (contexto, S) ETS: (+), requiere modelización
tiempo a progresión <i>time to progression (TTP)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ similar a PFS, pero no incorpora muertes ▪ útil si >% muertes no relacionadas cáncer 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ similar a PFS ▪ censura eventos muerte no relacionadas 	R: ++ (PFS) ETS: (+)
supervivencia libre de enfermedad/eventos <i>disease/event-free (DFS/EFS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ similar a PFS ▪ utilidad en contexto adyuvante, hematología 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ similar a PFS ▪ definiciones de evento no armonizadas ▪ DFS: madurez suficiente, EFS: consolid./mant 	ECAs fase 2, 3 VSE (VPE) R: +++

RESPUESTA TUMORAL			
tasa de respuesta global <i>overall response rate</i> (ORR)	<ul style="list-style-type: none"> estudios pequeños, no necesario ECAs evaluación rápida, objetiva 	<ul style="list-style-type: none"> no medida directa ni completa de B/R, no subrogado de OS no captura estabilización, efectos tardíos, ni influencia perfil de seguridad % PR+CR, no permite test estadístico convencional errores de medición y sesgos relevancia según contexto clínico y tipo agente definiciones no armonizadas (hemato), adaptaciones (inmunoterapias) 	brazo único VPE fase 2 cribado; ECAs fase 2, 3 VSE R: + (excep) ETS: (+)
tasa de beneficio clínico <i>clinical benefit rate</i> (CBR)	<ul style="list-style-type: none"> estandarizados (sólidos RECIST o específicos hematológicos) de efecto antitumoral directo 		
respuesta completa <i>complete response</i> (CR) en hematológicos	<ul style="list-style-type: none"> cualificado con durabilidad de respuesta (DoR) estimación de beneficio preliminar opción en tumores o subgrupos muy raros si ECAs no factibles 		
BIOMARCADORES			
BM farmacodinámicos y subrogados clínicos	<ul style="list-style-type: none"> parámetros intermedios en relaciones exposición-respuesta, PK/PD, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> limitado a estudios exploratorios validación 	fase 1 (2) R: ++ (exp) ETS: (+)
PROs - PACIENTES	<ul style="list-style-type: none"> búsqueda de dosis seguimiento dinámico 		
calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) <i>health-related quality of life</i> (HRQoL)	<ul style="list-style-type: none"> perspectiva del paciente del beneficio clínico integra mejora de síntomas por eficacia e impacto del perfil de seguridad especialmente útil en contexto paliativo 	<ul style="list-style-type: none"> <i>missing data</i> relevancia clínica de magnitud diferencias requiere definición prospectiva plan estadístico, instrumentos validados, específicos o generales subjetividad - sesgos ensayos no cegados 	ECA fase 2, 3 - VSE, VEX R: + ETS: +++
síntomas	<ul style="list-style-type: none"> perspectiva del paciente sobre beneficio correlación con variables 'objetivas' ORR, PFS 	<ul style="list-style-type: none"> como CVRS confusión impacto del perfil seguridad del fármaco 	ECA fase 2, 3 - VSE, VEX R: +, ETS: ++

PRO = *patient-reported outcomes*; VPE = variable principal de eficacia; VSE = variable secundaria de eficacia; VEX = variable exploratoria; R = grado de aceptación por reguladores [+++ 1VPE; ++ 1VPE ocasional; + VSE].

Elaboración propia a partir de [207, 521] [522] [523, 524]

Magnitud y relevancia clínica

El efecto de un tratamiento, medido sobre variables primarias y secundarias de eficacia adecuadas, debe ser estadísticamente significativo (con un umbral superior para el error de tipo 1 fijado arbitrariamente en $\alpha=0.05$ bilateral), con intervalos de confianza (IC_{95%}) razonablemente estrechos, y su magnitud clínicamente relevante. En el diseño del ensayo pivotal, las premisas acerca de la magnitud del efecto terapéutico estimado, i.e. la diferencia esperada entre los grupos control y experimental para la variable primaria de eficacia (y en algunos casos co-primarias o secundarias claves como OS) predefinida en el protocolo, determinan el tamaño de muestra necesario para que los resultados alcancen significación estadística. En tumores o estratos moleculares de muy baja prevalencia que limitan la posibilidad de generar evidencia clínica, la relevancia de los resultados se debe ponderar frente a la significación estadística, integrando además otras consideraciones relevantes como la plausibilidad farmacológica y los datos de apoyo en estudios preclínicos [403] [525]. Una tendencia actual en oncología es diseñar ensayos sobredimensionados con mayor probabilidad de detectar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, la magnitud mínima que resulta en un estudio formalmente positivo, función del tamaño de muestra, no siempre alberga relevancia clínica suficiente para garantizar que se traduzca en un beneficio sustancial para el paciente y justificar la adopción del uso clínico del fármaco. La eficacia expresada como *hazard ratio* (HR) puede ser engañosa, ya que reducciones de riesgo aparentemente importantes (e.g. $HR \leq 0.5$) pueden traducirse en diferencias netas muy pequeñas dependiendo del valor basal [213] [200]. Se ha argumentado que los reguladores deben fomentar el diseño de ensayos pivotaes basados en OS, asumiendo diferencias netas mayores, y someter a riguroso escrutinio los que resulten en beneficios marginales [72].

No existe un consenso acerca de la relevancia clínica de cada variable de eficacia y de la magnitud del efecto terapéutico, y se plantean retos específicos en cada entorno clínico, tales como la necesidad de equilibrar riesgos (tolerabilidad / perfil de seguridad, coste de oportunidad frente a otras terapias alternativas) y beneficios del tratamiento (en morbimortalidad, sintomatología, CVRS) [526]. En los últimos años varias sociedades de oncología médica y grupos de profesionales han señalado la necesidad de elevar las expectativas de eficacia para nuevos antineoplásicos [527] [528] [60]. El grupo de trabajo de ASCO recomienda incrementos relativos $\geq 20\%$ en la mediana de OS ($HR \leq 0.8$), que generalmente se traducirían en aumentos netos de 2.5-6 meses frente a la terapia estándar para varios tipos de tumores sólidos metastásicos avanzados comunes [59]. Para la PFS, otros autores plantean umbrales más estrictos para definir la diferencia mínima clínicamente relevante ($HR \leq 0.5$, diferencias netas 4-6 meses) [213] [200]. Esto contrasta con aprobaciones recientes de antineoplásicos en la UE con efectos $HR \leq 0.70$ en PFS [494]. Las implicaciones para la ETS y P&R se discuten en la sección 4.4.4. La falta de correlación entre los resultados de ORR, PFS y OS es un problema recurrente, con gran relevancia en el contexto del acceso temprano.

Tabla 40 Correlación entre resultados de ORR, PFS y OS en cáncer de pulmón (NSCLC)

Exp (E)	Control (C)	N	indicación	variable principal	ORR			PFS			OS		
					OR	E(%)	C (%)	HR	E (m)	C (m)	HR	E (m)	C (m)
<i>erlotinib</i>	H cis/carboplatino + doc (gem)	174	1L EGFRm	PFS	0.1	65	16	0.34	10.4	5.2	0.93	22.9	19.5
<i>afatinib</i>	H cis+pem	345	1L EGFRm	PFS ^{JRC}	0.21	56	23	0.58	11.1	6.9	0.91	28.1	28.2
<i>gefitinib</i> *	H docetaxel	1.466	2L+	OS ^(NI)	0.82	8	7	1.01	2.2	2.7	1.02	8.4	7.5
<i>crizotinib</i>	H pemetrexed (docetaxel)	347	2L ALK+	PFS	0.13	65	20	0.49	7.7	3	1.04	20.3	22.8
crizotinib	H pemetrexed + cis/carboPt	343	1L ALK+	PFS	0.20	74	45	0.45	10.9	7.0	0.82	n.a.	n.a.
bevacizumab	A cisplatino + gemcitabina	692	1L NSq	PFS	0.45	37	22	0.75	6.7	6.1	0.93	13.6	13.1
bevacizumab	A carboplatino + paclitaxel	878	1L NSq	OS	0.37	27	12	0.66	6.2	4.5	0.8	12.3	10.3
pemetrexed + cisplatino	H gemcitabina + cisplatino	1.725	1L	OS ^(NI)	0.88	27	25	1.06	4.8	5.1	0.93	10.3	10.3
pemetrexed	H docetaxel	571	2L	OS ^(NI)	0.98	9	8	0.97	2.9	2.9	0.99	8.3	7.9

* datos actualizados en análisis posteriores. A = comparación *add-on*; C = control; carboPt = carboplatino; E = experimental; H = comparación *head-to-head*; HR= *hazard ratio*; L = línea de tratamiento; n.a. = no alcanzado; NI = no-inferioridad; NSq = no-escamocelular; OR = *odds ratio*; ORR = *overall response rate*; OS = *overall survival*; PFS= *progression-free survival*. Fuente: elaboración propia a partir de [529]

3.3.6 Seguridad

A pesar de que la eficacia frecuentemente se percibe como el factor decisivo para la aprobación de un antineoplásico y determina los aspectos fundamentales del diseño de los ensayos clínicos confirmatorios, la toxicidad constituye un factor esencial en la evaluación regulatoria del B/R. La percepción del riesgo asociado a los efectos adversos (EAs), teniendo en cuenta su incidencia y gravedad (), que influye entre otros sobre el umbral de eficacia mínima, o en la aceptación de PFS como variable primaria, y representa una de las principales causas de fracaso del desarrollo clínico [120]. En los ensayos de registro, el perfil de seguridad integra la incidencia y gravedad de evaluados por los investigadores clínicos siguiendo criterios normalizados en oncología (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events*, NCI CTC-AE), y recientemente se ha desarrollado el instrumento complementario de evaluación por pacientes PRO-CTCAE [530]. En oncología, la duración de la exposición al tratamiento y su potencial toxicidad cumulativa se suele poner en contexto frente a la historia natural y pronóstico de la enfermedad (mediana de OS). La perspectiva y contexto clínico son factores importantes, e.g. las toxicidades tardías como tumores secundarios son menos relevantes para pacientes con cáncer metastásico en el contexto paliativo que para aquellos que reciben tratamientos adyuvantes con intención curativa. En pacientes con buena expectativa de vida en un contexto metastásico, las toxicidades crónicas de menor grado/gravedad de terapias dirigidas incluyendo MOPs pueden tener un mayor impacto acumulativo en la calidad de vida, en comparación con las toxicidades agudas graves de duración limitada típicamente asociadas a regímenes quimioterapéuticos, administrados en episodios cortos de tratamiento [531]

En relación con los MOPs, se plantea la importante cuestión de si su perfil de seguridad es claramente diferente al de quimioterapias convencionales, en línea con la creencia difundida de que la mayor selectividad de las terapias dirigidas por las células tumorales frente a tejidos normales se traduce en una mejor tolerabilidad. Aunque algunas terapias dirigidas presentan un perfil de seguridad más favorable que las (poli)quimioterapias clásicas (en incidencia y gravedad de EAs) para una misma indicación, la evidencia no es siempre fácil de interpretar. Los estudios comparativos raramente tienen un tamaño de muestra suficiente para realizar inferencias comparativas sobre seguridad, con frecuencia se diseñan como *add-on* a la (quimio-)terapia estándar, lo que complica la evaluación, y los perfiles de seguridad pueden ser cualitativamente muy diferentes. Toxicidades comunes a antineoplásicos no dirigidos incluyen EAs hematológicos (anemia, neutropenia, trombocitopenia), diarrea, vómitos, estomatitis, fatiga/astenia, disnea, neuropatía, etc. en algunos casos diferencias notables de incidencia y/o gravedad. Aunque las terapias dirigidas por lo general carecen de la toxicidad mielo-ablativa característica de los quimioterapéuticos clásicos, muchas se asocian con una notable incidencia de EAs de grado 3-4 en particular cardiovasculares y dermatológicos, algunos idiosincráticos de difícil manejo. Pueden tener un notable impacto sobre la calidad de vida teniendo en cuenta la necesidad de administración diaria crónica, y que resultan en frecuentes modificaciones de dosis e interrupción del tratamiento que afecta a su eficacia [254].

Las comparaciones indirectas presentan muchas limitaciones derivadas de las diferencias entre estudios clínicos e.g. en estado funcional y pretratamiento de la población reclutada, criterios de AEs, tipo de combinación, enmascaramiento, etc. Un análisis que compara la incidencia de EAs graves y agudos seleccionados en 38 ECAs con nuevos antineoplásicos aprobados por la FDA

entre 2000-2010, observa un incremento significativo frente al estándar de tratamiento en la incidencia de letalidad, interrupción del tratamiento y EAs de grado 3-4 como diarrea, reacciones cutáneas y neuropatía (*odds ratio* 1.40, 1.33, 1.52, respectivamente), a excepción del subgrupo de sólo 3 estudios en que el agente dirigido se comparaba en monoterapia frente a la quimioterapia, con menor incidencia de EAs letales [532]. Otro análisis en el mismo periodo compara MOPs, terapias dirigidas y nuevos quimioterapéuticos (n=3, 9, 7 ECAs, respectivamente), observando que en términos generales el primer grupo es menos tóxico, pero los datos son muy limitados [292]. La creencia generalizada de que las terapias dirigidas tienen un margen terapéutico mucho más favorable que las quimioterapias clásicas es cuestionable.

Por otra parte, el paradigma de administración y duración de tratamiento puede ser marcadamente diferente. Mientras que la poliquimioterapia citotóxica se suele administrar por vía intravenosa como ciclos cortos durante un máximo de 4-6 meses para mitigar su toxicidad acumulativa, muchos MOPs siguen una pauta posológica de administración diaria en monoterapia oral, con mantenimiento hasta la progresión tumoral objetiva o interrupción del tratamiento por motivos de tolerabilidad. Esto puede resultar en diferentes riesgos de toxicidad acumulativa y en un impacto muy diferente de la toxicidad aguda vs. crónica sobre la calidad de vida del paciente, y requiere una evaluación cuidadosa de gravedad, incidencia, patrón temporal, cronicidad y reversibilidad de EAs. Para los MOPs, desde el punto de vista farmacológico se diferencian dos clases generales de toxicidades según su relación con el mecanismo molecular al que se atribuye la eficacia. La toxicidad *on-target* es consecuencia directa del mecanismo de acción primario (e.g. cardio-toxicidad de mAbs anti-HER2, toxicidad dermatológica y gastrointestinal de inhibidores de EGFR, hipertensión con antiangiogénicos, tumores secundarios con inhibidores de BRAF), ocurre a niveles de exposición terapéuticos y es difícilmente evitable incluso con ajustes posológicos. Por otra parte, los EAs derivados de la acción paralela del fármaco sobre otras dianas moleculares (*off-target*) que no contribuyen a la eficacia pueden ser susceptibles de mejora, e.g. optimizando la selectividad por la diana molecular en compuestos de nueva generación, particularmente en el caso de inhibidores de quinasas que suelen actuar sobre múltiples dianas relacionadas estructuralmente. Aunque el objetivo clásico de desarrollo de terapias dirigidas ha sido mantener la presión selectiva sobre el tumor por inhibición continua de la diana terapéutica, manteniendo el tratamiento crónico diario hasta la progresión tumoral, evidencia emergente cuestiona este paradigma y recalca la importancia crítica de la optimización de dosis/posología y duración del tratamiento, que se debe investigar en ECAs de diseño adecuado que incorporen estrategias de mitigación de riesgos [214] [533].

La incertidumbre acerca de la seguridad en la evaluación regulatoria del B/R de antineoplásicos es aún mayor que acerca de la eficacia, que constituye el objetivo principal del análisis estadístico de los estudios de registro y determina su diseño y tamaño [534]. La capacidad de un ensayo clínico para detectar EAs poco frecuentes depende del tamaño de muestra (limitación intrínseca para MOPs) y de la incidencia del evento en la población. La base de datos de seguridad se centra en pacientes tratados en ensayos pivotaes, relevantes en términos de sub/tipo tumoral, línea de tratamiento, dosis, pauta de administración, régimen de combinación y duración del tratamiento, pero la evidencia de apoyo puede incluir otros ensayos en indicaciones relacionadas si la exposición al tratamiento experimental es similar. A diferencia de la eficacia, es posible extrapolar datos de seguridad del MOP en poblaciones no estratificadas a pacientes BM+, aunque puede haber diferencias en EAs seleccionados ligadas a la eficacia antitumoral superior en pacientes con tumores BM+ (e.g. síndrome de lisis tumoral). Además de

la naturaleza, incidencia y gravedad de EAs observados en el desarrollo clínico, la evaluación del riesgo considera otros factores como la evidencia de apoyo (e.g. toxicología preclínica, clínica en otras indicaciones o combinaciones/regímenes, efectos de clase farmacológica, etc.), la comparación con el B/R de alternativas disponibles y el contexto de la patología (e.g. gravedad, pronóstico, prevalencia e incidencia).

En el contexto oncológico, no hay un consenso acerca del número mínimo de pacientes expuestos al nuevo tratamiento necesario para la evaluación regulatoria del B/R, aunque los requisitos de evidencia son generalmente más laxos que en otras áreas terapéuticas, y la tolerancia al restringido índice terapéutico de antineoplásicos suele ser mayor debido a la acuciante necesidad médica. Como referencia de interés para MOPs, en un análisis del número total de pacientes estudiados en el expediente de registro de 200 nuevos medicamentos aprobados en la UE entre 2000-2010, se observa una diferencia significativa entre el subgrupo de 39 (19.5%) MHs, con una media de 438 pacientes (rango inter-cuartil, RIC 132-915) y sólo 8 en > 1.000, incluyendo el MOP imatinib, frente a 1.708 (RIC 968-3195) en indicaciones no huérfanas [535].

Es importante la distinción entre los EAs predecibles (e.g. relacionados con el mecanismo de acción y/o farmacología secundaria, interacciones potenciales con fármacos administrados de forma concomitante, metabolitos, señales en estudios preclínicos o con compuestos de la misma clase farmacológica, etc.) frente a los EAs impredecibles o idiosincráticos, para los que incluso estándares regulatorios más estrictos en cuanto al tamaño de la base de datos de seguridad no garantizarían su identificación en la fase pre-autorización [427]. Con frecuencia los EAs graves raros no se detectan en los estudios de registro, debido a limitaciones en el tamaño de muestra y duración del seguimiento, exclusión de pacientes con peor estado funcional o comorbilidades y co-medicaciones, y la negligencia de investigadores clínicos en la notificación de EAs graves, e.g. en la detección de morbilidad cardiovascular con inhibidores de la aromatasa y parada cardiorrespiratoria con cetuximab [536]. Para optimizar la integración e interpretación de evidencia observacional sobre seguridad (*real-world data*) a lo largo del ciclo de vida surgen los programas REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategies*) y Mini Sentinel de la FDA, y el consorcio europeo IMI-PROTECT [537] [538]. Aunque no hay estudios publicados específicos acerca de MOPs que analicen las acciones regulatorias post-autorización relacionadas con aspectos de seguridad, un análisis referido a MHs observa sobre una muestra de 95 fármacos aprobados en EEUU y/o UE (75 FDA, 44 UE, 24 ambas regiones) que un 10% fueron objeto de nuevas advertencias en la ficha técnica y comunicaciones a profesionales sanitarios. Esta cifra se duplica en el caso de los MHs tras 8 años de seguimiento, destacando el mayor riesgo relativo de los medicamentos con aprobación acelerada (RR 3.32) y oncológicos (RR 7.83) [539].

4. ETS, PRECIO Y REEMBOLSO

There is no general principle that prevents the creation of an economic theory based on other hypotheses than that of rationality.

Kenneth Arrow

La financiación de medicamentos oncológicos personalizados de elevado coste es una importante preocupación política debido a su impacto creciente sobre la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos, sometidos a crecientes presiones presupuestarias. La introducción gradual durante la última década de terapias dirigidas antineoplásicas, muchas criticadas por la falta de correlación entre modesto valor terapéutico y elevado coste, es una de las principales causas del aumento del gasto farmacéutico oncológico hospitalario. Aunque la mayoría de los países de la UE cuentan desde hace décadas con mecanismos de regulación del precio y financiación selectiva de medicamentos, la precaria coyuntura económica de la última década ha motivado la adopción generalizada de agresivas políticas nacionales y regionales de contención del gasto farmacéutico, sometiendo las nuevas tecnologías sanitarias de alto coste a un riguroso escrutinio en cuanto a precios, impacto presupuestario, valor terapéutico añadido y C/E o rentabilidad. Para optimizar el valor obtenido del gasto sanitarios es necesario reconciliar de forma más eficiente los objetivos de salud pública de calidad de atención, equidad de acceso y sostenibilidad del sistema, y al mismo tiempo tener en cuenta otros objetivos políticos no siempre compatibles, como la recompensa a la innovación y la agenda político-industrial de los gobiernos para favorecer inversiones en I+D, o incluso un tratamiento privilegiado del sector farmacéutico [540].

4.1 Evaluación de tecnologías sanitarias

La ETS (*health technology assessment*, HTA) puede definirse como un proceso multidisciplinar en el que se evalúan desde una perspectiva multifactorial los problemas médicos, sociales, económicos y éticos relacionados con el uso de una tecnología sanitaria (farmacológica, organizativa, procedimiento/técnica o instrumentación) de una manera sistemática, transparente, imparcial y robusta [541]. La ETS tiene como objetivos principales promover el uso racional, i.e. eficaz y coste-efectivo, de tecnologías sanitarias, alcanzar el principio normativo de eficiencia en la asignación de recursos y garantizar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos a largo plazo. Constituye una de las herramientas más valiosas para informar de forma más rigurosa y racional la toma de decisiones sobre P&R y distribución de recursos en los sistemas sanitarios públicos, a diferencia de instrumentos de control que responden a un único objetivo de contención indiscriminada de costes y que a largo plazo tienen un impacto deletéreo sobre la innovación [392]. La ETS ha ganado popularidad en la última década, y muchos sistemas llevan a cabo una evaluación sistemática de la evidencia presentada por la industria farmacéutica para demostrar el coste-efectividad (C/E) de nuevos medicamentos oncológicos y cuantificar su valor terapéutico añadido en comparación con las alternativas disponibles [542]. La metodología de evaluación y síntesis de la evidencia científica varía dependiendo de las autoridades competentes implicadas [543]. La efectividad relativa constituye un elemento central, y a menudo se complementa por la evaluación farmacoeconómica, que esencialmente compara costes y beneficios incrementales de un nuevo medicamento respecto a las alternativas disponibles, y en algunos casos los beneficios económicos y sociales más amplios.

Aplicaciones de la ETS incluyen el posicionamiento de un nuevo medicamento dentro del arsenal terapéutico (e.g. desarrollo y actualización de guías de práctica clínica, algoritmos y formularios farmacoterapéuticos), la estimación de su efectividad a corto y largo plazo, informar al profesional sanitario acerca de las consecuencias económicas de las decisiones de prescripción o dispensación, aportar estímulos al desarrollo y la innovación, y a nivel de política sanitaria contribuir a la optimización de la distribución de recursos públicos a través de mecanismos de control de P&R y modulando la adopción clínica [57]. Los resultados de las evaluaciones, dependiendo del grado de diseminación e implementación en la práctica clínica y de la importancia asignada a la evidencia económica en cada caso, pueden influir sobre un rango de políticas sanitarias de fijación de precio, adquisición de medicamentos y planificación de recursos a nivel nacional, regional y de entidades hospitalarias individuales. El impacto real de la ETS sobre la adopción en la práctica clínica es controvertido. En el Reino Unido se ha observado un contraste entre el uso limitado de algunos antineoplásicos recomendados formalmente por NICE frente a la mayor adopción de otros rechazados pero accesibles por fondos específicos como el *Cancer Drug Fund* [544]. El papel de la ETS en las decisiones de P&R se diferencia según su carácter formalizado/obligatorio o voluntario/recomendado, la amplitud de su alcance, el tipo de decisiones a que afecta y su impacto (reembolso, precios, prescripción), las características del proceso de evaluación y los criterios de decisión, como umbrales explícitos de C/E para la financiación. En la UE, un número creciente de países recomienda o exige la presentación de estudios farmacoeconómicos o evidencia de CVRS, a veces de forma explícita y sistemática, mientras que en otros se utiliza de forma discrecional, esporádica y menos transparente [545]. La evidencia acerca de la influencia de la ETS sobre los precios de antineoplásicos no es concluyente, ya que aunque se ha sugerido un efecto moderador en comparación con EEUU [546], los países europeos con precios más bajos como España o Grecia no basaban las negociaciones en la ETS sino principalmente en referencias externas [547].

4.1.1 Procedimientos

En la mayor parte de los países de la UE han surgido en las últimas dos décadas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (AETS), bien por creación de organismos específicos o por transferencia de las correspondientes competencias a instituciones académicas o gubernamentales ya existentes. Algunos países cuentan con múltiples AETS, cuyas respectivas responsabilidades e impacto en la toma de decisiones de P&R no son siempre transparentes, mientras que otros no tienen instituciones específicas y sus decisiones se basan en evaluaciones extranjeras [548]. La ETS de nuevos medicamentos se suele llevar a cabo antes de su entrada en el mercado (*ex ante*), lo que permite ajustar el precio y condiciones de financiación al valor terapéutico percibido y al grado de incertidumbre en la evidencia disponible. La evaluación *ex post*, aunque no condiciona el P&R inicial, permite la revisión periódica de las recomendaciones, incorporar datos de uso en el contexto local (e.g. si la financiación está ligada a acuerdos de generación de evidencia), re/evaluar el valor terapéutico frente a nuevas alternativas emergentes y reflejar la evolución de la práctica clínica [549]. La ETS sistemática de cada nuevo medicamento aprobado requeriría una inabordable inversión de tiempo y recursos. En la mayoría de sistemas se han implementado procesos de selección para restringir la aplicación de la ETS a subconjuntos de medicamentos, generalmente de coste elevado y/o impacto presupuestario importante, o a aquellos que reivindican un valor terapéutico añadido para justificar un precio diferenciado (*premium price*). Los plazos oficiales generalmente tienen como

objetivo los 180 días marcados por la Directiva 89/105/CEE de transparencia [550], pero en la práctica los procesos y calendarios son variables dependiendo de factores como la necesidad de codecisión sobre reembolso, o si la ETS es interna o externa [545]. La toma de decisiones de P&R suele ser secuencial, de forma que el precio fijado para un medicamento puede influir sobre la decisión de financiación. La mayoría de los sistemas han establecido mecanismos de apelación para resolver conflictos, relacionados tanto con el proceso como con la interpretación de la evidencia, y pueden involucrar un panel de expertos o un tribunal administrativo. Los procesos de ETS y P&R en países UE5 se discuten en detalle en la sección 4.6.

4.1.2 Metodología y criterios generales

Fuentes de evidencia

La evidencia clínica disponible al inicio de las negociaciones de P&R suele presentar las mismas limitaciones que el expediente de registro remitido uno o dos años antes a los reguladores, aunque en algunos casos el seguimiento más prolongado o la finalización de estudios complementarios, a veces en el contexto del sistema sanitario nacional concreto, puede resultar en datos maduros o adicionales de eficacia y seguridad. El módulo clínico del expediente de registro, que contiene los informes detallados de todos los estudios clínicos con los datos a nivel de pacientes individuales, no suele estar disponible para las AETS y los decisores de P&R, que basan su evaluación en la solicitud de P&R, el informe público de evaluación de la EMA (EPAR) y la literatura médico-científica. La falta de rigor y representación selectiva y no sistemática de los resultados clínicos en el EPAR ha sido objeto de críticas por parte de EUNetHTA e IQWiG [551], lo que ha llevado a iniciar una colaboración con la EMA para mejorar la calidad de los informes publicados [552]. Algunas AETS como IQWiG basan su evaluación en información obtenida independientemente de la solicitud, con objeto de mitigar los sesgos de selección, mientras que otras se basan únicamente en el dossier del fabricante [545].

La ETS se basa en datos de una variedad de fuentes de información clínica, epidemiológica y económica, cuya metodología y amplitud condiciona la incertidumbre en torno a las estimaciones de C/E. En oncología estratificada la evidencia disponible suele ser insuficiente en términos del seguimiento, historial natural del subgrupo molecular, variables de eficacia, CVRS a largo plazo y uso de recursos [56]. Las principales fuentes de evidencia clínica sobre efectividad relativa son ECAs y estudios observacionales, con una gran variedad de aproximaciones metodológicas y diseños posibles. Los estudios de evaluación económica incluyen ECAs (convencionales o *piggyback* que recogen información económica), estudios naturalistas y de seguimiento. Aunque es preferible definir el análisis económico *a priori*, frecuentemente se recurre a análisis retrospectivos de EECC no diseñados al efecto, con importantes limitaciones de disponibilidad de datos. Una crítica frecuente relativa a las fuentes de evidencia es la introducción de sesgos por potenciales conflictos de intereses, que pueden invalidar las conclusiones [553]. Múltiples estudios han observado una correlación significativa entre el origen de la financiación del estudio y sus conclusiones cualitativas [554], e.g. una publicación seminal observa un 38% de conclusiones desfavorables en estudios independientes, frente a sólo un 5% en estudios financiados por la industria farmacéutica [555].

Los estudios clínicos prospectivos, idealmente ECAs de registro, son el contexto ideal para identificar cualitativa y cuantitativamente la evidencia clínica y económica, recopilando la

información relativa a todas las variables relevantes para el análisis de los recursos utilizados y resultados en salud (e.g. supervivencia, calidad de vida, utilidades, uso de recursos económicos). A pesar de su consideración como *gold standard* en la generación de evidencia clínica de eficacia, los ECAs no son ideales como fuente única de información para la ETS. El ECA destaca por su mayor validez interna bajo condiciones experimentales ideales, con poblaciones seleccionadas menos heterogéneas, protocolos estandarizados y rigurosos controles. Sin embargo, al margen de problemas metodológicos ocasionales como comparadores y variables no relevantes o seguimiento insuficiente, su principal limitación intrínseca es la diferencia entre la eficacia en condiciones ideales del ECA frente a la efectividad en condiciones reales de uso (e.g. con menor cumplimiento terapéutico, poblaciones no seleccionadas con mayor comorbilidad, *missing data*), que compromete su validez externa y la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica rutinaria [70] [295].

Tabla 41 Fuentes de evidencia para la ETS de MOPs

Fuente	Elementos
Dossier de ETS/P&R del fabricante MOP	Evidencia eficacia (y efectividad) clínica, seguridad Análisis económico, costes entorno local
Expertos clínicos consultados	Patología: gestión actual, aplicabilidad contexto local Valor terapéutico percibido por prescriptor, relevancia clínica, impacto y posicionamiento terapéutico Necesidades de evidencia, factibilidad de estudios, registros
Guías clínicas	Algoritmos terapéuticos, posicionamiento, gestión actual; e.g. NCCN, ESMO, guías nacionales de práctica clínica
Informes de otras AETS	Análisis eficacia/efectividad relativa, análisis farmacoeconómicos, diferencias nacionales estándar de tratamiento, prevalencia estimada población diana (clínica)
Literatura biomédica, económica	Historia natural, prevalencia estrato molecular, variabilidad, meta-análisis, análisis farmacoeconómicos
Evaluación regulatoria EPAR	Evidencia eficacia y seguridad dossier de registro (síntesis) Evaluación B/R, análisis de subgrupos relevantes
Datos clínicos no publicados	Uso compasivo, ATU- replicación independiente en condiciones pragmáticas, efectividad, extrapolación local
Datos confidenciales	Clínicos fabricante, subgrupos Sistemas sanitarios de otros países – acuerdos compartición de riesgos, <i>managed entry schemes</i>
Evidencia coDx	Programa de cribado – factibilidad, implementación en práctica clínica rutinaria, desglose costes, impacto sobre C/E del MOP

ATU = *autorisation temporaire d'utilisation*; EPAR = *European public assessment report*; ESMO = *European Society for Medical Oncology*; NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*. Fuente: elaboración propia a partir de [556] [557].

Los ensayos pragmáticos en condiciones reales de utilización permiten caracterizar la efectividad en el entorno de la práctica clínica rutinaria, pero requieren grandes tamaños de muestra a menudo prohibitivos en la MPE. Los estudios observacionales se basan en diseños farmacoepidemiológicos como estudios de cohortes o casos-control, con importantes ventajas de eficiencia, pero su interpretación es problemática ya que al carecer de aleatorización no controlan factores de confusión no cuantificables o registrados. En reconocimiento de las

limitaciones para llevar a cabo estudios clínicos según los estándares metodológicos convencionales en tumores o estratos de baja prevalencia, y de la necesidad de flexibilidad en las expectativas de evidencia, algunas AETS como el IQWiG alemán han publicado directrices metodológicas que reconocen contextos en los que se pueden aceptar series de casos [558]. En relación con fuentes de evidencia alternativas al ECA, destacan los nuevos métodos de clasificación de la calidad de evidencia y fuerza de las recomendaciones como el marco GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), con importantes implicaciones para las guías de práctica clínica en tumores raros y estratos moleculares poco prevalentes [559].

Variables de eficacia, comparadores, costes y análisis

La estimación de los beneficios derivados de una tecnología sanitaria debe considerar diferentes dimensiones dependiendo del contexto clínico, que pueden incluir mejoras del estado de salud (e.g. reducción de la incidencia, morbilidad o mortalidad de una enfermedad, CVRS) o ventajas en comparación con alternativas terapéuticas (e.g. EAs, posología, contraindicaciones o interacciones, reducción de dolor y otros intangibles, ahorro de recursos o costes evitados). Estos beneficios pueden expresarse en variables estandarizadas como los años de vida ganados, los años de vida ganados ajustados por la calidad de vida (AVAC, o *quality-adjusted life year* QALY), la disponibilidad a pagar por los beneficios en salud o los aumentos de productividad (e.g. salarios correspondientes a los años de vida ganados). Los principales aspectos clínicos en la ETS incluyen la carga de la enfermedad, características de la población diana, eficacia (con análisis de subgrupos pertinentes) y efectividad relativa frente a comparadores seleccionados.

En términos de evidencia clínica, hay una preferencia general por las variables clínicas ‘sólidas’ de eficacia/efectividad relacionadas con la mortalidad (OS) y morbilidad sobre las variables subrogadas (PFS, ORR) que raramente se consideran validadas. Los métodos convencionales de ETS suelen requerir estimaciones de la ganancia media de OS, lo que contrasta con la creciente tendencia en ECAs de registro de antineoplásicos a definir la PFS como variable principal, que para muchos presenta importantes deficiencias en la predicción de OS y CVRS [514] (sección 3.3.5). Aunque existen métodos estadísticos para simular los datos no disponibles, la elección de la variable principal de eficacia OS vs. PFS es uno de los principales puntos de discusión en el asesoramiento científico regulatorio/AETS paralelo durante el desarrollo [560]. Los datos de CVRS obtenidos de cuestionarios a pacientes y/o cuidadores (PROs) tienen aceptación variable dependiendo del sistema en cuestión, del contexto clínico y de aspectos metodológicos del estudio (e.g. ensayos doble-ciego o abiertos). El perfil de seguridad y EAs específicos no suele constituir un elemento central, ya que generalmente se considera cubierto por la evaluación regulatoria del B/R [561] [545] [562].

La elección del comparador es un aspecto complejo que afecta a la aplicabilidad del análisis en un contexto dado. En la evaluación farmacoeconómica, la evidencia de efectividad relativa o relación C/E frente las alternativas terapéuticas relevantes idealmente debería proceder de una comparación directa (*head-to-head*) en un ECA diseñado al efecto. Se aprecia una gran variabilidad en las preferencias de cada AETS en la elección del comparador ideal, que puede ser el de eficacia superior o *gold standard* terapéutico, el de mayor difusión, el más coste-efectivo, el de menor coste, el último en obtener el reembolso en la indicación, el más susceptible a ser reemplazado y en casos excepcionales se acepta por definición el comparador elegido en el ensayo pivotal [545] [561]. Los sistemas de reembolso centralizados suelen indicar una clara

preferencia por las comparaciones directas frente al 'tratamiento estándar'. La directriz de EUnetHTA recomienda elegir un comparador reflejado en guías de práctica clínica europeas o internacionales, preferentemente con autorización explícita en la UE para la indicación y línea de tratamiento, y en su ausencia la justificación debe basarse en su uso rutinario demostrado, listas nacionales de reembolso, datos de mercado, registro etc. [563]. El programa CHOICE de la OMS recomienda la comparación en el análisis (raramente factible en el marco de un ECA) con todas las opciones disponibles, incluyendo terapias no farmacológicas (e. g. quirúrgicas), paliativas y la ausencia de tratamiento, pero esto suele resultar inviable, incluso en inferencias indirectas, por falta de evidencia adecuada. Si no existen alternativas terapéuticas efectivas en el contexto clínico considerado, el comparador puede ser tratamiento paliativo o de soporte (BSC), o incluso *off label* dependiendo de cada sistema [545].

En las *comparaciones indirectas*, la mayoría de AETS aceptan las inferencias frente a alternativas terapéuticas relevantes no incluidas en el ECA a partir de meta-análisis, por lo general sin especificar una preferencia por el tipo de análisis a pesar de las complejidades asociadas. En algunos casos se requiere además evidencia de efectividad comparativa en condiciones pragmáticas relevantes para el sistema sanitario en cuestión (Reino Unido), aceptando también estudios observacionales y meta-análisis integrados (Francia, Alemania). La elección del comparador es particularmente crítica en sistemas en que, en ausencia de comparación directa con la referencia estándar y si los meta-análisis no permiten inferir una clara superioridad clínica, el precio financiado del conjunto de referencia con mecanismo de acción farmacológico y/o uso terapéutico similar - según la clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC) de la OMS - puede servir de anclaje para las negociaciones de P&R del nuevo medicamento. En el contexto de la MPE, se plantea el problema adicional de si la quimioterapia 'no específica' es un estándar terapéutico relevante para el estrato molecular dado que constituye la población diana del MOP, lo que puede depender incluso de la línea de tratamiento considerada. En este sentido, un problema frecuente es la falta de datos históricos acerca de la respuesta de pacientes BM+ a tratamientos convencionales (secciones 2.2.1 y 3.3.4).

Mientras que el análisis de la eficacia/efectividad relativa (REA) frente a alternativas terapéuticas es el elemento central de la ETS para evaluar el valor terapéutico añadido, la consideración de aspectos relacionados con la ética, el impacto presupuestario y C/E depende de cada sistema [561] [562]. La inclusión de un análisis económico formal suele ser obligatoria en los sistemas de P&R centralizados, para informar la evaluación de la eficiencia, rentabilidad (*value for money*) o C/E. Los análisis de minimización de costes, C/E, coste-utilidad y coste-beneficio son los más comunes en farmacoeconomía, con diferencias en la medida de costes de las intervenciones sanitarias y en la expresión de los beneficios. Dada la clara reticencia de profesionales sanitarios y pacientes a emplear unidades monetarias en la valoración de los beneficios clínicos, el parámetro más usado es el AVAC [564], a pesar de sus limitaciones metodológicas y conceptuales [565], particularmente en el contexto oncológico [566]. La ventaja del análisis de C/E es que ofrece una metodología explícita y transparente para cuantificar costes y beneficios de tecnologías sanitarias, y se ha impuesto como método de evaluación. En el contexto europeo se observa una tendencia a la integración del concepto de CVRS en la estimación de la utilidad, cuya medición empírica introduce incertidumbre adicional. Los AVACs se estiman ponderando la supervivencia con un factor de utilidad entre 0 y 1, equivalente a muerte y salud perfecta, respectivamente.

Los ACE/ACU comparan los costes y efectos sobre la salud de un nuevo tratamiento con los de un tratamiento existente (dC/dE), expresados por el ICER, que representa la cantidad de recursos necesarios para obtener una unidad de eficacia o beneficio clínico (e.g. AVAC) si se reemplaza el tratamiento existente por el nuevo. Los ICER se han establecido como punto de referencia para la rentabilidad y constituyen indicadores útiles para informar las decisiones de cobertura. Teóricamente pueden ser utilizados para comparar sistemáticamente valor, eficiencia y rentabilidad de tecnologías sanitarias aplicadas a diferentes patologías y áreas terapéuticas, relacionarlos con un valor umbral de disposición a pagar (*willingness to pay*) e identificar las opciones más eficientes para maximizar la salud de la población [567] [561]. Dependiendo del sistema y del contexto de la toma de decisiones, el análisis puede adoptar la perspectiva del sistema sanitario o financiador (costes directos del tratamiento y atención sanitaria, incluyendo gastos de adquisición y administración, estancia hospitalaria, tratamiento de EAs etc.), o la más amplia de la sociedad (costes indirectos asociados al cambio en los resultados de salud, desplazamientos, pérdidas de productividad, cuidadores etc.) [568].

Los resultados se suelen integrar en modelos analíticos que combinan información externa de otros ensayos clínicos (e.g. adherencia, interrupciones del tratamiento, utilidades, etc.) y simulaciones. La modelización se basa en premisas y extrapolaciones cuyo impacto sobre los resultados debe ser explorado por análisis de sensibilidad (e.g. probabilístico). En estudios farmacoeconómicos de medicamentos oncológicos se usan frecuentemente los modelos deterministas de Markov o con simulación de Monte Carlo, aplicables generalmente a patologías caracterizadas por transiciones entre un número discreto de estados de salud estables y mutuamente excluyentes (e.g. 3-4 según estrategias y líneas de tratamiento). Simulan la progresión de la enfermedad y determinan la supervivencia y costes de tratamiento en una cohorte hipotética de pacientes que reciben secuencialmente diferentes tratamientos en un horizonte temporal (idealmente la supervivencia esperada) dividido en intervalos denominados ciclos de Markov [569]. La extrapolación de datos en el análisis indirecto se suele basar en técnicas cuantitativas (modelado) o comparaciones cualitativas, con uso de métodos frecuentistas o análisis bayesiano [570]. La falta de información acerca de la historia natural de los estratos moleculares y respuesta al estándar de tratamiento, frecuentemente con diferencias pronósticas frente a la población no seleccionada, genera incertidumbre adicional en el análisis farmacoeconómico de MOPs.

Estandarización metodológica y cooperación en la UE

Las críticas a los sistemas actuales se centran a menudo en las diferencias a nivel de metodologías de ETS, disparidad de criterios y prioridades, que limitan la comparabilidad y transferibilidad de conclusiones, además de aspectos del proceso como la falta de transparencia, responsabilidad, y de participación activa de las partes interesadas. La farmacoeconomía es una disciplina relativamente reciente, y no se ha establecido una metodología universalmente aceptada que garantice la calidad de los estudios y la fiabilidad de sus resultados, pero se han desarrollado multitud de guías y recomendaciones, en ocasiones por parte de los propios organismos públicos implicados en la evaluación de los estudios farmacoeconómicos, con objeto de permitir la comparación de resultados [571]. Las evaluaciones económicas se consideran *generalizables* cuando los resultados se pueden aplicar directamente sin ajustes al contexto de otro país o sistema sanitario, y *transferibles* si requieren adaptación previa. La colaboración entre AETS actualmente se centra en los aspectos clínicos (e.g. riesgo basal, efectividad del tratamiento, uso de recursos sanitarios) que generalmente se consideran transferibles, mientras

que las consideraciones económicas, organizativas, jurídicas y éticas suelen estar más adaptadas al contexto nacional o regional concreto, dado el consenso sobre la baja transferibilidad de datos de costes y otros factores económicos. Por otra parte, la colaboración transfronteriza y transferibilidad de resultados requiere un marco metodológico común, por lo que su alcance es cuestionable entre sistemas que basan las decisiones de cobertura en ACE y umbrales de disposición de pago (Reino Unido) frente a aquellos que se centran en el valor terapéutico añadido (Francia, Alemania) sin considerar formalmente la rentabilidad [572, 573] [574].

Con objeto de fomentar la cooperación entre AETS y armonizar los criterios de evaluación, se creó en 1993 la asociación no gubernamental INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), que a principios de 2015 contaba con 55 AETS de 33 países. La *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) es una importante fuente de literatura que analiza, compara y debate las iniciativas de estandarización para la evaluación farmacoeconómica. Aunque en términos generales los parámetros y criterios en la ETS (efectividad relativa, C/E, impacto presupuestario, necesidad médica, perspectiva, etc.) muestran una relativa armonización entre diferentes AETS en la UE, la metodología específica y el impacto de sus conclusiones sobre las negociaciones de P&R varía considerablemente. Esto ha impulsado a la EC a respaldar varias iniciativas para estimular la cooperación en materia de ETS en el ámbito europeo. Destaca la creación en 2006 de la *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), una red de coordinación de las actividades y recursos de organismos nacionales responsables de ETS en países de la UE, algunas organizaciones regionales y grupos de interés [575], consolidada como red voluntaria y permanente por la Directiva 2011/24/UE [576]. Sus principales objetivos son facilitar el intercambio de información (base de datos EVIDENT), desarrollar abordajes metodológicos comunes en áreas críticas, generar sinergias evitando en lo posible la duplicación de esfuerzos, y reducir los retrasos en la toma de decisiones de P&R basada en ETS. Entre sus contribuciones a la estandarización metodológica de la evaluación de efectividad relativa destacan varias directrices que abordan la elección del comparador, variables de eficacia clínica, comparaciones indirectas, diagnósticos, y el '*HTA core model*' genérico [577] [556].

4.1.3 Diferencias entre ETS y registro regulatorio

Aunque los criterios para valorar el beneficio terapéutico y riesgos de un nuevo medicamento en el contexto de la ETS son en muchos casos solapantes o complementarios a los utilizados en la evaluación regulatoria previa del B/R, basada en la demostración de calidad, seguridad y eficacia (Tabla 42), en algunas jurisdicciones la ETS no asume las conclusiones regulatorias y re-analiza la evidencia clínica de eficacia y seguridad, lo que resulta en un cuestionable uso de recursos [427] [578]. La ETS plantea una serie de preguntas diferentes con un enfoque más amplio, y centrándose en la efectividad relativa frente a otros tratamientos disponibles, en criterios económicos como impacto presupuestario y C/E, y en el valor real para los pacientes (variables de eficacia que resulten en un claro beneficio, magnitud del efecto, beneficio diferencial en subgrupos) [579]. La ETS debe además traducir los resultados al contexto del sistema sanitario específico y considerar el compromiso entre los principios éticos de beneficencia y de justicia distributiva o equidad, no siempre reconciliables, invirtiendo en el tratamiento de cada paciente, de acuerdo con la necesidad, los máximos recursos que la sociedad pueda permitirse gastar sin comprometer la viabilidad del sistema [580].

En el contexto de la UE, el papel de las administraciones sanitarias en la política de medicamentos es doble, como regulador y como principal cliente del sector farmacéutico. Con objeto de evitar la interferencia de criterios económicos en la decisión de autorización, en muchos países se establece una clara separación funcional entre instituciones con competencias reguladoras sobre autorización y supervisión de medicamentos frente a organismos responsables de las decisiones de P&R. En el caso de medicamentos oncológicos, las competencias regulatorias de registro se encuentran esencialmente centralizadas desde 1995 en la EMA y EC, pero la autorización ya no es una condición suficiente para su acceso efectivo al mercado (aunque técnicamente posible siempre que no se financie con cargo a fondos públicos), y crecientemente se observan decisiones divergentes de financiación a nivel nacional, motivadas por la percepción de valor terapéutico añadido insuficiente o C/E desfavorable. La falta de alineación de criterios y requisitos de evidencia entre la evaluación regulatoria y la ETS ha generado intensos debates [578] [427] [581].

En los últimos años han surgido diferentes iniciativas para promover una mayor cooperación entre reguladores, AETS, autoridades nacionales competentes en P&R y los pagadores, con objeto de fomentar la convergencia de criterios y requisitos de evidencia para apoyar la autorización y financiación. Destacan los programas piloto de diálogo temprano sobre programas de desarrollo individuales y discusiones para armonizar metodología y directrices de evaluación del valor terapéutico. Algunos autores proponen plantear las decisiones de acceso al mercado como un ejercicio integrado entre reguladores y AETS, aunque las implicaciones políticas de una posible función consultiva de las AETS en las decisiones regulatorias de autorización son complejas [504]. A nivel de desarrollos individuales, la EMA ofrece desde 2010 un programa piloto de asesoramiento científico conjunto con diversas AETS, que permite discutir los aspectos fundamentales del programa de desarrollo clínico de un medicamento, en particular aspectos críticos como definición de la población diana, elección del comparador, relevancia clínica del efecto terapéutico, etc. El consorcio SEED (*Shaping European Early Dialogues*) coordinado por EUNetHTA bajo el auspicio de la EC ha llevado a cabo la evaluación de 10 tecnologías sanitarias, incluyendo 4 medicamentos, en su fase piloto.

Tabla 42 Principales diferencias registro vs. ETS y P&R

	REGISTRO	P&R
EVIDENCIA Y CRITERIOS DE DECISIÓN		
Evidencia	Ensayo pivotal (ECA gral-) EECC de soporte	Ensayo pivotal (ECA gral-) Estudios observacionales Comparaciones indirectas, meta-A Costes in/directos, uso recursos
Criterios científicos /clínicos	<i>Calidad</i> <i>Seguridad</i> (cond. experimentales) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pre-clínica, toxicología ▪ EECCs: limitación muestra <i>Eficacia absoluta</i> en condiciones experimentales ideales del ECA en poblaciones seleccionadas - ¿puede funcionar? efecto terapéutico significativo estadística- (y clínicamente) en variables subrogadas/OS <i>Eficacia relativa</i> frente a comparador(es) ECA, EU consenso regulatorio	<i>Seguridad</i> (condiciones reales) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Farmacovigilancia ▪ Observacionales <i>Eficacia/efectividad absoluta</i> valoración beneficio (impacto salud) en condiciones reales en poblaciones representativas - ¿funciona? magnitud del efecto terapéutico clínicamente relevante en variables beneficio directo (OS, CVRS) <i>Efectividad relativa</i> frente a alternativas terapéuticas - extrapolación al contexto local
Criterios económicos	NO	<i>Rentabilidad</i> - C/E relativa ¿es la mejor alternativa posible? <i>Impacto presupuestario</i> <i>Políticos</i> : inversión I+D, innovación
Otros criterios	Innovación no necesaria, 'me too', no-inferioridad aceptable	<i>Innovación</i> : avance o alternativa terapéutica (e.g. HAS, G-BA)
PROCEDIMIENTO		
Competencias	EMA: CHMP opinión científica EC: autorización	ANCs ETS y P&R (central) Decisores a nivel regional/local financiación y/o renegociación precio
Diferencias nacionales	Evaluación centralizada y decisión única por consenso, autorización EU	Evaluación múltiple, duplicación y conclusiones divergentes
Transparencia	Limitada durante el proceso, consulta externa a SAG opcional Informes de evaluación públicos EPAR	Variable, algunos con proceso de consulta y publicación de informes de evaluación (NICE, G-BA)
Plazos marco legal	Evaluación activa 210 días SAC inicial 90 extensión indicación	P&R 180 días variable según país y medicamento
Diálogo previo	Procedimientos voluntarios EMA (<i>Scientific Advice</i>), ANCs; Proyecto piloto diálogo conjunto EMA-AETS	Creciente (SEED, EUNetHTA); Proyecto piloto diálogo conjunto EMA-AETS
Base legal	Dir 2001/83 a.a. y Reg 726/2004	Dir 89/105
Apelación	definido	variable

SAG = *Scientific Advisory Group*; SEED = *Shaping European Early Dialogues*. Elaboración propia a partir de [427] [582] [583] [584]

4.2 Precio

El principal factor que limita el acceso a los MOPs innovadores en la mayoría de los países del contexto de la UE es su elevado precio, sobre el que influyen multitud de factores como la propiedad intelectual (bajo protección de patente y datos de registro vs. genérico), tipo de indicación (alto volumen y precio bajo-moderado vs. bajo volumen y alto costo como MHs o MOPs), el origen sintético y estructura molecular del fármaco (químico de síntesis vs. biológico o biotecnológico) y el grado de innovación del mecanismo farmacológico (e.g. *first-in-class* o *me-too*) y valor terapéutico añadido (eficacia relativa frente a alternativas). Las políticas de P&R deben encontrar un equilibrio adecuado entre la responsabilidad fiduciaria de garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario y el acceso equitativo y oportuno, y al mismo tiempo recompensar suficientemente la innovación para incentivar la inversión en desarrollos futuros. Si el precio se basa sólo en consideraciones económicas a corto plazo (eficiencia estática), puede ignorar el valor social derivado de los avances a largo plazo de la I+D (eficiencia dinámica) [392]. En diversos análisis teóricos y estudios empíricos que han explorado la fijación de precio de medicamentos [585] no se han alcanzado modelos satisfactorios que permitan explicar la estrategia de la industria farmacéutica, que algunos autores denominan *black-box model*, ni, en el caso de precios intervenidos, la compleja dinámica de las negociaciones con las autoridades sanitarias, reflejando adecuadamente la variedad de factores científicos, sanitarios, económicos, políticos y agentes involucrados que inciden en la decisión final del precio.

En línea con las características generales del mercado sanitario, el mercado farmacéutico de prescripción presenta una serie de particularidades que lo alejan del modelo teórico de competencia perfecta. Bajo este, el precio de un medicamento vendría determinado en última instancia por el propio mercado a través de interacciones competitivas entre consumidores y productores, siguiendo principios generales de igualdad de precios y de costes marginales de producción, de forma que los precios tenderían espontáneamente a aproximarse al coste de producción más un margen de beneficio, razonablemente superior a la media de otros sectores industriales teniendo en cuenta el mayor nivel de inversión y riesgo de la I+D farmacéutica. Factores que determinan las características particulares del mercado farmacéutico incluyen la intervención gubernamental en la fijación de P&R en el lanzamiento y mecanismos de control posteriores, y la existencia de barreras de entrada parciales o totales para los potenciales competidores en una determinada indicación o segmento de mercado. Los mecanismos de protección, principal incentivo para la innovación, incluyen el tamaño mínimo necesario para poder asumir los riesgos de la innovación, las marcas y los derechos de protección de la propiedad intelectual (patentes de producto y de uso, periodo de protección de datos de registro, exclusividad de mercado para MHs etc.).

Otra característica particular del mercado farmacéutico es la magnitud de la *incertidumbre* que rodea los aspectos económicos y resultados de salud de un nuevo medicamento, y que afecta a la toma de decisiones de P&R. Aunque a nivel del paciente individual se pueden inferir las probabilidades de obtener beneficio terapéutico del tratamiento con relativa precisión a partir de los estudios clínicos de registro (e.g. tasa de respuesta, mediana de supervivencia), otros factores y sesgos sistemáticos pueden incrementar la incertidumbre acerca de la efectividad en condiciones reales (e.g. validez externa del estudio, extrapolación a subpoblaciones de pacientes no incluidas en los ensayos). Por otra parte, la incertidumbre económica sobre el impacto presupuestario, aunque no relacionada directamente con la eficiencia económica del

medicamento, se debe considerar abarcando una serie de escenarios plausibles en las decisiones de P&R, ya que una infraestimación de las previsiones de ventas puede generar posteriormente una presión fiscal imprevista sobre el financiador. Las estrategias para abordar la incertidumbre en la entrada al mercado de medicamentos oncológicos se discuten en la sección 4.3.3.

Desde la perspectiva económica, los consumidores perciben diferentes valores de cada combinación de productos y servicios, y una economía de libre mercado ofrece la oportunidad para maximizar la utilidad permitiendo la libre elección según las preferencias individuales [586]. Sin embargo, mientras que en la mayoría de operaciones comerciales una misma entidad o agente lleva a cabo la decisión de compra de un producto, su uso y financiación, en el caso del mercado farmacéutico de prescripción estas tres funciones corresponden a prescriptor, paciente y pagador, respectivamente. Por tanto, el consumidor (e.g. prescriptor, paciente) toma decisiones sobre el uso de recursos ajenos (e.g. seguros públicos o privados), lo que afecta a la responsabilidad económica en sus decisiones en relación con el concepto de riesgo moral (*moral hazard*), con marcada inelasticidad de la demanda frente al precio y consumo de servicios posiblemente innecesarios, que pueden resultar en un uso ineficiente de los recursos. Por otra parte, la asimetría informacional en cuanto a precios, C/E y efectividad de los diferentes tratamientos dificulta la participación del paciente en la toma de decisiones terapéuticas más racionales y eficientes.

En términos generales, las negociaciones de fijación de precio de MOPs se atienen a los mismos procesos y principios económicos que el resto de medicamentos. En la mayor parte de países de la UE, la fijación de precios de medicamentos de prescripción financiados total o parcialmente por sistemas públicos está sujeta a fuertes presiones políticas de contención del gasto farmacéutico, con objeto de mantener el precario equilibrio entre accesibilidad y sostenibilidad. El precio propuesto por el laboratorio farmacéutico para recuperar las inversiones en I+D y obtener un margen de beneficio se presenta como base para las negociaciones con las autoridades nacionales competentes, en un proceso que frecuentemente se desarrolla en paralelo a las discusiones de reembolso, aunque las decisiones suelen ser secuenciales. La negociación culmina en la aceptación de un precio máximo, que generalmente se incorpora al proceso de decisión de reembolso para evaluar el impacto presupuestario, teniendo en cuenta el valor terapéutico, rentabilidad y las condiciones del mercado, i.e. en comparación con alternativas terapéuticas disponibles. Un aspecto estratégico esencial para la industria es, por tanto, negociar un precio de lanzamiento económicamente viable que garantice el retorno de la inversión en I+D y maximice beneficios pero que a su vez ofrezca opciones realistas de reembolso. Las políticas de control de precios casi nunca permiten incrementos significativos posteriores, incluso en casos en que la evidencia clínica emergente pudiese justificar una re-evaluación del valor terapéutico (e.g. nueva indicación, beneficio clínico mayor que el anticipado inicialmente).

4.2.1 Marco normativo y consideraciones generales

La fijación de precios y las decisiones de financiación (P&R) son competencia de los Estados miembros de la UE, dentro del marco normativo general de la Directiva 89/105/CEE relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos de uso humano y su inclusión en el ámbito de un sistema nacional de seguridad social [550]. La llamada 'Directiva de Transparencia' establece una serie de requisitos relativos al procedimiento, y sus

principales objetivos son garantizar que las decisiones nacionales de P&R se lleven a cabo de forma transparente, en un plazo adecuado, sin interferir con el funcionamiento del mercado interior y manteniendo un equilibrio entre los objetivos de contención de costes, fomentar la innovación farmacéutica y facilitar el acceso a los pacientes. Estas obligaciones incluyen plazos límite para las decisiones de P&R (90 días para decisiones individuales o 180 días para combinadas), y exigencias a las autoridades nacionales competentes (ANCs) de proporcionar una motivación basada en criterios objetivos y verificables para cada una de sus decisiones, así como recursos legales adecuados de apelación para el solicitante.

El sector farmacéutico ha sufrido cambios importantes desde su adopción hace más de 25 años, con un fuerte aumento en el gasto público farmacéutico que ha dado lugar a sistemas más complejos de P&R y a la introducción de una gama más amplia y compleja de medidas de contención de gastos, destacando la creciente importancia de la ETS como criterio de decisión. Se han producido cambios en la legislación de patentes y protección de datos de registro, con la aparición de genéricos y biosimilares, y al mismo tiempo se han desarrollado medicamentos innovadores que constituyen importantes avances terapéuticos, pero con precios superiores en órdenes de magnitud al estándar de tratamiento, y con preocupante impacto presupuestario que amenaza la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos. Estos cambios se han visto acompañados por un progresivo aumento de la complejidad de procesos y políticas nacionales de P&R, con plazos de negociación cada vez más dilatados, excediendo casi siempre el límite fijado en la Directiva y resultando en importantes diferencias temporales de acceso a un mismo medicamento entre Estados miembros. Asimismo se aprecian importantes diferencias de precio para un mismo producto, de origen multifactorial, y reflejo de las amplias disparidades internacionales en términos de PIB, estructura, funcionamiento y presupuesto de los sistemas nacionales de salud, y de los diferentes criterios y procedimientos de fijación de P&R a nivel nacional. Las acciones de la EC están limitadas por la prerrogativa de los Estados miembros a definir sus propias prioridades en la gestión de presupuestos farmacéuticos, y varias iniciativas recientes como la Directiva 2011/24/UE relativa a la asistencia sanitaria transfronteriza (que a su vez sienta la base legal para la cooperación europea en materia de ETS) han generado grandes controversias en relación con el principio de subsidiariedad [576]. La reciente propuesta de revisión de la Directiva de Transparencia [COM (2013) 168/2] tiene como principales objetivos acortar los plazos máximos de negociación de P&R a 120 días (incluyendo la fase de ETS, si la hubiere), con importantes sanciones en caso de incumplimiento, y ampliar el alcance jurídico del requisito de transparencia a la ETS y a los mecanismos para controlar la prescripción, consultando a las partes interesadas y publicando las motivaciones de decisiones de exclusión.

El marco normativo de P&R en algunos países es diferente para los entornos hospitalario y ambulatorio, con diferentes mecanismos de financiación incluso entre pacientes internos y externos dentro del contexto hospitalario (sección 4.6). La mayoría de MOPs son de dispensación o uso exclusivo hospitalarios, por lo que en muchos países de la UE suelen financiarse a través de los presupuestos hospitalarios, y su adquisición y listado en el formulario del hospital no es responsabilidad de las autoridades competentes centrales o regionales, sino del comité decisor local de la farmacia hospitalaria. Antes de la introducción de nuevos tratamientos de uso hospitalario de coste muy elevado en la última década, destacando MHs y MOPs, la factura farmacéutica hospitalaria no se había reconocido como una prioridad en la gestión y política sanitaria, ya que se mantenía relativamente constante y baja, con un volumen inferior al 10% del gasto farmacéutico global. El proyecto *Pharmaceutical Health Information*

System (PHIS) sobre el sector hospitalario europeo señala la falta de información sobre las prácticas de P&R, modelos de financiación, sistemas de gestión, negociación de acuerdos de adquisición por licitación a nivel de hospitales individuales o asociados, o centralizado a través de comités municipales o regionales, o bien por medio de negociaciones directas con proveedores, fabricantes o distribuidores mayoristas. Una complicación añadida es la falta de transparencia acerca de los precios efectivos negociados en el ámbito hospitalario, que suelen estar sujetos a cláusulas de confidencialidad [587] [588]. Las negociaciones posteriores a la decisión oficial de P&R son asimismo relevantes, especialmente en el caso de Italia donde la clasificación como medicamentos de clase H (hospitalarios) permite a los hospitales públicos acordar descuentos confidenciales con los laboratorios farmacéuticos que superan el 50% del precio de lista, lo que limita la utilidad práctica de realizar un análisis C/E sobre el precio oficial.

Los mecanismos de intervención gubernamental en el control de precios se diferencian dependiendo del momento de la evaluación respecto al lanzamiento (*ex ante* o *ex post*), de la consideración de criterios como impacto presupuestario, valor terapéutico y referencias internas o externas, y de si la negociación incluye aspectos relativos al reembolso como acuerdos de listas positivas y negativas. Una política muy común es la evaluación comparativa de precios, bien de un mismo producto en diferentes países (referencia externa, la práctica predominante en la UE) o bien frente a alternativas terapéuticas similares dentro de un mismo país (referencia interna). Cuando el precio se determina a través de la intervención normativa en lugar de por la dinámica del mercado, el uso preferencial de un determinado mecanismo (e.g. referencia externa, interna, precio basado en valor) define el equilibrio a corto, medio y largo plazo en términos de beneficios para los consumidores, financiadores y la industria, afectando a la eficiencia estática y dinámica [589]. Es importante recalcar la distinción entre la fijación de precios oficiales o de lista frente a los precios efectivos que paga el sistema sanitario o el paciente individual, que pueden incorporar factores adicionales, incluyendo descuentos, copagos, paquetes de productos.

Tabla 43 Metodologías básicas de regulación de precios

<p><i>Precio libre</i> - aceptado por el mercado e.g. EEUU o con límite de beneficios e.g. UK PPRS</p> <p><i>Precio coste de producción</i> (I+D retorno de inversión, fabricación, marketing y distribución)</p> <p><i>Precios de referencia</i> e.g. mayoría de los países de la UE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>interna</i>: alternativa similar en mecanismo/indicación ▪ <i>externa</i>: mismo producto en países seleccionados (socioeconómico) <p><i>Precio basado en el valor</i> (VBP) – sobre beneficios percibidos e.g. Suecia</p>
--

PPRS = *Pharmaceutical Price Regulation Scheme*. Fuente: adaptado de [571]

Precio basado en el coste: La estrategia dominante en los enfoques ‘clásicos’ de fijación de precio en el sector farmacéutico se basa en el concepto de coste más márgenes de beneficio, muy superiores a otros sectores industriales para compensar el mayor riesgo percibido de la I+D. Bajo la partida de costes se suelen englobar tanto los de producción como el retorno de la inversión en I+D, frecuentemente agregando gastos de proyectos fallidos, para mantener el incentivo para la innovación futura. Tras la expiración de los periodos de protección de patente y datos de registro del medicamento innovador y la consiguiente entrada de genéricos en el mercado, se produce una dramática reducción del precio, en el caso de oncológicos incluso superior al 90%, que ilustra la magnitud de la diferencia entre el coste de producción real y el precio de venta. Aunque para algunos autores es la estrategia más favorable desde una

perspectiva social por su mayor eficiencia económica estática si se negocia un margen de beneficio razonable, se ha criticado su falta de incentivación a la innovación al no premiar el valor terapéutico añadido, lo que puede resultar en una menor eficiencia dinámica a largo plazo. En la última década, el marco conceptual de fijación de precios se ha desplazado crecientemente hacia las necesidades, perspectivas y capacidad de pago del mercado como punto de partida en las negociaciones de P&R.

Precio libre o propuesta inicial basada en el valor percibido: desde el punto de vista de la industria, los principios subyacentes a la fijación de un rango de precios viables son esencialmente similares a productos o servicios no farmacéuticos. La estrategia empresarial tiende a fijar el límite inferior en el precio viable e.g. el umbral de precio que garantiza un retorno de la inversión atractivo. La perspectiva del mercado o consideraciones relativas al ‘consumidor’ tienden a establecer el límite superior, dentro del marco de un entorno competitivo en el que se reparte la cuota de mercado en una indicación concreta con otras alternativas terapéuticas con B/R similar (e.g. ‘me-toos’). Incluso en ausencia de competidores directos, el precio debe ser compatible con los aspectos económicos del desarrollo del producto y con el valor terapéutico que aporta. En los enfoques de precios actuales, el valor percibido (V) de un producto se estima como la suma del precio de la referencia (R), i.e. el precio de la mejor alternativa o referente, y del valor neto de la diferenciación percibida frente a las otras opciones existentes (D), que puede englobar características tanto positivas como negativas en relación con la eficacia, el perfil de seguridad, la ruta de administración o pauta posológica etc. (Figura 32) [585].

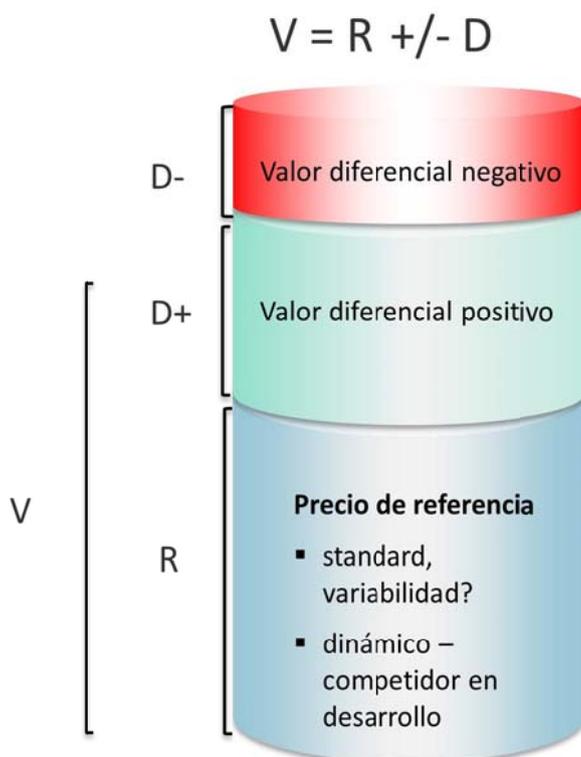


Figura 31 Fijación de precio basada en valor percibido

Fuente: adaptado de [585]

La simplicidad intuitiva del modelo contrasta con la complejidad de estimar empíricamente

parámetros clave como el grado de necesidad insatisfecha del cliente, predecir su evolución en respuesta a competidores emergentes (sobre todo en áreas terapéuticas tan dinámicas como la oncología), determinar la sensibilidad al precio, que en el caso de los prescriptores depende de la responsabilidad presupuestaria, variable en cada contexto, y capturar el valor potencial de beneficios y elementos diferenciadores desde las fases iniciales para orientar las decisiones de desarrollo. Dependiendo del tipo de producto, contexto terapéutico y particularidades del sistema sanitario, cada uno de los tres agentes implicados en la decisión de compra (prescriptor, paciente y pagador; con diferentes preferencias, percepciones de valor y criterios) puede tener un papel diferente. Por tanto, la estimación del valor percibido debe englobar tanto la perspectiva clínica del oncólogo prescriptor como la voluntad y capacidad de pago del sistema sanitario público, que en la mayoría de los países en el contexto de la UE tiene un monopsonio *de facto*, y de sus representantes en las negociaciones nacionales de acceso, las AETS y decisores de P&R. Aunque en la situación común de lanzamiento de medicamentos con B/R similar al de alternativas existentes -para las que se dispone de mucha más información por la experiencia clínica acumulada- se plantearían como alternativas intuitivas fijar un precio similar o aplicar descuentos para compensar la mayor incertidumbre, en la práctica se observa una escalada constante de precios incluso en ausencia de demostración de valor terapéutico añadido [71].

4.2.2 Referencias externas e internas

Referencia externa: Un criterio utilizado frecuentemente para regular el precio de los medicamentos, en particular en los sistemas sanitarios públicos de países de la UE, es tomar como referencia el precio que han establecido previamente uno o varios países para un producto dado. A principios de 2013 se utilizaba en 24 de los 27 estados miembros de la UE (excluyendo notablemente Alemania y Reino Unido) a nivel del lanzamiento (Figura 32). Hay múltiples variaciones en la implementación en los países europeos, tanto en el ámbito de aplicación, en los criterios de selección de los países y/o bandas de referencia, en la metodología de cálculo del *benchmark price*, o en la elección del precio de referencia dentro de un grupo (e.g. media o inferior) (Tabla 44). Países a los que se suele hacer referencia son Alemania, España, Francia y Reino Unido, y el cálculo de la media es el método más común [590] [591] [592]. Aunque esta estrategia puede bajar los precios de medicamentos innovadores [593], su aplicación práctica se complica por la dificultad de obtener información actualizada de precios efectivos (en muchos países europeos considerablemente inferiores a los precios oficiales de lista, en particular en el contexto hospitalario) y el seguimiento de su evolución dinámica, así como por la necesaria dependencia temporal de fijaciones de precio previas [594] [595]. La referencia externa ha sido objeto de críticas porque carece de fundamento racional, no refleja la disposición a pagar de la sociedad y puede desincentivar la innovación [596]. Aunque se ha postulado que la adopción generalizada de estrategias de referencia externa en países europeos conlleva un problema de circularidad intrínseca que resultaría en última instancia en una convergencia de precios, en la práctica se observa una notable variabilidad, atribuible a diferencias metodológicas en la elección de la cesta de países, criterios, precios oficiales etc. [597] [598]. En cuanto a su impacto sobre la estrategia de lanzamiento, la industria podría priorizar el acceso en países con mecanismos de P&R más favorables (e.g. UK, DE) y retrasar o bloquear la comercialización en países con precios tradicionalmente bajos [599] [600], particularmente en mercados de limitado volumen, para mitigar su influencia en las referencias externas, manteniendo la homogeneidad de precios entre países vinculados por referencias y limitando el comercio paralelo [392] [601].

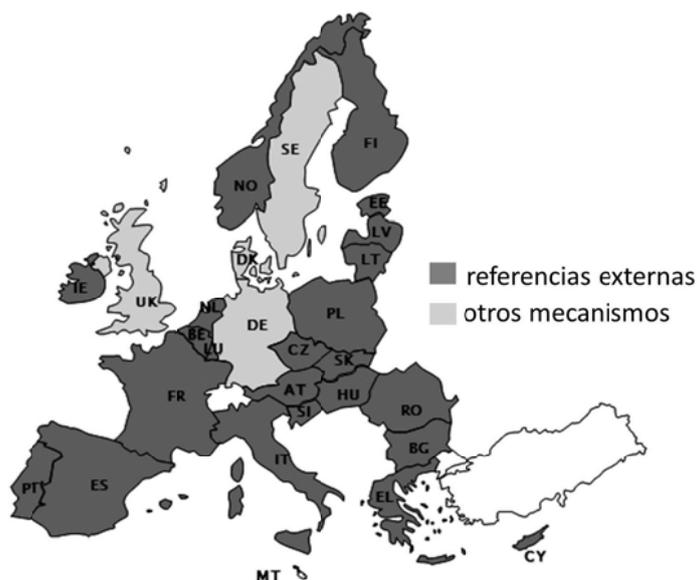


Figura 32 Mapa de referencias externas en la UE

Situación en 2010. Fuente: elaboración a partir de <http://ppri.goeg.at>

Tabla 44 Referencias externas en principales mercados farmacéuticos (UE5)

País	Criterio de decisión	Ámbito de aplicación	Selección de países	Método de cálculo
Alemania	n/a	n/a	n/a	n/a
Reino Unido	n/a	n/a	n/a	n/a
España	principal	innovadores	no definido	no definido PVL
Francia	principal	innovadores	DE, ES, IT, UK	no superiores a los de referencia
Italia	apoyo	financiados	no definido	media países

PVL = precio de venta del laboratorio. Fuente: adaptado de [542] [590]

La *referencia interna* a precios de alternativas terapéuticas similares para la misma indicación expresa la voluntad de pago de los sistemas nacionales de salud por una determinada clase/estrategia terapéutica (e.g. conjunto de referencia definido según la clasificación ATC). Se aplica actualmente en casi todos los países europeos en la fijación de un precio de referencia máximo de reembolso para medicamentos genéricos, pero también en algunos sistemas para medicamentos nuevos que no hayan demostrado una ventaja terapéutica sobre alternativas disponibles. Aunque intuitivamente tiene una base racional más sólida que la referencia externa, esta estrategia no resuelve el problema de cuantificar el valor terapéutico añadido y la estimación del precio diferencial adecuado.

Tabla 45 Variabilidad internacional de precios de MOPs en países EU5

MOP (presentación)	UK	DE	FR	IT	ES	media	SD	CV %	rango
afatinib 20-50 mg/28 comp	2.527	2.797	1.705	2.265	2.044	2.267	422.7	18.6	1.092
crizotinib 200 mg/60 cps	5.857	4.881	5.300	6.537	5.498	5.614	624.4	11.1	1.655
bosutinib 100 mg/28 comp	1.073	896	616	1.036	n/a	905	207.4	22.9	457
ponatinib 15 mg/60 comp 45 mg/30 comp	6.308	6.693	n/a	5.950	n/a	6.317	371.9	5.9	743
dabrafenib 50 mg/28 cps 50 mg/120 cps 75 mg/120 cps	1.165 n/a n/a	1.239 5.310 7.936	1.066 4.572 6.859	1.380 n/a n/a	1.179 n/a n/a	1.206	115.2	9.6	313
vemurafenib 240 mg/56 comp	2.186	1.892	1.609	2.300	2.461	2.089	339.7	16.3	852
pertuzumab 420 mg/vial	2.991	3.121	2.861	3.038	3.206	3.043	130.8	4.3	344
trastuzumab emtansina 100 mg/1 vial 160 mg/1 vial	2.049 3.279	2.038 3.226	1.798 2.876	2.036 3.257	2.175 3.445	2.019 3.217	136.7 208.2	6.8 6.5	376 568
brentuximab vedotin 50 mg/1 vial	3.123	3.918	n/a	3.333	3.490	3.466	336.9	9.7	795

Precios expresados en €, para Reino Unido conversión según tipo de cambio del Banco de Inglaterra a final del ejercicio correspondiente. Datos de precios obtenidos de: *British National Formulary* (BNF) para el Reino Unido, Ministerio de Sanidad para Francia, *Deutsche Krankenversicherung* (DKV) para Alemania, decisiones de reembolso de AIFA/*Gazzetta Sanitaria* para Italia, y listado de precios oficiales del Colegio Oficial de Farmacéuticos y nomenclátor del Ministerio de Sanidad (España).

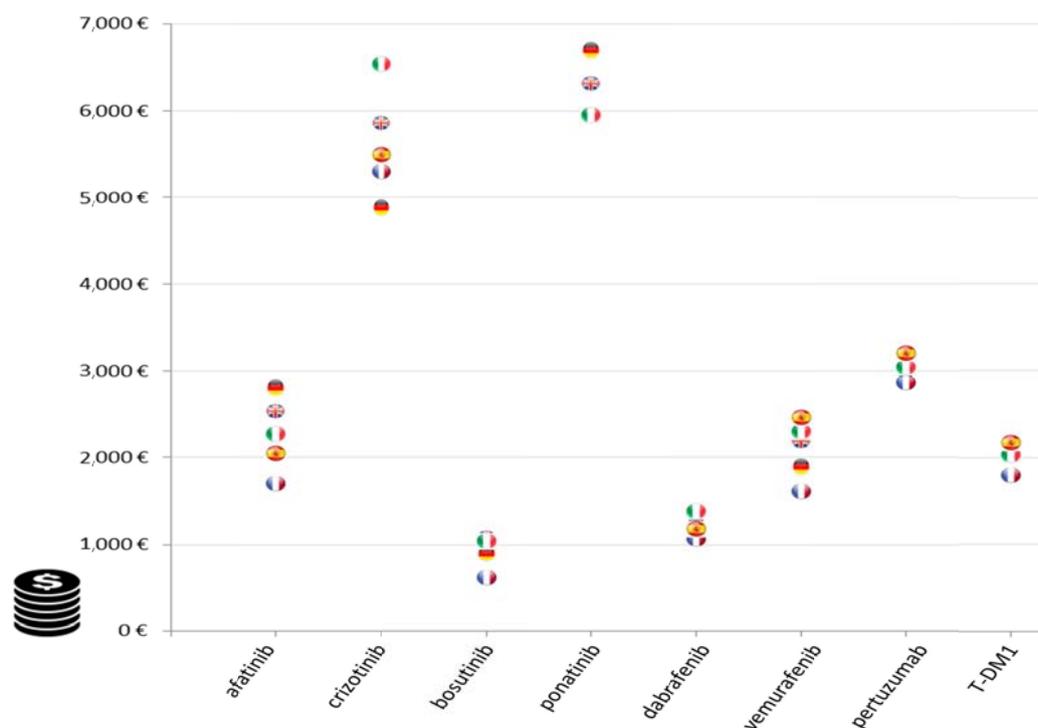


Figura 33 Precios de MOPs - variabilidad EU5

Precios unitarios en cada país, fuentes de datos según tabla 34.

4.2.3 Precio basado en el valor

La fijación de precios basada en el valor generado por el medicamento (*value-based pricing, VBP*) vincula el precio de una tecnología sanitaria, que generalmente se determina por metodologías de ETS, con el valor que ofrece al sistema sanitario, en última instancia reflejando los beneficios agregados para la sociedad [602]. El término se suele aplicar a mecanismos de regulación de precios basados principalmente en el valor determinado por ETS, a pesar de la falta de consenso en la definición de este concepto multidimensional que integra además del beneficio terapéutico (e.g. curativo, paliativo, retrasar la progresión) otras consideraciones como efectividad, costes, CVRS, beneficios emocionales, psicológicos y monetarios, mejoras en la productividad, innovación tecnológica, etc. [603]. En última instancia, el valor de una nueva tecnología puede representar o cuantificar indirectamente por lo que los agentes implicados en la compra (financiador, prescriptor, paciente) están dispuestos a renunciar para adquirirla, reconociendo la limitación de recursos para financiarla en sistemas con presupuestos cerrados, i.e. el coste de oportunidad expresado en términos de salud o monetarios. Mientras que para paciente y prescriptor el valor se asocia a los resultados sanitarios independientemente de los costes, los financiadores evalúan el valor desde la perspectiva de rentabilidad y eficiencia de distribución de recursos limitados. Desde la perspectiva social, difícil de reconciliar con la del paciente individual, el valor es un concepto poblacional que integra beneficios globales y costes. En el enfoque VBP destacan como principales consideraciones metodológicas la definición de las unidades de valor relacionadas con la salud (e.g. gravedad, necesidad médica insatisfecha, carácter innovador) y no sanitarias, la complejidad de medir, valorar e integrar los diferentes elementos en una única medida común que resulte en un precio concreto, considerando el coste de oportunidad [604] [605] [606] [603] [607] [589]. Es complejo definir operativamente una forma válida de estimar el impacto de una nueva tecnología sanitaria [506], en particular de MOPs (Tabla 46), y el valor percibido se diferencia dependiendo de la perspectiva adoptada (social vs. servicios de salud), y contexto (sanitario, social, industrial, económico, etc.), además de factores como la incertidumbre y limitaciones de la evidencia clínica y económica [607] [608]. Asimismo, dado que el precio se relaciona con el volumen de ventas e impacto presupuestario, es importante considerar el abanico de combinaciones de precios y volúmenes para diferentes indicaciones y estratificaciones potenciales [609].

Aunque el VBP no constituye un mecanismo de contención de costes, reducción de precios inasequibles ni de estimular la I+D del sector farmacéutico local, este enfoque está ganando impulso como alternativa a la referencia externa, ya que proporciona incentivos a la innovación para la industria global y la oportunidad a los pagadores y consumidores de señalar explícitamente a través de la disposición a pagar su preferencia por ciertos desarrollos, indicaciones, tipos de producto, magnitud de efecto clínico etc. La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) evaluó recientemente el papel de elementos de VBP en varios países de la UE, incluyendo Francia, Italia, y Reino Unido, concluyendo que a pesar de que todos integran la evaluación del valor añadido (REA, grado de innovación), no siempre lo incluyen explícitamente en las políticas de P&R [605]. El Reino Unido preveía implementar en 2014 un sistema de fijación de precios basado en VBP para reemplazar el *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS) vigente desde hace 50 años, aunque finalmente la decisión se ha pospuesto [610]. Dada la limitada adopción internacional hasta la fecha de enfoques de fijación de precios basados en el valor como criterio principal (e.g. Suecia, Canadá y Australia), sus potenciales ventajas se derivan de la teoría económica y de inferencias por modelización.

Tabla 46 Elementos para definir el valor y posible aplicación a MOPs

Criterios	Posible aplicación a MOPs
Resultados salud (individual/poblacional) <ul style="list-style-type: none"> ▪ eficacia ▪ indicación, subgrupo clínico y contexto ▪ seguridad 	Subgrupo estrato molecular <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS, OS, CVRS (ORR & DoR) ▪ incidencia y gravedad EAs menor que quimioterapia; ¿impacto toxicidad crónica del MOP? monoterapia
Otros beneficios en salud para paciente, cuidadores, población <ul style="list-style-type: none"> ▪ menor incertidumbre (e.g. diagnóstico) ▪ aborda necesidades médicas insatisfechas, amplía arsenal terapéutico ▪ menor carga del cuidador ▪ mejor acceso a servicios sanitarios, mayor equidad 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>value of knowing</i>: mejor adherencia por percepción de personalización ▪ ORR, DoR en últimas líneas de tratamiento, diferentes mecanismos de acción para contrarrestar resistencias ▪ cuestionable - MOP oral vs. quimio? ▪ cuestionable
Beneficios para el sistema sanitario <ul style="list-style-type: none"> ▪ coste neto por paciente inferior ▪ impacto presupuestario inferior ▪ costos hundidos operacionales ▪ economías de escala o de alcance ▪ facilidad de incorporar la tecnología en el sistema (y desinversión futura) ▪ mejoras cadena admin/distribución 	¿necesidad de reconsiderar ETS? <ul style="list-style-type: none"> ▪ no ▪ incierto (agregado, uso <i>off label</i>) ▪ costes cribado ▪ infraestructura, cribado <i>multiplex</i> ▪ creciente, progreso tecnológico cribado ▪ no
Impacto en otras áreas <ul style="list-style-type: none"> ▪ inversión global y local en I+D ▪ costes otras áreas de gobierno ▪ aceptación política ▪ impacto social 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ investigación básica dianas, patentes, IVD ▪ formación ▪ impulso político MP ▪ percepción de personalización

Fuente: elaboración propia a partir de [571] [607]

Entre las potenciales ventajas teóricas destacan la incentivación de la innovación socialmente deseada en las áreas terapéuticas de necesidades médicas no insatisfechas, la reducción de demoras en el acceso asociadas al uso de estrategias de referencia externa, y la integración de objetivos políticos en el complejo y delicado equilibrio entre la necesidad de incentivar el desarrollo de terapias y diagnósticos innovadores (eficiencia dinámica) frente a las responsabilidades sociales fiduciarias de sostenibilidad del sistema sanitario (eficiencia estática a corto plazo) [611] [603]. Una de las principales críticas al enfoque VBP en marcos de decisión basados principalmente en el C/E es que el uso de un umbral explícito incentiva a los fabricantes a fijar el precio para el que el ICER coincide con el umbral máximo. Barreras a la implementación del VBP son el uso generalizado de precios de referencia externa y el comercio paralelo, que en el marco normativo de la UE de libre circulación de mercancías permite la distribución de un producto adquirido en un Estado miembro de bajo precio en otro donde tiene un precio superior [612]. Otros retos relevantes para los MOPs son la definición de criterios válidos para establecer el valor frente a la diferenciación artificial (e.g. si la innovación *per se* constituye una métrica del valor) (Tabla 46), la necesidad de llevar a cabo evaluaciones *ex post* con precios dinámicos, introduciendo una compleja dinámica de precios, en particular con indicaciones en diferentes tipos tumorales para los que el valor percibido de un mismo MOP puede ser heterogéneo (e.g. trastuzumab en cáncer de mama y gástrico HER2+) [540].

Precios dinámicos

La mayor parte de antineoplásicos se desarrollan secuencialmente para varias indicaciones terapéuticas dentro del mismo tipo tumoral anatómico-histológico, en diferentes líneas de tratamiento, o en varios tipos tumorales. Incluso para un tipo tumoral dado, el B/R puede variar según los subgrupos o estratos definidos por un biomarcador predictivo. La estrategia de I+D más frecuente es orientar el desarrollo inicial a ensayos clínicos más cortos y eficientes en pacientes metastásicos pre-tratados, y posteriormente extender el desarrollo a líneas iniciales de tratamiento o a su uso adyuvante post-quirúrgico. En muchos casos la aprobación inicial y el P&R se basan en la eficacia modesta en estadios avanzados, mientras que el verdadero beneficio terapéutico del MOP se observa en ensayos clínicos subsiguientes en estadios más tempranos donde puede llegar a aumentar las tasas de curación. En estos casos, el precio inicial no representa el valor terapéutico que el medicamento puede aportar posteriormente en diferentes estadios o indicaciones terapéuticas, y puede resultar en un uso ineficiente en ausencia de flexibilidad en la fijación de precios para incorporar la evidencia emergente [56] [613]. NICE anunció en el contexto del futuro VBP la posibilidad de evaluación dinámica y flexible que permitiría a los fabricantes ajustar el precio en respuesta a evidencia emergente (datos confirmatorios, nuevas indicaciones terapéuticas, etc.) que afecte al valor terapéutico percibido del producto a lo largo de su ciclo de vida [604] [614]. Como alternativas a la complejidad operacional de los precios dinámicos, se han sugerido otro tipo de incentivos, como la extensión del periodo de exclusividad de datos de registro (análogamente a la recompensa en la legislación europea de +1 año por una indicación adicional), aunque considerando competidores emergentes y el rendimiento económico decreciente a lo largo del ciclo de vida del producto algunos autores cuestionan su efectividad [29].

4.2.4 Estrategias industriales

En el marco de la muy discutida estrategia de fijación de precios de la industria farmacéutica en oncología, con un fenómeno general a una falta de correlación entre el valor / beneficio clínico aportado (en ORR, PFS, OS) y el coste del tratamiento por paciente, destacan una serie de tendencias recurrentes (Tabla 47), con observaciones similares a estudios recientes [615]. Las combinaciones pueden resultar en un coste extremadamente elevado, e.g. aprox. 200.000 USD por paciente para dabrafenib + trametinib en melanoma BRAFm (sin resultados curativos). La escalada de precios para *me-toos* en la misma clase terapéutica parece ser independiente de la diferenciación en términos de evidencia más sólida (OS) o magnitud superior de efecto terapéutico. Los precios exorbitantes no sólo afectan a MOPs en indicaciones nicho, sino también a terapias dirigidas no estratificadas en tipos tumorales de muy alta prevalencia, como los tratamientos hormonales de nueva generación abiraterona y enzalutamida en cáncer de próstata, con precios superiores a 60.000 USD por paciente. La duración prolongada del tratamiento hasta progresión tumoral acumula un elevado coste agregado (e.g. >18 meses pertuzumab).

Tabla 47 Coste de tratamiento y beneficio clínico incremental de antineoplásicos

		beneficio clínico incremental			tratamiento: duración y coste		
		ORR Δexp	mPFS control +Δexp	mOS control +Δexp	coste/mes (USD)	mPFS /dosis	total (USD)
melanoma	trametinib + dabrafenib	+22%	n/a	n/a	17.343	10.9 m	189.041
	ipilimumab	+9.4%	NO	6.4 + 3.7m HR 0.69 (0.56-0.85)	42.557	4 dosis (3 m)	117.648
	dabrafenib	+35%	2.7 + 2.1 m HR 0.30 (0.18-0.51)	NO (c/o)	8.086	4.9 m	49.327
	vemurafenib	+42.9%	1.6 + 4.7 m 0.26 (0.20-0.33)	9.7 + 3.9 m HR 0.70 (0.57-0.87)	10.995	4.2 m	46.178
	trametinib	+14%	+3.3 m HR 0.47 (0.34-0.65)	n/a	9.256	4.3 m	39.804
próstata	sipuleucel-T	NO	NO	21.7 +4.1 m HR 0.77 (0.61-0.98)	71.436	3 dosis (1.5 m)	98.694
	abiraterona pre-docetaxel	NA	n/s	30.1 +5.2 m HR 0.79 (0.66- 0.96)	6.928	13.8 m	95.603
	enzalutamida post-docetaxel	NA	NA	13.6 + 4.8 m HR 0.63 (0.53-0.75)	7.995	8.3 m	66.356
	abiraterona post-docetaxel	NA	NA	10.9 + 3.9 m HR 0.65 (0.54-0.77)	6.928	8 m	55.422
	cabazitaxel post-docetaxel	+10%	NA	12.7 + 2.4 m HR 0.70 (0.59-0.83)	11.600	6 ciclos (4.5 m)	48.079
mama	pertuzumab 1L	+10.9%	12.4 + 6 m HR 0.62 (0.52-0.84)	40.8 + 15.7 m HR 0.68 (0.56-0.84)	5.838	18.1 m	109.691
	trastuzumab emtansina 2L+	+12.7%	6.4 + 3.2 m HR 0.65 (0.55-0.77)	25 + 6.8 m HR 0.68 (0.55-0.85)	10.439	7.6 m	59.503
pulmón	afatinib EGFRm 1L	+31.3%	6.9 + 4.2m HR 0.58 (0.43-0.78)	NO	6.074	11 m	66.813
	erlotinib EGFRm 1L	+49%	5.2 +4.5 m HR 0.37 (0.25-0.54)	NO (c/o)	6.295	9.6 m	60.431
	crizotinib ALK+ 2L	+45%	3 + 4.7m 0.49 (0.37-0.64)	NO (c/o)	11.567	7.7 m	58.595

Coste mensual de antineoplásicos seleccionados, sin considerar IVD para MOPs, administración etc. estimación simplificada basada en la mediana de PFS en el ensayo pivotal. Precios en EEUU, que dada la falta de intervención gubernamental reflejan la estrategia industrial, de nuevos antineoplásicos autorizados en los últimos 5 años.

4.3 Financiación

A pesar de la amplia diversidad de marcos normativos, procesos, transparencia, plazos efectivos y criterios de los diferentes sistemas nacionales de negociación del reembolso, hay algunas características comunes a la mayor parte de países de la UE, como el uso de la ETS como criterio de decisión y la inclusión en listas positivas de medicamentos financiados con cargo a fondos públicos. El impacto de la ETS en la toma de decisiones de P&R no está falto de controversia, ya que puede retrasar significativamente o incluso impedir la entrada en el mercado de un MOP tras su aprobación por las agencias regulatorias. Las consecuencias de esta 'cuarta barrera' (*fourth hurdle*) para el acceso efectivo, que genera importantes desigualdades en la velocidad de acceso o disponibilidad efectiva de MOPs entre diferentes Estados miembros de la UE, han desencadenado fuertes críticas por parte de profesionales sanitarios y organizaciones de pacientes, dirigidas asimismo a la falta de transparencia de las negociaciones de P&R. En el marco de la MPE, la aplicación preponderante de criterios de C/E con evidente enfoque utilitarista poblacional podría constituir una barrera sistemática al acceso a MOPs [616] [56].

4.3.1 Procedimiento y demoras en el acceso

El mecanismo de iniciación de las negociaciones de P&R y/o ETS para MOPs de nueva aprobación regulatoria (y coDx en caso de que sólo se disponga de IVDs comerciales) puede afectar considerablemente al tiempo de acceso efectivo. El procedimiento puede ser iniciado por solicitud motivada de diferentes partes interesadas como pagadores (e.g. organismo gubernamental, aseguradoras), proveedores sanitarios (e.g. hospitales, sociedades médicas), industria farmacéutica, o bien de forma automática tras la autorización regulatoria (e.g. Escocia y Noruega). En sistemas que aceptan referencias múltiples, la selección y/o priorización para la ETS sigue criterios establecidos (e.g. relevancia clínica, riesgos y costes para el G-BA alemán). Generalmente existe una estructura estándar de presentación de informes en el expediente a la que debe adherirse el solicitante, así como directrices, algunas aceptadas internacionalmente, sobre requisitos de evidencia y métodos para su síntesis y análisis. Los informes son examinados por un organismo independiente o un comité de evaluación científico-técnico multidisciplinar especializado, cuya composición varía dependiendo de cada sistema, pero suele ser contar con representación de pagadores, administraciones sanitarias, aseguradoras, profesionales sanitarios, académicos, industria farmacéutica y ocasionalmente pacientes. Generalmente tiene carácter consultivo, y emite recomendaciones no vinculantes como apoyo a la decisión de cobertura. Aunque el objetivo común es formular un dictamen acerca de la rentabilidad de la tecnología, su valor terapéutico añadido y/o si representa un uso eficiente de los recursos, su enfoque metodológico y criterios de evaluación pueden variar considerablemente. Las decisiones de P&R generalmente dependen del Ministerio de Sanidad a nivel central, y la mayoría de sistemas integran también las negociaciones de precio, dada su repercusión directa sobre el C/E e impacto presupuestario.

Aunque la Directiva de Transparencia estipula que los plazos de fijación de P&R no deberían exceder 180 días [550], en la práctica el tiempo entre la autorización centralizada por la EC y la decisión nacional de reembolso que permite la entrada efectiva en el mercado varía ampliamente en cada país. En Alemania, los MOPs son automáticamente elegibles para el reembolso tras su aprobación regulatoria, mientras que en Francia el promedio del retraso supera un año, aunque existen vías rápidas de acceso para MHs y oncológicos sin alternativas

terapéuticas satisfactorias (sección 4.6). Una de las principales críticas de los medios de comunicación a la integración de la ETS en las decisiones de P&R es que puede demorar aún más el acceso efectivo a nuevas terapias oncológicas prometedoras, resultando en retrasos adicionales a los asociados a la evaluación regulatoria que ya superan uno a dos años desde la finalización de los ensayos clínicos pivotaes [579], aunque las demoras dependen también de la estrategia de lanzamiento de la industria farmacéutica orientada a mitigar el impacto de las referencias externas de precio [600]. Un análisis comparativo del acceso efectivo en el Reino Unido y EEUU, a partir de una muestra de 59 antineoplásicos aprobados en 2004-2008 por la FDA y 46 en la UE, reveló que mientras que en EEUU todos estaban financiados, NICE sólo había otorgado una recomendación positiva al 39%, con una mediana del intervalo entre la autorización por la EC y la decisión de financiación de casi 26 meses (783 días, RIC 170 días), sin diferencias significativas entre terapias dirigidas y quimioterapéuticos [496].

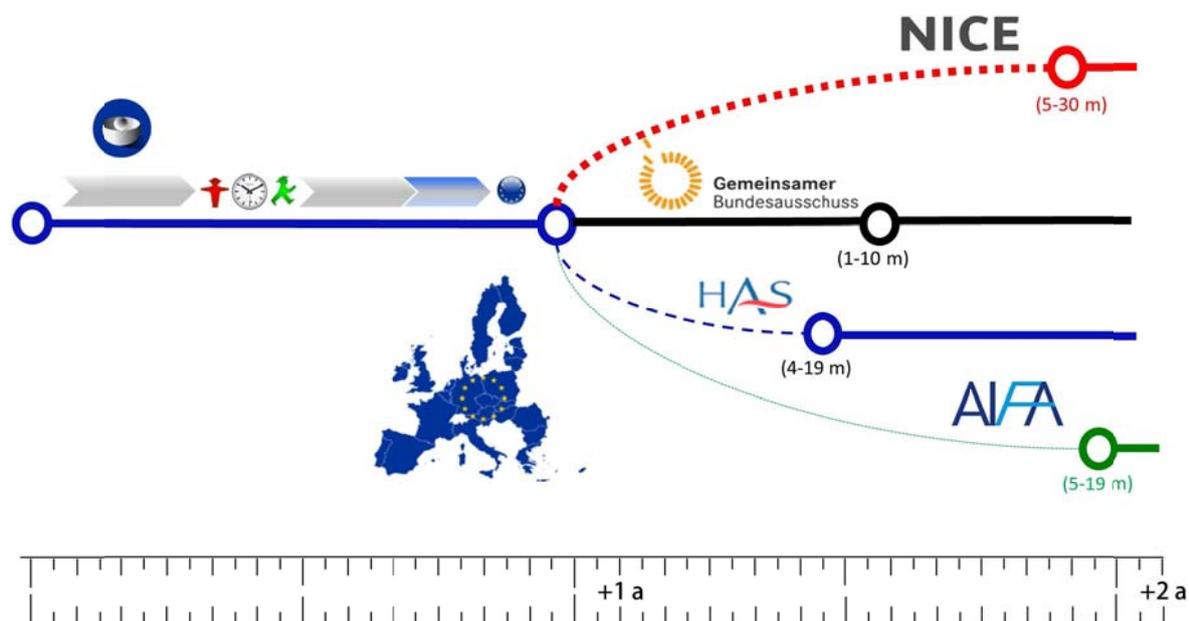


Figura 34 Plazos de autorización central y dictamen de ETS y/o P&R nacional

Tiempo entre la decisión de autorización centralizada y la recomendación de ETS y/o decisión nacional de P&R para 16 medicamentos oncológicos de reciente aprobación 2011-2013 (meses). Fuente: elaboración propia.

4.3.2 Metodología y criterios

En la mayoría de sistemas, la evaluación explícita de criterios económicos como el C/E o impacto presupuestario aún no constituye un criterio de decisión formal para la fijación de P&R, pero ha ganado importancia en los últimos años y constituye un requisito de evidencia en casi todos los sistemas, salvo en circunstancias excepcionales como ausencia de alternativas terapéuticas o MHs. Con la notable excepción del NICE británico, que recomienda como regla general la financiación pública de tecnologías sanitarias cuyo ICER no supere 30.000 GBP/AVAC, el uso sistemático de umbrales de C/E como criterio principal en la toma de decisiones de reembolso de nuevos medicamentos no es frecuente en el marco normativo de países de la UE. La mayor parte de jurisdicciones que utilizan criterios económicos de decisión no han declarado umbrales explícitos, pero la disposición a pagar puede estar implícita en las decisiones históricas de reembolso, siempre que exista un cierto grado de coherencia, lo que no implica necesariamente que sean consistentes con el verdadero coste de oportunidad [617] [618] [619] [620]. En

sistemas cuyas decisiones no hacen referencia explícita al ICER ni a otro criterio sistemático estandarizado, los enfoques operativos de los conceptos de valor o rentabilidad son menos transparentes, con conclusiones vagas acerca del coste razonable en relación con el valor terapéutico [621].

La definición de umbrales explícitos que reflejen la disposición a pagar máxima por el valor terapéutico añadido, i.e. el coste máximo para alcanzar una unidad de efectividad estandarizada como el AVAC, es un aspecto políticamente sensible en el contexto de las restricciones de acceso a medicamentos oncológicos. Sus defensores argumentan en favor de su simplicidad de aplicación, aparente objetividad, transparencia, consistencia y previsibilidad de las decisiones, apoyadas en la expresión numérica de los resultados del análisis de C/E y en la posibilidad de estandarización metodológica de su cálculo. Sostienen que no están concebidos como instrumentos de contención de costes, sino de optimización de distribución de recursos para maximizar los resultados de salud a nivel poblacional con un presupuesto cerrado en el sistema sanitario público (eficiencia estática), y que indirectamente tienen un efecto positivo incentivando inversiones e innovación futuras, al señalar a la industria farmacéutica el potencial VAN de un proyecto de I+D, lo que le permite alinear su estrategia con los objetivos sanitarios públicos (eficiencia dinámica) [622] [623] [624] [564]. El análisis sistemático de tablas de C/E ha demostrado su utilidad en la toma de decisiones de financiación, ya que permite la comparación entre tecnologías y áreas terapéuticas diversas para el establecimiento de prioridades en la asignación de recursos [625]. Por otra parte, se ha postulado que el uso de umbrales de rentabilidad explícitos podría incluso resultar en un incremento generalizado de precios de medicamentos innovadores, ya que la industria tiende a proponer el precio máximo para el que el C/E aún se ajusta al umbral [626]. Las críticas conceptuales se refieren a limitaciones metodológicas inherentes y sesgos metodológicos, tales como su aplicabilidad restringida a aquellas indicaciones para las que existan opciones terapéuticas o la discontinuidad del ICER cuando la diferencia en efectividad es mínima, a la adecuación del AVAC como medida de resultados de salud en el contexto oncológico [565] [627], a que aumentan aún más la incertidumbre en los resultados del análisis de C/E, o a la complejidad de la estimación de la utilidad investigada empíricamente por métodos como el *trade-off* [628] [629] [630] [631]. Incluso dentro del mismo contexto del NHS británico, asumiendo homogeneidad de precios y uso de recursos, se ha observado una marcada variabilidad en las estimaciones del ICER usando directrices metodológicas similares [632], e.g. entre NICE y SMC (Tabla 49).

La definición del umbral puede variar según el entorno, prioridades sanitarias y capacidad de pago [566], y la OMS ha recomendado integrar el contexto socioeconómico, considerando rentables intervenciones cuyo ICER no supere 3 veces el producto interior bruto (PIB) per cápita del país ajustado por la paridad del poder adquisitivo [633], lo que se ha combinado recientemente con modelado farmacoeconómico en propuestas teóricas de VBP de medicamentos oncológicos [634]. Asumiendo un presupuesto fijo global del sistema sanitario, el uso de un umbral estático implica que financiar una nueva tecnología conlleva necesariamente al desplazamiento de otras intervenciones (i.e. a un coste de oportunidad). Sin embargo, los umbrales de C/E carecen de base empírica fiable y no necesariamente constituyen un reflejo adecuado de los costes de oportunidad reales en el sistema sanitario [635] [636]. Se han efectuado estudios empíricos sistemáticos para estimar umbrales de rentabilidad adecuados, cuantificando los costes de oportunidad de las decisiones reales de asignación de recursos [637] o estimando las preferencias de voluntad de pago [638].

Otro de los problemas que plantea la adopción de la eficiencia como criterio único de decisión, en particular asociada a umbrales estáticos de voluntad de pago, es que limita la flexibilidad para individualizar las decisiones incorporando consideraciones adicionales dependiendo del contexto, y para responder a cambios en la coyuntura económica y en las prioridades de la sociedad. La arbitrariedad del juicio colectivo que determina los umbrales explícitos ha sido fuertemente criticada en debates públicos sobre la voluntad de pago de la sociedad, particularmente en el contexto de enfermedades oncológicas o raras [639]. La medida en que los diferentes factores como la eficacia relativa, el valor terapéutico, la rareza de la enfermedad, la equidad, las necesidades de colectivos específicos de pacientes o los objetivos políticos de apoyar la innovación y el desarrollo industrial deberían influir en la toma de decisiones ha sido objeto de debates controvertidos en el marco de las tensiones entre eficiencia y equidad [640]. En el marco de las discusiones de equidad, se ha planteado la pertinencia de ponderar el umbral de C/E o los AVAC según las preferencias sociales, características de los pacientes (e.g. gravedad, prevalencia, edad, estadio terminal) y valores más amplios de la sociedad, para justificar la adopción de tecnologías cuyo ICER supera el umbral convencional [641]. Algunos sistemas han adoptado formalmente criterios que cualifican casos excepcionales (e.g. oncológicos de última línea, MHS, terapias que prolongan la supervivencia en pacientes terminales) en los que, atendiendo a preferencias sociales de solidaridad o principios éticos como la regla del rescate, se considera apropiado desviarse de las expectativas generales de rentabilidad y eficiencia. La adaptación de criterios a la MPE en oncología se discute en la sección 4.4.1.

4.3.3 Incertidumbre y acuerdos de entrada gestionada

En la ETS y decisiones de P&R de un MOP y coDx, la estimación de su valor terapéutico e impacto sanitario es compleja, debido al mayor nivel de incertidumbre asociada a la evidencia pre-autorización en los ensayos de registro del MOP, particularmente limitada por las restricciones prácticas en el desarrollo clínico en estratos moleculares de baja prevalencia y la presión social para acelerar el acceso de antineoplásicos prometedores al mercado. La metodología convencional de ETS requiere complejas extrapolaciones a partir de resultados provisionales en variables de eficacia subrogadas (e.g. de mediana PFS a media de OS) y enfoques de modelización para establecer proyecciones a largo plazo de su efectividad en condiciones de uso pragmático en la práctica clínica. La validez externa en la extrapolación puede ser cuestionable, especialmente cuando la magnitud del efecto terapéutico en condiciones ideales tiene marginal relevancia clínica, por lo que es necesario verificar los resultados en estudios post-autorización con seguimiento prolongado, y aportar estudios complementarios para explorar o confirmar el B/R en subgrupos importantes (e.g. pacientes ancianos, con comorbilidades, etc.) excluidos sistemáticamente o apenas representados en los ensayos de registro [56].

Los medicamentos con autorización condicional (sección 3.1.2) constituyen un grupo de particular interés en relación con la incertidumbre. En la UE sólo 13 antineoplásicos, incluyendo 5 MOPs, han recibido una CMA entre 2006 y 2014 (Tabla 48), lo que corresponde a menos del 25% de las autorizaciones iniciales de oncológicos en el mismo periodo. Se aprecia una amplia heterogeneidad en su valor terapéutico añadido, y se ha llegado a especular que el uso de la CMA se ha enfocado en casos con controvertido B/R como forma de imponer obligaciones específicas, en lugar de su objetivo político inicial de acelerar el acceso a medicamentos muy prometedores (Escher 2014) [443]. En el caso de NICE destacan las importantes demoras (rango 6 – 49 m), el

alto porcentaje de recomendaciones negativas (50%) por C/E desfavorable, y el hecho de que 5 tecnologías no se seleccionaron inicialmente para el programa de ETS, lo que sugiere una falta de sinergia entre los instrumentos regulatorios de acceso temprano (asumiendo que haya sido el objetivo real del uso efectivo de la CMA) y los mecanismos de ETS. Los resultados de la ETS por HAS sugieren asimismo una percepción general de valor terapéutico añadido modesto, con solo 2 medicamentos (sunitinib/GIST y everolimus/SEGA) alcanzando un beneficio importante (nivel ASMR II). En Alemania, G-BA sólo reconoce como considerable (*beträchtlich*, nivel 2) el beneficio terapéutico del MOP crizotinib en cáncer de pulmón ALK+, al igual que AIFA en Italia, que autorizó su reembolso provisional bajo la Ley 648/96 casi dos años antes de la decisión formal de P&R, demorada 29 meses desde la autorización debido principalmente al alto precio solicitado. Esto contrasta con la recomendación negativa del NICE basada en el C/E desfavorable estimado en 100.000 GBP/AVAC, a pesar de que cumplía formalmente con los criterios de *'end-of-life treatments'* e innovación terapéutica.

Tabla 48 Autorizaciones condicionales: evidencia y resultado de ETS/P&R en UE4

Medicamento	Indicación línea	Ensayo pivotal – diseño (N) Resultados principales eficacia (IC _{95%} ; p)	AC EU	Resultado ETS / P&R				Tiempo desde CMA (m)			
				¹ NICE	² GBA	³ HAS	⁴ AIFA	NICE	GBA	HAS	AIFA
sunitinib (Sutent)	GIST 2L mono	fase 3 ECA DbC vs BSC (312) PFS 6.25 vs 1.46 m - HR 0.33 (0.23-0.47; <0.01)	Jul 06 ^s	R	R	II	R	32	n/a	2	4
	RCC 2L mono	2x fase 2 brazo único (106, 63) ORR 25.5% (17.5-34.9)	Jul 06 ^s	R	R	III	R	37	n/a	2	4
panitumumab* (Vectibix)	CRC KRASwt 2L+ mono	fase 3 ECA O-L vs BSC (463) PFS 8 vs 7.3 m - HR 0.54 (0.44-0.66; <0.01)	Dec 07 ^s	NO	R	V	R	49	n/a	5	12
lapatinib* (Tyverb)	mama HER2+ 2L con quimio	fase 3 ECA O-L <i>add-on</i> a capecitabina (399) PFS 6.23 vs 4.26 m - HR 0.57 (0.43-0.77; ≤0.01)	Jun 08 ^s	S	R	III	R	n/a	n/a	1	11
ofatumumab (Arzerra)	CLL 3L mono	fase 2 brazo único (154) ORR 58% (IC _{99%} 40-74)	Apr 10 ^s	NO	R	V	R	6	n/a	6	13
pazopanib (Votrient)	RCC 1L mono	fase 3 ECA DbC vs BSC (435) PFS 9.2 vs 4.2 m - HR 0.46 (0.34-0.62; ≤0.001)	Jun 10 ^s	R	R	NO	R	8	n/a	8	11
everolimus (Votubia)	SEGA ped 1L mono	fase 2 brazo único (28) Vol 0.93 vs 1.74 cm ³ (0.4-1.2; <0.001)	Sep 11	n/a	R	II	n/a	n/a	n/a	4	n/a
vandetanib (Caprelsa)	tiroides, MTC 1L mono	fase 3 ECA DbC vs BSC 2:1 (331) PFS 30.5 vs 19.3 m HR 0.46 (0.31-0.69; <0.01)	Feb 12	n/a	3	IV	R	n/a	7	4	16
pixantrona (Pixuvri)	DLBCL 2L mono	fase 3 ECA O-L vs BSC (140) CR 20 vs 5.7% (3.5-25.1; 0.021)	May 12	R	5	n/a	NO	22	12	n/a	[14]
crizotinib* (Xalkori)	pulmón ALK+ 2L mono	fase 1 + fase 3 ECA vs quimio (125, 318) PFS 7.7 vs 3 m - HR 0.49 (0.37-0.64; ≤0.01)	Oct 12	NO	2/5 ^b	III	R	10	6	17	29/5*
brentuximab vedotin* (Adcetris)	ALCL CD30+ 2L mono	fase 2 brazo único (58) ORR 75%, CR 33%, DoR 6.7 m	Oct 12	n/a	4	III	R	n/a	7	4	20/0*
	Hodgkin CD30+ 3L mono	fase 2 brazo único (102) ORR 86%, CR 59%, DoR 13.2 m	Oct 12	n/a	4	III	R	exp 44	7	4	20/0*
bosutinib* (Bosulif)	CML Ph+ 2L+ mono	fase 2 brazo único (4 cohortes, 502) MCyR CP2L 53.4% (47.2-59.5), 3L 27% (19-36)	Mar 13	NO	4	V	R	7	7	11	18
vismodegib (Erivedge)	basocelular met. 1L mono	fase 2 brazo único (2 cohortes, 104) ORR 30.3% (15.6-48.2), 42.9 % (30.5-56.0)	Jul 13	n/a	3/5 ^b	IV	R	n/a	7	5	20
cabozantinib (Cometriq)	tiroides 1L mono	fase 3 ECA DbC vs BSC 2:1 (330) PFS 11.2 vs 4 m - HR 0.28 (0.19-0.4; ≤0.01)	Mar 14	n/a	3	IV	?	n/a	10	8	n/a

***negrita** = MOPs. AC = autorización de comercialización; BSC = *best supportive care*; DbC = doble ciego; HR = *hazard ratio*; O-L = *open-label*; SEGA = *subependymal giant cell astrocytoma*; ^sswitch' a autorización convencional. ¹NICE (*National Institute for Care Excellence*): NR = no recomendado; R = recomendado en línea con autorización; S = suspensión del procedimiento. ²G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) categoría de beneficio adicional (desde 2011): 2 = considerable; 3 = menor; 4 = no cuantificable; 5 = no demostrado; inferior a terapia disponible [6], ^bdiferentes subpoblaciones/líneas. ³HAS (*Haute Autorité de Santé*) ASMR (*Amélioration du Service Médical Rendu*) categoría: I = mayor, II = importante, III = moderado, IV = mínimo, V = ausencia. ⁴AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*): SI = reembolsado para uso hospitalario [categoría H], NO = no reembolsado [categoría C] *reembolso bajo Ley 648/96 antes de la decisión formal de P&R. Fuente: elaboración propia [439], datos consultados 15 Sept 2015.

Aunque el impacto presupuestario no es un criterio explícito en muchos sistemas, los financiadores son cada vez más sensibles a la incertidumbre asociada al volumen de ventas (independiente de la rentabilidad o C/E de la intervención a nivel del paciente individual), que puede generar presiones fiscales imprevistas con un importante coste de oportunidad asociado en el caso de presupuestos sanitarios cerrados. Al margen del precio, factores determinantes del gasto agregado incluyen la dosis/posología y duración del tratamiento, si el nuevo tratamiento se añade (*add-on*) o sustituye al estándar, y el tamaño real de la población elegible para indicaciones autorizadas, que muchas veces contrasta con las previsiones en los modelos (sección 4.4.1). En el caso de MOPs el impacto puede aumentar considerablemente si se infravalora la prevalencia del estrato molecular a partir de los datos limitados del ensayo de registro o no se tiene en cuenta el uso potencial en otras indicaciones de aprobación posterior, y el riesgo de uso *off label* [545], que constituye un problema de dimensiones preocupantes en la era de la medicina de precisión.

En el cálculo del C/E, los modelos generalmente incluyen predicciones sobre los resultados de las diferentes estrategias diagnóstico-terapéuticas del uso secuencial de IVD/coDx y MOP, y los costes estimados a partir de los datos de utilización de recursos en los ensayos clínicos, traducidos en costes locales para que sean relevantes para la toma de decisiones. Los datos de eficacia/efectividad en el ensayo de registro, la estimación de la utilidad, las premisas del modelo económico, los diferentes escenarios modelados, el horizonte temporal y extrapolación a largo plazo, el efecto de líneas sucesivas de tratamiento sobre OS, etc. se asocian a un cierto grado de incertidumbre, y los análisis de sensibilidad pueden cambiar radicalmente los resultados y la decisión final [56]. Como ejemplo ilustrativo, NICE estima para el tratamiento en primera línea del cáncer de riñón con sunitinib un coste de 71.500 GBP/AVAC, que se tradujo en un ICER de 4.800 - 110.000 GBP/AVAC frente al interferón alfa. Otro ejemplo ilustrativo de la variabilidad de resultados en función de la metodología farmacoeconómica concreta es la comparación de rangos de ICER estimados por NICE y su homólogo escocés (SMC), que operan en el mismo marco conceptual de C/E (Tabla 49). Esta variabilidad cuestiona si la modelización económica, en el contexto de las limitaciones e incertidumbre inherentes a los datos clínicos en el contexto de la MPE, realmente ofrece una respuesta inequívoca sobre la rentabilidad de un MOP, aplicable como criterio principal o único de decisión para su financiación pública.

Tabla 49 Variabilidad de las estimaciones de C/E de MOPs - SMC vs. NICE

MOP / indicación	ICER NICE ¹	ICER SMC ¹
gefitinib – pulmón EGFRm 1L	59.000 – 72.900	90.700
cetuximab – colorrectal KRASwt	90.000 – 150.000	27.550 – 36.650
bosutinib – CML Ph+ acelerada y crónica 2L	48.000 – 89.000	39.100 – 61.300
lapatinib – mama HER2+	59.900– 74.000	78.500 – 93.800
crizotinib - pulmón ALK+	100.000	50.000 – 230.000
imatinib - GIST KITm adyuvante	21.500 – 87.200	21.000 –¿?

¹ICER en GBP/AVAC. CML = *chronic myeloid leukaemia*; GIST = *gastrointestinal stromal tumour*; L = línea de tratamiento; SMC = *Scottish Medicines Consortium*. Elaboración propia a partir de informes de ETS del SMC y NICE.

Si las AETS, decisores de P&R y pagadores consideran la modelización inadecuada y/o la evidencia insuficiente, la empresa farmacéutica se plantea la disyuntiva de proceder al lanzamiento a un precio inferior o retrasarlo y reunir la evidencia necesaria para negociar mejores condiciones de P&R [585]. En los últimos años han surgido fórmulas innovadoras de distribución de riesgos para hacer frente a la incertidumbre en la introducción en la práctica clínica de nuevas tecnologías sanitarias de alto coste como los MOPs y evitar demoras en el acceso, por las que los decisores de P&R pueden transferir parcialmente al fabricante los riesgos asociados a la incertidumbre sobre el impacto presupuestario y sanitario [642]. Los mecanismos de entrada organizada (*managed entry schemes*) limitan la exposición del pagador, bien con fórmulas dirigidas a la cartera de productos como los acuerdos generales para la devolución parcial de ingresos sobre la base de límites acordados de ventas, beneficios o crecimiento del gasto, o bien por mecanismos enfocados a productos específicos, que incluyen varias modalidades (Figura 35). Por una parte, destacan los acuerdos basados en resultados, como la financiación asociada al desarrollo de evidencia (*coverage with evidence development, CED*), los esquemas de acceso al paciente (*patient access schemes, PAS*), los acuerdos de compartición de riesgos (*risk-sharing agreements/schemes, RSA/RSS*), las fórmulas de financiación condicional (*conditional reimbursement*), y las de garantías de resultados (*payment by results/performance, PbR*) (Italia y Reino Unido). Por otra parte, los acuerdos no basados en resultados son esquemas puramente económicos en los que el fabricante debe reintegrar parte de los beneficios si las ventas superan las previsiones acordadas, mitigando así el impacto presupuestario e.g. del uso fuera de indicación, con tipologías que incluyen acuerdos de precio-volumen (Francia, Alemania), y los ‘caps’ de gastos, volumen o dosis (e.g. Italia, Reino Unido) [643]. Un análisis reciente muestra un aumento de la utilización de acuerdos de entrada organizada en la UE ligado a las crecientes restricciones presupuestarias en la última década, con cerca del 40% en el acceso a nuevos medicamentos oncológicos. Las tipologías más comunes son los acuerdos de precio-volumen (40%), fórmulas con generación de evidencia (29.4%), y programas de acceso restringido (12.6%) [644].

En las estrategias de financiación con desarrollo de evidencia (CED), la cobertura suele estar restringida al marco de registros y ensayos clínicos prospectivos, incentivando al fabricante a continuar la investigación de efectividad y C/E en condiciones pragmáticas de uso a lo largo de la fase de comercialización, y fomentando la participación de pacientes en los ensayos. Los acuerdos suelen especificar una re-evaluación de la evidencia generada para modificar la cobertura en subgrupos específicos y/o el nivel de reembolso. Destaca como pionero desde 2005 el *Centre for Medicare y Medicaid Services (CMS)* en EEUU [645] [506] [646]. Los acuerdos de compartición de riesgo (RSA/RSS) son contratos confidenciales que desde una perspectiva genérica engloban cualquier tipo de acuerdo que distribuya los riesgos asociados a los resultados sanitarios (e.g. biomarcador subrogado, ORR, PFS, CVRS) entre las partes implicadas, de forma que si no se alcanzan unos objetivos pre-establecidos, el coste total o parcial del tratamiento recae sobre el proveedor [647] [648]. Permiten enfocar la utilización inicial en subpoblaciones con mejor beneficio o C/E potencial, vinculando la financiación a condiciones clínicas específicas, y al mismo tiempo minimizan el uso *off label* y generan evidencia adicional en condiciones reales [649] [650] [651] [652]. En los acuerdos *pay for performance*, el precio y/o nivel de ingresos está relacionado con el rendimiento futuro esperado del producto, que debe ajustarse al rango predefinido de C/E, y en caso de no cumplir los objetivos, el fabricante paga el coste total o parcial del tratamiento. Hasta ahora, estos acuerdos se han aplicado preferentemente a fármacos oncológicos prometedores pero un importante grado de incertidumbre sobre la eficacia (e.g. autorización condicional) y asociados a un alto coste y

potencial impacto presupuestario. Los ejemplos específicos de aplicación a MOPs en el contexto europeo (UE5) se discuten en la sección 4.6.

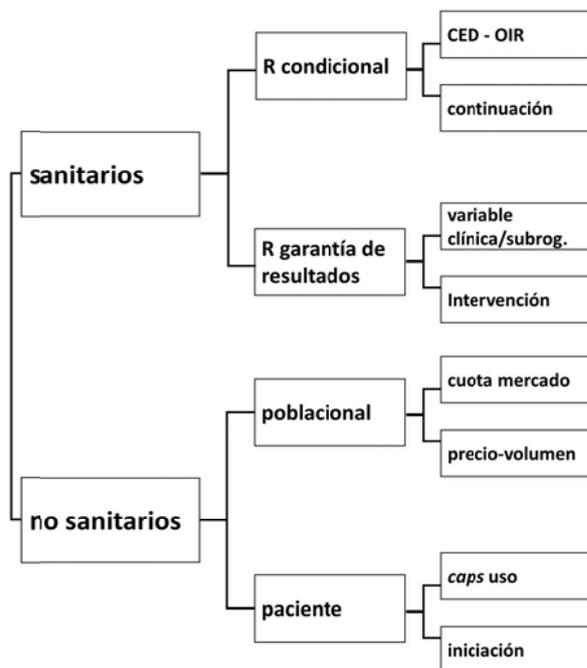


Figura 35 Acuerdos de entrada gestionada – tipologías básicas

CED = *coverage with evidence development*; OIR = *only in research*; R = reembolso. Fuente: adaptado de [643]

A pesar su potencial utilidad, muchos países europeos no han recurrido aún a su uso [653]. Su implementación práctica es compleja, con elevados costes de iniciación, transacción, coordinación y seguimiento, y albergan el riesgo de afectar negativamente al acceso efectivo por el nivel de burocracia asociada a los sistemas de gestión, pero al mismo tiempo representan importantes oportunidades para garantizar la sostenibilidad económica y el acceso efectivo y coordinado a MOPs y coDx [654]. Para la industria, pueden suponer la única forma de obtener el reembolso (parcial) de nuevos antineoplásicos que no cumplirían los criterios de C/E convencionales, ofrecen un marco predecible de ventas, permiten minimizar los costes promocionales, y obtener información adicional en condiciones reales de uso, aunque pueden tener un impacto deletéreo sobre las ventas y posiblemente constituir un desincentivo a la innovación en indicaciones de alto riesgo, por lo que algunos autores consideran que deberían ser la excepción y no la regla [655].

4.3.4 Uso compasivo, *off label* y fondos específicos

Un importante aspecto relacionado con la equidad de acceso a MOPs son los procedimientos derogatorios de reembolso, que se desvían de los procedimientos nacionales de financiación pública convencionales. Por lo general requieren autorización previa por parte del pagador público antes de efectuar la intervención terapéutica, e.g. con una prescripción condicional, inscripción en un programa de tratamiento específico o consulta obligatoria de un especialista definido o centro de excelencia. El principal mecanismo de individualización de las decisiones de acceso es la utilización de un medicamento autorizado en condiciones diferentes a las aprobadas (*off label*) por la agencia regulatoria correspondiente y reflejadas en su ficha técnica (indicación terapéutica, variaciones significativas de dosis/posología, duración del tratamiento, vía de administración, en subgrupos de pacientes excluidos o contraindicados, combinaciones, etc.). En

oncología el caso más frecuente es el reembolso excepcional de un medicamento para una indicación relacionada con la aprobada (e.g. diferente línea de tratamiento, en fase de investigación clínica) o bien para otro tipo tumoral anatómico-histológico, en particular si se dispone de evidencia preclínica sólida y/o clínica preliminar, a veces anecdótica, para apoyar la plausibilidad del uso en otros tumores que compartan alteraciones moleculares potencialmente predictivas de respuesta al fármaco [656] [657] [658].

Aunque en principio el uso fuera de indicación debería restringirse al marco de un ensayo clínico, en situaciones en que se han agotado las alternativas terapéuticas disponibles es relativamente frecuente. En EEUU supone más del 50% de las prescripciones oncológicas, al estar reconocido formalmente (aunque su promoción por parte del fabricante es ilegal), y puede ser reembolsado de acuerdo con el *Omnibus Budget Reconciliation Act* de 1993, siempre que el tándem medicamento - indicación haya sido incluido en uno de los compendios aprobados por los *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS) basándose en la evaluación de la evidencia en la literatura por comités de expertos en colaboración con la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) [659] [660]. En EEUU la concesión de una licencia regulatoria específica para una extensión de indicación de un producto autorizado, particularmente en indicaciones poco prevalentes, aporta limitadas ventajas al reembolso efectivo [661], aunque con el exorbitante coste de nuevos antineoplásicos se ha incrementado el escrutinio de los usos *off-label* no contemplados en guías clínicas establecidas [41] [662]. En la sanidad pública en el contexto europeo, los usos *off label* de MOPs de precio alto generalmente se limitan a pautas posológicas y vías de administración no reflejadas en la ficha técnica, y se estima que menos del 10% corresponde a indicaciones alternativas [663] [664], para lo que generalmente se requiere una solicitud previa similar al uso compasivo para garantizar su reembolso [504].

El uso compasivo se refiere generalmente a la utilización de un medicamento que todavía no ha obtenido la autorización de comercialización, pero está en fase de evaluación regulatoria o en fases avanzadas de investigación clínica, con resultados prometedores en el tratamiento de una patología gravemente incapacitante o potencialmente mortal sin alternativas terapéuticas autorizadas [665], aunque la interpretación y mecanismos pueden diferir según el sistema sanitario [666]. Un paciente individual bajo su responsabilidad personal puede solicitarlo a la autoridad nacional competente responsable del programa de uso compasivo establecido por la normativa nacional en cada Estado miembro, que generalmente coordina asimismo los registros de pacientes para recolectar la evidencia. En Francia existen programas institucionalizados que permiten el acceso temprano reembolsado como la *Autorisation Temporaire d'Utilisation* (ATU) durante el periodo de evaluación regulatoria hasta la decisión formal de P&R, y las recientes *Recommandations Temporaires d'Utilisation* (RTU) por un periodo máximo de 3 años para medicamentos oncológicos no autorizados en indicaciones sin alternativas terapéuticas satisfactorias. Estas fórmulas se basan en un contrato formal entre la empresa farmacéutica y las autoridades sanitarias que estipula las condiciones de P&R, generalmente precio libre y financiación completa, y define las responsabilidades de monitorización del uso, seguimiento y recolección de evidencia [667]. La FDA contempla programas de *expanded access* a un medicamento en fase de investigación para pacientes individuales o de mayor alcance en situaciones de emergencia de salud pública, así como la solicitud directa al laboratorio farmacéutico para pacientes individuales (*named-patient basis*) por el médico especialista bajo su responsabilidad [662].

En varios países europeos existen mecanismos de financiación específicos para MOPs de alto coste en el entorno hospitalario, cuyo objetivo principal es mitigar su impacto sobre el presupuesto local o regional. En Inglaterra el *Cancer Drug Fund* se creó en 2011 como mecanismo de financiación adicional al NHS destinada a reembolsar nuevos medicamentos oncológicos que no hubieran sido (aún) recomendados por el NICE [668] (sección 4.6.1), y una iniciativa similar del gobierno escocés prevé asignar 21 millones de GBP anuales desde 2014 para MHs (incluyendo tumores raros) no recomendados formalmente por el SMC. En Francia se ha desarrollado una "liste en sus" o "no T2A" complementaria a la cobertura de la seguridad social, que garantiza un nivel de reembolso entre 70-100% para MHs y oncológicos de alto coste excluidos del sistema DRG, y otra lista de "medicamentos reasignados" para dispensación hospitalaria a pacientes ambulatorios (sección 4.6.3) [669]. En Alemania, los medicamentos de alto coste tienen acceso a fondos adicionales, particularmente en el entorno hospitalario (sección 4.6.2).

4.4 Factores determinantes del P&R en MOPs

Los múltiples factores que influyen sobre el precio de un medicamento oncológico incluyen los costes de producción, la inversión en I+D pre- y post-comercialización, los precios de agentes comparables, el grado de novedad o innovación terapéutica, el tamaño del mercado, así como la estrategia empresarial del fabricante y las expectativas del mercado financiero [586]. Sin embargo, varios autores defienden que los precios de los medicamentos no están directamente relacionados con los recursos invertidos en su I+D, ni con el resto de factores tipificados en análisis convencionales, sino que en último término es la necesidad médica curativa o paliativa, en el contexto de las alternativas terapéuticas disponibles, la que determina la predisposición por parte del pagador a aceptar el precio propuesto por el laboratorio farmacéutico [71]. En mercados sin mecanismos de control gubernamental de precio como el estadounidense, se traduce en el precio de venta efectivo, aunque proveedores de gran volumen y aseguradoras pueden acordar descuentos considerables [670].

En el contexto de MHs, parcialmente extrapolable a MOPs, la industria tiene gran poder de negociación dada la falta de alternativas terapéuticas. Un análisis empírico de los factores que condicionan la estrategia de fijación de precios de MHs por parte de la industria farmacéutica en la UE, basado en un cuestionario a varios fabricantes [671], concluye que el marco normativo nacional y criterios usuales de financiación (e.g. ETS, umbrales de C/E) tienen menor influencia. Los factores que influyen más significativamente son la eficacia demostrada en ensayos clínicos y el B/R en comparación con posibles alternativas terapéuticas (así como la disponibilidad y precio de éstas), los costes de I+D para cumplir el objetivo básico de amortizar la inversión, y la prevalencia de la enfermedad o indicación concreta. Factores con una influencia más moderada incluyen la gravedad de la enfermedad, el potencial impacto sobre el gasto farmacéutico regional o nacional, las disposiciones legales aplicables a la fijación de P&R en cada país, los incentivos europeos recibidos durante la fase de I+D, las presiones políticas, las consideraciones éticas y de equidad, el número de indicaciones potenciales, los costes de producción -incluyendo la materia prima-, y por último aspectos relativos a la compañía como su tamaño, cartera de productos en desarrollo, gastos generales (*overheads*), las tasas de registro y los costes de marketing.

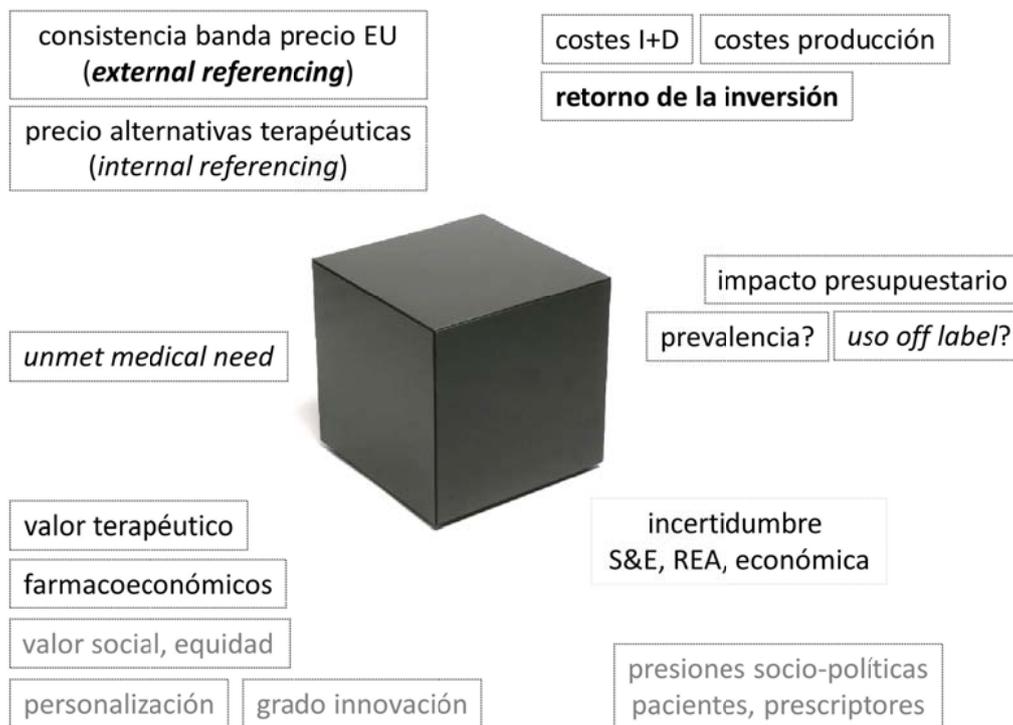


Figura 36 Factores determinantes del precio de MOPs

Fuente: elaboración propia.

Un aspecto importante es el acceso a datos de precios reales, actualizados periódicamente, ya que los oficiales 'de lista' del acuerdo inicial de P&R no necesariamente coinciden con los costes efectivos de adquisición, en particular para medicamentos de uso hospitalario, sujetos a descuentos y rebajas con frecuencia superiores al 50% según acuerdos confidenciales entre fabricante y pagadores, mecanismos de actualización, recortes legales posteriores etc. Además, en algunos países, y particularmente en el caso de medicamentos oncológicos, es posible el suministro directo del fabricante a hospitales sin previo acuerdo central de P&R, lo que proporciona una mayor flexibilidad en la negociación, pero también menor transparencia. Por tanto, los análisis que pretenden correlacionar el precio o coste del tratamiento con su valor terapéutico pueden estar sometidos a fuertes sesgos y limitaciones. La variabilidad geográfica de precios de MOPs en el contexto europeo es notable (Tabla 51). Teniendo en cuenta que estas limitaciones se aplican en especial a los MOPs, ya que la práctica totalidad son de diagnóstico y uso hospitalario, no se han abordado análisis sistemáticos para investigar las correlaciones entre el coste y diferentes factores posiblemente asociados a su valor terapéutico, grado de innovación, coste de I+D etc. sino que en lo sucesivo se presentan una serie de ejemplos ilustrativos.

Los precios de nuevos antineoplásicos han aumentado dramáticamente en la última década, en algunos casos incrementando en varios órdenes de magnitud el coste del tratamiento farmacológico en una indicación dada, sin aparente correlación con el beneficio terapéutico demostrado en términos de prolongación de la supervivencia (Tabla 50), y con escaladas de precio injustificadas durante el ciclo de vida del producto, lo que ha desencadenado fuertes críticas de expertos clínicos [58] [72] [672]. En un mercado libre resultaría intuitivo esperar una correlación entre el beneficio terapéutico o B/R relativo de un nuevo tratamiento y su precio, pero la estrategia de la industria farmacéutica en oncología parece basarse en un análisis de la respuesta del mercado a lanzamientos recientes de medicamentos con mecanismo y/o

indicación similares, con objeto de fijar el precio del nuevo agente en un rango superior [71]. El coste mensual de casi todos los antineoplásicos aprobados por la FDA en 2012 superaba 10.000 USD, a pesar de que la mayoría no habían demostrado formalmente una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia. Las arduas críticas de los profesionales sanitarios han tenido un impacto limitado sobre las estrategias de precio de la industria farmacéutica, pero algunas iniciativas institucionales recientes con importante repercusión mediática han resultado en la reducción efectiva del precio oficial, como la decisión de uno de los principales centros de cáncer de EEUU de excluir de su formulario el anti-angiogénico ziv-aflibercept, cuyo precio duplicaba el de la alternativa bevacizumab a pesar de no ofrecer ventajas significativas de eficacia [75].

Tabla 50 Costes y beneficio en cáncer de pulmón

Medicamento	Línea		Diferencia mOS	Coste/AVAC (USD)
pemetrexed	1L	NSQ	+ 1.7 m	91.000
	M	NSQ	+ 1.8 m	120.000
erlotinib*	1L	EGFRm	+ 5 m	83.000
	2L	no-BM	+ 2 m	43.000
	M	no-BM	+ 1 m	180.000
gefitinib(*)	2L	no-BM	+ 0.5 m	47.000
bevacizumab	1L	NSQ	+ 1 m	300.000

*MOPs. L = línea de tratamiento; M = terapia de mantenimiento; mOS = mediana de supervivencia; NSQ = no escamo-celular, histología. C/E estimado en contexto EEUU. Fuente: adaptado de [56]

Un MOP ejemplar para ilustrar la dinámica de precios en la última década es imatinib, el primer inhibidor de quinasas aprobado contra la proteína fusión oncogénica BCR-ABL. Su incuestionable impacto terapéutico establece un nuevo paradigma en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML), con una cronificación de la enfermedad incrementando la tasa de supervivencia a 10 años del 20% hasta el 85% [71]. Su precio de lanzamiento en 2001 en el mercado estadounidense era de 30.000 USD para el tratamiento anual, basado en el coste del estándar de tratamiento (interferón) y en una proyección de retorno de la inversión en 2 años a partir de un potencial de ventas anuales de 900 millones de USD, considerando la prevalencia de 30.000 pacientes de CML en EEUU. Dada la incertidumbre sobre sus resultados a largo plazo, el dramático aumento de prevalencia ligado a la cronificación de la CML era difícil de estimar. Diez años más tarde, el coste anual del imatinib superaba los 92.000 USD, a pesar de que su mercado se había expandido al acumular nueve indicaciones terapéuticas nuevas (incluyendo otras neoplasias hematológicas como ALL Ph+, y tumores sólidos como GIST, etc.), alcanzando un volumen de ventas anuales superior a 5.000 millones de USD [672]. Imatinib y otros inhibidores de BCR-ABL de segunda (dasatinib, nilotinib) y tercera generación como el recientemente aprobado ponatinib, con un coste anual de 138.000 USD, se convirtieron en la clase de terapias dirigidas de mayor éxito, con escaladas imparables de precios, aunque con gran variabilidad internacional (Tabla 51) [71]. La recomendación positiva del NICE en 2005, a pesar de que el ICER en las fases crónica, acelerada y blástica (37.000, 38.400 y 49.000 GBP/AVAC, respectivamente) superaba el umbral de C/E convencional, se basó en su capacidad de inducir respuestas parciales o completas prolongadas en la práctica totalidad de pacientes, en una patología que carecía previamente de alternativas terapéuticas eficaces.

Tabla 51 Variabilidad internacional en precios de MOPs para CML

	imatinib	nilotinib	dasatinib
EEUU	92.000	115.500	123.500
Alemania	54.000	60.000	90.000
Reino Unido	33.500	33.500	48.500
Francia	40.000	51.500	71.000
Italia	31.000	43.000	54.000

Coste del tratamiento anual en USD (2013), leucemia mieloide en fase crónica. Adaptado de [672]

4.4.1 Adaptaciones metodológicas en la ETS y P&R

Considerando la particular idiosincrasia de la MPE en oncología, se ha planteado el debate entre economistas de la salud de si tanto los métodos y criterios convencionales de análisis farmacoeconómico y ETS como los procedimientos de P&R en la mayor parte de países europeos son adecuados para garantizar el acceso efectivo al mercado de MOPs y coDx, o si deberían ser adaptados a las particularidades y limitaciones de la MPE y al contexto oncológico, con importantes lagunas terapéuticas y cargado de consideraciones sociales, éticas y emotivas [673] [632]. Algunos expertos en principio no favorecen el desarrollo de metodología específica de ETS para MOPs y coDx, aunque reconocen que en la práctica se realizan una serie de adaptaciones debido a la baja prevalencia y al contexto oncológico [56]. Los defensores del excepcionalismo de la medicina personalizada sostienen que representa un cambio radical de paradigma, y que requiere un replanteamiento de la ETS para distanciarse de la perspectiva poblacional del análisis de C/E, que no capta adecuadamente respuestas diferenciales de individuos o subgrupos que podrían beneficiarse significativamente de tratamientos con un aparente valor añadido limitado a nivel poblacional. Argumentan que la metodología convencional de ETS, a pesar de su pretendida objetividad, no contempla dimensiones relevantes como aspectos innovadores y beneficios más amplios de MOPs y coDx (que idealmente deberían ser evaluadas conjuntamente como tecnologías co-dependientes), juicios sociales y consideraciones éticas, limitaciones para el retorno de la inversión derivadas de la segmentación del mercado, así como la rentabilidad general de la estrategia de MPE, cuyos ahorros a largo plazo deben ser capturados y recompensados adecuadamente en el precio del IVD/coDx (sección 4.3.2) [17] [367].

La evaluación del valor terapéutico y económico añadido de los enfoques estratificados en oncología, para demostrar sus postuladas ventajas frente a abordajes empíricos clásicos en términos de C/E, potencial reducción del gasto sanitario y mejora en la calidad de la atención, plantea importantes retos metodológicos. Al margen de que los precios tan elevados de MOPs restringen las posibilidades de ahorro derivadas de la estratificación, los análisis farmacoeconómicos generalmente no contemplan la generación de nuevos costes cuya magnitud puede incluso superar los del tratamiento farmacológico, entre los que destacan la implementación de infraestructura y gastos operacionales asociados a los programas de cribado molecular, particularmente para obtener y analizar perfiles ‘-ómicos’ integrales, el tratamiento de efectos adversos específicos, o el seguimiento dinámico intensivo por marcadores biológicos, biopsias líquidas y datos de imagen. El grado de incertidumbre acerca del B/R y C/E puede ser considerablemente mayor si la baja prevalencia del estrato molecular limita la factibilidad de ECAs. Se plantean escenarios complejos cuando el ICER varía significativamente dependiendo

del contexto (población, subgrupos, tipo de tumor, línea de tratamiento, etc.) (Tabla 50) [548]. Otro problema importante es el desconocimiento de la historia natural del estrato molecular definido por el biomarcador predictivo, esencial para llevar a cabo comparaciones indirectas de efectividad con otras terapias dirigidas o citotóxicas, desarrolladas por lo general en poblaciones no seleccionadas por criterios moleculares, y proyectar estimaciones del beneficio clínico a largo plazo en la población de interés. La falta de datos epidemiológicos y clínicos en la literatura médica acerca del estrato de interés limita las inferencias de comparaciones indirectas y referencias históricas, y por tanto los análisis de eficacia y C/E relativas, teniendo en cuenta que la aberración molecular concreta puede tener un fuerte componente pronóstico favorable (e.g. mutaciones activadoras de EGFR en cáncer de pulmón) o desfavorable (e.g. HER2 en cáncer de mama) que determinan una evolución e incluso respuesta diferencial a terapias dirigidas o quimioterapias (e.g. ORR~50% con quimioterapia 1L en cáncer de pulmón ALK+) en comparación con la población no seleccionada [674]. En este sentido, es importante destacar la importancia fundamental de desarrollar registros de pacientes que incorporen perfilado molecular *multiplex* amplio del tumor con metodología rigurosamente estandarizada, para obtener información muy valiosa acerca de la historia natural y prevalencia real de subtipos moleculares muy raros definidos por oncogenes *driver* potencialmente accionables terapéuticamente (e.g. translocaciones de NKTR con prevalencia 0.1-1% en cáncer de pulmón), para los que la realización de ECAs de registro plantea verdaderos retos logísticos.

La ETS coordinada de tecnologías co-dependientes MOP y coDx debe tener en cuenta consideraciones adicionales relativas a la validez y utilidad clínica del IVD/coDx, por lo general sobre evidencia limitada procedente de estudios metodológicamente inadecuados. Factores importantes son la compleja asociación probabilística entre biomarcador predictivo o perfil molecular y respuesta terapéutica, la prevalencia del biomarcador en el tipo tumoral, el rendimiento del coDx (e.g. valores predictivos, sensibilidad y especificidad, facilidad, rapidez y coste de la prueba) con diferentes puntos de corte, los métodos analíticos alternativos, costes adicionales y secuencia idónea de las pruebas (sección 4.5.1).

En lo que respecta a la consideración de las particularidades del contexto oncológico en la ETS y P&R, reconociendo las circunstancias diferenciales de los tratamientos paliativos para enfermedades oncológicas terminales, se han introducido mecanismos de financiación especiales (e.g. *Cancer Drug Fund* en el Reino Unido, sección 4.6.1) y adaptaciones metodológicas. Algunas AETS tienen en cuenta explícitamente el valor social de medicamentos dirigidos a colectivos de pacientes desfavorecidos por falta de alternativas terapéuticas efectivas y/o desinterés comercial de la industria en su patología, aplicando criterios menos restrictivos en la evaluación farmacoeconómica y considerando umbrales de C/E superiores. Ejemplos incluyen la reciente directriz del NICE para tratamientos *end-of-life* que prolonguen la supervivencia de pacientes en fase terminal, o la propuesta de seis criterios adicionales al beneficio clínico y C/E que se pretenden integrar en el marco del futuro sistema VBP en el Reino Unido como reflejo de las supuestas preferencias sociales [675]. Incluso en algunos sistemas cuyo marco normativo no contempla disposiciones explícitas para antineoplásicos, se consideran otros criterios adicionales en la ETS como la rareza, el grado de innovación, la disponibilidad o ausencia de tratamientos alternativos satisfactorios, el impacto global en la salud pública, consideraciones de equidad y solidaridad, gravedad e impacto de la sintomatología sobre la CVRS y autonomía del paciente, que motivan una desviación clara de los criterios convencionales de decisión, o la aceptación de un mayor grado de incertidumbre en la evidencia [56].

La incorporación de criterios adicionales como el valor social en el marco de la ETS es compleja y plantea importantes controversias desde el punto de vista teórico, dadas sus implicaciones éticas en la asignación de recursos finitos en los sistemas sanitarios y los desafíos prácticos en su implementación [676] [677]. La priorización según la perspectiva social requiere evidencia empírica robusta para determinar las preferencias, e.g. por métodos deliberativos o experimentos de elección discreta [678] [679]. Un ejemplo del primero es el *Citizen's Council* integrado por 30 miembros no expertos reunidos por el NICE para someter la financiación de los MHs por el NHS a debate público y aportar mayor transparencia a la toma de decisiones, explorando el valor social asignado a parámetros como gravedad, contexto terminal y rareza. Las conclusiones revelaron una preferencia a otorgar un estatus privilegiado de financiación (aceptación de un *premium price*) sólo a tratamientos curativos o contextos de gravedad y valor terapéutico significativo, y no a los que resultan en una prolongación modesta de la supervivencia [680] [473]. La evidencia empírica de experimentos de elección discreta sobre las preferencias sociales en el contexto canadiense [681], noruego [682], y británico en más de 4.000 individuos [683], sugiere que la población encuestada no defendía el contexto terminal, oncológico y/o rareza o poblaciones desfavorecidas *per se* (a igualdad de condiciones) como posibles justificaciones de una prima de precio o condiciones privilegiadas de financiación, pero en cambio se valoraban factores como la gravedad, la ausencia de alternativas terapéuticas y beneficios sociales más amplios como la reducción de la dependencia de cuidadores. Sus conclusiones contrastan, por tanto, con la política del NICE de discriminación positiva de MHs y tratamientos paliativos (*end-of-life*), las premisas del modelo propuesto de VBP y a nivel del NHS con el trato preferencial de los medicamentos oncológicos tras la implementación del *Cancer Drug Fund*. Para integrar las preferencias sociales manteniendo un marco general de ETS basada en el ACE, se plantean las alternativas de ponderar las unidades de resultados de salud (AVAC) por métodos como el '*person trade-off*' [684] o la presentación estructurada y discusión integrada de las diferentes dimensiones, considerar criterios adicionales que reflejen parámetros adicionales de su valor percibido (e.g. análisis multi-criterio) o bien el ajuste del umbral de disposición de pago según el contexto clínico específico. La influencia de las características específicas de la indicación terapéutica sobre el P&R, incluyendo la prevalencia, se discute en la sección 4.4.2.

El uso de umbrales de disposición a pagar convencionales en el caso de los MOPs, al igual que para otros medicamentos estratificados no oncológicos y MHs, resulta controvertido, dado que el ICER de la mayoría de los MOPs que se han sometido formalmente a una evaluación farmacoeconómica por análisis de C/E supera con creces el umbral aceptado explícita o implícitamente en la mayoría países que consideran el criterio de rentabilidad o eficiencia en sus decisiones de financiación pública de medicamentos. Como ejemplo, en una muestra de 13 tándems MOP/indicación evaluados por el NICE, sólo en 3 (23%) casos el límite inferior del rango de C/E estimado por el *Appraisal Committee* se encontraba por debajo del umbral de 30.000 GBP/AVAC aceptado usualmente (Tabla 52). Por tanto, su reembolso difícilmente puede justificarse sin referencia a consideraciones adicionales, particularmente en el contexto paliativo de la mayor parte de tumores sólidos metastásicos, donde las ganancias en supervivencia son generalmente muy limitadas. Algunos autores han reconocido la necesidad de políticas de ETS/reembolso específicas para medicamentos de bajo volumen en unidades y alto coste como MHs y medicamentos estratificados, que idealmente deberían al mismo tiempo recompensar la innovación (alineando objetivos con las políticas de incentivación de I+D de MHs y de

investigación básica en cáncer), asegurar una mayor rentabilidad para el sistema de salud, y garantizar el acceso equitativo y ágil a nuevas terapias eficaces para aquellos subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de obtener beneficio terapéutico. En el caso de MOPs, la combinación de la diferente percepción científico-biomédica (personalización), valor social (oncología) y la baja prevalencia de las patologías diana (estratificación) podría justificar una desviación de los criterios rutinarios de evaluación, considerando factores adicionales específicos [322]. Análogamente al estatus de financiación privilegiado de los MHs, las indicaciones de MOPs suelen ser patologías graves sin alternativas terapéuticas satisfactorias, y aunque el coste anual por paciente puede ser muy alto, el impacto de cada MOP sobre el gasto farmacéutico global es limitado debido al bajo número de afectados y a la duración generalmente limitada del tratamiento [322]. Sin embargo, esta argumentación es cuestionable, y la magnitud del problema se ha amplificado en la última década debido al número creciente de MOPs, con tratamientos crónicos a largo plazo en algunos casos, y a las previsiones futuras con el auge de la farmacogenómica y la medicina individualizada, con un potencial impacto presupuestario que podría llegar a amenazar la sostenibilidad de la atención oncológica.

Tabla 52 Umbrales de C/E estimados por el NICE para MOPs

MOP	Indicación, BM, línea	ICER (rango) GBP/AVAC	Recom.
imatinib	CML Ph+ AP, CP	26.000 – 87.000	R
dasatinib	CML Ph+ AP, CP	43.800 – 88.000	R
nilotinib	CML Ph+ 2L	44.000 – 104.500	R
bosutinib	CML Ph+ 2L+	48.000 – 89.000	N
lapatinib	mama HER2+ 2L+	59.895 – 74.000	N
fulvestrant	mama HR+ 1L+	35.000	N
gefitinib	pulmón EGFRm 1L	59.000 – 72.900	R
crizotinib	pulmón ELM-ALK+ 2L	100.000	N
vemurafenib	melanoma BRAF ^{V600E} 1L	44.000 – 51.800	R
cetuximab	colorrectal KRASwt 2L+	90.000 – 150.000	N
panitumumab	colorrectal KRASwt 2L+	110.000 - 150.000	N
imatinib	GIST KITm 2L+	14.000 – 59.000	R
imatinib	GIST KITm adyuvante	21.500 – 87.200	N

Fuente: elaboración propia, basado en los correspondientes informes de ETS del NICE.

Los críticos de la medicina personalizada cuestionan hasta qué punto la sociedad puede estar dispuesta a comprometer la eficiencia del sistema sanitario en términos globales a cambio de garantizar el acceso a MOPs que no ofrezcan un beneficio terapéutico muy significativo, en particular bajo la coyuntura económica actual que ha llevado a la implementación de medidas drásticas de control del creciente gasto farmacéutico en otras áreas terapéuticas. La mayor disposición de pago por MOPs basándose únicamente en consideraciones de equidad, sin un incremento compensatorio del presupuesto sanitario global, necesariamente implicaría un ingente coste de oportunidad en un sistema con recursos limitados, y por tanto requeriría una re-asignación de recursos desde otras áreas terapéuticas, para las que habría que reajustar los umbrales [685]. En el contexto de MHs, se ha argumentado en favor de aplicar los procedimientos y criterios convencionales, ya que la baja prevalencia de las enfermedades raras no justifica necesariamente un tratamiento privilegiado de MHs (*premium price*) frente al resto de medicamentos [686].

Análisis multi-criterio

Los enfoques holísticos de evaluación multidimensional del valor tienen en cuenta un conjunto más amplio de parámetros que el beneficio clínico y coste monetario en el ACE. En los métodos de análisis basados en múltiples criterios de decisión (*Multiple Criteria Decision Analysis*, MCDA) la inclusión, puntuación y ponderación de parámetros relevantes se basa en la experiencia de agentes decisores y partes interesadas, para integrar o equilibrar puntos de vista complementarios o divergentes sobre el valor, e.g. por métodos deliberativos [687] [688] [689]. El MCDA permite medir los elementos de valor en unidades naturales o escalas construidas, y según su importancia relativa decidir sobre su inclusión cualitativa, y cuantitativamente sobre el peso relativo. El valor agregado puede señalar la necesidad de reconsiderar el umbral y proporcionar una referencia de valor para considerar la magnitud de la desviación aceptable. Para cada tándem de medicamento-indicación se diferencian varios grupos de características: carga de la enfermedad (tamaño de la población, gravedad, necesidad clínica insatisfecha, alternativas terapéuticas), impacto terapéutico (eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad), nivel de innovación (avance o continuación, clase ATC, *spill-off*) y el impacto socioeconómico (beneficios amplios para salud pública y sociedad, costes directos e indirectos) [687]. Se asignan puntuaciones de preferencia o 'utilidad' para generar funciones de valor comparables entre diferentes tecnologías y contextos, se pondera cada uno de los criterios según su importancia relativa en la decisión final, y por último se calcula el valor global de cada opción a partir de sus puntuaciones y los factores de ponderación de los dominios, sometiendo los resultados a análisis de sensibilidad [688]. En el contexto de MHs, el grupo de trabajo MoCa (*Mechanism of Coordinated Access*) que incluye representantes de la EC, pacientes, industria farmacéutica y autoridades competentes nacionales, ha propuesto recientemente un sistema matricial para la fijación de precios con posible aplicación a MOPs. Parámetros incluyen la prevalencia agregada en la UE (número de pacientes 250.000<>25.000<>2.500<), disponibilidad de alternativas terapéuticas, efectividad relativa (incremental, mayor, curativa), tasa de respuesta (>60%<>30%<) y grado de incertidumbre (prometedor pero no documentado; plausible, inequívoco) [690].

Impacto presupuestario

En la UE, el efecto de la introducción de nuevos fármacos oncológicos sobre el gasto farmacéutico es significativo, muy superior al de otras áreas terapéuticas. Cabe prever que la tendencia actual continuará a medio-largo plazo, considerando que la oncología es el área dominante en la I+D farmacéutica, con más de 1.000 candidatos en investigación clínica, precios muy superiores a otras áreas terapéuticas, y el constante aumento en la incidencia de muchos tipos de cáncer. Esta problemática es particularmente controvertida en relación con la sustitución progresiva de paradigmas terapéuticos con la creciente adopción de estrategias estratificadas o personalizadas basadas en el uso 'racional' de nuevas terapias dirigidas de muy alto coste, frecuentemente *off label* atendiendo a hipótesis biológicas no validadas, en sustitución de o combinación con quimioterapias clásicas de bajo coste. En una situación hipotética en que una entidad anatómico-histológica dada (e.g. cáncer de pulmón no microcítico, NSCLC) se subdividiese en múltiples subconjuntos/estratos definidos por biomarcadores moleculares predictivos para los que existiesen terapias dirigidas específicas, es plausible asumir que – independientemente de los resultados clínicos - el coste global del abordaje aumentaría en órdenes de magnitud comparado con la quimioterapia, que constituye el estándar de

tratamiento para la mayoría de pacientes, exceptuando tumores EGFRm (~15%) y ALK+ (~5%).

La incertidumbre relativa al impacto presupuestario de los MOPs en el momento de la decisión de P&R es particularmente patente, ya que además de factores clínicos usuales que determinan el tamaño de la población de pacientes teóricamente elegibles, como la prevalencia/incidencia de la entidad y del subgrupo definido por las condiciones estipuladas en la indicación autorizada y/o reembolsada (e.g. línea de tratamiento, combinación, estado funcional, contraindicaciones etc.), se plantean otros factores adicionales específicos de la MPE que aumentan la incertidumbre sobre el potencial de ventas. Destacan la estimación de la prevalencia real del biomarcador que define la estratificación y del grado de adopción clínica, que a su vez depende tanto de la implementación efectiva de la estrategia de cribado molecular con el IVD (que actúa como *gatekeeper* para la prescripción) como de la percepción de prescriptores y pacientes del grado de innovación e incertidumbre (particularmente para MOPs *first in class* de coste muy elevado). Otros factores con impacto incierto sobre el volumen son la duración variable del tratamiento hasta progresión (frente a la certidumbre del número máximo de ciclos con quimioterapias) y con ajustes dinámicos de dosis, y la previsión de la utilización fuera de indicación (*off label*), particularmente en otros tipos tumores que compartan la misma aberración molecular predictiva.

4.4.2 Indicación

Prevalencia y potencial de ventas

La estimación del potencial de ventas en volumen/unidades y cuota de mercado depende del tamaño efectivo de la población diana (prevalencia/incidencia de la entidad clínico-histopatológica y del biomarcador predictivo que define el estrato molecular, criterios de elegibilidad como línea de tratamiento, estado funcional etc.), la tasa de adopción por los prescriptores (cuota de mercado), la posología y duración del tratamiento, etc. La influencia de la rareza de la entidad clínica y del subgrupo molecular sobre el P&R es compleja, y afecta entre otros parámetros al cálculo de los costes incrementales, a los juicios de valor sociales que apoyan un estatus de financiación especial para MHs, a la incertidumbre sobre efectividad y al retorno de la inversión [691]. En el contexto de MHs no específicamente oncológicos, evidencia empírica sugiere una correlación inversa entre prevalencia de la indicación y coste anual del tratamiento [692] [693], pero la variabilidad de contextos clínicos y efectividad demostrada limita la validez de las conclusiones y su extrapolación a la oncología estratificada. Uno de los principales argumentos de la industria farmacéutica en la justificación de precios elevados para los MOPs dirigidos a subgrupos moleculares poco frecuentes es la necesidad de recuperación de la inversión en I+D a partir de un mercado potencial mucho más limitado en número de unidades que en el caso de tumores comunes, lo que se traduce en un mayor coste por paciente. Sin embargo, esta argumentación se basa en varias premisas discutibles. Respecto a la inversión en I+D, un aspecto controvertido es si se puede asumir igualdad de costes totales del desarrollo clínico en comparación con indicaciones no seleccionadas, aunque es cierto que la implementación de programas de cribado para la identificación de pacientes puede plantear importantes desafíos logísticos, que actualmente se abordan por estrategias novedosas como ensayos *umbrella* (sección 2.2.5). En cuanto al tamaño efectivo de mercado, en las negociaciones de P&R, la industria emplea como justificación de los precios extremos el potencial de ventas en la región de interés, sin considerar el mercado y variabilidad de precios a nivel global.

La incertidumbre acerca de la prevalencia real del biomarcador predictivo en la entidad tumoral tiene importantes implicaciones sobre el impacto presupuestario, ya que en la literatura por lo general se aprecia una considerable variabilidad, dependiendo de factores como el número de casos considerados, la técnica utilizada o la definición arbitraria del punto de corte en el caso de variables continuas como expresión en IHC. La extrapolación a partir de datos del ensayo pivotal es problemática, debido al número reducido de pacientes reclutados, y al posible sesgo de selección de pacientes en el contexto de centros oncológicos académicos, no necesariamente representativos de la población general. Asimismo, cambios en la prevalencia derivados de un efecto terapéutico significativo sobre la esperanza de vida (e.g. cronificación de la CML por imatinib) pueden resultar en un aumento gradual considerable de la prevalencia y por tanto de la población elegible. En cuanto a la adopción, dependiendo de la prevalencia y utilidad clínica del biomarcador, y de la eficacia neta y relativa del MOP, se pueden dar escenarios diferenciados en cuanto a la potencial cuota de mercado. Si la estratificación es necesaria para alcanzar la paridad clínica en eficacia con tratamientos disponibles y obtener la aprobación regulatoria, el MOP puede obtener una cuota de mercado en el rango 20-30% similar a antineoplásicos convencionales ‘empíricos’ de gama media, pero en un mercado más pequeño, por lo que la segmentación puede comprometer la viabilidad económica con las estructuras de incentivos actuales. Sin embargo, si la estratificación permite identificar un subgrupo con respuesta excepcionalmente alta, la percepción de una importante mejora en eficacia y/o seguridad comparada con tratamientos alternativos en la población no seleccionada pueden determinar una cuota de mercado muy superior (hasta 80%) a los promedios de la industria y justificar la implementación rutinaria de la estrategia de cribado molecular, con sus complejidades logísticas y costes asociados [29].

El debate acerca de la justificación de estatus excepcional de reembolso y *premium price* de MOPs por las características particulares del contexto oncológico, el elevado precio y la baja prevalencia de las indicaciones, se ha abordado parcialmente en la sección 4.4.1. En el contexto de MHs, se ha defendido la preponderancia del valor social sobre la eficiencia económica, de forma que la rareza de la enfermedad *per se* justifique la financiación de un tratamiento aunque su C/E no sea favorable, ponderando los AVACs, estableciendo criterios de decisión adicionales o umbrales de rentabilidad alternativos [691] [694] [639]. El NICE, que favorece una discriminación positiva de los medicamentos ultra-huérfanos, llegando a aceptar ICERs 10 veces superiores al umbral convencional, ha publicado adaptaciones de la metodología de ETS a las limitaciones en la evidencia clínica, con requisitos de evidencia más laxos. Sin embargo, la incorporación explícita de la rareza como factor determinante en la ETS se opone radicalmente al punto de vista utilitario subyacente al uso convencional del análisis C/E, se ha argumentado que debería ser objeto de un consenso social previo basado en evidencia empírica sólida [695].

Pronóstico, gravedad y alternativas terapéuticas

Aspectos relativos a la indicación con importantes implicaciones para la ETS y P&R son el pronóstico (morbilidad y mortalidad), gravedad y la estimación de la carga de la enfermedad, para lo que en oncología existen varios indicadores como la esperanza de vida (e.g. mOS, tasa de mortalidad a 1, 3 y 5 años post-diagnóstico), la evolución en términos de progresión (PFS, TTP) o recaída (RFS, DFS/EFS), la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS/HRQoL, PROs genéricos o específicos de patología) o indicadores mixtos de supervivencia y utilidad como los AVAC. Las enfermedades oncológicas constituyen en su conjunto una categoría muy heterogénea en términos de pronóstico, incluso a nivel de diferentes subgrupos clínicos o moleculares dentro de una misma entidad anatómico-histológica (e.g. estadios inicial vs. avanzado o metastásico; estratos definidos por biomarcadores predictivos/pronósticos). Mientras que en algunos tipos de tumores de muy mal pronóstico como el glioblastoma y el cáncer de páncreas la mediana de supervivencia desde el diagnóstico inicial es inferior a un año, con respuestas a terapias farmacológicas muy raras y transitorias, otros tipos de tumores presentan una evolución mucho más favorable, con una importante fracción de respuestas parciales o completas a quimioterapia o terapias dirigidas, que resultan incluso en curas (e.g. ALL, seminoma) o cronificación (e.g. CML) de la enfermedad. Se ha postulado que las terapias dirigidas y MOPs podrían tener mayor potencial terapéutico en estadios tempranos de la enfermedad, sobre hipótesis biológicas y evidencia preclínica (e.g. menor grado de inestabilidad genómica y heterogeneidad tumoral) y limitados ejemplos clínicos no siempre concordantes entre diferentes agentes y tipos tumorales (e.g. mejor respuesta terapéutica en primera línea o tratamiento neo/adyuvante). Sin embargo, en oncología estratificada, al igual que con citotóxicos y terapias dirigidas, la industria farmacéutica suele priorizar estratégicamente las indicaciones de última línea con supervivencia limitada como *lead indications*, que pueden conducir a un rápido desarrollo clínico, aprobación y condiciones favorables de P&R por la alta necesidad percibida, y en extensiones de indicación posteriores avanzan a líneas de tratamiento más tempranas o incluso al contexto adyuvante (Figura 37).

El NICE introduce en 2009 los criterios '*end-of-life treatment*' para justificar formalmente la financiación de medicamentos destinados al tratamiento de pacientes terminales de enfermedades raras cuyo ICER supere el umbral convencional de 30.000 GBP/AVAC [696]. Los requisitos concretos son indicación en pacientes con esperanza de vida corta (mediana de OS con tratamiento estándar < 24 meses), evidencia sólida de extensión significativa de la supervivencia superior a 3 meses en comparación con otros tratamientos utilizados en el NHS, y un límite de pacientes potenciales < 7.000 en Inglaterra, considerando todas las indicaciones autorizadas. Aunque no se ha fijado explícitamente un umbral revisado, se ha estimado que el NICE está dispuesto a aceptar una prima de 12.000 GBP/AVAC en comparación con la media de 38.000 GBP/AVAC para medicamentos oncológicos que no cumplen los criterios [697]. Se ha criticado este tratamiento privilegiado del contexto terminal por no corresponder necesariamente a las preferencias sociales evaluadas por métodos empíricos [679] [683]. Evaluaciones de MOPs como '*end-of-life treatments*' incluyen crizotinib en cáncer de pulmón ALK+ y bosutinib en CML Ph+, que resultaron en recomendaciones negativas de financiación a pesar de que ambas cumplían formalmente los criterios.

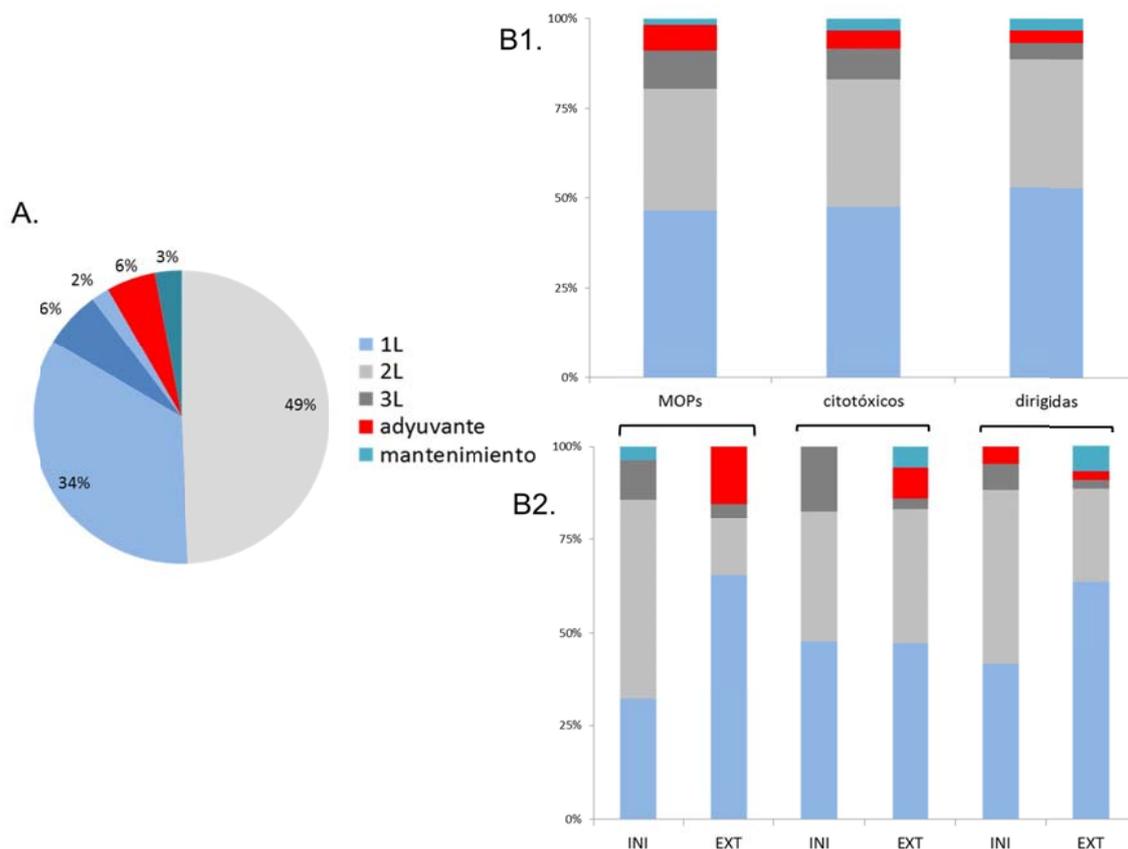


Figura 37 Secuenciación de indicaciones en el acceso al mercado

Líneas de tratamiento en ensayos de registro en autorizaciones iniciales (n=139 ensayos) y extensiones de indicación (n=127 ensayos) para antineoplásicos aprobados en el periodo 1995-2014 en la UE, y distribución entre los diferentes subgrupos de antineoplásicos (MOPs, citotóxicos, terapias dirigidas). Fuente: elaboración propia.

La necesidad médica insatisfecha (*unmet medical need*) en la indicación concreta se relaciona con la disponibilidad de alternativas satisfactorias y con el valor terapéutico de un nuevo medicamento, concebido esencialmente como su capacidad para reducirla. Afecta a la estrategia de I+D (e.g. priorización de indicaciones, ensayos no comparativos), aprobación regulatoria (acceso temprano), P&R (*premium price*) y adopción clínica [640]. En el caso de subgrupos moleculares puede ser complejo estimar la actividad de terapias empíricas convencionales debido a la falta de datos clínicos (e.g. historia natural y tasas de respuesta) en la literatura médica o de registros y estudios observacionales específicamente para el estrato molecular de interés. En el marco de la ETS de MOPs se plantea la dificultad de definir qué opciones constituyen las alternativas terapéuticas satisfactorias y comparadores adecuados específicamente para el subgrupo, especialmente cuando las respuestas a regímenes de quimioterapia son poco satisfactorias. A diferencia de áreas terapéuticas donde múltiples alternativas '*me-too*' con B/R similar de una misma clase farmacológica compiten por la cuota de mercado, en oncología los MOPs pueden tener un monopolio *de facto*, particularmente en subgrupos moleculares muy poco prevalentes con escaso interés comercial.

A nivel de tumores sólidos, casi un cuarto de las indicaciones oncológicas autorizadas en la UE corresponden a MOPs, destacando su importancia en tipos tumorales de gran relevancia de salud pública y *unmet need* como el cáncer de mama (subtipo HER2+), tumores gastrointestinales, pulmón y melanoma, mientras que se encuentran notablemente ausentes en tipos tumorales de conocida heterogeneidad genómica como los gliomas y tumores de cabeza/cuello o con dependencia hormonal androgénica como el cáncer de próstata. Se observa una correlación general entre el número de indicaciones aprobadas y la incidencia y/o prevalencia de los tipos tumorales agregados. En tumores hematológicos los MOPs abarcan casi un tercio de las indicaciones autorizadas, destacando leucemias agudas y crónicas y una marcada ausencia en el tratamiento del mieloma múltiple. Sin embargo, es necesario matizar que la especificación como biomarcador predictivo de la diana terapéutica en la indicación aprobada de algunas terapias dirigidas que determina su consideración como MOP a efectos del presente análisis (e.g. CD20+ para anticuerpos monoclonales en linfomas y leucemias crónicas de células B) resulta arbitraria en algunos casos (Tabla 36).

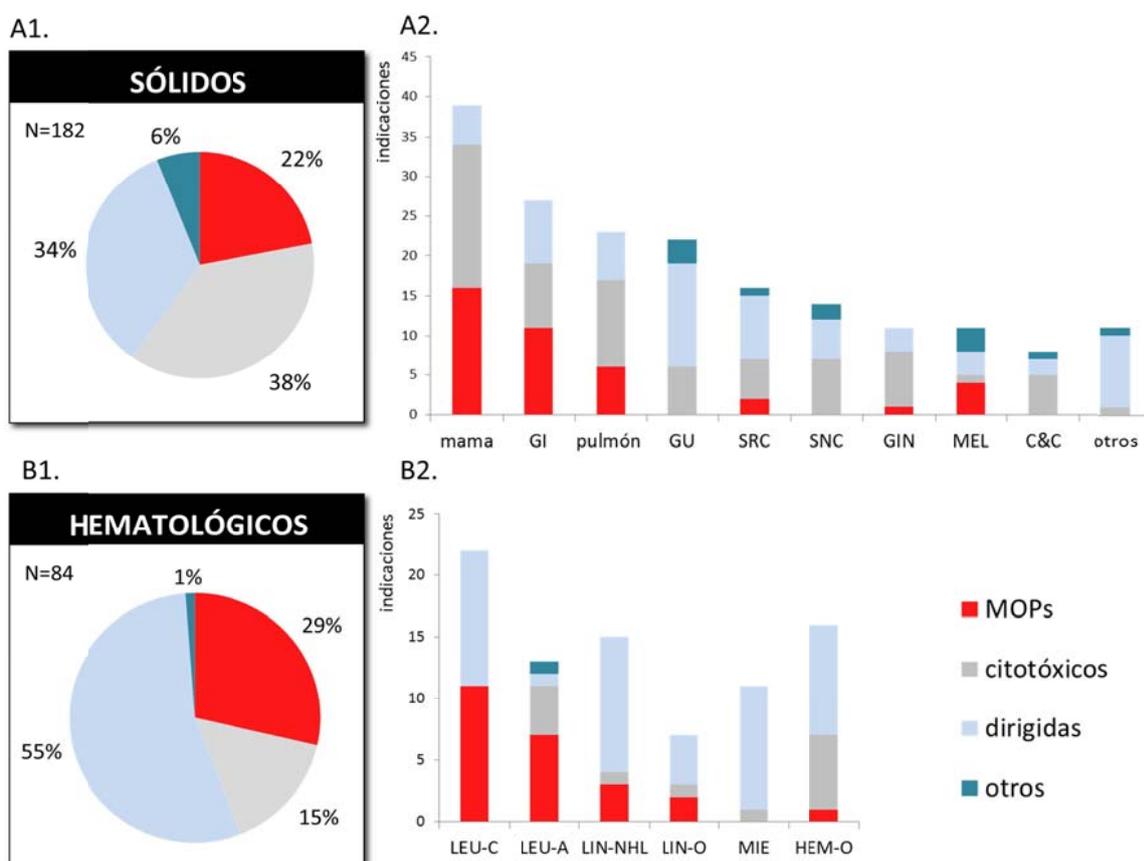


Figura 38 Áreas terapéuticas según tipo de antineoplásico

Número de indicaciones iniciales aprobadas y extensiones de antineoplásicos aprobados en la UE (1995-2014) para los diferentes subgrupos de antineoplásicos (MOPs, citotóxicos, terapias dirigidas, otros), clasificadas según grupos de tumores sólidos totales (A1) o agrupados por localización anatómica o sistema (A2), y neoplasias hematológicas totales (B1) o agrupadas por tipo/origen (B2). Tumores sólidos: GI = gastrointestinal; GU = genitourinario; SRC = sarcomas; SNC = sistema nervioso central; GIN = ginecológicos; MEL = melanoma; C&C = cabeza y cuello. Tumores hematológicos: LEU-C = leucemias crónicas; LEU-A = leucemias agudas; LIN-NHL = linfomas no-Hodgkin; LIN-O = linfomas otros; MIE = mieloma; HEM-O = hematológicos otros. Elaboración propia.

4.4.3 Medicamento/desarrollo

Coste de I+D

La industria farmacéutica ha mantenido que la magnitud de su inversión en I+D y el alto riesgo de fracaso en comparación con otros sectores industriales, y en particular de medicamentos oncológicos frente a otras áreas terapéuticas, justifican la necesidad de fijar precios altos que garanticen el retorno de la inversión en I+D e incentiven el desarrollo de medicamentos innovadores. La restricción de mercado de MOPs inherente a la estratificación, generalmente resultando en indicaciones poco prevalentes o 'nicho', es un argumento adicional para apoyar sus precios elevados. La estimación de los costes de I+D agregados de un medicamento es compleja, tanto de las fases preclínicas (descubrimiento, formulación, toxicología) como de investigación clínica. Las controvertidas estimaciones publicadas están basadas en premisas cuestionables, que agregan las inversiones en desarrollos fallidos y los costes de oportunidad del capital, sobre datos de costes de la industria farmacéutica no auditados y con metodologías de cálculo poco transparentes (sección 2.5.2). Se ha cuestionado repetidamente la validez y precisión de la estimación del coste de I+D por medicamento en 1.300 millones de USD actuales, frecuentemente citada y aceptada como consenso en la literatura e incluso por AETS y autoridades sanitarias en las negociaciones de P&R, y pagadores [383]. Se basa en un estudio con importantes limitaciones metodológicas que considera sólo datos no auditados de 24 compañías *big pharma*, y aunque el gasto directo calculado es de 400 millones de USD por medicamento, se triplica al agregar los costes de otros proyectos fallidos, ajustar por la inflación y considerar una tasa del 11% anual (de discutible aplicación en el contexto económico actual) para el coste de oportunidad del capital [375]. Cálculos más recientes que elevan la cifra a 2.600 millones de USD son aún más controvertidos [386]. Aunque la estimación de costes de I+D no es un aspecto cuestionado por lo general en la ETS, cabe destacar el precedente establecido recientemente por el NICE solicitando información precisa sobre los costes de I+D y fabricación para el medicamento ultra-huérfano eculizumab [698].

Las estimaciones son promedios para múltiples candidatos de eficacia heterogénea en diferentes indicaciones y áreas terapéuticas. Sin embargo, es plausible asumir una considerable variabilidad en tiempo y coste de desarrollo dependiendo de las características concretas de la indicación, fármaco y diseño de los ensayos de registro, e.g. número de pacientes reclutados (que depende en gran medida de la eficacia esperada), duración del tratamiento y coste del comparador. En este sentido, no está claro si se puede extrapolar o asumir la igualdad de costes totales del desarrollo clínico estratificado de MOPs en comparación con los desarrollos empíricos en indicaciones no seleccionadas por biomarcadores. Aunque estudios recientes sugieren que para una misma entidad clínica los enfoques estratificados podrían ser menos costosos, en particular debido a la mayor probabilidad de éxito técnico y consiguiente reducción en las tasas de deserción a lo largo de las diferentes fases de investigación clínica hasta su aprobación [322] [390], en la literatura se observa una cierta controversia. Deben agregarse los costes del co-desarrollo del IVD asociado y en algunos escenarios las complicaciones logísticas del programa de cribado, que puede ralentizar el reclutamiento si la prevalencia del biomarcador predictivo (y la incidencia de la entidad clínica) es prohibitivamente baja. Los datos económicos sobre la inversión en I+D aportados por los laboratorios farmacéuticos como apoyo a las negociaciones de P&R son confidenciales, no auditados, y sometidos a fuertes sesgos, por lo que un análisis sistemático de su influencia en el precio no es necesariamente fiable.

Biotechnológicos vs. químicos

Los productos biotecnológicos, en particular los anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas moleculares sobre-expresadas en tumores, destacan como uno de los principales motores de la oncología estratificada. Los monoclonales difieren notablemente de las moléculas de síntesis química en su especificidad absoluta por la diana, los procesos de producción en biorreactores, control y liberación de lotes, la ruta de administración necesariamente parenteral, y en general presentan un grado de complejidad mayor, con impacto sobre las tasas de éxito técnico en la I+D y de aprobación regulatoria, adopción clínica y precios. En la última década se observa un progresivo cambio en la estrategia de la I+D de grandes empresas farmacéuticas hacia una focalización en productos biotecnológicos, motivado por su éxito de ventas globales [699], pero también por las condiciones particularmente favorables de comercialización. Ejemplos de MOPs biotecnológicos con múltiples indicaciones que generan volúmenes de ventas anuales por producto superiores a los 5.000 millones de USD incluyen los monoclonales trastuzumab y pertuzumab para cáncer de mama HER2+, rituximab en linfomas y leucemias de células B CD20+, y cetuximab y panitumumab en cáncer colorrectal KRASwt.

Un aspecto a resaltar es el retraso de la entrada en el mercado de potenciales competidores genéricos conocidos como 'biosimilares' (*follow-on biologics*), debido a una convergencia de factores que incluyen la complejidad y ambigüedad de la legislación de patentes, la ausencia de directrices regulatorias para su desarrollo y registro hasta 2005 en la UE y 2012 en EEUU, y la gran complejidad técnica de la demostración de 'biosimilitud' frente al innovador. Además de estudios de comparabilidad farmacéutica mucho más exhaustivos que para genéricos químicos, se requieren ECAs de fase 3 para demostrar la equivalencia terapéutica. Esto ha limitado la viabilidad del desarrollo de biosimilares, particularmente para indicaciones oncológicas de baja prevalencia que plantean serias dificultades de reclutamiento en ensayos clínicos de biosimilitud, poco atractivos ya que por definición no aportan beneficio terapéutico al paciente individual. Debido a estas barreras de acceso, y al limitado interés comercial en indicaciones raras en las que el mercado potencial podría no ser suficiente para compensar la ingente inversión del desarrollo clínico para demostrar la biosimilitud, en la práctica los biosimilares constituyen una amenaza menos relevante al volumen de ventas del MOP innovador biotecnológico una vez que ha expirado la patente y el periodo de protección de datos de registro, y en algunos casos ha llevado a monopolios de mercado virtualmente indefinidos [700].

Clásicamente, los precios de lanzamiento superiores se atribuían a los altos costes de control y fabricación en bio-incubadores de escala comercial, con un coste superior a 1.000 millones de USD [701]. Un análisis de los principales mercados mundiales observa la influencia de otros factores, como el marco normativo de P&R (e.g. el uso hospitalario puede excluirlos de mecanismos generales de control), la limitada aplicación de referencias internas de precios al apenas existir '*me-toos*', la focalización en indicaciones con *unmet need* (ERs, oncológicas), el alto grado de innovación percibida con mecanismos de acción novedosos de mayor especificidad por la diana molecular (virtualmente absoluta en el caso de muchos anticuerpos monoclonales), o el establecimiento de políticas industriales para incentivar la biotecnología [702]. En el lanzamiento se observa una tendencia general a precios superiores para biológicos en comparación con moléculas de síntesis química, pero en la evolución a lo largo del ciclo de vida, con una media de 11 años, se aprecian importantes diferencias. Ambos tipos requieren una mediana de 5.5 años hasta alcanzar ventas de 100 millones de USD en el mercado en EEUU, y

aunque la captación inicial de químicos es más rápida, los biológicos alcanzan una cuota mayor. Un hallazgo sorprendente es la dinámica de aumento de precio mucho más pronunciada para químicos, particularmente entre la fase de madurez comercial (3-8 años), con cuestionable extrapolación al entorno de la UE donde los incrementos dramáticos de precio post-lanzamiento son muy raros [703].

Innovación y valor

El concepto de grado de innovación de un medicamento es controvertido, incorpora múltiples dimensiones, en ocasiones solapantes, requiere juicios de valor que dependen de la perspectiva y objetivos de la evaluación, y en la literatura y guías de ETS se encuentran definiciones y criterios muy diversos. En general se consideran productos innovadores aquellos pioneros en términos de mecanismo de acción (*first in class*) y que aporten un beneficio terapéutico significativo frente a las alternativas terapéuticas disponibles o llenando una laguna terapéutica si no las hubiere. Como definición operativa se ha propuesto que una innovación recompensable debe constituir un cambio importante (*step-change*), aunque no necesariamente revolucionario o disruptivo, asociado a un beneficio incremental clínicamente significativo para el paciente (supervivencia, CVRS) y/o sociedad a un costo aceptable [704]. La decisión de si un medicamento constituye una completa novedad o un '*me too*' con propiedades relevantes y parcialmente innovadoras es compleja. Las condiciones de P&R y adopción en el mercado suelen ser muy favorables para un medicamento pionero, aunque no sea siempre la mejor alternativa dentro de un grupo fármaco-terapéutico.

Ejemplos de MOPs que constituyen avances importantes en oncología en términos de su impacto sobre el pronóstico, opciones de tratamiento y calidad de vida incluirían la transformación del pronóstico de la CML y tumores del estroma gastrointestinal (GIST) con imatinib, las remisiones completas duraderas en la leucemia promielocítica aguda PML-RAR α con el trióxido de arsénico y ácido trans-retinoico (ATRA), pero también beneficios incrementales menos dramáticos y duraderos como la estabilización del linfoma folicular CD20+ con rituximab, y las elevadas tasas de respuesta transitoria con los inhibidores de quinasas vemurafenib y dabrafenib en melanoma metastásico con mutaciones BRAF^{V600} o crizotinib y ceritinib en cáncer de pulmón ALK+ [46]. Como ejemplo de innovación dentro de una misma clase de inhibidores de quinasas de ALK, ceritinib tiene mayor potencia que el pionero 'reposicionado' crizotinib y actividad frente a mutaciones de resistencia a éste, lo que puede resultar en beneficios clínicos muy relevantes.

En el marco de la ETS, las definiciones de innovación se pueden agrupar en cuatro dominios: la invención o novedad científica (mecanismo, selectividad, etc.), el valor terapéutico asociado a beneficios incrementales en eficacia, seguridad y CVRS en comparación con las alternativas existentes, la estrategia de adopción en el mercado, y los cambios de salud pública y socio-económicos (a nivel poblacional, de cuestionable aplicación a MOPs y MHs) [571]. Posibles indicadores del grado de innovación incluyen el carácter pionero de una clase farmacológica (clase ATC), la evaluación prioritaria y/o aprobación acelerada por la FDA, o algoritmos basados en evaluación subjetiva [705]. Se ha propuesto una categorización en alta (nueva diana o mecanismo, biomarcador predictivo), moderada (nueva clase con ventajas terapéuticas, reducción de EAs o interacciones) y marginal (ventaja farmacocinética, vía de administración, formulación) [704]. Los criterios acerca de lo que constituye un medicamento innovador (principalmente efectividad relativa), los juicios de valor y su importancia relativa en el P&R y el

grado de recompensa difieren según cada AETS. La *Haute Autorité de Santé* (HAS) en Francia establece tres requisitos básicos: nueva modalidad terapéutica (clase ATC y mecanismo de acción), avance terapéutico sobre alternativas o cubrir un *unmet need* (sección 4.6.3). En España no se han definido oficialmente los criterios de evaluación del grado de innovación, a pesar de que es un punto abordado explícitamente en la Ley 29/2006 (sección 4.6.5).

La recompensa a la innovación, crítica para incentivar la I+D y promover la eficiencia dinámica, debe ponderar la voluntad de pago por la innovación en el contexto específico frente al coste de oportunidad en sistemas con presupuestos sanitarios limitados. El mecanismo más frecuente es fijar un precio superior (*premium price*), pero se han propuesto alternativas como las patentes basadas en el valor [706]. Aunque se ha sugerido que la innovación terapéutica debería evaluarse independientemente de la eficiencia económica [707], la rentabilidad es un aspecto con creciente importancia. Fuchs argumenta que, frente a la actitud de progreso a cualquier precio que ha dominado la innovación biomédica en las últimas décadas, el contexto demográfico y socio-económico actual creará nuevas prioridades para futuras innovaciones, con un mayor énfasis en mejorar la calidad de vida y no la mera prolongación de la supervivencia, y una toma de conciencia del valor de las intervenciones sanitarias como el coste relativo a su beneficio [708]. En este sentido diferencia tres efectos de la innovación sobre la atención sanitaria: el impacto en salud (mortalidad, morbilidad, CVRS), el coste/uso diferencial de recursos frente a la práctica actual, y el valor, que integra los anteriores. En el entorno actual la mayoría de innovaciones aumentan la calidad y los costes, con un efecto neto sobre el valor que depende de los respectivos aumentos relativos, mientras que en un entorno consciente del valor, un objetivo razonable sería fomentar innovaciones cuyo principal efecto sea la reducción de costes manteniendo constante la calidad de la atención o reduciéndola en un margen aceptable (e.g. medicamentos biosimilares).

4.4.4 Evidencia clínica y desarrollo / metodología

Comparador

En los análisis de efectividad relativa y/o C/E se aplican diferentes criterios para seleccionar las alternativas relevantes dependiendo del marco normativo de cada sistema, e.g. en Alemania G-BA considera sólo comparadores formalmente autorizados para la indicación concreta mientras que en Inglaterra NICE toma en cuenta los de uso clínico más difundido en el NHS. En la MPE, los medicamentos empíricos pueden quedarse obsoletos una vez se haya validado la utilidad clínica de la estratificación y establecido un nuevo paradigma terapéutico basado en MOPs en el subgrupo. En estos pacientes, la comparación frente a regímenes convencionales de quimioterapia es menos relevante, aunque puede depender de la línea de tratamiento considerada. En este sentido, HAS restringe explícitamente en varios informes de evaluación las opciones relevantes para la ETS de MOPs a terapias dirigidas específicamente al subgrupo molecular. Ejemplos son los subgrupos de cáncer de pulmón con mutaciones activadoras en EGFR o con translocaciones ALK, para los que se han consolidado como paradigmas de tratamiento los MOPs inhibidores de las quinasas EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) y ALK (crizotinib, ceritinib), respectivamente. Frecuentes limitaciones de evidencia incluyen la falta de ECAs pivotaes que comparen diferentes MOPs dentro de la misma clase farmacológica o que permitan estimar su B/R en monoterapia, y no en combinación con la terapia estándar (*add-on*).

Duración del tratamiento

La evidencia que apoya la elección de la dosis -generalmente máxima tolerada- y posología, interrupciones y ajustes, y duración total del tratamiento con antineoplásicos suele ser muy limitada en el momento de la ETS y P&R. Esto contrasta con sus importantes implicaciones económicas, dado el impacto decisivo de posología y duración del tratamiento sobre su coste total. Los regímenes 'clásicos' de quimioterapia intensiva en tumores sólidos se administran generalmente en un número discreto (4-6) de ciclos, limitado por la potencial toxicidad acumulativa, y ocasionalmente se prolongan como fases de mantenimiento para consolidar la respuesta. Por el contrario, el tratamiento con terapias dirigidas, incluyendo los MOPs, suele continuar hasta la progresión tumoral por criterios radiológicos, y en algunos casos se prolonga si el paciente sigue obteniendo beneficio clínico. Este cambio de paradigma es un aspecto importante en el impacto presupuestario global de la medicina personalizada. La justificación de la duración del tratamiento hasta progresión o pre-determinada de forma arbitraria en regímenes de mantenimiento o adyuvantes se basa generalmente en premisas no demostradas, basadas en el mecanismo de acción, extrapolaciones de otros agentes y tipos tumorales, y en su perfil de seguridad relativamente favorable, más que en evidencia clínica sólida sobre el impacto sobre eficacia y seguridad de tratamientos de duración diferencial, o continuos frente a interrumpidos. Evidencia emergente cuestiona el paradigma actual, en particular en lo relativo a la selección clonal y generación de resistencias bajo la presión selectiva continuada de una terapia dirigida [709] [710]. Considerando el impacto crónico de la tolerabilidad sobre la calidad de vida y las implicaciones económicas de la duración prolongada, se plantea la necesidad de investigar regímenes alternativos con menor toxicidad clínica y financiera.

Variables de eficacia

La elección de las medidas de resultados más adecuadas en ensayos pivotaes de antineoplásicos es controvertida, con una cierta discordancia entre las preferencias de reguladores, que aceptan rutinariamente subrogados como la PFS, y las AETS, que priorizan los resultados de OS y variables secundarias o incluso exploratorias consideradas clínicamente relevantes como la CVRS, que avalen un beneficio directo al paciente y limiten la necesidad de extrapolación y modelización estadística, que aumentan la incertidumbre [581] [711]. La directriz de EUnetHTA sobre variables clínicas en la evaluación de la eficacia relativa de medicamentos diferencia tres dominios fundamentales para la ETS: mortalidad, morbilidad y CVRS. Aunque define la OS como variable clínica preferida en el contexto oncológico, reconoce la pertinencia de recurrir a criterios de valoración intermedios o subrogados *validados* en situaciones en que no sea factible medir OS en un plazo razonable o en que sea plausible asumir una dilución relevante del efecto terapéutico por la actividad de líneas subsiguientes de tratamiento, incluyendo el *crossover* [562]. El creciente uso de la PFS como variable principal de eficacia en estudios de registro en oncología es controvertido, dada su cuestionable relevancia clínica si la magnitud del efecto demostrado no es persuasiva, o en ausencia de correlación claramente demostrada con OS, como se discute en la sección 3.3.5.

Otra diferencia notable es la limitada consideración de la evidencia de CVRS en la evaluación regulatoria, incluso reconociendo la importancia esencial de la perspectiva del paciente sobre los síntomas asociados a la progresión de la enfermedad y la tolerabilidad del tratamiento, y la relación ampliamente demostrada entre resultados de PROs y OS [712] [713]. El limitado uso regulatorio hasta la fecha de evidencia de CVRS se debe a dificultades percibidas en la medición

de PROs y en su análisis e interpretación (e.g. sesgos en ensayos abiertos, definición de cambios clínicamente significativos, *missing data*), incluso en condiciones metodológicas ideales con uso de instrumentos validados en ECAs doble-ciego, poco frecuentes en oncología [207]. Por el contrario, en la ETS los datos de CVRS constituyen uno de los pilares de la estimación de efectividad, y se utilizan para calcular la utilidad, que se integra con la ganancia observada o extrapolada en OS para el cálculo de los AVACs [714] [711]. El ajuste puede tener varios efectos, e.g. incorporando mejoras en la CVRS en la PFS, o reduciendo el valor percibido de la ganancia en OS considerando la calidad de vida subóptima. La metodología para derivar utilidades no está estandarizada en términos de fuentes de evidencia (ensayo clínico pivotal o literatura), del tipo de perfil de salud (genérico o específico del tipo tumoral adaptado a su sintomatología cardinal), de los sujetos consultados (pacientes, estadio concreto, o población general) y del método de obtención de preferencias (*standard gamble*, *time trade-off*, *visual analogue scale*), lo que da lugar a una considerable variabilidad en las estimaciones y a una marcada controversia dado su impacto determinante sobre el cálculo del ICER [561].

Los instrumentos de medida generalmente son cuestionarios estandarizados y validados que pueden ser cumplimentados directamente por el propio paciente o por medio de una entrevista. Dado que la CVRS es un concepto multidimensional (e.g. síntomas, estado físico, funcional, social y emocional), los cambios registrados por los PROs genéricos (SF-36, EQ-5D, *Health Utility Index*) no siempre se deben a factores relacionados con el tratamiento, por lo que algunas AETS prefieren instrumentos diseñados y validados específicamente para su aplicación en el contexto oncológico (EORTC QLQ-C30) o en patologías concretas (e.g. FACT-P en cáncer de próstata) [715]. Los instrumentos específicos permiten capturar de forma más selectiva la percepción del paciente del impacto de la eficacia sobre la sintomatología de la enfermedad y/o seguridad/tolerabilidad del medicamento, pero las importantes diferencias en perfiles de eficacia y seguridad entre quimioterapias clásicas y MOPs complican las comparaciones in/directas de resultados de PROs.

Relevancia clínica de los resultados

En el contexto de los nuevos paradigmas terapéuticos en la era de la oncología de precisión, con una prometedora cartera de candidatos en I+D que incluye cientos de fármacos dirigidos, inmunoterapias y conjugados anticuerpo-fármaco, los pacientes, investigadores y profesionales sanitarios deberían esperar mayores beneficios terapéuticos que en el pasado, particularmente de estrategias estratificadas asociadas a mayores complejidades diagnósticas y elevado coste. Sin embargo, en la actualidad se aprecia una tendencia a diseñar ECAs de registro sobredimensionados, basados en expectativas de diferencias modestas en PFS, que frecuentemente dan lugar a resultados formalmente positivos, i.e. estadísticamente significativos, pero de cuestionable relevancia clínica.

Con objeto de elevar colectivamente el nivel de expectativas, ASCO ha publicado recientemente un documento de consenso sobre la magnitud del beneficio terapéutico que puede ser considerada clínicamente significativa en varios contextos oncológicos (Tabla 53). Como regla general sugieren que incrementos relativos en la mediana de la OS superiores al 20% ($HR \leq 0.8$) – que se traduce en una diferencia neta entre 2.5 a 6 meses en los contextos clínicos considerados – constituyen una mejoría clínicamente significativa, aunque depende en cada caso de factores como la toxicidad relativa frente a las alternativas disponibles y del diseño del ensayo (*add-on* o comparación *head-to-head*). Aunque no restringen la discusión a subgrupos

seleccionados por biomarcadores predictivos, señalan que alcanzar los objetivos terapéuticos propuestos probablemente requerirá MOPs y estrategias de enriquecimiento. Cabe destacar que en todos los contextos considerados, la variable principal elegida por los expertos clínicos fue la OS, aún reconociendo sus problemas prácticos como la necesidad de seguimiento más prolongado y el potencial efecto de confusión de tratamientos posteriores y *crossover* [59]. Es importante asimismo establecer una clara distinción entre la importancia clínica de estrategias potencialmente curativas, con menor subjetividad y necesidad de individualización de las decisiones, frente al contexto paliativo, situación más común en tumores sólidos metastásicos y últimas líneas de tratamiento de leucemias y linfomas refractarios, donde hay mayor debate acerca de su beneficio, rentabilidad e implicaciones socioeconómicas [41].

Tabla 53 Beneficio terapéutico clínicamente relevante recomendado por ASCO

Cáncer	Indicación	Pronóstico		Diferencias relevantes		
		histología/combo/L	mOS (m)	mOS (m)	HR	PFS (m)
Páncreas	FOLFIRINOX		10 - 11	4 - 5	0.67 - 0.69	4 - 5
	gemcitabina + nab-paclitaxel		8 - 9	3 - 4	0.6 - 0.75	3 - 4
Pulmón	NSCLC no escamoso		13	3.25 - 4	0.76 - 0.8	4
	NSCLC escamoso		10	2.5 - 3	0.77 - 0.8	3
Mama	triple neg. ER/PR/HER2-1L		18	4.5 - 6	0.75 - 0.8	4
Colon	última L o no elegible 2/3L		4 - 6	3 - 5	0.67 - 0.67	3 - 5

ASCO = *American Society for Clinical Oncology*; FOLFIRINOX = fluorouracilo, leucovorina, irinotecan, oxaliplatino; HR = *hazard ratio*; mOS = *median overall survival*; NSCLC = *non-small cell lung cancer*; PFS = *progression-free survival*; L = línea de tratamiento. Adaptado de [59]

Se ha propuesto una clasificación clínica ‘intuitiva’ de terapias dirigidas antineoplásicas en función de la magnitud de su impacto sobre la OS, en tres grupos identificados por ejemplos supuestamente representativos, de eficacia muy alta (tipo imatinib) en tumores sólidos y/o hematológicos, de impacto considerable (tipo rituximab y trastuzumab) y de eficacia media-baja (e.g. erlotinib, gefitinib, cetuximab, bevacizumab) de pocos meses o semanas, y los autores recomiendan limitar la aprobación regulatoria a aquellos que demuestren una mejora de al menos 6 meses en la mediana de OS [716]. ESMO ha propuesto recientemente una metodología estandarizada de clasificación del beneficio terapéutico añadido (*European Society for Medical Oncology - Magnitude of clinical benefit scale*, ESMO-MCBS), basada en ganancias relativas y netas en OS o PFS y en el perfil de seguridad, con enfoques diferenciales para tratamientos con intención curativa o paliativa, y sin tener en cuenta el coste [60]. En el contexto estadounidense, ASCO ha desarrollado una metodología sistemática de estimación del valor que toma en cuenta las consideraciones económicas [61]. Por otra parte, las AETS como HAS en Francia y IQWiG/G-BA en Alemania cuentan con su propia metodología y criterios de clasificación del valor terapéutico (sección 4.6).

Tabla 54 Criterios de clasificación del beneficio terapéutico añadido

	G-BA – beneficio +	HAS - ASMR	ESMO - MCBS
alto	1 - sustancial/mayor (<i>erheblich</i>)	I - mayor (<i>majeur</i>)	5 - óptimo OS + toxicidad reducida o mejora en CVRS
importante	2 - considerable (<i>beträchtlich</i>)	II - importante (<i>important</i>)	4 - importante en OS; PFS + puntos extra
moderado		III - moderado (<i>modéré</i>)	3 - moderado OS/PFS
menor	3 - menor (<i>gering</i>)	IV - menor (<i>faible</i>)	2 - bajo
insuficiente	NO - beneficio < alternativas (<i>Nutzen geringer...</i>)	V - insuficiente (<i>insuffisant</i>)	1 - muy bajo
incierto	B+n/c - no cuantificable n/d - no demostrado (<i>kein Zusatznutzen</i>)		

La metodología y criterios de evaluación son parcialmente solapantes entre las AETS alemana y francesa, que basan sus decisiones de precio en el valor terapéutico frente a las alternativas disponibles. Sin embargo, se observan casos de marcada discordancia en los resultados de las evaluaciones recientes de antineoplásicos (Tabla 56). Aunque el ensayo pivotal es por lo general la base de evidencia clínica común, las referencias elegidas en las comparaciones indirectas pueden variar dependiendo del marco normativo, y otros criterios como la segmentación de subpoblaciones de relevancia clínica por análisis de subgrupos en el caso de IQWiG/GBA son diferencias importantes. En el caso de la escala de valor desarrollada por ESMO, cabe destacar que la alternativa terapéutica que sirve de referencia para la comparación directa es el tratamiento control del ensayo pivotal, y no se realizan análisis indirectos para contextualizar el efecto dentro del arsenal terapéutico disponible.

Tabla 55 Beneficio clínico y resultados de la ETS en DE, FR y ESMO

		ECA pivotal comparador	mPFS control +Δ HR (IC95%)	mOS control +Δ HR (IC95%)	+QoL	G-BA beneficio	HAS ASMR	ESMO MCBS
NSCLC	afatinib* - NSCLC EGFRm 1L	LUX-Lung 3 cispt/pemetrexed	6.9 + 4.2m HR 0.58 (0.43-0.78)	inmaduro FU del19e	SI	2 & 3	V	4
	crizotinib* - NSCLC ALK+ 2L (CMA)	PROFILE 1007 docetaxel	3 + 4.7m 0.49 (0.37-0.64)	NO (c/o)	SI	2 & n/d	III	4
MEL	ipilimumab - melanoma 2L	MDX010-20 GP100	v.s. (no)	6.4 + 3.7m HR 0.69 (0.56-0.85)	n/a	2	IV	4
	vemurafenib* - melanoma BRAFm 1L+	BRIM-3 dacarbazina	1.6 + 3.7 m 0.26 (0.20-0.33)	9.7 + 3.9 m HR 0.70 (0.57-0.87)	n/a	2	III	4
	dabrafenib* - melanoma BRAFm 1L	BREAK-3 dacarbazina	2.7 + 2.1 m HR 0.30 (0.18-0.51)	NO (c/o)	SI	n/d	V	4
MAMA	pertuzumab* - mBC HER2+ 1L	CLEOPATRA trastuzumab/quimio	12.4 + 6 m HR 0.62 (0.52-0.84)	40.8 + 15.7 m HR 0.68 (0.56-0.84)	NO	2 & n/d	III	4
	trastuzumab emtansina* - mBC HER2+ 2L+	EMILIA lapatinib+capecitabina	6.4 + 3.2 m HR 0.65 (0.55-0.77)	25 + 6.8 m HR 0.68 (0.55-0.85)	SI	2	II	5
PROSTATA	cabazitaxel - CRPC post-docetaxel	TROPIC mitoxantrona	v.s.	12.7 + 2.4 m HR 0.70 (0.59-0.83)	n/a	3 & n/d	III	2
	abiraterona - CRPC post-docetaxel	COU-AA-302 +prednisona	v.s.	10.9 + 3.9 m HR 0.65 (0.54-0.77)	n/a	2	III	4
	enzalutamida - CRPC post-docetaxel	AFFIRM placebo	v.s.	13.6 + 4.8 m HR 0.63 (0.53-0.75)	SI	2	III	4
	radium-223 - mCRPC	ALSYMPCA placebo	v.s.	11.3 + 3.6 m HR 0.70 (0.55-0.88)	SI	2 & n/d	IV	5
OTROS	regorafenib - CRC 13 I	CORRECT BSC	v.s.	5 + 1.4 m HR 0.77 (0.64-0.94)	n/a	3	V	1
	ramucirumab - gástrico 2L	REGARD placebo	v.s.	3.2 + 2 m HR 0.78 (0.60-0.99)	n/a	3	V	2

ALTO IMP MOD MENOR INSUF INCIERTO

Elaboración propia a partir de EPARs, informes de ETS de G-BA/IQWiG (DE) y HAS (FR), y puntuación ESMO-MCBS obtenida de [60].

Al analizar la evidencia empírica para inferir si el mercado acepta precios diferenciales motivados por los resultados de ensayos clínicos, es conveniente restringir el análisis a productos similares dentro de una misma indicación. En el caso de antineoplásicos resulta más complejo, dada la escasez de alternativas terapéuticas específicas para muchas indicaciones (al margen de la variedad de regímenes de poli-quimioterapia). Un estudio reciente analiza la correlación entre el beneficio clínico de 18 medicamentos oncológicos y su coste del tratamiento mensual, clasificados como terapias dirigidas en poblaciones seleccionadas por un biomarcador (MOPs), terapias dirigidas no estratificadas y agentes quimioterapéuticos [717] (Tabla 56). A pesar de su gran interés, las limitaciones del estudio incluyen el pequeño tamaño de muestra y selección de pacientes, la heterogeneidad de contextos clínicos (diferentes tipos tumorales y líneas de tratamiento) y de diseños de ensayos (*add-on* que implican coste aditivo y comparativos *head-to-head*), la consideración de diferencias relativas en OS o PFS expresadas como HRs (que no necesariamente implican diferencias clínicamente relevantes en términos absolutos) y que los costes mensuales no son indicativos del coste total del tratamiento, particularmente en la comparación de quimioterapéuticos administrados en un número discreto de ciclos (por lo general 4 a 6) frente al tratamiento prolongado con terapias dirigidas y MOPs administradas hasta la progresión tumoral. Por último, el diferencial de precios entre EEUU y la UE limita las extrapolaciones de sus conclusiones. Una limitación importante en las comparaciones de coste y valor terapéutico en análisis agregados es la gran heterogeneidad de contextos clínicos oncológicos en cuanto a pronóstico, alternativas disponibles, etc. La Tabla 57 muestra como ejemplo la relación entre coste de tratamiento por paciente y los resultados clínicos para diferentes antineoplásicos (terapias dirigidas incluyendo MOPs, así como quimioterapias) de aprobación reciente en el tratamiento del cáncer de pulmón.

Tabla 56 Beneficio terapéutico y costes de tratamiento según tipo de producto

	MOPs	citotóxicos	dirigidos
fármacos/ECAs	6/6	8/12	7/14
OS HR (IC_{95%})	0.69 (0.59-0.81)	0.84 (0.79-0.90)	0.78 (0.74-0.83)
PFS HR (IC_{95%})	0.42 (0.36-0.49)	0.75 (0.66-0.85)	0.57 (0.51-0.64)
coste mensual (mediana USD)	5.375	6.584	5.644

Adaptado de [717]

Tabla 57 Coste y resultados clínicos de MOPs y quimioterapias en cáncer de pulmón

Experimental	Control	Población	Pronóstico ² (OS, m)	PFS		OS		Coste ¹	
				HR	E-C (m)	HR	E-C (m)	E (€)	C (€)
crizotinib*	pemetrexed or docetaxel	2L ALK+	22.8	<u>0.49</u>	4.7 m	1.04	-2.5	82.350	15.400 p 6.000 d
afatinib*	cisplatino + pemetrexed	1L EGFRm	28.2	<u>0.58</u>	4.2	0.91	-0.1	39.750	16.800
erlotinib*	cis/carboplatino + docetaxel (gem)	1L EGFRm	19.5	<u>0.34</u>	5.2	0.93	3.4	32.400	5.450
gefitinib*	docetaxel	2L+	7.5	1.01	-0.5	<u>1.02</u> ^(NI)	0.9	n/a	n/a
	carboplatino +paclitaxel	1L EGFRm subgrupo	21.9	<u>0.48</u>	3.2	1.00	-0.3	39.700	4.850
pemetrexed + cisplatino	gemcitabina + cisplatino	1L	10.3	1.06	-0.3	<u>0.93</u> ^(NI)	0	16.800	1.530
pemetrexed	docetaxel	2L	7.9	0.97	0	<u>0.99</u> ^(NI)	0	15.400	4.850

MOPs*. C = control; E = tratamiento experimental; HR = *hazard ratio*; L = línea de tratamiento; m = meses; NI = no-inferioridad; NSq = no-escamocelular; OR = *odds ratio*; ORR = *overall response rate*; OS = *overall survival*; PFS = *progression-free survival*. Subrayado indica la variable principal de eficacia en los ensayos de registro, todos basados en comparaciones directas (*head-to-head*). ¹asumiendo 4 ciclos de tratamiento para quimioterapia (recomendados por guías de tratamiento, sin considerar mantenimiento post-1L con pemetrexed) y tratamiento anual continuo con MOPs cercano a la mediana de PFS 10-12m en ensayos pivotaes ² el pronóstico se basa en la mediana de supervivencia en el ensayo pivotal. Elaboración propia, costes de tratamiento anuales en el mercado alemán (17 ciclos, para quimioterapias ajustados a 4 ciclos) obtenidos de informes de ETS de afatinib (2013) y crizotinib (2012) por G-BA.

Horizonte temporal, seguimiento y modelización

En la ETS de terapias oncológicas, los análisis de efectividad relativa o C/E que emplean el AVAC como medida de beneficio clínico definen como horizonte temporal la expectativa de vida expresada como la media de OS. La estimación de la OS media requiere la observación de datos maduros, incluyendo no sólo la parte superior de la curva Kaplan-Meier como en la estimación de la mediana, sino también la 'cola' de supervivientes a largo plazo. Sin embargo, los ensayos clínicos de registro suelen aportar evidencia concluyente sólo sobre la PFS a corto-medio plazo, y análisis interinos de OS sobre un número limitado de eventos. En ausencia de resultados suficientemente maduros de OS, se recurre a extrapolaciones y simulaciones (e.g. método de Weibull) para traducir la ganancia en la mediana de PFS a la OS *media*, que incrementan el grado de incertidumbre en las estimaciones del ICER. El *crossover* de pacientes del brazo control al tratamiento experimental tras la progresión tumoral, bien protocolizado para facilitar el reclutamiento y conciliar dilemas éticos o bien incontrolado fuera del estudio a medicamentos de la misma clase farmacológica (e.g. MOPs con el mismo biomarcador predictivo), es otro problema que afecta a la validez de los resultados de OS en ECAs de registro, por dilución de la eficacia y pérdida de información (*censoring*). Para ajustar el análisis se han propuesto desde métodos basados en la simple censura de pacientes que cruzan en el análisis por intención de tratar (*intention to treat*, ITT) a complejas modelizaciones estadísticas como el *rank-preserving structural failure time model* (RPSFT) y el *inverse-probability-of-censoring weighting* (IPCW) [544]. El uso de instrumentos regulatorios de acceso temprano al mercado como la aprobación condicional en base a datos preliminares de ORR o PFS puede contrastar con las necesidades de evidencia a largo plazo en OS de AETS y pagadores, que pueden optar por aplazar las decisiones de P&R, rechazar un *premium price*, o recurrir a acuerdos de compartición de riesgos (sección 4.3.3).

Seguridad

La consideración en la ETS del perfil de seguridad y de la carga financiera asociada a los efectos adversos (EAs) varía según países y AETS, pero por lo general la seguridad se considera un aspecto cubierto por la evaluación regulatoria del B/R y no se re-evalúa en el contexto de la ETS, ni se plantean análisis de seguridad relativa más allá de la comparación cualitativa entre diferentes tratamientos. En relación con el coste económico de los EAs de MOPs, un interesante análisis comparativo de perfiles de seguridad de 19 antineoplásicos aprobados por la FDA (3 MOPs, 9 terapias dirigidas y 7 nuevos quimioterapéuticos) observa una menor incidencia de EAs agudos de grado 3-4 con los MOPs. Aunque algunas de sus toxicidades específicas (e.g. insuficiencia cardíaca congestiva, tumores secundarios, *rash*) generan mayores costes que EAs típicos de la quimioterapia como neutropenia febril e infecciones, su baja incidencia limita el impacto sobre los costes totales del tratamiento [292]. Por otra parte, la relevancia económica y sanitaria de las toxicidades tardías depende del contexto clínico, e.g. las neoplasias secundarias con un largo periodo de latencia puede ser menos relevantes para pacientes con cáncer metastásico de mal pronóstico que para contextos curativos o adyuvantes [531]. Una posible limitación relacionada con la perspectiva del análisis es que considera únicamente EAs agudos, más relevantes en términos de costes para el sistema sanitario, pero que no necesariamente reflejan la carga de toxicidad acumulada que experimenta el paciente con la administración crónica de MOPs ni los costes desde la perspectiva social más amplia.

4.4.5 Estructurales y normativos

Sistemas sanitarios

El sistema de financiación puede influir sobre el comportamiento de los diferentes agentes implicados en el acceso efectivo al mercado de un MOP, la velocidad de adopción clínica y el grado de penetración de su uso. En contraste con el procedimiento centralizado único de autorización regulatoria por la EMA y EC, la heterogeneidad de enfoques metodológicos de ETS y procedimientos y criterios de P&R en los 28 Estados miembros de la UE es extraordinaria. A diferencia del modelo clásico de compra-venta vigente en muchos mercados, en el que un mismo agente decide sobre la adquisición de un producto, lo financia y utiliza, en el mercado farmacéutico de prescripción estas tres funciones corresponden a agentes diferenciados, i.e. médico prescriptor, pagador y paciente, respectivamente, con diferentes percepciones del valor de un tratamiento que en conjunto determinan la reacción del sistema a una estrategia de precios. La importancia relativa de cada agente decisor varía según las características del sistema sanitario, e.g. intervención gubernamental de P&R, responsabilidad presupuestaria de prescriptores, co-pagos de pacientes, marcos normativos del uso hospitalario o ambulatorio etc.

En Europa, donde el modelo dominante de asistencia sanitaria es la cobertura universal pública y/o por seguros privados obligatorios, los sistemas nacionales de salud, como principal o único comprador del mercado farmacéutico, crean un monopsonio que les otorga un considerable poder de negociación frente a la industria farmacéutica. Aunque casi todos los países europeos comparten objetivos implícitos o explícitos de sostenibilidad, equidad y calidad de la atención sanitaria, pueden diferir notablemente en la implementación práctica de políticas sanitarias, haciendo uso de diversas estrategias para limitar el crecimiento del gasto farmacéutico y al mismo tiempo recompensar la innovación. Los principales instrumentos en las políticas de P&R incluyen la ETS, listas positivas y negativas que especifican tecnologías sanitarias financiadas o excluidas de la cobertura pública, respectivamente, las referencias de precio externas (*benchmarking* internacional) o internas (conjuntos de referencia), la fijación de precios basados en el valor, los *caps* y copagos, los acuerdos de precio-volumen, la fijación de márgenes para los canales de distribución, o la licitación. En términos generales, se agrupan en políticas de control de precios (referencias internas y externas, recortes globales o dirigidos, aumentos del IVA), reembolso (ETS, copagos) y volumen (incentivos a prescripción y dispensación). Históricamente, las políticas de P&R de medicamentos oncológicos se han centrado tradicionalmente en la negociación de precios coherentes con sus ventajas terapéuticas y su potencial impacto presupuestario, y en la financiación selectiva. El creciente reconocimiento de la importancia de actuar sobre el volumen ha llevado a la implementación gradual de programas para influir sobre la prescripción (visados, pre-autorización, límites presupuestarios) y utilización (copagos) en la última década.

Aunque la fijación de precios es una competencia exclusivamente nacional y se lleva a cabo de forma independiente en cada país, en la UE se observa un marcado fenómeno de interdependencia, debido a referencias externas y al comercio paralelo, lo que sirve como mecanismo adicional de control. Los países sin intervención directa de precios en el lanzamiento (e.g. Alemania, Reino Unido) suelen tener precios más altos que aquellos con mecanismos de regulación, pero generalmente inferiores a los estadounidenses. Para medicamentos oncológicos de uso o distribución hospitalaria, en muchos sistemas los precios efectivos se negocian

directamente entre el fabricante y el hospital. El mecanismo de financiación suele variar según el entorno de uso, hospitalario o ambulatorio, o incluso según el punto de administración. En el contexto hospitalario, el modelo más común de reembolso es el sistema DRG, que determina una tarifa fija que se paga al hospital para el caso clínico, incluyendo medicamentos y pruebas diagnósticas, independientemente de los costes reales agregados para el paciente concreto. Algunos sistemas incluyen el gasto farmacéutico oncológico en el presupuesto hospitalario, mientras que otros disponen de mecanismos para mitigar el riesgo económico para el hospital, transfiriéndolo al financiador público, con fondos centrales específicos para antineoplásicos o partidas presupuestarias separadas del resto de la actividad asistencial [57].

Políticas económico-industriales

La consideración de la agenda política industrial y macroeconómica en las negociaciones de P&R pretende garantizar el retorno de las inversiones de I+D, incentivar las inversiones locales, fomentar la innovación y desarrollo tecnológico, competitividad y eficiencia del sector farmacéutico, considerado uno de los principales sectores industriales en cuanto a productividad e importancia económica. En la práctica, resulta complejo alinear estos objetivos económico-industriales con las prioridades de los sistemas sanitarios, que asumen directamente la carga presupuestaria de la financiación, por lo que las decisiones centrales de P&R corresponden en muchos países a comisiones interministeriales con representación de las carteras de sanidad, economía e industria. Se ha alertado repetidamente acerca del potencial impacto negativo de los estrictos controles de P&R sobre las decisiones estratégicas de innovación de la industria farmacéutica y la actividad de I+D local [718] [719] [601] [720], y aunque a nivel global se observa una correlación significativa entre volumen de ventas y gasto en I+D, no hay evidencia de que se mantenga a nivel local en países de la UE y otras jurisdicciones [549]. Destaca en este sentido el Reino Unido, que a pesar de ejercer controles estrictos de reembolso (NICE, SMC) atrae una inversión en I+D desproporcionadamente alta frente al discreto volumen de ventas inferior al 3% del mercado farmacéutico global [721]. En cuanto al mercado estadounidense de precios libres, se ha observado una correlación positiva entre precios/ventas y gasto en I+D [722], y se traduce en la preferencia de empresas farmacéuticas globales a enfocar sus estrategias de desarrollo en los requisitos de aprobación de la FDA.

La MPE es un enfoque aparentemente atractivo desde el punto de vista comercial y político para grandes laboratorios farmacéuticos multinacionales (*big pharma*), titulares de la autorización de comercialización de casi el 90% de MOPs, destacando Roche, Novartis y GlaxoSmithKline (cuyo portfolio oncológico ha sido transferido recientemente a Novartis), que en conjunto abarcan aprox. la mitad de autorizaciones iniciales y extensiones de MOPs (Figura 39). Sin embargo, es importante destacar que el origen de la innovación raras veces se corresponde con el promotor *big pharma* que lleva a cabo las fases avanzadas del desarrollo clínico tardío y el registro regulatorio. Muchos de los MOPs autorizados surgen de *spin-offs* académicas o pequeñas y medianas empresas (PYMEs) que llevan a cabo el descubrimiento y fases iniciales del desarrollo pre-clínico y clínico, y posteriormente son adquiridas por laboratorios farmacéuticos globales o les ceden la licencia.

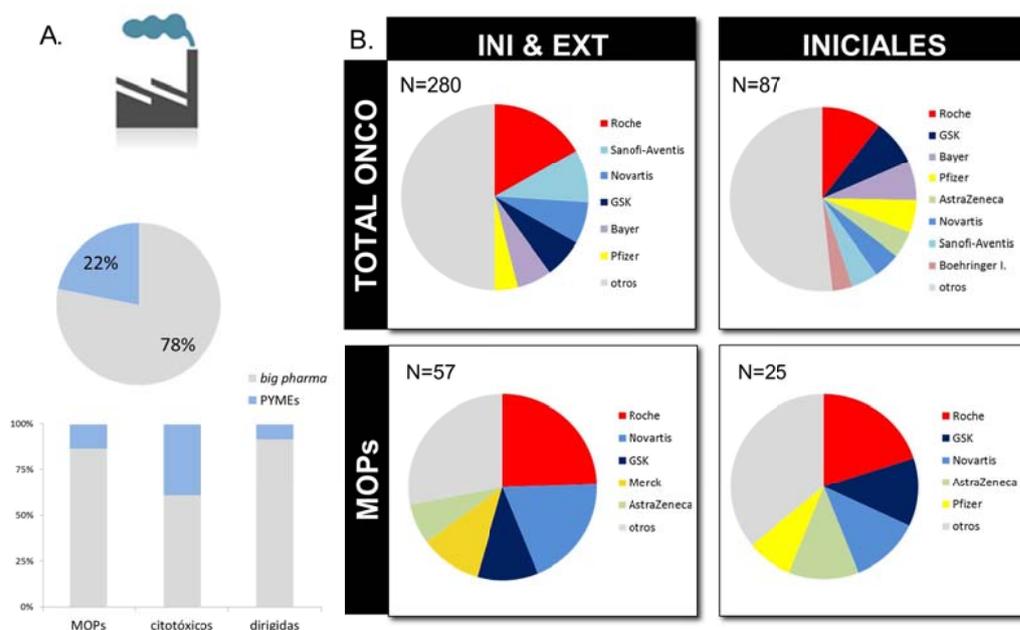


Figura 39 Tipo de industria farmacéutica titular de autorización de MOPs

Autorizaciones iniciales (A). Distribución de autorizaciones iniciales y (B) extensiones de indicación según laboratorio titular. Fuente: elaboración propia.

4.4.6 Estrategia de desarrollo y regulatoria

La industria debe plantearse ya en fases tempranas de la investigación clínica las implicaciones de la planificación del desarrollo clínico para optimizar la captación del valor en las condiciones iniciales de P&R de acceso al mercado, construyendo una serie de escenarios hipotéticos teniendo en cuenta el riesgo técnico de I+D, aspectos regulatorios, clínicos y de mercado, y anticipando posibles cambios en el arsenal terapéutico [723]. En oncología, es frecuente iniciar el desarrollo en contextos clínicos de necesidad acuciante, y posteriormente ampliar el mercado por extensión a otras líneas de tratamiento, subgrupos de pacientes o diferentes tipos tumorales. Para productos con múltiples usos terapéuticos potenciales que resulten biológica y clínicamente plausibles por su mecanismo de acción y datos preliminares de eficacia pre-clínicos y clínicos, la toma de decisiones de priorización y desarrollo secuencial de indicaciones debe considerar los tiempos relativos de desarrollo además de varios factores que determinan la percepción del valor terapéutico incremental frente a las alternativas terapéuticas por parte de los financiadores y prescriptores, claves para el éxito de la estrategia de P&R. Estos incluyen la selección del tipo tumoral y definición de la población diana (línea de tratamiento, enriquecimiento predictivo basado en biomarcadores, subgrupos de mayor gravedad y necesidad médica, etc.), los potenciales comparadores (monoterapia o combinación, posicionamiento en algoritmos terapéuticos, potenciales competidores emergentes), la dosis, posología y duración del tratamiento, el tipo de ensayo que aportará la evidencia pivotal y la estrategia regulatoria de acceso inicial temprano o convencional (ensayo no controlado o ECA, elección de la variable principal de eficacia, magnitud del efecto terapéutico anticipado) etc. Además de una estimación realista del VAN del producto en cada indicación terapéutica considerada (tamaño de mercado, potenciales condiciones de P&R y adopción), así como la voluntad y capacidad de pago general de cada sistema y diferenciales para cada contexto clínico, es necesario fijar un umbral de precio mínimo para que el retorno de la inversión en I+D sea satisfactorio para los inversores y evaluar el coste del desarrollo y riesgo técnico asociado [585].

En el caso de MOPs, la estimación del VAN y precio de forma prospectiva se complica porque generalmente existe un abanico de escenarios de precio-volumen en indicaciones potenciales con diferente prevalencia del biomarcador (e.g. BRAF^{V600} 50% melanoma vs. 2% en NSCLC) y magnitud del efecto terapéutico potencial del MOP. En este sentido, se diferencian varias estrategias que priorizan el desarrollo inicial en indicaciones:

- *enriquecimiento absoluto BM+* (prevalencia variable): con alta necesidad terapéutica insatisfecha e.g. vemurafenib en melanoma BRAFm (~50%) o crizotinib en NSCLC ALKm (5-10%), y posterior extensión a segmentos más raros en otras entidades histológicas, e.g. vemurafenib en NSCLC BRAFm (~2%) o crizotinib en NSCLC ROS1m (~1%).
- *no seleccionadas inicialmente por BM predictivo (all-comers)*: definiendo prospectivamente un subgrupo BM+ (e.g. variable co-primaria), que genera hipótesis para restringir la indicación a pacientes con tumores BM+ en futuras extensiones en otras líneas de tratamiento en la misma entidad o en otros tipos tumorales, e.g. anticuerpos monoclonales anti-PD-1 nivolumab y pembrolizumab en melanoma y cáncer de pulmón, con subgrupos pre-definidos por expresión del ligando PD-L1 en células tumorales, considerado como BM predictivo putativo pendiente de validación. Excluir los pacientes BM- en la autorización y/o financiación depende de la diferencia de eficacia o C/E entre subgrupos BM+/BM-.
- *nicho con muy baja prevalencia y alta necesidad médica*: facilita un *premium price* inicial que pueda servir de anclaje para indicaciones futuras de mayor prevalencia, en líneas de tratamiento anteriores o incluso en otros tipos tumorales.
- *estrategias basadas en ensayos basket*: aunque la experiencia regulatoria y de ETS es muy limitada hasta la fecha, la discusión de enfoques agnósticos de histología agrupando diferentes tipos tumorales que comparten un biomarcador predictivo común se perfila como una opción emergente de gran interés científico y logístico (sección 2.2.5).

Aunque no se haya encontrado un biomarcador farmacogenómico predictivo adecuado durante el desarrollo clínico de la terapia dirigida, la evidencia emergente durante su etapa de comercialización puede ser suficientemente sólida para justificar la restricción post-autorización de su indicación aprobada y/o reembolsada al subgrupo definido por un biomarcador con validez clínica demostrada. Además de las implicaciones regulatorias, científicas, clínicas y éticas, la restricción formal de la indicación terapéutica puede resultar en una considerable reducción de ventas, cuya magnitud depende de la prevalencia del biomarcador predictivo en el tipo tumoral, en particular si no hay un aumento compensatorio del precio para reflejar la mayor eficacia en la población seleccionada [6]. Sin embargo, un factor importante frecuentemente ignorado es la percepción de mejoras significativas en la eficacia en la población seleccionada, que puede tener un efecto compensatorio sobre la cuota de mercado al fomentar la adopción clínica aumentando el grado de penetración del nuevo tándem IVD-MOP. Ejemplos de biomarcadores predictivos identificados *post hoc* son el genotipado del oncogén KRAS, extendido en la práctica clínica a otros miembros de la familia RAS, en el tratamiento de tumores colorrectales con anticuerpos monoclonales anti-EGFR cetuximab y panitumumab, y de mutaciones activadoras en EGFR en el tratamiento del cáncer de pulmón con los inhibidores de tirosina quinasa anti-EGFR gefitinib y erlotinib. La inflexibilidad de los sistemas nacionales de P&R en la UE, que raramente permiten aumentar el precio en respuesta a evidencia emergente que modifique el valor terapéutico del producto a lo largo de su ciclo de vida y redefina la indicación terapéutica, desincentiva la búsqueda de biomarcadores por el la industria farmacéutica después de la autorización. Con muestras tumorales y resultados clínicos a nivel de paciente de ensayos pivotaes a su disposición, el fabricante tendría mayores facilidades

logísticas y científicas para validar la utilidad clínica.

Medicamentos huérfanos

La orientación del desarrollo de MOPs a poblaciones reducidas puede resultar en su elegibilidad para la designación como MHs, cuyas condiciones de mercado son marcadamente diferentes a los medicamentos no huérfanos (sección 3.1.3). La frecuente falta de alternativas terapéuticas merma el poder de negociación de las autoridades competentes en negociaciones de P&R, ya la escasa competencia por la cuota de mercado contribuye a la escalada desmesurada de precios durante el ciclo de vida. A esto se suma el efecto de incentivos regulatorios como el período de 10 años de exclusividad comercial, que aunque en teoría no otorga un monopolio al imponer barreras de entrada sólo a competidores similares en mecanismo y estructura, crea condiciones particulares de mercado que desalientan el desarrollo de competidores *'me-too'* y retrasan la entrada de genéricos y biosimilares (protección adicional de 2 años comparado al periodo de protección de datos 8+2 años para no huérfanos). En conjunto, estos factores pueden determinar la aceptación del precio máximo que el mercado es capaz de soportar y la creación de monopolios *de facto* [724] [477] [476]. En algunos países de la UE, el marco normativo de P&R y/o las directrices de ETS contienen disposiciones explícitas relativas a MHs, que pueden justificar la aplicación de consideraciones adicionales sociales y éticas en la toma de decisiones de P&R, o la adaptación de la metodología convencional de análisis fármaco-económicos y ETS. En Alemania, la legislación farmacéutica contempla una serie de ventajas para MHs, a los que no se exige un análisis formal de efectividad relativa frente a las alternativas terapéuticas disponibles, siempre que sus ventas en el mercado alemán en el primer año de comercialización no superen 50 millones de EUR [725]. En España, la Ley 29/2006 establece la posibilidad de aplicar medidas económicas y fiscales específicas para MHs, pero no detalla sus implicaciones prácticas. Es complejo establecer si la designación formal como MH por la EMA/EC ejerce en sí una influencia directa sobre el precio, dada la heterogeneidad de contextos clínicos y valor terapéutico de los MHs autorizados, pero algunos países consideran simplemente la baja prevalencia de la indicación.

4.5 Factores determinantes del P&R de diagnósticos

La importancia crítica de los diagnósticos para la viabilidad económica de la MPE pone de manifiesto la necesidad de revisar los procesos y criterios de P&R para captar adecuadamente el valor del coDx en la estrategia terapéutica, y de ofrecer incentivos para estimular la inversión privada, reforzar la protección intelectual (e.g. exclusividad de datos de utilidad clínica) o por medio de fórmulas flexibles de financiación ligada a la generación de evidencia [373] [5] [6]. En el contexto de la UE, se han formulado recomendaciones políticas centradas en la armonización de procesos de reembolso, con extraordinaria variabilidad debido a que en muchos sistemas corresponden a los responsables del presupuesto sanitario regional o del hospital individual [673]. Además de fomentar la inversión en la optimización de IVDs, un aspecto de importancia crítica es incentivar la búsqueda y validación de nuevos biomarcadores predictivos, en particular de terapias dirigidas no estratificadas comercializadas, ya que en la fase de post-autorización la motivación del fabricante farmacéutico es escasa. Por otra parte, el consenso general en la comunidad científica y clínica acerca de la evidencia insuficiente para demostrar la validación analítico-clínica y utilidad terapéutica de la mayor parte de biomarcadores en oncología se refleja en su limitada adopción en la práctica rutinaria [303] [2] [726]. La literatura biomédica y

directrices de ETS no han alcanzado un consenso sobre los requisitos de evidencia para demostrar la utilidad clínica de IVDs farmacogenómicos, aún más compleja para pruebas *multiplex* (e.g. OncotypeDX y MammaPrint, WES/WGS). En la práctica, la evidencia clínica 'ideal' de un ECA con estratificación por biomarcador y aleatorización doble raramente es factible, y se deben considerar fuentes alternativas de evidencia metodológicamente sólidas como estudios observacionales pragmáticos de diseño adecuado.

4.5.1 Evaluación conjunta de tecnologías co-dependientes

El co-desarrollo con el MOP mejora las condiciones de acceso al mercado del IVD a nivel de P&R y adopción clínica, particularmente si se lanzan al mercado simultáneamente como tecnologías co-dependientes. El estudio pivotal de registro del MOP por lo general permite generar evidencia para apoyar la validez y utilidad clínica del biomarcador, y la referencia explícita al biomarcador en la indicación terapéutica aprobada del MOP implica la necesidad de su determinación para la prescripción y cobertura. Por otra parte, dado que la combinación IVD-MOP genera tanto el valor como los costes, se plantea la necesidad de su ETS conjunta o integrada. Sin embargo, la mayoría de los países de la UE tienen procesos de ETS y sistemas de reembolso independientes y no coordinados para medicamentos y diagnósticos [545] [727]. De los cinco principales mercados farmacéuticos en la UE (UE5) sólo el Reino Unido cuenta con un programa piloto de co-ETS para coDx y MOP, mientras que Francia y Alemania tienen procesos centrales de evaluación de IVDs, y España e Italia regionales o incluso locales. Esta descoordinación plantea retos como la falta de coherencia, con decisiones inconsistentes o desfasadas en el tiempo que pueden generar retrasos en el acceso efectivo al MOP, a lo que se suma la falta de claridad en cuanto a expectativas para abordar áreas críticas de incertidumbre como la utilidad clínica del BM/coDx, y un marco normativo de P&R de diagnósticos que desincentiva la innovación por la insuficiente compensación de su valor [727].

El reconocimiento de que más de la mitad de los proyectos actuales de I+D farmacéutica oncológica integran objetivos farmacogenómicos y del creciente número de MOPs aprobado en los últimos años ha llevado a algunas AETS al desarrollo de metodología y procedimientos específicos de evaluación conjunta que tengan en cuenta la totalidad del 'paquete de tratamiento' de las tecnologías co-dependientes en el marco de la MPE, o al menos garanticen la coordinación y sincronización de los comités responsables de las respectivas evaluaciones [728]. Australia ha sido pionera en establecer un marco general de co-ETS y reembolso en la MPE, basado en cinco elementos principales (contexto, beneficios clínicos, evidencia translacional, rentabilidad, impacto presupuestario) y una lista de casi 80 ítems individuales, que ha aplicado con éxito a tandems de IVD/coDx-MOPs como EGFR/gefitinib en cáncer de pulmón y KRAS/cetuximab y panitumumab en cáncer colorrectal [729]. En los escasos ejemplos publicados de ETS de pruebas diagnósticas en el contexto UE5 (e.g. evaluación del NICE de IVDs para determinar HER2, EGFR, KRAS), a pesar de incluir la evaluación explícita de su utilidad clínica, en último término la decisión de financiación se basa por lo general en el coste de la prueba [398] [730].

La variabilidad en la metodología y conclusiones de análisis farmacoeconómicos de MOPs publicados pone de manifiesto la necesidad de estandarizar la integración de la estrategia de cribado en la estimación del C/E del tandem IVD-MOP. El tandem trastuzumab/HER2-coDx en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2+ sirve como ejemplo ilustrativo de la complejidad de la definición del algoritmo diagnóstico a efectos de la ETS y financiación [731],

basado en análisis de C/E de varias estrategias diagnóstico-terapéuticas integradas, i.e. determinación del HER2 por diferentes métodos de cribado seguida de tratamientos trastuzumab + quimioterapia para tumores HER2+ y quimioterapia en HER2-. Los coDx se basan en inmunohistoquímica (IHC) o en métodos alternativos como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y variantes. La comparación de siete estrategias de cribado identifica como principales retos la definición del punto de corte y la elección del método de IVD. Aunque la IHC se consideraba la técnica de referencia debido a su uso en el ECA de registro del MOP y claras ventajas en coste, facilidad técnica y difusión, presenta mayor variabilidad en la evaluación cuantitativa. La técnica FISH, a pesar del mayor coste (a sopesar frente a los ahorros por evitar el tratamiento de falsos positivos por IHC) y complejidad técnica, predice mejor la respuesta a trastuzumab, y se ha establecido como método de confirmación de resultados positivos del cribado inicial por IHC. Cabe resaltar que tras más de 15 años de uso clínico de trastuzumab, las guías de las principales sociedades de patología y oncología médica aún no recomiendan un algoritmo o método específico para HER2 en el diagnóstico inicial de cáncer de mama [732].

Tabla 58 Factores determinantes del C/E de CoDx para la ETS y reembolso

Dominio	Factores
Clínico	objetivo y contexto de uso, indicación <ul style="list-style-type: none"> ▪ utilidad clínica - implicaciones clínicas del resultado sobre manejo del paciente: accionable por intervenciones terapéuticas específicas que mejoran resultados, C/E, utilización de recursos ▪ gravedad de la enfermedad ▪ coste del tratamiento (evitado) ▪ objetivo: diagnóstico, pronosticación, prescripción ▪ informativo sobre BM único o <i>multiplex</i>/WES/WGS
Biomarcador	<ul style="list-style-type: none"> ▪ asociación con resultados clínicos (criterios Bradford-Hill) ▪ prevalencia en la población, penetrancia ▪ evidencia translacional emergente
Rendimiento IVD	Discriminación no-/respondedores, E relativa BM+ vs. BM- <ul style="list-style-type: none"> ▪ sensibilidad: probabilidad (+) si BM+ ▪ especificidad: probabilidad (-) si BM- ▪ valores predictivos positivos y negativos ▪ riesgo de decisiones inapropiadas / resultados ▪ tiempo de resultados
Económico	impacto presupuestario, coste <ul style="list-style-type: none"> ▪ coste unitario de prueba analítica ▪ coste agregado / volumen de pruebas – coste marginal? ▪ coste de análisis e interpretación cuantitativa ▪ infraestructura implementación, equipamiento, formación, IT ▪ disponibilidad de métodos alternativos ▪ tiempo para obtener resultados ▪ procesamiento por laboratorio central? ▪ coste de asesoramiento genético (si procede) ▪ evolución dinámica costes (e.g. genotipado vs. <i>multiplex</i>) - re-evaluación de C/E según avances tecnológicos en ensayos analíticos o de interpretación cuantitativa
Estrategia global	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rendimiento diagnóstico IVD y coste MOP ▪ ahorro en costes por paciente: perspectiva social? ▪ coste MOP falsos positivos, coste de oportunidad ▪ falsos negativos - oportunidad perdida ▪ seguimiento a largo plazo del uso de IVD, MOP y recursos

Elaboración propia a partir de [733-735]

En el contexto de la MPE, en términos generales los IVDs se consideran económicamente viables si los ahorros generados al evitar tratamientos ineficaces y EAs son superiores a los costes de su implementación. Un escenario especialmente favorable a la rentabilidad del IVD es que evite el uso de MOPs de alto coste identificando una característica predictiva poco frecuente (BM+) que permita excluir a la mayoría de pacientes (BM-) cuya probabilidad de obtener beneficio terapéutico sea muy baja. A nivel logístico, la implementación de programas de cribado masivos para identificar biomarcadores de baja prevalencia se facilita si el MOP ha demostrado eficacia

significativamente superior a la obtenida con estrategias no estratificadas en el subgrupo concreto. En el contexto actual, un IVD comercial para un biomarcador tumoral predictivo único típicamente tiene un coste de 200 - 600 EUR por paciente. Desde la perspectiva del financiador, a menudo se considera una inversión razonable para determinar la prescripción de un medicamento con costes anuales cercanos a 100.000 USD en el contexto estadounidense [303]. Sin embargo, la introducción de plataformas como paneles *multiplex* o WES/WGS puede reducir dramáticamente el coste de determinación de cada biomarcador individual, pero al mismo tiempo aumenta la complejidad de los resultados y el coste de su interpretación. La rápida evolución de costes de genotipado limita la extrapolación de análisis de C/E históricos al contexto actual. Se diferencian varios escenarios posibles desde el punto de vista de reembolso, según la efectividad o C/E del MOP relativa en la población no seleccionada y en el subgrupo BM+, o bien según el momento de introducción en el mercado del MOP y coDx, la validación del biomarcador y el estatus de reembolso del coDx [729] (Tabla 59).

Tabla 59 Escenarios básicos en la ETS de MOP y coDx co-dependientes

Efectividad (C/E) relativa del MOP ▪ decisión de reembolso	Introducción relativa coDx y evidencia ▪ ámbito de evaluación
MOP (C-) efectivo en población global (no testada), selección por BM no explica variabilidad en efecto o coDx no es fiable. ▪ MOP reembolsado pero no coDx e.g. PD-L1+/nivolumab/melanoma	solicitud P&R simultánea de MOP y coDx; utilidad clínica BM no validada, pero especificado en indicación aprobada ▪ financiación coDx esencial para acceso al MOP e.g. ALK+ FISH/crizotinib/NSCLC
MOP (C-) efectivo en BM+ > global ▪ MOP reembolsado, coDx depende de incertidumbre correlación BM y efecto e.g. PD-L1+/nivolumab/NSCLC	BM validado, coDx disponible y financiado, validación/utilidad clínica conocida ▪ sólo áreas de incertidumbre efecto terapéutico superior del MOP e.g. CD20+/rituximab/DLBCL
MOP no (C-) efectivo en global, sólo en BM+ ▪ reembolso MOP y coDx depende de incertidumbre correlación BM y efecto e.g. KRASwt/cetuximab/CRC	BM ya evaluado, pero coDx y MOP nuevos ▪ evidencia MOP y coDx (excepto valor pronóstico o predictivo BM) e.g. EGFRm ctDNA/afatinib/NSCLC
MOP no (C-) efectivo en global ni BM+ ▪ no reembolso MOP ni coDx	BM y MOP ya financiados, nuevo coDx para mismo BM y contexto clínico ▪ confirmación de comparabilidad de parámetros analíticos e.g. EGFRm ctDNA/gefitinib/NSCLC
	BM nuevo mejora (C/)E MOP ya financiado ▪ depende de complejidad de cambios e.g. KRASwt/cetuximab/CRC e.g. EGFRm/erlotinib/NSCLC

Elaboración propia a partir de [729]

La validez clínica del biomarcador predictivo no siempre se confirma antes de la autorización y P&R, y en algunos casos el subgrupo de pacientes respondedores se ha identificado en análisis *post hoc* de subgrupos no predefinidos en el plan estadístico del ensayo pivotal. Un ejemplo ilustrativo de cómo la adopción tardía de un enfoque estratificado puede reducir sustancialmente el valor económico de un MOP son los anticuerpos monoclonales anti-EGFR panitumumab y cetuximab en el tratamiento del cáncer colorrectal. El cetuximab fue autorizado inicialmente en la UE como monoterapia en una población no seleccionada por BM molecular sobre un beneficio muy modesto pero estadísticamente significativo en PFS, pero durante la fase de comercialización, varios estudios académicos identificaron por análisis farmacogenómicos un nuevo biomarcador predictivo de respuesta, el estado mutacional del oncogén KRAS en el tumor, implicado en las vías de señalización intracelular de la diana EGFR. Dada su plausibilidad biológica y la replicación independiente de los re-análisis que apoyaban su utilidad clínica, varias guías de práctica clínica incorporaron la recomendación del genotipado, con objeto de excluir del tratamiento con cetuximab aquellos pacientes cuyos tumores presentaban mutaciones activadoras en KRAS (ampliado más tarde a otros genes de la familiar RAS), para los que no se esperaba beneficio clínico del tratamiento. Sólo años más tarde se incorporó a la indicación terapéutica autorizada en la UE (2007), sin aumentos de precio para reflejar la mayor eficacia en el subgrupo y compensar la pérdida de hasta un 40% del volumen de ventas (prevalencia estimada de mutaciones en KRAS en cáncer de colon), aunque posiblemente mitigada por un aumento en la cuota de mercado por la mayor eficacia percibida. Las implicaciones para el C/E se han estimado en diferencias del ICER aprox. 300.000 frente a 187.000 CAD/AVAC entre la población no seleccionada y pacientes con tumores KRAS no mutado, respectivamente [736].

4.5.2 P&R de IVDs

Un aspecto controvertido en la aplicación del VBP es cómo asignar el valor a cada uno de los componentes del paquete de tecnologías co-dependientes i.e. la división arbitraria del valor total creado por el MOP y coDx. Aunque los diagnósticos no tienen un efecto terapéutico directo, potencialmente generan beneficios indirectos significativos al condicionar decisiones críticas en la estrategia de tratamiento, evitando EAs asociados a costes y pérdidas de salud/CVRS, restringiendo el uso de terapias muy costosas al subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de obtener beneficio terapéutico o en forma de intangibles como la reducción de la incertidumbre o “*value of knowing*” [737] [738] [739]. El IVD tiene dos componentes principales de valor, financiero basado en el retorno de la inversión en I+D necesaria para su validación analítico-clínica y para la generación de evidencia sobre su utilidad en el contexto de uso y en el ahorro que puede aportar en costes frente a la estrategia de prescripción empírica, y clínico como mejoras en la atención al paciente. Su cuantificación es muy compleja, y el modelo actual de P&R vigente en la mayoría de países en la UE y otras jurisdicciones como EEUU atribuye la práctica totalidad del valor monetario del tándem MOP-coDx al medicamento [373], a pesar de la función esencial del IVD/coDx en la estrategia integrada diagnóstico-terapéutica de la MPE. Se estima que los diagnósticos representan menos del 2% del gasto sanitario total, a pesar de su influencia directa sobre más del 60% de decisiones clínicas [303].

Por tanto, desde una perspectiva económica, el producto de combinación es sinérgico en términos de valor, cuya división entre los componentes individuales es esencialmente arbitraria. La teoría económica de la doble marginalización predice que si MOP y coDx son comercializados

por entidades independientes y no coordinadas, cada una de ellas fijará el precio de su producto más alto para que su suma sea mayor que el precio combinado. Por el contrario, la comercialización conjunta evita ineficiencias de gestión de los distintos canales de distribución y operaciones, reduciendo costes y maximizando los beneficios totales [6]. Conceptualmente el pagador puede llegar a un acuerdo con el fabricante del medicamento para reembolsar el valor total, y delegar la negociación acerca de la distribución relativa del valor a los fabricantes del MOP y coDx. Problemas de esta estrategia pragmática, viable si un MOP se asocia con un único coDx, son su compleja aplicación cuando el medicamento ya está comercializado, o en situaciones más comunes en que coexisten varios IVDs, cuando un mismo diagnóstico se utiliza para varios MOPs relacionados con el biomarcador, o bien un único test *multiplex* genera información relevante para la prescripción de varios medicamentos. Aunque los proveedores propongan un precio para cada componente individual que pretenda capturar su valor, la ETS se debe centrar en último término en la aceptabilidad del conjunto.

Los sectores farmacéutico y diagnóstico son marcadamente diferentes en cuanto a modelos de negocio, plazos de desarrollo y autorización, recursos disponibles para generar evidencia, tamaño del mercado y potencial retorno de la inversión, marcos normativos de P&R, protección de la propiedad intelectual y estructuras de incentivos, lo que complica la colaboración en el co-desarrollo y en la división del valor para el P&R [740]. En la UE existen dos modelos básicos de comercialización de IVDs, bien como kits con marcado CE que certifica el cumplimiento de los requisitos esenciales de la IVDD, o como LDTs [18]. Entre los modelos de negocio para las empresas de IVDs, tradicionalmente con bajos márgenes de ganancia, destacan tres enfoques: desarrollar y comercializar sólo los reactivos del IVD, delegando la ejecución e interpretación a los laboratorios de patología molecular (e.g. kit de RT-PCR); ofrecer tanto reactivos como servicio de interpretación y análisis bioinformático, o bien ofrecer el servicio completo a nivel de un laboratorio centralizado [81]. El impacto de LDTs en la erosión del mercado de los IVD comerciales es complejo de documentar [308].

A diferencia de los medicamentos oncológicos, cuyo precio oficial y cobertura se basan generalmente en decisiones nacionales centralizadas, los procedimientos de fijación de P&R de IVDs y coDx no están tan claramente definidos, con gran variabilidad entre países o incluso regiones, y las decisiones de acceso efectivo suelen depender de pagadores a nivel regional y/o de hospitales [57]. En el contexto europeo, los precios de IVDs se suelen basar en los costes de reactivos y otros recursos de laboratorio, y ningún país tiene un sistema basado explícitamente en el concepto de valor que considere su utilidad clínica ni el retorno de la inversión en I+D necesaria para demostrarla. En sistemas DRG, los precios efectivos de IVDs, reflejados en tablas de tarifas según códigos específicos, no son fácilmente accesibles, y al incluir costes adicionales de personal, análisis e interpretación y de material fungible y equipamiento, al margen de los reactivos específicos contenidos en el kit comercial del IVD, pueden variar significativamente entre países o incluso entre hospitales dentro de una misma región. Los sistemas de codificación inespecíficos basados en la metodología (e.g. PCR, FISH) dificultan el registro de los resultados y la investigación de su utilidad clínica. Un estudio reciente estima el coste por paciente de la prueba FISH para la determinación del estatus HER2 en el cáncer de mama y gástrico previa a la administración de trastuzumab en un rango comprendido entre 220 EUR en el Reino Unido hasta 495 EUR en Holanda en 2006 [730]. [303] señalan los niveles de reembolso tan bajos de las pruebas diagnósticas de biomarcadores tumorales, incluso para aquellas con utilidad clínica demostrada, como una importante barrera al desarrollo de la medicina estratificada.

En términos generales se diferencian dos modelos de reembolso de IVDs en el entorno hospitalario de sistemas sanitarios públicos en la UE (UE5):

- *Sistemas basados en DRG* con tarifas asociadas a los códigos de procedimiento, que se utilizan para reembolsar los servicios diagnósticos. No siempre reflejan adecuadamente los costes reales ni se actualizan periódicamente, lo que puede influir en la calidad del servicio y requerir fuentes de financiación temporal. Existen códigos específicos para el tándem método - analito, cuya generación puede durar años particularmente para ETS más amplias multi-tecnología, y códigos genéricos que especifican sólo el método analítico y que presentan la ventaja de la cobertura inmediata sin retrasar el acceso efectivo al MOP. El reembolso de un coDx suele implicar una combinación o apilamiento de códigos genéricos (*code stacking*) [741] [540]. Ejemplos de aplicación son Alemania (varios programas de ETS), Francia (evaluación centralizada) e Italia (evaluación regional).
- *Sistemas basados en presupuestos anuales* globales asignados a los gestores a nivel local/regional o de laboratorio, que se administran según las necesidades de salud de la población local. Las decisiones de P&R a nivel regional o local pueden retrasar o bloquear el acceso efectivo al MOP. Ejemplos de aplicación son Reino Unido (ETS central por NICE o regional) y España (evaluación regional o local).

Dado que la prescripción y reembolso de un MOP depende del resultado de la determinación del biomarcador predictivo que actúa como *'gatekeeper'*, los mecanismos de acceso coordinado al coDx y MOP son críticos para garantizar el acceso al tratamiento. Una encuesta reciente acerca de modelos de P&R de trastuzumab y sus coDx en el entorno europeo mostró la existencia de diferentes sistemas, en función de la administración en el entorno hospitalario o ambulatorio del medicamento, con una clara división entre el reembolso del MOP, frecuentemente por terceros, y el IVD casi siempre financiado con cargo al presupuesto hospitalario [730]. En algunos países como Reino Unido y España, los financiadores centrales o regionales han negociado con la industria farmacéutica programas de subsidios temporales o a largo plazo de los IVD (e.g. análisis mutacional de KRAS, EGFR, BRAF) como requisito de acceso al mercado del MOP. El fabricante farmacéutico asume el coste parcial o total del cribado subcontratado con laboratorios acreditados, que puede ser sustancial en pruebas de alto coste como el FISH en tumores de alta incidencia como el adenocarcinoma de pulmón, para identificar <5% casos con translocaciones ALK candidatos a crizotinib. El modelo es viable si sólo una empresa farmacéutica se beneficia de una prueba determinada, pero su aplicación práctica se complica para biomarcadores que afectan a la prescripción de varios competidores, o para pruebas *multiplex* [57]. Otras fuentes de financiación incluyen programas nacionales de fomento de la medicina personalizada, como la *Stratified Medicine Innovation Platform* (SMIP) en el Reino Unido y el programa de patología molecular coordinado por el INCa francés para determinar biomarcadores genómicos predictivos para MOPs en cáncer de pulmón, CRC y melanoma [81].

4.6 Comparación internacional de ETS y P&R (UE5)

Estudios recientes han observado la variabilidad internacional en el acceso efectivo a nuevos medicamentos oncológicos sobre datos de ventas o estatus de reembolso [742] [56]. Cheema *et al.* evalúan la variabilidad en 13 países (incluyendo Francia, Alemania, Italia y Reino Unido en el marco de la UE) en términos de aprobación regulatoria por 6 las autoridades reguladoras correspondientes y en su estatus de reembolso, a partir de una muestra de 10 medicamentos oncológicos, incluyendo 9 agentes dirigidos (5 MOPs) aprobados en la última década para un total de 48 indicaciones terapéuticas distintas [661]. Factores que influyen en el número de indicaciones reembolsadas incluyen las autorizaciones regulatorias, la solicitud de P&R por la industria, la consideración del uso *off label* en el marco normativo de reembolso, el uso e impacto efectivo de la ETS (ACE), así como la implementación de fórmulas de entrada organizada. En Francia, Alemania e Italia se financiaban más del 85% de indicaciones, frente a sólo un 40% en el Reino Unido por razones de C/E, de las que casi un tercio estaban ligadas a acuerdos de compartición de riesgos [661]. Ocasionalmente el reembolso restringe la población respecto a la indicación autorizada [742].

Un análisis internacional de las condiciones de acceso al mercado para tecnologías de MPE propone una puntuación basada en ítems como la captación de valor en el precio de nuevos diagnósticos, oportunidades de codificación para IVD y coDx, coordinación de procesos de ETS para medicamento y coDx, rapidez de decisiones nacionales de reembolso y acceso efectivo y nivel de inversión en la MPE [727]. Destacan como mercados más favorables Alemania, Reino Unido y Francia (Tabla 60). En sus conclusiones destaca que para maximizar el valor potencial de la medicina personalizada se requiere una "visión de un sistema unificado" para el registro, reembolso, fijación de precios en el contexto de la UE, explotando las sinergias. Otros autores consideran sin embargo que un enfoque unificado no tendría en consideración las diferencias específicas de cada país y defienden el sistema actual de decisiones autónomas de acceso (P&R). En contraste con las propuestas de armonización y/o unificación de la ETS, el panorama actual en muchos países muestra un considerable grado de fragmentación de las responsabilidades entre múltiples organismos competentes no siempre coordinados (Tabla 61), resultando en un uso ineficiente de recursos, en particular considerando la duplicación a nivel internacional.

Tabla 60 Comparación de sistemas de ETS y P&R de MOPs y coDx en EU5

	Francia	Alemania	Italia	España	UK
AETS y P&R DECISORES MOPs					
MOPs	Central MS, HAS	Central G-BA	Central AIFA	Central MSSSI	Central DH
AETS (Tabla 61)	HAS	IQWiG	AIFA AETS varias	AETS varias	NICE SMC AWMSG
PRECIO MOPs					
Mecanismo	intervenido	libre 1 año	intervenido	intervenido	'libre' PPRS
Ref. externa	variable	NO	SI	SI	NO
Ref. interna	genéricos	NO	SI	CC.AA.	NO
ETS económica impacto	creciente rango precio tipo reemb.	creciente rango precio	SI acceso precio	(¿?) (¿?)	SI C/E acceso (CDF)
Descuentos ▪ nacional	acuerdos conf. ex-2TA	24% MSP fijos, pub.	40% MSP - obligatorios acuerdos conf. PbR	29% lista acuerdos conf.	31% lista/ 15% PPRS PAS ub/conf.
Descuentos ▪ regional	NO	NO	conf.	conf.	NO
Descuentos ▪ local	contratos conf.	contratos conf.	contratos conf.	contratos conf.	contratos conf.
Control beneficios	SI	NO	ajustes precio	SI	<i>profit control scheme</i>
Compartición de riesgos	ocasional	NO	sistemático oncología	NO ProFARMA	PAS
DIAGNÓSTICOS					
ETS coDx	HAS	G-BA	(regional) AGENAS	¿?	NICE DAP/MTEP
P&R decisores			regional	regional	regional
Puntuación MPE* [727]	27	32	21	20	30
Mercado IVD 2009 billones EUR	1.7	2.17	1.68	1.09	0.7

conf. = confidencial / no publicado; pub = público / transparente; DH = *Department of Health*; PAS = *patient access scheme*; PbR = *payment by results*. Elaboración propia a partir de [727]* [545] [743] [580] [18]

Tabla 61 AETS y organismos implicados en ETS y P&R de MOPs y coDx (UE5)

País	AETS y organismos decisores de P&R
Francia	Ministère des Affaires sociales et de la Santé Haute Autorité de Santé (HAS) Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)
Alemania	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Deutsche Agentur für Health Technology Assessment / Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (INEK)
Italia	Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Age.Na.S.) Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna (ASSR E-R) ▪ Unità di Valutazione delle Tecnologie (UVT) ▪ Centro Veneto Ricerca e Innovazione per la Sanità Digitale (Arsenàl.IT)
España	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) - Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) Agencia de ETS, Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCIH) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agencia de evaluación de tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) ▪ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) ▪ Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T) ▪ Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias País Vasco (OSTEBA) ▪ Servicio de Evaluación del Servicio Canario de salud (SESCS) ▪ Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS) ▪ Unidad de ETS de la Agencia para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios de la Comunidad de Madrid (UETS-ALE)
Reino Unido	Department of Health (DH), National Health System (NHS) <ul style="list-style-type: none"> ▪ National Institute of Health and Care Excellence (NICE) ▪ Scottish Medicines Consortium (SMC) ▪ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) National Horizon Scanning Centre (NHSC)

Elaboración propia a partir de [<http://vortal.htai.org>]

4.6.1 Reino Unido

En el Reino Unido, el NHS ofrece acceso universal y por lo general gratuito basado en la necesidad clínica. Estructuralmente la división básica del NHS se creó en la década de los 1990, con proveedores hospitalarios y organizaciones de atención primaria que constituían los *primary care trusts* (PCTs), convertidos desde 2012 en *clinical commissioning groups* (CCGs). La descripción de los aspectos generales de la ETS y negociación de P&R de MOPs y coDx/IVDs en el sistema británico está basada principalmente en [696] [744] [745] [746] [747] [496] [748].

La fijación de precios se rige por *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS), un sistema de control de precios y ganancias concebido como acuerdo voluntario entre el Ministerio de Sanidad (*Department of Health*, DH) y la patronal de la industria farmacéutica británica (*Association of British Pharmaceutical Industry*, ABPI). El modelo lleva operando más de 50 años, con renegociación cada 5 años, para garantizar que los márgenes de beneficio global y retorno de la inversión para los medicamentos adquiridos por el NHS sean razonables. Permite a las compañías farmacéuticas que lo suscriben fijar libremente el llamado ‘precio de lista’ en un formulario nacional (*British National Formulary*, BNF), evitando un descuento automático del 15% en el precio oficial. El PPRS se considera uno de los sistemas de fijación de precios de medicamentos menos restrictivos de la UE, ya que permite el lanzamiento al mercado tras la concesión de la autorización de comercialización a un precio formalmente no intervenido, que es utilizado ampliamente como referencia externa en otros países. Aunque una solución intuitiva a las criticadas restricciones del acceso a los medicamentos oncológicos en el Reino Unido como resultado de la ETS sería reducir su precio, lo que automáticamente llevaría a estimaciones más favorables del ICER, es importante resaltar que el marco normativo del PPRS no permite al NICE participar en las negociaciones de precio con las compañías farmacéuticas. Esta limitación implica que el NHS no explota su poder de monopsonio y resulta en una considerable ineficiencia, dado que la rigurosa ETS del NICE se basa en el precio propuesto inicialmente por el fabricante, y debe re-evaluarse la estimación del ICER si éste ha renegociado el precio con el DH en paralelo. Hay varias fórmulas de *patient access schemes* (PAS) para fijar descuentos confidenciales al precio de lista e incorporarlo en el cálculo revisado del ICER para evitar una recomendación negativa del NICE. Por otra parte, las organizaciones locales del NHS pueden negociar directamente con el fabricante descuentos sobre el precio de lista.

La principal novedad del nuevo sistema de fijación de precios basado en el valor (VBP), que se pretendía introducir a partir de 2014, es vincular explícitamente el precio de una tecnología sanitaria a sus beneficios para pacientes y sociedad, aunque el sistema actual de ETS basado en efectividad incremental o valor terapéutico añadido medido en AVACs (duración y calidad de vida) se considera ya una forma de VBP (sección 4.2.3) [608] [604]. De hecho, las líneas generales del sistema actual de ETS se mantienen en el nuevo modelo, pero con umbrales más altos para los medicamentos que puedan demostrar los beneficios sociales más amplios, y con una visión más ‘holística’ del concepto de valor, que tiene en cuenta tres nuevos componentes cardinales: beneficio económico significativo (e.g. impacto sobre costes directos del NHS, efectos externos como costes indirectos y beneficios en el resto de la economía como ganancias de productividad), necesidad médica insatisfecha, y grado de innovación terapéutica. En paralelo a la ETS convencional del MOP basada en el análisis C/E al precio propuesto, el NICE llevaría a cabo independientemente la evaluación de los factores individuales que determinan su valor intrínseco, aunque su integración, e.g. por análisis de decisión multi-criterio, plantea dificultades

metodológicas prácticas [596]. La aplicación del VBP es compleja para fármacos oncológicos con indicaciones múltiples y resultados variables dependiendo de la indicación. Para evitar la excesiva complejidad operacional de precios dinámicos y/o diferenciales, se ha defendido mantener un sistema de precio único en el que el NHS decidiría qué grupos de pacientes pueden recibirlo [611].

ETS & reembolso

En el Reino Unido co-existen tres organismos regionales de ETS que orientan al NHS acerca de la adopción de nuevas tecnologías sanitarias sobre la base de su C/E. El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) evalúa desde 1999 tecnologías referidas por el DH y elabora guías de práctica clínica para aplicación en Inglaterra, el *Scottish Medicines Consortium* (SMC) opera un programa de ETS menos riguroso pero revisa sistemáticamente casi todos los nuevos medicamentos autorizados, y el *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) evalúa sólo ciertas tecnologías de alto coste. Aunque el NICE ha disminuido la variabilidad geográfica en el acceso a antineoplásicos, se mantiene un cierto grado de inconsistencia derivada de decisiones divergentes de prescriptores y CCGs, y mecanismos alternativos de acceso como fondos específicos (*Cancer Drug Fund*, CDF) y solicitudes a nivel de paciente (*Individual Funding Requests*, IFRs).

La ETS del NICE considera la efectividad (revisión sistemática de la evidencia clínica) y coste (modelo económico) de tecnologías sanitarias referidas por el comité consultivo de tecnologías médicas del DH, y formula recomendaciones para su financiación pública por el NHS. El criterio de decisión central del NICE es la rentabilidad o C/E, expresado por el ICER, que representa el coste adicional para el NHS por cada unidad de efectividad estandarizada (AVAC o QALY). El NICE adopta como referencia un umbral explícito de disposición a pagar en un rango de ICER de 20.000 a 30.000 GBP/AVAC ganado, aunque ha recomendado la financiación de medicamentos oncológicos cuya estimación más plausible del ICER superaba ampliamente este umbral. Consideraciones específicas que pueden justificar divergencias incluyen el mayor grado de incertidumbre en el cálculo del ICERs, el carácter innovador de la tecnología [749], las características particulares de patología y población e.g. en contextos clínicos sin alternativas terapéuticas satisfactorias y con acuciante necesidad médica, y juicios de valor social [750] [675]. Desde 2009, un nuevo enfoque permite integrar las preferencias sociales sobre los '*end-of-life treatments*' para justificar la financiación de tecnologías que superen el umbral convencional, siempre que cumplan una serie de criterios como población limitada, esperanza de vida menor de 2 años, efecto terapéutico que resulte en la prolongación de la OS en 3 meses o más, y ausencia de tratamientos alternativos en el NHS (sección 4.4.2) [696] [751]. Otros criterios de evaluación incluyen la carga de la enfermedad, el potencial impacto clínico (avance terapéutico) y económico sobre los recursos del NHS, y la alineación con los objetivos más amplios de sectores prioritarios del gobierno.

Desde el punto de vista de procedimiento, inicialmente se agrupaban nuevas tecnologías similares para su evaluación conjunta (*multiple technology appraisal*, MTA), pero en un intento de acelerar el proceso se introdujo el procedimiento de evaluación de tecnologías individuales (*single technology appraisal*, STA). Un grupo independiente (*evidence review group*, ERG), generalmente académico, lleva a cabo una primera evaluación de la evidencia clínica y económica presentada por el fabricante, que se discute en el comité de evaluación (*technology appraisals committee*, TAC) compuesto por profesionales sanitarios, académicos, gestores y

proveedores del NHS, organizaciones de pacientes y fabricantes. El borrador del informe de evaluación (*appraisal document*) se somete a consulta pública antes de la recomendación al DH, que emite la decisión final de reembolso, apelable sólo en base a razones de procedimiento. En paralelo, para evitar una recomendación negativa, el fabricante puede negociar un acuerdo específico con el DH, e.g. uso exclusivo en investigación, acuerdos precio-volumen, PAS con descuento confidencial o acuerdos de compartición de riesgos.

A diferencia del modelo más prevalente en la UE de reembolso basado en listas positivas, en el Reino Unido los medicamentos teóricamente están financiados por defecto en el NHS tan pronto obtienen la autorización regulatoria, si no están reflejados en categorías excluidas o listas negativas. Sin embargo, en la práctica los proveedores del NHS tienden a esperar a la recomendación oficial del NICE antes de adoptar nuevas tecnologías de alto coste como MOPs. Cuando el NICE emite una recomendación positiva sobre una nueva tecnología, los pacientes en Inglaterra y Gales tienen el derecho legal a recibirla. Por el contrario, las recomendaciones individuales y guías de práctica clínica no son vinculantes para los médicos, que pueden basar sus decisiones de prescripción en la evaluación de cada caso individual. Para medicamentos pendientes de evaluación o con recomendación negativa del NICE, los proveedores del NHS todavía tienen la libertad de decidir sobre la prescripción, y para oncológicos existen mecanismos específicos de cobertura como el *Cancer Drug Fund*.

En el NHS existen mecanismos de entrada organizada para financiar productos que el NICE no considera coste-efectivos bajo condiciones normales de uso, tales como protocolos de selección de pacientes, medida de resultados a corto y medio plazo, e incluso nuevos estudios clínicos post-autorización. Las dos tipologías principales incluyen esquemas basados en resultados económicos y sanitarios [752], y estos acuerdos confidenciales permiten modular las condiciones de P&R sin afectar al precio de lista oficial (sección 4.3.3). Como ejemplos en MOPs destacan: *Tarceva Access Programme* con erlotinib en cáncer de pulmón EGFRm, que relaciona el precio con el valor terapéutico añadido según los resultados comparativos frente a quimioterapia estándar; la vinculación de la financiación del cetuximab en cáncer colorrectal a la consecución del resultado acordado tras 6 semanas de tratamiento; o un esquema terapéutico gratuito para los primeros 300 pacientes con linfoma folicular tratados con rituximab. Acuerdos para otros antineoplásicos incluyen el *VELCADE Response Scheme* con bortezomib en el tratamiento del mieloma múltiple, en el que el paciente seleccionado se somete a 4 ciclos de tratamiento y sólo se financia íntegramente en caso de respuesta sobre un biomarcador subrogado [753]; contratos de tipo precio-volumen para mitigar el impacto presupuestario de pemetrexed tras su extensión de indicación de mesotelioma al adenocarcinoma de pulmón; límite de cobertura para trabectedina en cáncer de ovario que aplica un *cap* al número medio de ciclos en el ensayo pivotal; la limitación a los dos primeros años de tratamiento con lenalidomida en el mieloma múltiple y reducciones de precio en función del número de ciclos necesarios en el acuerdo para el sunitinib en cáncer de células renales y GIST.

El *Cancer Drug Fund* (CDF) se estableció originalmente en 2011 en respuesta a presiones políticas por la menor adopción de nuevos medicamentos oncológicos en el Reino Unido [661] [754], como una medida provisional hasta la introducción del sistema VBP. Con una dotación anual de 200 millones de GBP (adicionales al gasto farmacéutico oncológico anual de 1.300 millones de GBP en el entorno rutinario del NHS), se ha prorrogado hasta 2016 y su presupuesto anual se ha incrementado. Su objetivo principal es facilitar el acceso a medicamentos

oncológicos que hayan recibido un dictamen negativo del NICE, que aún no hayan sido evaluados, o para cubrir usos *off-label* y compasivos. La lista positiva desarrollada por un panel de expertos clínicos, con representación de los gestores sanitarios regionales del NHS en 2015 contiene 35 antineoplásicos, incluyendo 9 MOPs (crizotinib en cáncer de pulmón; dasatinib, bosutinib y ponatinib en CML, brentuximab vedotin en linfoma de Hodgkin, cetuximab y panitumumab en cáncer colorrectal; pertuzumab y trastuzumab emtansina en cáncer de mama). Se ha criticado repetidamente el oportunismo político y que los objetivos sanitarios del CDF no son claros. En este sentido, un estudio reciente concluye que el CDF no agiliza la adopción de nuevos medicamentos que posteriormente obtienen una recomendación positiva de NICE, sino que principalmente fomenta el uso de antineoplásicos de C/E desfavorable con recomendaciones mixtas o negativas [755]. Al mismo tiempo, a nivel de salud pública el CDF plantea un coste de oportunidad importante, al desviar fondos que se podrían utilizar en intervenciones más coste-efectivas, incluso en pacientes oncológicos. Además, su existencia facilita la aceptación social de las recomendaciones negativas de NICE, e indirectamente alienta a los fabricantes a fijar precios más elevados [756].

ETS conjunta de MOP y coDx

En los últimos años el NICE ha introducido mejoras en la evaluación de IVD comerciales con marcado CE a través de los programas de evaluación de diagnósticos (*Diagnosics Assessment Programme*, DAP) y tecnologías médicas (*Medical Technologies Evaluation Programme*, MTEP), que abordan aspectos como la validez clínica y el impacto presupuestario, pero no incluyen necesariamente un análisis de C/E o modelización económica [757]. En el caso de tecnologías co-dependientes MOP-coDx, el NICE históricamente evaluaba formalmente ambos componentes por separado, o recomendaba el reembolso de cualquier prueba genérica en el marco de la decisión sobre el MOP. La directriz actual de evaluación aborda explícitamente los coDx co-desarrollados y requiere su incorporación en la ETS conjunta del MOP, con especificación de costos y parámetros de rendimiento analítico [337], aunque se ha criticado que la metodología no está aún optimizada [367]. Al mismo tiempo se reconocen otros escenarios que requieren una vía de evaluación diferenciada, englobados dentro del DAP y MTEP, e.g. para IVDs con marcado CE comercializados independientemente del medicamento y con otros usos adicionales, o para la evaluación comparativa de varias tecnologías para un mismo biomarcador, e.g. de análisis de mutaciones activadoras en EGFR para la selección de pacientes con adenocarcinoma de pulmón candidatos al tratamiento con erlotinib, gefitinib y afatinib.

Precio y reembolso del coDx

Los fabricantes de IVDs pueden fijar libremente el precio, pero tienen que negociar la financiación con los proveedores, directamente con los CCGs o a nivel de hospitales individuales. Los laboratorios de diagnóstico y patología molecular en el NHS funcionan generalmente con presupuestos anuales globales, y los principales mecanismos de reembolso de IVDs incluyen el sistema DRG, *payment by results* (PbR) para procedimientos hospitalarios, y los contratos de bloque. El pago por servicio facilita la adopción del cribado molecular, sobre todo cuando el MOP ha recibido una recomendación positiva del NICE. En el NHS, la mayoría de las pruebas de diagnóstico molecular en oncología se realizan mediante LDTs y no por kits con marcaje CE. Dada la incertidumbre acerca de la financiación del coDx, en particular con cargo al CDF que actualmente sólo hace referencia a KRAS^m para la prescripción de cetuximab/panitumumab, las compañías farmacéuticas a menudo optan por asumir parcial o enteramente los costes de los programas de cribado.

Experiencia con antineoplásicos

El NICE ha publicado más de 150 recomendaciones sobre fármacos antineoplásicos (Tabla 62), lo que corresponde aprox. a un tercio de su actividad de ETS para intervenciones individuales (*single-technology appraisals*). El resultado de la evaluación fue una recomendación favorable de financiación para más de la mitad de las tecnologías (tándems medicamento-indicación), en la mayoría de casos en el grupo de pacientes coincidiendo con la indicación autorizada, y sólo en casos excepcionales restringida a subgrupos (*optimised*) o al uso en investigación (*only in research*). En el grupo de MOPs, la fracción de decisiones negativas es considerablemente superior, en gran medida debido a su precio muy superior que compromete su coste-efectividad (Figura 40).

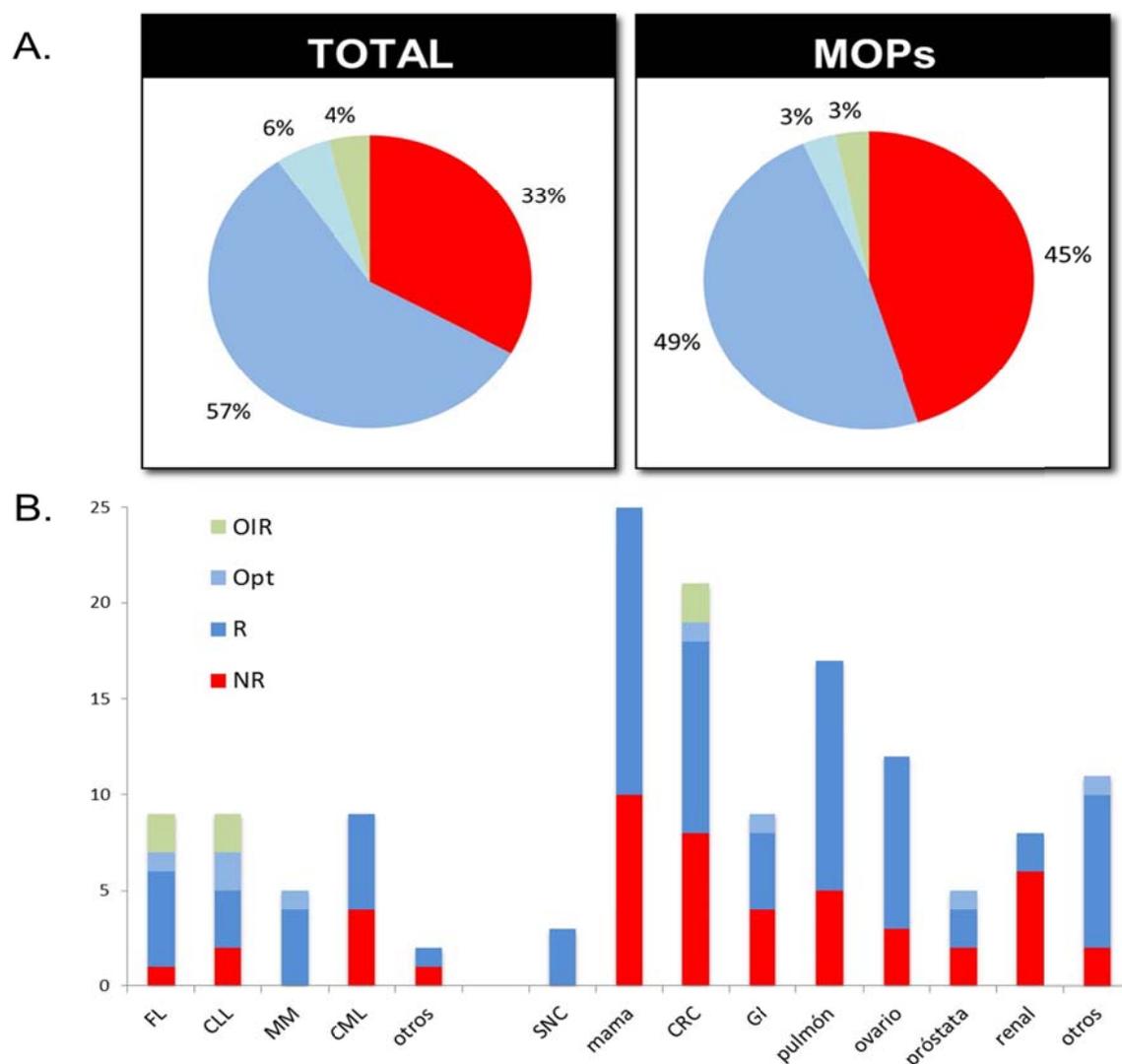


Figura 40 Evaluaciones de antineoplásicos por el NICE

Recomendaciones para indicaciones de antineoplásicos (A. total agregado y subgrupo de MOPs) evaluados por NICE entre 2001-2014, y B. según áreas terapéuticas. R = recomendado; N = no recomendado; Opt = optimizado; OIR = uso recomendado sólo en investigación (only in research). Fuente: Elaboración propia a partir de los informes de ETS de NICE publicados.

Tabla 62 Recomendaciones del NICE sobre antineoplásicos

	INN	SÓLIDOS									HEMATOLÓGICOS				
		Mama	CRC	GI	Pulmó	Ovario	Próstat	Renal	SNC	Otros	CLL	FL	MM	CML	Otros
Inh. quinasas	gefitinib*				1R										
	erlotinib*1				2R+2N										
	afatinib*				1R										
	crizotinib*				1N										
	vemurafenib*									1N					
	dabrafenib*									1R					
	lapatinib*	1N													
	everolimus	1N						1N							
	temsirolimus							1N							
	pazopanib							1R							
	sunitinib			1R				1R+1N							
	sorafenib			1N				2N							
	bosutinib*													1N	
	nilotinib*													2R	
	dasatinib*													2N	
	imatinib*				1R+2N									3R+1N	
ruxolitinib														1N	
mAbs	bevacizumab	2N	3N			2N		1N							
	aflibercept		1N												
	panitumumab*		1N												
	cetuximab*		2R+2N							1N+1o					
	denosumab						1N			1R					
	ipilimumab									2R					
	ofatumumab										1N				
	rituximab*										2o+2i	5R1N2i			
trastuzumab*	3R+1N		1o												
Horm	abiraterona						1R								
	enzalutamida						1R								
	anastrozol*	1R													
	letrozol*	1R													
	fulvestrant*	1N													

	exemestano*	1R												
DNA citotóxicos	bendamustina									1R				
	capecitabina	2R	2R	1R										
	carmustina							1R						
	doxorubicina pld					2R								
	fludarabina									2R+1N				
	gemcitabina	1R		1R+1N	1R									
	irinotecán		3R+1N											
	oxaliplatino		2R+1o											
	pemetrexed				3R+1N									
	pixantrona										1o			
	raltitrexed		2i											
	tegafur		1R											
	temozolomida								2R					
	topotecán				1R+1N	2R				1R				
Inh. microtúbulos	cabazitaxel					1N								
	docetaxel	3R+1N			1R	1o								
	eribulina	1N												
	paclitaxel	2R+1N			1R	5R								
	vinflunina								1N					
	vinorelbina	1R+1N			1R									
Otros	azacitidina													1R
	bortezomib										2R+1o			
	lenalidomida										1R			
	mifamurtida								1R					
	talidomida										1R			
	trabectedina					1N				1R				

*MOPs. Número de recomendaciones para indicaciones individuales. R = recomendado; N = no recomendado; o= optimizado; i= uso recomendado sólo en investigación; mAbs = anticuerpos monoclonales; 1erlotinib aprobado inicialmente en población no estratificada. Fuente: Elaboración propia a partir de los informes de ETS de NICE publicados entre 2001-2014.

4.6.2 Alemania

El sistema de salud alemán se organiza y financia de forma descentralizada en gran medida a través de más de 300 seguros sanitarios obligatorios (*gesetzliche Krankenkassen, GKK*) que dan cobertura a la mayoría de la población. La toma de decisiones es compartida entre el gobierno central, los 16 estados federados individuales (*Länder*) y los seguros sanitarios y proveedores. El órgano decisorio central es la comisión federal conjunta (*Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA*), con representantes de seguros sanitarios públicos y privados, profesionales sanitarios, gestores y asociaciones de pacientes. G-BA tiene competencias sobre ETS, clasificación y reembolso de medicamentos y diagnósticos en el mercado alemán financiados con cargo a las aseguradoras sanitarias, para las que las decisiones del G-BA son vinculantes, y participa en la publicación de guías y algoritmos de tratamiento. El sistema alemán es único en su estructura debido a la estricta separación de los sectores ambulatorio y hospitalario, y ha evolucionado notablemente en los últimos años. La descripción de los aspectos generales de la ETS y negociación de P&R de MOPs y coDx/IVDs en el sistema alemán está basada principalmente en [758] [759] [760] [761] [571] [545] [580] [762] [57] [763].

ETS, P&R MOPs

En el ámbito ambulatorio, un medicamento de prescripción aprobado por una agencia reguladora (EMA en el caso de antineoplásicos) se reembolsa automáticamente desde su lanzamiento. Hasta 2008 no existían controles de precios para medicamentos innovadores que aportasen una ventaja en eficacia y/o seguridad, pero la preocupación política por el crecimiento insostenible del gasto farmacéutico llevó a la adopción sistemática de ETS de nuevos medicamentos, con creciente consideración de criterios económicos, para garantizar que su precio sea conmensurado a la efectividad relativa demostrada frente a comparadores adecuados. Actualmente el precio inicial fijado por el fabricante sólo se mantiene durante el primer año, y el resultado de la ETS sirve como punto de partida para renegociar el precio y aplicar descuentos. El marco normativo de P&R de productos farmacéuticos en el sistema alemán se recoge en la Ley de reforma del mercado de los medicamentos (*Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung, AMNOG*), que entró en vigor en 2011. AMNOG introduce el concepto de evaluación rápida del beneficio relativo de nuevos medicamentos, con objeto de controlar sus costes vinculando el precio con el valor terapéutico añadido frente a alternativas disponibles para la misma indicación (enfoque VBP), e instrumentos para limitar la prescripción, establecer el nivel máximo de reembolso o incluso aplicar el sistema de precios de referencia interna para medicamentos no innovadores.

En el momento del lanzamiento, G-BA suele referir la evaluación del beneficio terapéutico añadido al Instituto para la calidad y eficiencia en la atención sanitaria (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG*). IQWiG basa su evaluación, con una duración de 6-8 meses incluyendo la consulta pública, en una revisión sistemática de la evidencia publicada, no sólo en los datos presentados por el fabricante. Criterios decisivos de la ETS incluyen el grado de innovación y beneficio clínico relativo frente a alternativas *formalmente* autorizadas en la indicación (i.e. con aprobación regulatoria explícita) y clínicamente relevantes (utilizadas comúnmente en el contexto alemán y contempladas en guías de práctica clínica), y la solidez de la evidencia e incertidumbre asociada (Tabla 63). Los análisis farmacoeconómicos se consideran informativos como evidencia de apoyo para establecer el precio máximo reembolsable, pero no se utiliza formalmente un umbral de C/E para medicamentos innovadores. En tratamientos para

enfermedades letales sin alternativas terapéuticas no se aplican restricciones de coste, y en la evaluación de MHs con ventas inferiores a 50 millones de EUR en el primer año de comercialización en el mercado alemán no se requiere comparación frente a las alternativas establecidas, i.e. se consideran como si hubieran demostrado el beneficio adicional. El resultado de la ETS tiene un impacto crítico sobre las decisiones de precio (Tabla 64). Si G-BA concluye que se ha demostrado un beneficio adicional o innovación, se negocia un descuento sobre el precio inicial cuya magnitud depende del valor terapéutico añadido y la incertidumbre asociada. Si no se considera demostrado, se incluye en el sistema de precios de referencia interna, o si esta asignación no es factible se acuerda un precio que asegure que el coste del tratamiento anual no supere al del comparador apropiado. Para tecnologías con efectividad similar, se debe llevar a cabo un análisis frontera de la eficiencia. Los precios negociados, reflejados en un registro público que incluye descuentos aplicables, son vinculantes para todos los seguros públicos y privados, y se ha estimado que influyen directa o indirectamente en más de 30 países por referencias externas.

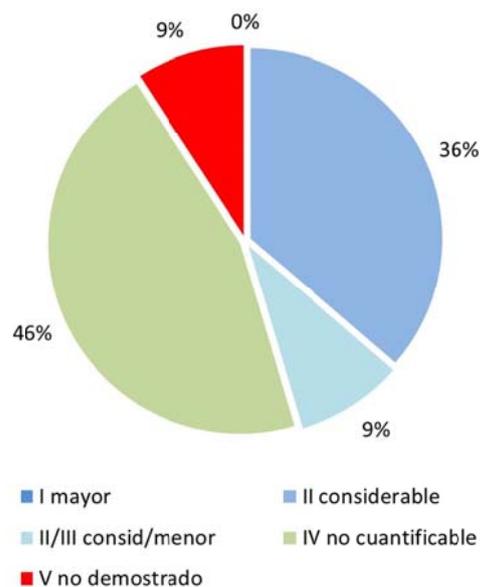
Tabla 63 Criterios de evaluación del beneficio relativo por G-BA/IQWiG

Solidez	Beneficio relativo vs. alternativas	MOPs ejemplos
demostración (<i>Beleg</i>)	a) sustancial/mayor (<i>erheblich</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ curación, >> supervivencia, ausencia síntomas graves largo plazo, << EAs 	NO
indicación (<i>Hinweis</i>)	b) considerable (<i>beträchtlich</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ > supervivencia, << EAGs, < EAs, alivio de síntomas graves, alivio considerable de la enfermedad, ausencia síntomas graves largo plazo 	pertuzumab - mBC HER2+ crizotinib - NSCLC ALK+ 2L afatinib - NSCLC EGFR ^{ex19del}
indicio (<i>Anhaltspunkt</i>)	c) menor (<i>gering</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ < EAGs, < EAs, ausencia de síntomas graves a largo plazo 	afatinib - NSCLC EGFR ^{L858R}
no demostrado (<i>nicht belegt</i>)	d) beneficio adicional, no cuantificable (<i>liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar</i>)	ponatinib - CML Ph+, ALL Ph+ bosutinib - CML Ph+
	e) beneficio adicional no demostrado (<i>kein Zusatznutzen belegt</i>)	dabrafenib - MEL BRAF ^{V600}
	f) beneficio < alternativas adecuadas (<i>Nutzen geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>)	

EA = efectos adversos; EAG = efectos adversos graves. Fuente: elaboración propia, a partir de [524], informes de evaluación de G-BA.

Tabla 64 Resultados de ETS de MOPs en Alemania, impacto sobre el precio

MOP indicación	inicial libre ^a	post- GBA ^a	Δ (%)	ETS benef
afatinib NSCLCEGFRm	3.232	2.797	13.4	II/III
crizotinib NSCLCALC+	6.332	4.881	22.9	II & n/d
vemurafenib melanoma BRAFm	2.516	1.892	24.8	II
dabrafenib melanoma BRAFm	8.064	5.310	34.2	IV
pertuzumab mama HER2+	3.869	3.122	19.3	II & n/d
trastuzumab emtansina mama HER2+	2.553	2.038	20.2	II
ponatinib CML/ALL Ph+	7.350	6.694	8.9	IV MH
brentuximab vedotin linfoma Hodgkin CD30+	4.283	3.918	8.5	IV MH



Precios en €; n/d = no determinable. Elaboración propia a partir de informes de ETS de G-BA (*Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V*), precios de presentación farmacéutica representativa obtenidos de informes de ETS (inicial), y de la base de datos de la *Deutsche Krankenversicherung* (DKV) actualizados para 2015.

En el ámbito hospitalario, las intervenciones se financian sobre un sistema de grupos relacionados por el diagnóstico (*German diagnosis-related groups, G-DRG*), basado en el concepto de codificación de entidad clínica, tipo de intervención y gravedad. Los códigos se actualizan anualmente por el Instituto de documentación médica (*Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI*) con negociación entre proveedores y financiadores, y el Instituto para el sistema de remuneraciones en hospitales (*Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, INEK*), que también afecta a la tarificación, diferente en cada uno de los *Länder* pero con una tendencia actual a la convergencia a nivel federal. Por tanto, los MOPs en el entorno hospitalario se reembolsan dentro del marco del coste de la terapia o intervención completa, aunque existen fondos específicos para medicamentos de coste muy elevado.

ETS, P&R CoDX

La toma de decisiones de reembolso de IVDs carece aún de un enfoque basado en el valor clínico o económico, y desde el punto de vista logístico es mucho más compleja debido a la descentralización, ya que sólo puede ser aprobada a nivel regional por los *Länder*. IQWiG no dispone aún de procedimientos de ETS para diagnósticos, y recientemente ha planteado la necesidad de desarrollar un programa específico para tecnológicas co-dependientes en la MPE. En el **entorno hospitalario**, los IVDs se financian de acuerdo con el coste del procedimiento técnico según la lista de tarifas G-DRG mantenida por el DIMDI, que define los códigos. Si la nueva tecnología no puede ser incluida en el sistema G-DRG vigente, el hospital puede solicitar al INEK la financiación temporal como nuevo procedimiento (*Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, NUB*), en los cerca de 2 años que dura la generación de códigos G-DRG. Los nuevos diagnósticos se someten a ETS (aprox. 6 meses) por un grupo especializado en procedimientos de laboratorio (*AG Labor*), que emite recomendaciones al comité de evaluación de G-BA. La experiencia reciente con solicitudes NUB para IVD/coDx ha sido generalmente negativa, posiblemente por su bajo coste y limitado impacto presupuestario [57]. Por otra parte,

se ha criticado que los costes reales de las pruebas de laboratorio no se corresponden con las tarifas oficiales asociadas con los códigos G-DRG. En el **entorno ambulatorio** sólo se pueden financiar con cargo a los seguros de salud (GKKs), según un programa de tarifas basadas en códigos, los procedimientos diagnósticos reflejados en el catálogo de la escala de valor uniforme (*Einheitlicher Bewertungsmaßstab*, EBM) mantenida por G-BA. Si la indicación terapéutica aprobada de un MOP especifica un biomarcador, el reembolso del IVD/coDx es automático, pero se requiere bien un código específico para el IVD concreto o bien uno genérico para el método de diagnóstico molecular (e.g. PCR, hibridación *in situ*, amplificación, secuenciación). Si no se dispone de códigos EBM adecuados, para evitar retrasos en el acceso efectivo al MOP (no se ha fijado un plazo de tiempo máximo para la generación de códigos y en la práctica puede durar años) se recurre a soluciones transitorias de financiación temporal de pruebas similares o a contratos entre fabricantes de MOP, coDx y aseguradoras.

4.6.3 Francia

Además del seguro médico obligatorio gestionado por 25 agencias regionales (*Agences régionales de santé*), la mayor parte de la población está cubierta por seguros de salud complementarios gestionados por una red de proveedores sin ánimo de lucro (*mutuelles*) y aseguradoras privadas, las tres principales agrupadas (*Union nationale des caisses d'assurance maladie*, UNCAM). La descripción de los aspectos generales de la ETS y negociación de P&R de MOPs y coDx/IVDs en el sistema francés está basada principalmente en [764] [765] [571] [545] [766] [580] [767] [768] [57] [769].

ETS, P&R MOP

Las competencias de ETS de medicamentos corresponden a la *Commission d'Evaluation des Médicaments* (CEM) de la *Haute Autorité de Santé* (HAS), que incluye representantes de instituciones públicas, aseguradoras, expertos clínicos e industria farmacéutica. Criterios esenciales en la ETS son el perfil clínico del fármaco, su efectividad y EAs, el posicionamiento terapéutico, la gravedad de la enfermedad y el potencial impacto en la salud pública. La innovación se puede basar en una nueva clase ATC o mecanismo, en un avance sobre alternativas para la misma indicación o en un nuevo tratamiento en contextos sin alternativas. El concepto de *amélioration du service médical rendu* (ASMR) se introduce para clasificar medicamentos innovadores según la relevancia clínica del valor terapéutico añadido (Tabla 65). Su cuantificación se basa en la magnitud de eficacia neta (e.g. RRR en morbi-mortalidad, variables subrogadas), la efectividad relativa frente a comparadores pertinentes y otras dimensiones de beneficio como la CVRS, el nivel/calidad de la evidencia (validez interna, diseño y metodología de ensayo clínico pivotal) y la validez externa de los resultados (extrapolación a la práctica clínica en el contexto del sistema sanitario francés). Una prioridad de HAS es la identificación temprana de innovaciones terapéuticas para agilizar su acceso efectivo a los pacientes, incluso antes de la aprobación regulatoria, con programas como la autorización temporal de uso (ATU) (sección 4.3.4).

Los plazos oficiales de negociaciones de P&R son 90 y 180 días para medicamentos de uso hospitalario y ambulatorio, respectivamente. El proceso de ETS actualmente consta de dos etapas, pero se ha propuesto agilizarlo combinando la evaluación de SMR y ASMR en el *index thérapeutique relatif* (ITR) similar al sistema alemán. La CEM evalúa inicialmente el beneficio absoluto (*service médical rendu*, SMR) en términos de eficacia/efectividad neta demostrada

dentro del ensayo clínico pivotal y asigna uno de los 5 niveles: I (importante) a V (insuficiente para reembolso). A continuación evalúa la eficacia relativa frente a alternativas relevantes disponibles y emite un dictamen asignando uno de los 6 niveles de beneficio relativo o 'innovación incremental' (ASMR), (I – mayor, II – importante, III – moderado, IV – menor, V inexistente). La CEM también hace una estimación de la población diana, asesora a los prescriptores sobre el posicionamiento terapéutico del nuevo medicamento y determina las limitaciones de los datos disponibles, solicitando evidencia adicional para reducir la incertidumbre. Sobre el nivel de SMR y ASMR, la CEM emite un dictamen sobre la clasificación que representa el valor terapéutico añadido en cinco niveles (Tabla 65). El precio se fija en negociaciones entre fabricante y el *Comité Economique des Produits de Santé* (CEPS) interministerial, con representación de las carteras de industria, economía y sanidad. Criterios de decisión de P&R incluyen el valor terapéutico añadido, precios de alternativas, previsiones del volumen de ventas, condiciones reales de uso, y referencias externas a precios oficiales en otros países de la UE (Irlanda, Italia, Portugal, España). El Ministerio de Sanidad toma la decisión final sobre P&R sobre la opinión de la *Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé* (CNEMiDTS). La decisión tiene validez limitada, con objeto de someter los precios a una re-evaluación *ex post* obligatoria, después de 2 a 5 años dependiendo del grado de incertidumbre, con un importante énfasis en la farmacovigilancia.

Tabla 65 ETS en Francia: beneficio relativo y mecanismos de P&R

Nivel ASMR	Precio	MOPs ejemplos
I mayor (<i>majeur</i>) ▪ innovador, beneficio mayor	I-III P <i>premium</i> opcional elegibles para acceso rápido, notificación, no referencia externa	
II importante (<i>important</i>) ▪ mejora importante en eficacia y/o perfil de EAs		trastuzumab emtansina mBC HER2+
III moderado (<i>modéré</i>) ▪ mejora moderada en eficacia y/o perfil EAs, existen equivalentes		pertuzumab mBC HER2+
IV menor (<i>faible</i>) ▪ mejora < en eficacia y/o utilidad ▪ clínicamente: aceptabilidad, adherencia/cumplimiento ▪ extensión de arsenal terapéutico ▪ potencial ventaja PK o menor riesgo de interacciones	IV P > comparadores negociación CEPS y fabricante, opcional acuerdos de P-V y riesgo compartido	ponatinib ALL no-T315I
V insuficiente (<i>insuffisant</i>) ▪ no mejora, pero listados	V P < comparadores, o referencia interna	afatinib NSCLC EGFRm dabrafenib MEL BRAFm bosutinib CML Ph+
VI opinión negativa No incluido en lista reembolso		

P = precio. Fuente: elaboración propia

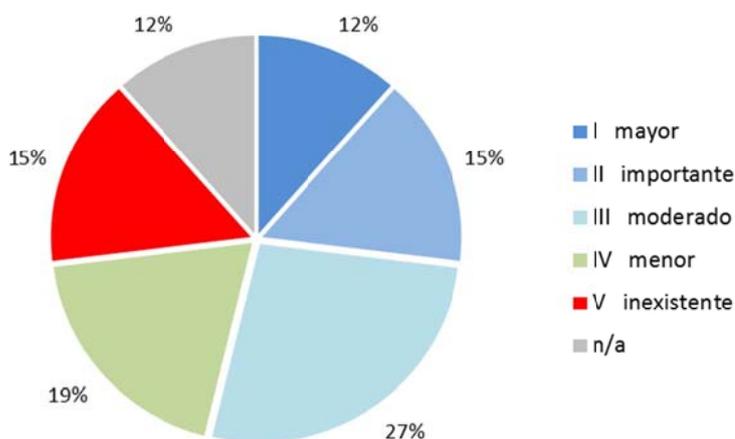


Figura 41 Resultados de la ETS de MOPs por HAS

Fuente: elaboración propia a partir de informes de ETS de HAS (n=26).

En el entorno ambulatorio los nuevos medicamentos que mejoren los resultados sanitarios o ahorren costes se incluyen en una lista positiva de financiación pública, que incluye las indicaciones reembolsadas y la tasa de reembolso fijada por las aseguradoras (UNCAM), aunque los co-pagos son raros en el contexto oncológico. En el ámbito hospitalario, casi la mitad de los medicamentos (T2A) se financian por el presupuesto hospitalario en un sistema tipo DRG (*groupe homogène de séjours - tarification à l'activité*). Los precios de medicamentos de uso exclusivo hospitalario, como la mayoría de MOPs, no están sometidos a acuerdos de P&R central, y pueden ser negociados libremente entre fabricantes y hospitales. La *Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles* de cada hospital decide sobre la inclusión de IVDs y MOPs en el formulario, y gestiona las adquisiciones en el contexto de la licitación pública. Dado que los DRG se determinan *a posteriori*, el impacto de la introducción de MOPs sobre los presupuestos hospitalarios es difícil de documentar, lo que constituye un importante desincentivo a la adopción temprana. Para mitigar su impacto y facilitar el acceso surgen mecanismos de reembolso específicos como la *liste en SUS* o *non-T2A*, que incluye medicamentos oncológicos caros de uso hospitalario excluidos del sistema DRG y financiados con cargo a fondos de la seguridad social sobre precios negociados a nivel nacional entre CEPS y el fabricante, o la *liste rétrocession*, si se dispensan en la farmacia hospitalaria a pacientes internos o externos. Las fórmulas de compartición de riesgos referidas a resultados financieros como devoluciones o ajustes de precios ligados al volumen de ventas se basan en un acuerdo marco entre la patronal de la industria farmacéutica (*Les Entreprises du médicament*, LEEM) y CEPS. Por el contrario, los enfoques referidos a resultados clínicos se acuerdan individualmente, y su implementación se ha limitado a casos en que la clasificación de valor terapéutico añadido está restringida a una indicación o subgrupo concreto, con objeto de controlar el uso [752].

ETS & P&R coDx

La ETS de IVDs comerciales se realiza a nivel central por CNEDiMTS/HAS, y sus conclusiones se integran en un complejo proceso de negociación de P&R. El procedimiento de generación de un nuevo código y tarifa asociada, sin plazos fijos para la evaluación, debe ser iniciado por una sociedad científica/clínica, UNCAM, o el propio Ministerio de Sanidad, pero no puede ser solicitado directamente por los fabricantes de IVDs [57]. El comité de diagnósticos de HAS evalúa la validez analítica y clínica del IVD, su B/R y papel dentro de la estrategia terapéutica, determina el nivel de ASMR frente al *gold standard*, y fija la tarifa considerando el potencial

impacto presupuestario. En el ámbito ambulatorio, el reembolso se efectúa directamente a los laboratorios de diagnóstico molecular, frecuentemente privados, en modalidad de pago por servicio según una lista de tarifas de procedimientos de laboratorio. Para ello el IVD debe estar incluido en la *classification commune des actes médicaux* (CCAM) o en el nomenclátor de procedimientos de bioquímica clínica (*nomenclature des actes de biologie médicale*, NABM). Además del dictamen positivo previo del CNEDiMTS, requiere la creación de un código y fijación de precio por UNCAM, sin negociación con el fabricante. Algunos IVDs comerciales tienen códigos CCAM específicos (e.g. FISH e IHC para HER2 y ALK). En el ámbito hospitalario, el reembolso de IVDs de biomarcadores predictivos en oncología se sustenta temporalmente por un programa del *Institute National du Cancer* (INCa) que financia y coordina 28 laboratorios de patología molecular de hospitales académicos, aunque gradualmente se está transfiriendo a la seguridad social. Para evitar retrasos en el acceso afectivo al MOP debido a demoras en generación de códigos, P&R y adopción clínica, los IVD comerciales o LDTs se financian antes del lanzamiento del MOP en el marco de investigación. Los fondos destinados por INCa en 2009-2010 para realizar más de 16.000 diagnósticos moleculares de mutaciones en EGFR y KRAS, para la selección de pacientes para el tratamiento con gefitinib y erlotinib en cáncer de pulmón o con los anticuerpos cetuximab y panitumumab en cáncer colorrectal, ascendieron a 1.7 y 2.5 millones de EUR, respectivamente [81].

4.6.4 Italia

El *Servizio Sanitario Nazionale* ofrece cobertura sanitaria universal financiada por impuestos generales y está organizado en tres niveles, planificación general central, gestión regional de presupuestos y contratos a través de 21 entidades (*agenzie sanitarie regionale*), y a nivel local las autoridades (*azienda sanitaria locale*) y unidades hospitalarias responsables de la prestación de atención sanitaria. La descripción de los aspectos generales de la ETS y negociación de P&R de MOPs y coDx/IVDs en el sistema italiano está basada principalmente en [770] [771] [545] [580] [57] [772] [773] [774] [775] [776] [777].

ETS, P&R MOPs

La *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) es la autoridad competente en autorización, supervisión y P&R de medicamentos. El proceso de negociación de P&R tiene una duración de 180 días y se basa principalmente en la ETS de la *Commissione Tecnico Scientifica* (CTS) de AIFA. Los criterios de evaluación incluyen la gravedad de la patología, la disponibilidad y efectividad de tratamientos alternativos y el beneficio terapéutico añadido, que se integran en el grado de innovación (importante vs. moderada vs. modesta). La CTS clasifica el medicamento según su valor clínico en grupos de reembolso: A - reembolsable (esenciales y patologías crónicas), H - reembolsable en entorno hospitalario, y C - no reembolsable. Las modalidades concretas de reembolso se negocian entre el fabricante y el *Comitato Prezzi e Rimborso* (CPR) de AIFA según criterios de rentabilidad, B/R, e impacto presupuestario. Una decisión favorable de financiación del CTS e inclusión en el formulario farmacéutico nacional (*Prontuario Farmaceutico Nazionale*, PFN) no garantiza necesariamente la cobertura efectiva a nivel regional. En el caso de innovaciones importantes según el criterio de AIFA, es vinculante para los formularios hospitalarios y carteras de servicios regionales, aunque las regiones pueden influir sobre el acceso efectivo por aplicación de copagos en el entorno ambulatorio. Para innovaciones no importantes, pueden retrasar o vetar la inclusión en sus formularios regionales, lo que se traduce en una variabilidad significativa inter-regional. El reembolso se basa en un sistema de

pago por servicios según listas o nomenclátor de tarifas para los entornos hospitalario y ambulatorio (*nomenclatore tariffario delle prestazioni ospedaliere / ambulatorio*), ambos con gran complejidad derivada de la regionalización del sistema DRG, que resulta en una extrema variabilidad en los códigos y tarifas. En el entorno hospitalario, el gasto farmacéutico suele estar cubierto por el sistema DRG, con algunas excepciones como MOPs y MHs de alto coste para los que se han iniciado programas para compartir costes con autoridades sanitarias locales y presupuestos adicionales dentro del marco de investigación.

Las fórmulas de ‘contratación innovadora’ introducidas por AIFA en 2006 se aplican de forma casi sistemática a medicamentos oncológicos de alto coste, con tres tipologías básicas de pago por resultados, costo compartido, y riesgo compartido. Las diferentes tipologías de cobertura con desarrollo de evidencia incorporan elementos de distribución de riesgos y sistemas de monitorización de datos post-autorización como registros públicos (*Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio*) [752]. La elección de la modalidad en cada caso concreto depende de la incertidumbre dominante acerca del valor, los resultados clínicos y/o impacto presupuestario, y el potencial uso *off-label/inadecuado*. La mayor parte programas de acceso a MOPs y terapias dirigidas son fórmulas de pago por resultados (e.g. sunitinib y sorafenib en cáncer de células renales, dasatinib y nilotinib en CML), con acuerdos que sólo financian el coste íntegro del tratamiento en pacientes respondedores. En el tratamiento del cáncer de pulmón EGFRm con erlotinib se reembolsa la mitad del coste de los primeros 2 meses de tratamiento, para compensar la proporción de pacientes (50%) que se espera que progresen en ese periodo de acuerdo con los resultados del estudio pivotal. Los acuerdos de compartición de riesgos parecen acelerar significativamente el acceso a medicamentos oncológicos en Italia (83.7 vs 342.7 días) [778], aunque la variabilidad regional es grande [777]

P&R coDx

Los productos sanitarios, incluyendo los IVD, regulados por el *Direttorato Generale dei Farmaci e Dispositivi medici* (DGFDM) y la *Commissione Unica Dispositivi Medici* (CUD), no están sujetos a negociación de P&R a nivel central, sino que dependen de agencias regionales de salud y las comisiones de farmacia y productos sanitarios en hospitales. No existe un procedimiento unificado de ETS formal y específico para IVDs, que se suelen evaluar informalmente por comités terapéuticos hospitalarios atendiendo a su impacto presupuestario, aunque existen algunos programas especializados en ETS de IVDs a nivel regional, coordinados por la *Agencia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali* (AGENAS). Por tanto, la ETS y toma de decisiones sobre P&R de un coDx está completamente desvinculada del MOP correspondiente. Aunque es más probable que las decisiones de acceso local sean favorables cuando el biomarcador está especificado en la indicación del medicamento, el riesgo inherente de desigualdades geográficas en el acceso por la toma de decisiones local/regional se extiende también al MOP. En el entorno **ambulatorio**, la consideración de financiación del coDx (i.e. inclusión en el NTPA/NTPO regional) se inicia típicamente por la petición específica del oncólogo/hematólogo al patólogo, ya que se requiere un código para proporcionar el servicio de laboratorio de patología molecular. Problemas observados además de la marcada variabilidad regional son la actualización esporádica de los códigos, y la falta de correspondencia entre las tarifas y los costes reales. En el contexto **hospitalario**, los IVDs suelen estar financiados como parte de la intervención terapéutica en las tarifas DRG, aunque el alto coste agregado de algunos diagnósticos, en particular los programas de cribado molecular para identificar alteraciones con muy baja prevalencia con técnicas caras y laboriosas como FISH puede plantear mayores dificultades de implementación. Si no existe un

código NTPA genérico adecuado (ambulatorio) o la tarifa se considera insuficiente (ambulatorio y hospitalario), existen mecanismos adicionales de financiación por presupuestos regionales o por acuerdos con las empresas farmacéuticas para evitar un impacto deletéreo sobre el acceso al MOP, aunque estas soluciones a corto plazo como los contratos entre la industria farmacéutica y laboratorios específicos son difícilmente sostenibles cuando hay varios MOPs con el mismo IVD/coDx o biomarcador predictivo.

4.6.5 España

El Sistema Nacional de Salud (SNS) está financiado con cargo a impuestos generales pero tiene una estructura descentralizada tras el traspaso de competencias a las 17 Comunidades Autónomas (CCAA). Aunque el Consejo Interterritorial del SNS aprueba la cartera o catálogo nacional de servicios básicos, el acceso efectivo a MOPs y coDx está determinado en gran medida por las decisiones a nivel regional y local. La descripción de los aspectos generales de la ETS y negociación de P&R de MOPs y coDx/IVDs en el sistema español está basada principalmente en [779] [780] [781] [782] [707] [545] [57] [783] [784] [785].

ETS y P&R de MOPs

En cuanto a la ETS coexisten una AETS nacional y varias organizaciones regionales (Tabla 61) que colaboran en los criterios marco, pero generalmente llevan a cabo revisiones independientes de tecnologías individuales y emiten recomendaciones no vinculantes sobre su uso y adopción, con impacto variable en las decisiones de compra por las autoridades sanitarias regionales. Hasta 2013 los medicamentos se evaluaban por el Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del SNS, y a nivel regional y/o local por las autoridades sanitarias regionales y los servicios de farmacia de cada hospital, con iniciativas de coordinación y estandarización como el programa GENESIS auspiciado por la Sociedad española de farmacia hospitalaria. Criterios considerados son análisis de C/E y valor terapéutico añadido frente a alternativas relevantes, a partir de una revisión de la literatura. El nuevo proceso de evaluación de medicamentos a nivel nacional iniciado en 2013 se centra en el Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) elaborado por el Grupo de coordinación de posicionamiento terapéutico (GCPT) que gestiona la AEMPS e integra representantes de las autoridades sanitarias regionales. El IPT evalúa el beneficio clínico neto y en comparación con alternativas terapéuticas disponibles, el grado de innovación y la potencial relevancia en el arsenal de tratamientos, sin tener en cuenta consideraciones económicas ni de C/E, y sus conclusiones deben tenerse en cuenta para las decisiones de financiación a nivel central. Se han adoptado un total de 17 IPTs de antineoplásicos hasta Julio de 2015, incluyendo 6 MOPs, que no hacen referencia ni recomendaciones relativas al IVD.

Las negociaciones centrales de P&R tienen una duración nominal de 180 días, variable en la práctica. Las competencias de fijación de precios corresponden a la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIMP), mientras que la financiación y condiciones de prescripción y dispensación dependen de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). El CIMP negocia los precios con los fabricantes, sujetos a un tope de beneficio, i.e. si las ventas reales exceden el volumen previsto, los precios se reducen para ajustar los beneficios. La DGFPS considera criterios como la efectividad del nuevo medicamento y su valor terapéutico añadido en el contexto de la gravedad y cronicidad de la indicación clínica, asignándolo a una de las cuatro clases con diferente nivel (%) de reembolso: H - 100%, uso hospitalario (incluye la mayor parte de oncológicos); R - 90%,

tratamientos para enfermedades crónicas y algunos anticancerígenos; N - 60%; NF - no reembolsables con cargo a fondos públicos (lista negativa, por su bajo valor terapéutico o indicaciones menores). La decisión de financiación negativa, al contrario que en el caso de la autorización, no implica que el paciente no pueda recibir el medicamento, ya que puede acudir a la sanidad privada.

En el entorno hospitalario, los medicamentos generalmente se financian con cargo al presupuesto global de hospital, y los precios oficiales de lista generalmente se renegocian con la industria por acuerdos confidenciales, en ocasiones a nivel de los servicios de salud de las CCAA. En el entorno ambulatorio la mayoría están sujetos a los copagos entre el 10% y el 60% dependiendo de la patología y nivel de ingresos del paciente. Los medicamentos oncológicos, cuyo uso debe ser autorizado y supervisado por un especialista en oncología o hemato-oncología, tienen generalmente un estatus especial de dispensación, uso hospitalario (UH) o especial control médico (ECM). Aunque las decisiones centrales de financiación de antineoplásicos tradicionalmente han sido poco restrictivas, las CCAAs tienen cierta libertad para imponer límites de precios u objetivos de contención de costes, lo que ha resultado en restricciones de acceso a nivel regional. Los hospitales son financiadores independientes con capacidad de establecer su propia cartera de prestaciones a través de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica y de negociar los precios directamente con la industria farmacéutica. Recientemente se han introducido acuerdos de compartición de riesgos en Cataluña para MOPs y coDx.

P&R coDX

Para los IVD, cuya aprobación y marcaje CE están supervisados por la AEMPS, no se requiere fijación de P&R a nivel central, y no se dispone de una lista de referencia nacional de precios ni de codificación. El precio se negocia en acuerdos de compra directos entre el fabricante del IVD (y/o el fabricante del MOP que puede asumir parcial o totalmente los costes del cribado) y los hospitales públicos. Aunque algunas comisiones de farmacia o gestión de presupuestos pueden realizar una ETS de alcance limitado para intentar estimar la utilidad clínica del IVD en el contexto específico del hospital, el principal criterio de decisión sobre la cobertura parece ser el impacto presupuestario. En el entorno hospitalario, los IVDs se financian en base a sistemas de tipo DRG, en gran parte con subsidios por fabricantes del medicamento, aunque estos modelos pueden no ser sostenibles a largo plazo cuando varios fármacos se asocian al mismo biomarcador o para determinación más eficiente por paneles *multiplex*.

Tabla 66 Comparación de ETS y P&R de MOPs en EU5: resultados y plazos

MOP indicación	resultado ETS o P&R*						demora autorización a ETS o P&R* (m)									
	EN NICE	Esc SMC	DE G-BA	FR HAS	IT* AIFA	ES* MSSSI	EN NICE	DE G-BA	FR HAS	IT* AIFA	ES* P&R	media (m)	SD (m)	CV (%)	rango (m)	
afatinib NSCLC EGFRm	R	R	2 & 3	V	R	R	6.9	5.6	3.6	10.6	6.9	6.7	2.5	37.7%	6.9	
crizotinib ^{CMA} NSCLC ALK+	NR	R2	2 & n/d	III	R	R	10.3	4.7	13.0	21.9	10.0	12.0	6.3	52.6%	17.2	
vemurafenib melanoma BRAFm	R	Rr	2	III	R	R	9.5	5.0	5.7	11.7	16.2	9.6	4.6	47.8%	11.2	
dabrafenib melanoma BRAFm	R	Rr	5	V	R	R	13.9	5.4	6.3	10.1	6.9	8.5	3.5	40.7%	8.4	
pertuzumab mama HER2+	n/a	NR2	2 & n/d	III	R	R	n/a	6.9	3.5	11.5	12.0	8.5	4.0	47.5%	8.5	
T-DM1 mama HER2+	n/a	NR	2	II	R	n/a	n/a	5.3	3.1	7.5	n/a	5.3	2.2	41.8%	4.4	
bosutinib CML Ph+	NR	R2	4	V	R	n/a	7.2	5.0	8.1	13.0	n/a	8.4	3.4	40.3%	8.0	
ponatinib CML/ALL Ph+	n/a	R	4	III/IV/ V	R	n/a	n/a	5.1	14.1	12.7	n/a	10.6	4.8	45.5%	9.0	
brentuximab ^{CMA} HL & sALCL CD30+	n/a	n/a	4	III	R	R	n/a	5.0	3.3	14.7	16.0	9.7	6.5	67.0%	12.7	
	ETS/P&R evaluados (%)						media (m)									
	33	66	100	100	100	66	9.5	5.4	6.7	12.6	11.3					

NICE: NR = no recomendado, R = recomendado; SMC (Escocia) R = recomendado, R2 = recomendado en la revisión, Rr = con restricciones; NR = no recomendado; NR2 = no recomendado tras la revisión. Categorías de beneficio relativo para G-BA y HAS consultar secciones anteriores. Fuente: elaboración propia a partir de informes de ETS y notificaciones de decisiones de P&R por las autoridades competentes nacionales.

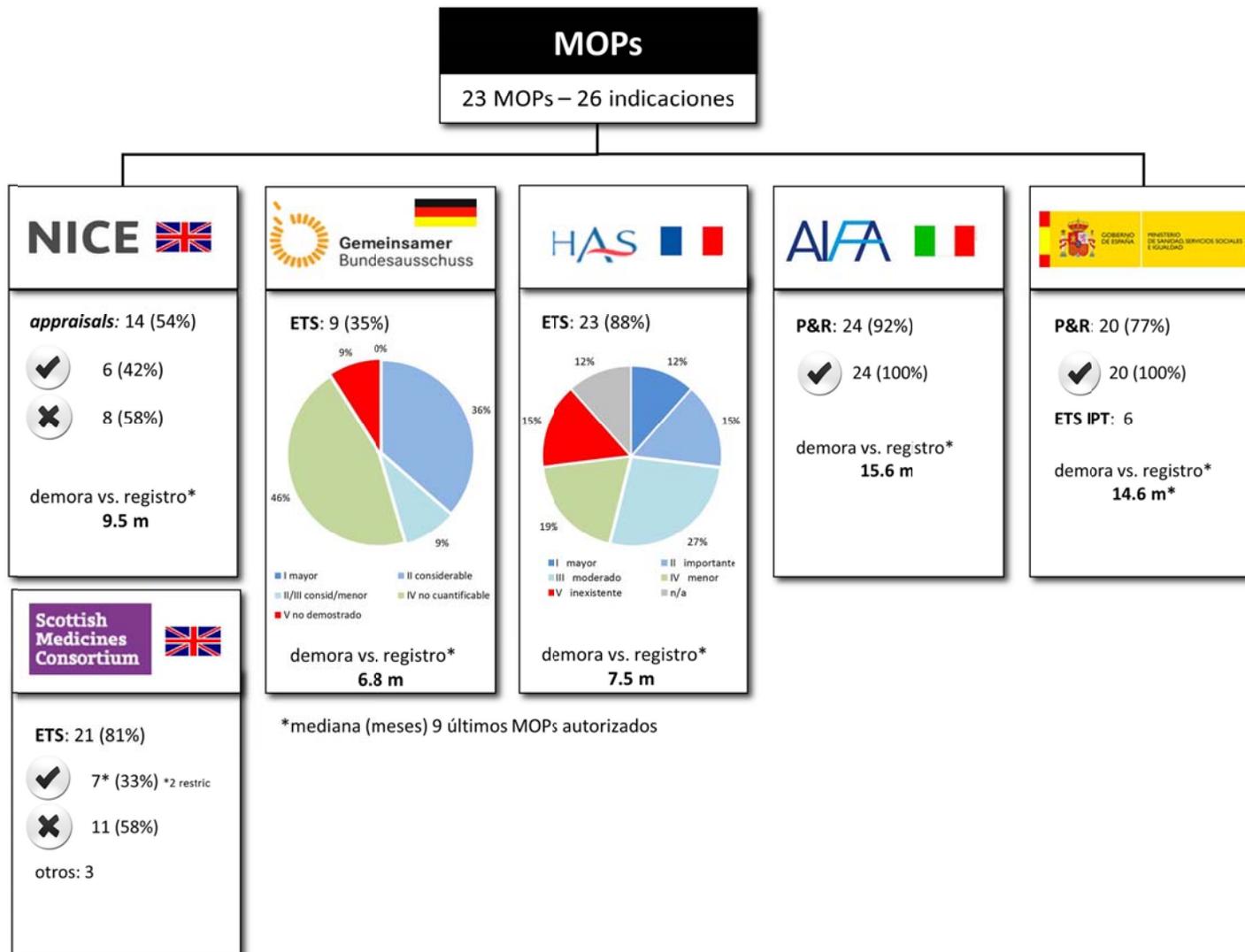


Figura 42 Comparación de ETS y P&R de MOPs en EU5: resultados y plazos, elaboración propia.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

*Since when," he asked,
"Are the first line and last line of any poem
Where the poem begins and ends?
Seamus Heaney*

La llamada 'medicina de precisión' avanza en la era post-genómica hacia una personalización del tratamiento oncológico según el perfil molecular del tumor individual, y en algunos tipos de cáncer ha alcanzado importantes mejoras de los resultados terapéuticos, aunque aún dista mucho de satisfacer las previsiones de la era post-genómica, que auguraba una plétora de terapias curativas. Las expectativas de pacientes, profesionales sanitarios, políticos y de la sociedad en su conjunto son muy altas, y han impulsado ambiciosos proyectos de alto perfil político como la reciente *Precision Medicine Initiative* en EEUU [786]. En este contexto, es imperativo ofrecer una visión integral y realista de sus avances y limitaciones en la última década, y de los desafíos científicos, clínicos y económico-sanitarios que plantea. Conceptualmente la estrategia se basa en el diseño racional de fármacos antineoplásicos contra dianas moleculares seleccionadas por su supuesta implicación causal en la etiología de tumores específicos, dirigiendo su desarrollo clínico por estratificación/enriquecimiento predictivo de la población diana a subgrupos de pacientes definidos por la presencia de un biomarcador molecular asociado a una mayor probabilidad de respuesta y determinado por el correspondiente IVD/coDx.

El reduccionismo biológico, alentado por una calculada política de comunicación de la industria farmacéutica que se centra en el indudable atractivo intuitivo del paradigma racional de selectividad tumoral de nuevos agentes más que en las incertidumbres científicas o en la realidad de los resultados clínicos, y en un comprensible oportunismo político por la comunidad científica en tiempos de fuertes recortes presupuestarios a la investigación básica, ha llevado a la adopción de dogmas y prácticas como el '*matching*' sin que se haya demostrado de forma concluyente su utilidad clínica. Tras el confuso mantra del enfoque conceptual de la medicina personalizada, se aprecia una gran heterogeneidad en cuanto a fármacos, hipótesis biológicas, contextos clínicos y, lo más importante, en resultados terapéuticos, por lo general modestos en la mayoría de tumores sólidos metastásicos. Los defensores de la MPE se refieren constantemente al éxito de los contados ejemplos de tándems IVD-MOPs que han cambiado significativamente el pronóstico de algunos tipos de tumores, en particular imatinib en la leucemia mieloide crónica BCR-ABL/Ph+, que sin embargo constituye un caso excepcional tanto a nivel de biología tumoral como de efectividad clínica, de difícil extrapolación a otras neoplasias.

Una visión histórica de la I+D oncológica sin el ‘sesgo del superviviente’ de centrarse en MOPs autorizados revela una larga serie de fracasos de estrategias racionales *a priori*, incluso para indicaciones adicionales de fármacos aprobados, lo que junto con evidencia emergente sobre la magnitud de heterogeneidad intratumoral cuestiona el ‘dogma genómico’ base de MOPs y terapias dirigidas. Las limitaciones en la extrapolación de eficacia de MOPs entre diferentes tipos tumorales que comparten una misma alteración molecular *driver* señalan la importancia crucial del contexto anatómico-histológico, con implicaciones para las estrategias de *matching*. Por otra parte, la inmunoterapia emerge como una importante alternativa o complemento a la medicina de precisión genómica, con menores limitaciones en la selección de pacientes (aunque en algunos tumores se perfilan enfoques de estratificación) y posiblemente en cuanto a resistencias y heterogeneidad intratumoral.

El trabajo de investigación se enfoca en el instrumento clave de la oncología de precisión, la estrategia diagnóstico-terapéutica representada por el tándem IVD-MOP, a partir de una revisión exhaustiva y multidisciplinar de su desarrollo y acceso al mercado en la UE. Se plantea por primera vez un análisis retrospectivo de las estrategias de I+D clínica de medicamentos oncológicos autorizados en la UE en los primeros 20 años del procedimiento centralizado de la EMA, comparando MOPs frente a abordajes empíricos clásicos con terapias dirigidas no estratificadas y quimioterapéuticos citotóxicos de amplio espectro. A diferencia de otros análisis publicados, no sólo considera aprobaciones iniciales (n=87), sino también extensiones de indicación a otras líneas de tratamiento o tipos tumorales (n=124). El análisis sistemático de los ensayos de registro de MOPs aprobados revela una serie de particularidades científicas y metodológicas, y varias diferencias relevantes frente a las terapias dirigidas no estratificadas y a los quimioterapéuticos. Se observa una tendencia general a mayores limitaciones en la metodología y/o evidencia clínica de MOPs, posiblemente influida por los retos logísticos de reclutamiento inherentes a la estratificación (baja prevalencia, programas de cribado), e.g. con menor uso de OS como variable principal de eficacia, de diseños doble-ciego y de ECAs para avalar extensiones de indicación, e incluyendo menos pacientes en los estudios. Estas deficiencias metodológicas afecta a la solidez de la evidencia, con implicaciones para la incertidumbre percibida por reguladores y AETS.

A nivel de usos terapéuticos, en tumores sólidos se aprecia una notable focalización de MOPs en mama, gastrointestinales y pulmón (>80% indicaciones), que contrasta con la mayor diversificación de citotóxicos y terapias dirigidas no estratificadas. Los resultados de eficacia de MOPs son muy heterogéneos, basados frecuentemente en subrogados como la PFS o incluso ORR, y por lo general sin demostración de beneficio en OS, frecuentemente debido al *crossover*. Salvo excepciones, los resultados clínicos no suelen ser muy superiores a terapias dirigidas no estratificadas en la misma indicación, y en términos generales posiblemente inferiores a las nuevas inmunoterapias con *checkpoint inhibitors* anti-PD-1/PD-L1 que han demostrado respuestas duraderas o curativas en el entorno metastásico en múltiples tipos tumorales y han iniciado una nueva era de “inmuno-oncología”. En cuanto al perfil de seguridad, la creencia generalizada de que las terapias dirigidas molecularmente tienen un margen terapéutico mucho más favorable que las quimioterapias clásicas es cuestionable en cierta medida, y depende del agente concreto, contexto clínico y perspectiva del paciente acerca de las toxicidades crónicas. Desafíos como la heterogeneidad intratumoral y resistencias han llevado al desarrollo de estrategias basadas en el uso de combinaciones de MOPs/terapias dirigidas, que se enfrentan a

importantes retos clínicos (toxicidad, estudios factoriales), regulatorios y de financiación.

A nivel regulatorio, el marco normativo en la UE no contempla disposiciones legales específicas para la MPE / MOPs, y destaca la incertidumbre acerca de la futura regulación de IVDs. No se observa un uso preferencial de instrumentos regulatorios para incentivar su desarrollo ni para acelerar el registro por la EMA haciendo uso de autorizaciones condicionales o evaluación acelerada. Una observación interesante es la mayor tasa de éxito regulatorio de MOPs en la autorización inicial, aunque no en extensiones de indicación. La restrictiva política de designación de medicamentos huérfanos en la UE, que por lo general no acepta la segmentación de tumores comunes basada en la estratificación molecular, contrasta con los criterios liberales de la FDA, que otorga el estatus de MH a la mayor parte de MOPs.

En el contexto de la ETS, a pesar del debate actual acerca de la necesidad de adaptar la metodología a las particularidades de la MPE, el análisis sistemático de los informes de ETS de NICE, HAS y G-BA para MOPs autorizados no revela diferencias metodológicas significativas, al margen de las asociadas a la mayor incertidumbre, destacando el hecho de que el componente diagnóstico (IVD/coDx) por regla general apenas está reflejado en la discusión. Aunque se ha insistido en la integración de la ETS de MOP y coDx/IVD como tecnologías co-dependientes, frente al modelo actual de evaluación y financiación por mecanismos independientes no coordinados, la necesidad real de co-evaluación depende del contexto concreto, con impacto diferencial sobre el C/E de la intervención e.g. estrategias de cribado ya integradas en el diagnóstico rutinario (e.g. Ph+/CML, HR/mama) frente a la implementación de nuevos IVDs de alto coste para seleccionar subgrupos minoritarios (FISH ALK/pulmón). Por otra parte, los MOPs plantean escenarios complejos desde el punto de vista fármaco-económico y retos específicos para las comparaciones indirectas con otras tecnologías en el subgrupo molecular concreto, que con frecuencia tiene implicaciones pronósticas. Los resultados de la ETS por HAS y G-BA sugieren una percepción general de valor terapéutico añadido modesto para la mayor parte de MOPs evaluados, y en el caso de NICE destacan las notables demoras y el alto porcentaje de recomendaciones negativas debido a su C/E desfavorable. Es importante destacar la aparente falta de sinergia entre los instrumentos regulatorios de acceso temprano y los mecanismos nacionales de ETS/P&R, que imponen demoras significativas y restricciones en la financiación de antineoplásicos con autorización condicional. El impacto presupuestario, paradójicamente no incluido como consideración explícita en las decisiones del NICE, es otro aspecto crítico, tanto por la magnitud de la incertidumbre adicional en la MPE (e.g. prevalencia del biomarcador, uso *off-label*) como por las posibles consecuencias para la sostenibilidad de la atención oncológica en sistemas sanitarios públicos de la sustitución progresiva de paradigmas actuales basados en quimioterapia por terapias dirigidas/MOPs, con costes superiores en órdenes de magnitud y resultados clínicos por lo general modestos.

Las observaciones de este estudio contrastan, por tanto, con una serie de ventajas postuladas repetidamente por los defensores del paradigma de la MPE, como la mayor eficiencia en el desarrollo clínico, el supuesto trato preferencial por reguladores (incentivos para MHs, autorización temprana, evaluación acelerada) y por AETS, decisores de P&R y pagadores (*premium price*, facilidades de reembolso) e incluso una adopción preferencial por oncólogos y pacientes. Al mismo tiempo identifican una serie de desafíos recurrentes, por lo que se plantean las siguientes recomendaciones:

5.1 Desarrollo

Investigación básica y translacional: frente a la tendencia actual a la duplicación de objetivos diana/indicación para MOPs autorizados y en desarrollo clínico, se debe fomentar la innovación disruptiva con mayor diversificación de targets, mecanismos e indicaciones, apoyadas por una validación preclínica más rigurosa, y con estructuras más eficientes de financiación y modelos de colaboración precompetitiva público-privada, basados en la compartición de datos, recursos, biobancos e infraestructura. Otro aspecto fundamental es el desarrollo de criterios de priorización científica y clínica para la I+D de combinaciones.

Investigación clínica de MOPs

- **Metodología:** explorar diseños innovadores (*basket, umbrella*), enfoques estadísticos adaptativos, nuevos paradigmas fuera del contexto experimental de ECAs convencionales (e.g. ensayos pragmáticos, registros de pacientes, *master protocols* de uso *off-label*) para optimizar la generación de evidencia en la MPE, con diálogo temprano con reguladores, AETS y pagadores.
- **Logística:** para afrontar las dificultades de reclutamiento en estratos moleculares muy raros, se requiere mayor educación de oncólogos y pacientes, y programas eficientes de identificación de candidatos con el perfil molecular, con plataformas de cribado multiplex estandarizadas, en laboratorios acreditados y coordinados en redes internacionales con suficiente financiación.
- **Registros de pacientes:** combinando datos accesibles e interoperables de la historia médica electrónica (EHR) con información genómica asociada e incluso muestras tumorales en biobancos, a pesar de los grandes desafíos de estandarización pre/análítica, tienen gran potencial de facilitar la investigación clínica, tanto el reclutamiento en ensayos clínicos como servir de controles externos aportando una referencia de la historia natural y respuesta al estándar de tratamiento de estratos moleculares para comparaciones indirectas.

Utilidad clínica del BM/IVD: definir claramente, y en lo posible armonizar, los requisitos de evidencia para la demostración de la utilidad clínica, idealmente llevada a cabo en el co-desarrollo clínico con el MOP, y dotación de financiación pública o incentivos (económicos, mejora de condiciones de P&R, protección de la propiedad intelectual) a fabricantes de diagnósticos; se deberían aclarar los requisitos regulatorios de evidencia en la población BM- y los criterios para la inclusión del BM/IVD en la indicación del MOP, evitando inconsistencias.

Financiación/incentivos: en la financiación pública de I+D, aumentar los incentivos al desarrollo clínico de candidatos prometedores y para generar evidencia de calidad que apoye la validación de biomarcadores/IVDs. Se debería intentar por medio de estrategias *pull* y *push* aumentar la influencia de los sistemas sanitarios sobre la priorización estratégica de la industria, señalizando la voluntad de pago por indicaciones/valor terapéutico, y reconsiderar la política de designación de MHs para enfoques basados en la segmentación de entidades tumorales anatómico-histológicas por estratificación farmacogenómica, quizá excesivamente restrictiva en la UE.

Paradigmas de taxonomía molecular y ‘matching’: en la adopción de cambios conceptuales en la nosología de entidades oncológicas, es necesario considerar cuidadosamente las implicaciones clínicas, de I+D (estudios *basket/umbrella*), regulatorias y para ETS/P&R (e.g. autorizar/reembolsar indicaciones agnósticas de histología) de la redefinición de entidades a nivel molecular, en particular dadas las limitaciones a la extrapolación entre diferentes contextos histológicos. A falta de evidencia suficiente que demuestre su clara superioridad sobre los abordajes convencionales, las estrategias personalizadas basadas en algoritmos de ‘*matching*’ que asignan sobre criterios ‘biológicamente racionales’ terapias específicas según el perfil molecular del tumor a cada paciente se deberían restringir al contexto experimental, con el agente financiado por la industria y rigurosa recolección de evidencia estandarizada en el contexto de *master protocols* de uso *off-label*, que pueden aportar evidencia valiosa para la generación de hipótesis y posterior confirmación en estudios clínicos. Aspectos críticos son la metodología de ensayos clínicos para demostrar la utilidad clínica de los algoritmos y su estandarización.

5.2 Acceso

Regulatorio & ETS – diálogo, requisitos de evidencia: es necesario promover la cooperación entre reguladores, AETS, decisores de P&R y pagadores, para explotar sinergias y optimizar la generación de evidencia, explorando estrategias alternativas o complementarias al ECA como el uso de *real-world evidence* (EHR, *big data*). Aunque las propuestas de ‘sistemas unificados de acceso’ para evitar divergencias y demoras entre las decisiones de registro y reembolso son difícilmente viables bajo el marco normativo en la UE, con clara diferenciación de competencias y criterios, las AETS podrían desarrollar una función consultiva en la I+D/autorización, y exponer las consideraciones de efectividad relativa y económicas (precio-valor, C/E, impacto presupuestario). Las implicaciones políticas son complejas, al igual que ocurre con las propuestas de centralización de ETS/reembolso en un ‘Euro-NICE’, que no consideraría la voluntad y capacidad de pago y prioridades sanitarias de cada país.

Regulatorio & ETS/P&R – acceso temprano: la cooperación de decisores de acceso es crítica para minimizar divergencias y demoras, lo que requiere criterios armonizados sobre el valor terapéutico en la selección rigurosa de candidatos y la optimización del programa de generación de evidencia, explorando nuevos paradigmas como *adaptive pathways*. A nivel regulatorio, es imperativo reconsiderar las condiciones de uso de la autorización condicional para que cumpla con su objetivo político original de acelerar la aprobación de medicamentos prometedores en indicaciones con necesidad insatisfecha real.

ETS – armonización metodológica y cooperación: fomentar la convergencia en la evidencia clínica esperada de los promotores, lo que puede requerir la revisión de marcos normativos (e.g. comparador), desarrollar metodologías estandarizadas y directrices comunes de evaluación del valor terapéutico y posiblemente de las evaluaciones económicas, para crear un informe común a nivel de la UE (*HTA core model*). Para reducir demoras en el acceso asociadas a la ETS, es esencial incrementar la colaboración entre AETS y evitar actuales ineficiencias por duplicación de evaluaciones en sistemas con limitados recursos, con transferencia de resultados de

evaluaciones, en particular para tecnologías complejas MOP-IVD, y a nivel regional/local se debe reducir la variabilidad en procesos de reembolso efectivo y la duplicación de evaluaciones.

ETS/P&R - coordinación MOP y coDx/IVD: considerar la necesidad de adaptaciones metodológicas de la ETS para los enfoques estratificados en cada caso concreto, diferenciando estrategias de cribado ya integradas en el diagnóstico rutinario frente a nuevos IVDs de alto coste. Para IVDs con impacto significativo en el C/E del MOP, la ETS conjunta es recomendable. A nivel de P&R de IVDs, se requieren procesos específicos, conjuntos o coordinados con los del MOP, para agilizar las negociaciones, dado que el IVD actúa como *gatekeeper*.

ETS/P&R - rentabilidad general estrategia: en un entorno de austeridad económica una clara prioridad es la demostración, basada en evidencia sólida, de las ventajas económico-sanitarias, y en particular en C/E, postuladas para la estrategia general de la medicina personalizada y su potencial para reducir el gasto oncológico a través del uso racional de terapias dirigidas de alto coste.

ETS/P&R - estrategias de precios: frente a la estrategia actual de fijación del 'precio máximo tolerado' por el mercado, las propuestas de la industria deben ser conmensuradas al valor terapéutico (magnitud del efecto neto y relativo, solidez de evidencia clínica) y al coste de I+D real. Frente a la inflexibilidad de sistemas de P&R actuales, se deberían explorar modelos de precios condicionales o dinámicos, revisados periódicamente según se acumula experiencia clínica que modifica el valor terapéutico a lo largo del ciclo de vida del medicamento. Para terapias dirigidas no estratificadas, podría incentivar a la industria a validar la utilidad clínica de nuevos biomarcadores predictivos (i.e. conversión a MOP por restricción de la población al subgrupo BM+ con máximo beneficio esperado) después de la autorización.

ETS/P&R - acceso y equidad: el coste tan elevado de nuevos antineoplásicos genera disparidades de acceso entre países o regiones, 'toxicidad financiera' sobre los pacientes, y no son sostenibles en muchos sistemas sanitarios públicos. Los acuerdos de entrada organizada en sus diferentes modalidades, a pesar de las dificultades prácticas de su implementación, pueden mejorar el equilibrio entre acceso y sostenibilidad. Para justificar un estatus excepcional de financiación para la medicina de precisión, se deben determinar por métodos empíricos las preferencias sociales, informadas con expectativas realistas.

6. REFERENCIAS

*The greatest part of a writer's time is spent in reading, in order to write:
a man will turn over half a library to make one book.*

Samuel Johnson

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674.
2. Godman B, Finlayson AE, Cheema PK et al. Personalizing health care: feasibility and future implications. *BMC Med* 2013; 11: 179.
3. Schilsky RL. Personalized medicine in oncology: the future is now. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 363-366.
4. Brenner MK. Personalized Medicine: Words That Mean Just What You Choose? *Molecular Therapy* 2012; 20: 241-242.
5. Towse A, Garrison LP. Economic incentives for evidence generation: Promoting an efficient path to personalized medicine. *Value Health* 2013; 16: 39-43.
6. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 287-293.
7. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011; 364: 1144-1153.
8. Baselga J. Bringing precision medicine to the clinic: from genomic profiling to the power of clinical observation. *Annals of Oncology* 2013; 24: 1956-1957.
9. Salari K, Watkins H, Ashley Ea. Personalized medicine: Hope or hype? *European heart journal* 2012; 33: 1564-1570.
10. 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: 1165-1174.
11. Johnson K, Blansett L, Mawrie R. Innovation in cancer care and implications for health systems: global oncology trend report. In IMS Institute for Healthcare Informatics. 2014.
12. Aitken M, Blansett L, Mawrie R. Developments in cancer treatments, market dynamics, patient access and value: global oncology trend report 2015. In IMS Institute for Healthcare Informatics. 2015.
13. Li T, Kung H-J, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: Implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1039-1049.
14. Munoz J, Kurzrock R. Targeted therapy in rare cancers—adopting the orphans. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 631-642.
15. Redekop WK, Mladsi D. The faces of personalized medicine: a framework for understanding its meaning and scope. *Value Health* 2013; 16: S4-S9.
16. US Food and Drug Administration (FDA), 2013. Paving the Way for Personalized Medicine.
17. European Science Foundation. ESF Forward Look: Personalised Medicine for the European Citizen. Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of diseases (iPM). In. European Science Foundation 2012.
18. European Commission staff working document: Use of '-omics' technologies in the development of personalised medicine. 2013.
19. Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5: 345-355.
20. Golubnitschaja O, Costigliola V. General Report & Recommendations in Predictive, Preventive and Personalised Medicine 2012: White Paper of the European Association of Predictive, Preventive and Personalised Medicine. *The EPMA journal* 2012; 3: 1-53.
21. Ciardiello F, Arnold D, Casali P et al. Delivering precision medicine in oncology today and in future—the promise and challenges of personalised cancer medicine: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Annals of Oncology* 2014; 25: 1673-1678.
22. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for Precision Medicine. *N Engl J Med* 2012; 366: 489-491.
23. WHO Background paper Stratified medicine. World Health Organisation, Geneva 2013.
24. Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 739-748.
25. National Academy of Sciences - Institute of Medicine. Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Towards precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. National Academies Press, Washington DC, 2011.
26. Pirmohamed M. Pharmacogenetics: Past, present and future. *J Pharmacogen.* 2011; 852-861.
27. Arteaga CL, Baselga J. Impact of genomics on personalized cancer medicine. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 612-618.
28. Haber Da, Gray NS, Baselga J. The evolving war on cancer. *Cell* 2011; 145: 19-24.
29. Trusheim MR, Berndt ER. Economic challenges and possible policy actions to advance stratified medicine. *Personalized Medicine* 2012; 9: 413-427.
30. Kandath C, McLellan MD, Vandin F et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013; 502: 333-339.
31. Chang DK, Grimmond SM, Evans TRJ, Biankin AV. Mining the genomes of exceptional responders. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 291-292.
32. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. *N Engl J Med* 2008; 358:

- 637-639.
33. Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1324-1334.
 34. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148: 1293-1307.
 35. Katsanis S, Javitt G, Hudson K. Public health. A case study of personalized medicine. *Science* 2008; 53-54.
 36. Blay JY, Lacombe D, Meunier F, Stupp R. Personalised medicine in oncology: Questions for the next 20 years. *Lancet Oncol* 2012; 13: 448-449.
 37. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res* 2012; 72: 4875-4882.
 38. McGranahan N, Swanton C. Biological and Therapeutic Impact of Intratumor Heterogeneity in Cancer Evolution. *Cancer Cell* 2015; 27: 15-26.
 39. Kummar S, Chen HX, Wright J et al. Utilizing targeted cancer therapeutic agents in combination: novel approaches and urgent requirements. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 843-856.
 40. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons 2011.
 41. Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ et al. American Society of Clinical Oncology guidance statement: The cost of cancer care. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3868-3874.
 42. Academy of Sciences UK. Realising the potential of stratified medicine. Academy of Medical Sciences. London, UK: 2013.
 43. Shames DS, Wistuba, II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol* 2014; 232: 121-133.
 44. Sargent DJ, Korn EL. Decade in review-clinical trials: Shifting paradigms in cancer clinical trial design. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 625-626.
 45. Lacombe D, Tejpar S, Salgado R et al. European perspective for effective cancer drug development. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 492-498.
 46. Sharma MR, Schilsky RL. Role of randomized phase III trials in an era of effective targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 9: 208-214.
 47. McClellan M, Benner J, Schilsky R et al. An accelerated pathway for targeted cancer therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 79-80.
 48. Fugel HJ, Nuijten M, Postma M. Stratified medicine and reimbursement issues. *Frontiers in Pharmacology* 2012; 3 OCT: 1-5.
 49. Mason AR, Drummond MF. Public funding of new cancer drugs: Is NICE getting nastier? *Eur J Cancer* 2009; 45: 1188-1192.
 50. Chabner B. Early accelerated approval for highly targeted cancer drugs. *N Engl J Med* 2011; 364: 1087-1089.
 51. Wilson WH, Schenkein DP, Jernigan CL et al. Reevaluating the accelerated approval process for oncology drugs. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2804-2809.
 52. Woodcock J. Development of Novel Combination Therapies. *N Engl J Med* 2011; 985-987.
 53. Schilsky RL, Allen J, Benner J et al. Commentary: tackling the challenges of developing targeted therapies for cancer. *Oncologist* 2010; 15: 484-487.
 54. Abadi-Korek I, Glazer J, Granados A et al. Personalized medicine and health economics: Is small the new big? a white paper. *Israel Medical Association Journal* 2013; 15: 602-607.
 55. Alexander GC, Lambert BL. Is treatment heterogeneity an achilles' heel for comparative effectiveness research? *Pharmacotherapy* 2012; 32: 583-585.
 56. Jönsson B. Technology assessment for new oncology drugs. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6-11.
 57. Bücheler M, Brügggenjürgen B, Willich S. Personalized medicine in Europe – Enhancing patient access to pharmaceutical drug-diagnostic companion products. In EPAMED (ed). Berlin: Institute for Social Medicine, Epidemiology, and Health Economics - Charité 2013.
 58. Hillner BE, Smith TJ. Efficacy does not necessarily translate to cost effectiveness: A case study in the challenges associated with 21st-century cancer drug pricing. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2111-2113.
 59. 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: 1277-1280.
 60. 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). *Annals of Oncology* 2015.
 61. 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; JCO. 2015.2061. 6706.
 62. Ramsey SD. How should we pay the piper when he's calling the tune? On the long-term affordability of cancer care in the United States. *J Clin Oncol* 2007; 25: 175-179.
 63. Schnipper LE, Meropol NJ, Brock DW. Value and cancer care: Toward an equitable future. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6004-6008.
 64. Aggarwal A, Ginsburg O, Fojo T. Cancer economics, policy and politics: What informs the debate? Perspectives from the EU, Canada and US. *J Cancer Policy* 2014; 2: 1-11.
 65. Grubbs S, Grusenmeyer P, Petrelli N, Gralla R. Is it cost-effective to add erlotinib to gemcitabine in advanced pancreatic cancer? In ASCO Annual Meeting Proceedings. 2006; 6048.
 66. Miksad RA, Schnipper L, Goldstein M. Does a statistically significant survival benefit of erlotinib plus gemcitabine for advanced pancreatic cancer translate into clinical significance and value? *J Clin Oncol* 2007; 25: 4506-4507.
 67. Smith TJ, Hillner BE. Explaining marginal benefits to patients, when "marginal" means additional but not necessarily small. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5981-5986.
 68. Weinstein MC, Skinner JA. Comparative effectiveness and health care spending—implications for reform. *N Engl J Med* 2010; 362: 460-465.

69. Durkee BY, Qian Y, Pollom EL et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015.
70. Gutiérrez-Ibarluzea I. Personalised health care, the need for reassessment. A HTA perspective far beyond cost-effectiveness. *Italian J Public Health* 2012; 9: e8653.8651-e8653.8659.
71. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling La. Cancer drugs in the united states: Justum pretium-the just price. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3600-3604.
72. Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1044-1048.
73. Pollack A. Cancer specialists attack high drug costs. *New York Times* 2013; 1:4.
74. Pfister DG. The just price of cancer drugs and the growing cost of cancer care: Oncologists need to be part of the solution. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3487-3489.
75. Bach PB, Saltz LB, Wittes RE. In cancer care, cost matters. *New York Times* 2012; 14.
76. O'Sullivan BP, Orenstein DM, Milla CE. Pricing for Orphan Drugs Will the Market Bear What Society Cannot? *JAMA* 2013; 310: 1343-1344.
77. Davis JC, Furstenthal L, Desai Aa et al. The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 279-286.
78. Sleijfer S. "It's the economy, stupid": strategies for improved cost containment in cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 365-367.
79. Huang RS, Ratain MJ. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of anticancer agents. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 42-55.
80. Garattini L, Curto A, Freemantle N. Personalized medicine and economic evaluation in oncology: all theory and no practice? *Exp Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015; 1-6.
81. Andre F, Nowak F, Arnedos M et al. Biomarker discovery, development, and implementation in France: A report from the French National Cancer Institute and Cooperative Groups. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1555-1560.
82. Draghia-Akli R. Enabling personalized medicine in Europe: a look at the European Commission's funding activities in the field of personalized medicine research. *Personalized Medicine* 2012; 9: 151-155.
83. Moe JL. Commercialization Considerations for Individualized Diagnostic and Drug Therapies Resulting from Pharmacogenomics. 2005; 66.
84. Maitland ML, Schilsky RL. Clinical trials in the era of personalized oncology. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 365-381.
85. Ng PC, Murray SS, Levy S, Venter JC. An agenda for personalized medicine. *Nature* 2009; 461: 724-726.
86. Tembuysler L, Dequeker EM. Endorsing good quality assurance practices in molecular pathology: risks and recommendations for diagnostic laboratories and external quality assessment providers. *Virchows Archiv* 2015; 1-11.
87. Engstrom PF, Bloom MG, Demetri GD et al. NCCN molecular testing white paper: effectiveness, efficiency, and reimbursement. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9 Suppl 6: S1-16.
88. Deverka PA, Kaufman D, McGuire AL. Overcoming the reimbursement barriers for clinical sequencing. *JAMA* 2014; 312: 1857-1858.
89. Bradbury AR, Patrick-Miller L, Domchek S. Multiplex genetic testing: reconsidering utility and informed consent in the era of next-generation sequencing. *Genetics in Medicine* 2014; 17: 97-98.
90. Kristensen VN, Lingjærde OC, Russnes HG et al. Principles and methods of integrative genomic analyses in cancer. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 299-313.
91. Scheuner MT, de Vries H, Kim B et al. Are electronic health records ready for genomic medicine? *Genetics in Medicine* 2009; 11: 510-517.
92. Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 571-579.
93. Gurwitz D, Weizman A, Rehavi M. Education: teaching pharmacogenomics to prepare future physicians and researchers for personalized medicine. *Trends in pharmacological sciences* 2003; 24: 122-125.
94. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KAJ et al. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 450-458.
95. Gray SW, Hicks-Courant K, Cronin A et al. Physicians' attitudes about multiplex tumor genomic testing. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1317-1323.
96. Hall MJ. Conflicted confidence: Academic oncologists' views on multiplex pharmacogenomic testing. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1290-1292.
97. Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med* 2011; 364: 2060-2065.
98. Nadler E, Eckert B, Neumann PJ. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *Oncologist* 2006; 11: 90-95.
99. Jacobson M, O'Malley aj, Earle CC et al. Does reimbursement influence chemotherapy treatment for cancer patients? *Health Affairs* 2006; 25: 437-443.
100. Neumann PJ, Palmer Ja, Nadler E et al. Cancer therapy costs influence treatment: A national survey of oncologists. *Health Affairs* 2010; 29: 196-202.
101. Guttmacher AE, Collins FS, Clayton EW. Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003; 349: 562-569.
102. Zafar SY, Peppercorn JM, Schrag D et al. The financial toxicity of cancer treatment: A pilot study assessing out-of-pocket expenses and the insured cancer patient's experience. *Oncologist* 2013; 18: 381-390.
103. Sulmasy DP. Cancer care, money, and the value of life: Whose justice? Which rationality? *J Clin Oncol* 2007; 25: 217-222.
104. Blumenthal D, Tavenner M. The "meaningful use" regulation for electronic health records. *N Engl J Med* 2010; 363: 501-504.
105. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data.

106. Hudson J, Orviska M. European attitudes to gene therapy and pharmacogenetics. *Drug discov today* 2011; 16: 843-847.
107. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ et al. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2015; JCO. 2015.2061. 5997.
108. Mansfield EA. FDA perspective on companion diagnostics: an evolving paradigm. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1453-1457.
109. Tsimberidou AM, Eggermont AM, Schilsky RL. Precision cancer medicine: the future is now, only better. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; 34: 61-69.
110. Tsimberidou AM, Ringborg U, Schilsky RL. Strategies to overcome clinical, regulatory, and financial challenges in the implementation of personalized medicine. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 118-125.
111. Ginsburg G. Gather and use genetic data in health care. *Nature* 2014; 4-6.
112. Genetics UHSC. Realizing the Promise of Pharmacogenomics: Opportunities and Challenges. In *Biotechnology Law Report*. 2007; 261-291.
113. Andre F, Mardis E, Salm M et al. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Annals of Oncology* 2014; 25: 2295-2303.
114. Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 959-968.
115. DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 272-277.
116. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 191-200.
117. Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 428-438.
118. Schulze U, Baedeker M, Chen YT, Greber D. R&D productivity: on the comeback trail. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 331-332.
119. Burki TK. Oncology drug market worth predicted to increase. *Lancet Oncol* 2015; 16: e10.
120. Arrowsmith J, Miller P. Trial watch: phase II and phase III attrition rates 2011-2012. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 569.
121. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 203-214.
122. Sams-Dodd F. Is poor research the cause of the declining productivity of the pharmaceutical industry? An industry in need of a paradigm shift. *Drug discov today* 2013; 18: 211-217.
123. Rubin EH, Gilliland DG. Drug development and clinical trials—the path to an approved cancer drug. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 215-222.
124. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-566.
125. Roses AD. Pharmacogenetics in drug discovery and development: a translational perspective. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 807-817.
126. DiMasi Ja, Reichert JM, Feldman L, Malins a. Clinical approval success rates for investigational cancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 329-335.
127. Gerber DE, Minna JD. ALK inhibition for non-small cell lung cancer: from discovery to therapy in record time. *Cancer Cell* 2010; 18: 548-551.
128. Chin L, Andersen JN, Futreal PA. Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine. *Nat Med* 2011; 17: 297-303.
129. Doroshow JH, Kummer S. Translational research in oncology--10 years of progress and future prospects. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 649-662.
130. Jones PS, Jones D. New regulatory framework for cancer drug development. *Drug discov today* 2012; 17: 227-231.
131. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. General considerations for clinical trials ICH Guideline E8. 1997.
132. Consortium TCGA. Targeting molecular tumor types. *Nat Genet* 2013; 45: 1103-1103.
133. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013; 502: 333-339.
134. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013; 339: 1546-1558.
135. Patel MN, Halling-Brown MD, Tym JE et al. Objective assessment of cancer genes for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 35-50.
136. Intlekofer AM, Younes A. Precision therapy for lymphoma - current state and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 585-596.
137. Lipinski C, Hopkins A. Navigating chemical space for biology and medicine. *Nature* 2004; 432: 855-861.
138. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 993-996.
139. Holohan C, Van Schaeysbroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 714-726.
140. Barretina J, Caponigro G, Stransky N et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature* 2012; 483: 603-607.
141. Swinney DC, Anthony J. How were new medicines discovered? *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 507-519.
142. Dobbstein M, Moll U. Targeting tumour-supportive cellular machineries in anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 179-196.
143. Swinney DC. Phenotypic vs. Target-Based Drug Discovery for First-in-Class Medicines. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 299-301.
144. Moffat JG, Rudolph J, Bailey D. Phenotypic screening in cancer drug discovery - past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 588-602.
145. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 712.
146. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature* 2012; 483: 531-533.
147. Sidders B, Brockel C, Gutteridge A et al. Precompetitive activity to address the biological data needs of drug discovery. *Nat Rev*

- Drug Discov 2014; 13: 83-84.
148. Lieu CH, Tan A-C, Leong S et al. From bench to bedside: lessons learned in translating preclinical studies in cancer drug development. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1441-1456.
 149. Lunardi A, Pandolfi PP. A co-clinical platform to accelerate cancer treatment optimization. *Trends in molecular medicine* 2015; 21: 1-5.
 150. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
 151. Benes CH. Functionalizing genomic data for personalization of medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 309-311.
 152. Munos B. A forensic analysis of drug targets from 2000 through 2012. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 407-411.
 153. Shuptrine CW, Surana R, Weiner LM. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. In *Seminars in cancer biology*. Elsevier 2012; 3-13.
 154. Smaglo BG, Aldeghaither D, Weiner LM. The development of immunoconjugates for targeted cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 637-648.
 155. Lorente D, Mateo J, Zafeiriou Z et al. Switching and withdrawing hormonal agents for castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 37-47.
 156. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell* 2012; 150: 12-27.
 157. Adams J. The development of proteasome inhibitors as anticancer drugs. *Cancer Cell* 2004; 5: 417-421.
 158. Rosenberg Sa. Decade in review-cancer immunotherapy: Entering the mainstream of cancer treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 630-632.
 159. Vamvakas S, Martinalbo J, Pita R, Isaac M. On the edge of new technologies (advanced therapies, nanomedicines). *Drug discov today: Technologies* 2011; 8: e21-e28.
 160. Harvey RD. Immunologic and Clinical Effects of Targeting PD-1 in Lung Cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 214-223.
 161. Yadav M, Jhunjhunwala S, Phung QT et al. Combining Mass Spectrometry and Exome Sequencing. *Nature* 2014; 515: 572-576.
 162. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461.
 163. Villanueva MT. Immunotherapy: Killer combo. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 320-320.
 164. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61.
 165. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-7420.
 166. Rosenberg SA. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 577-585.
 167. Settleman J. Oncogene addiction. *Current Biology* 2012; 22: R43-R44.
 168. Vivanco I. Targeting molecular addictions in cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 2033-2038.
 169. Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: Oncogene addiction--a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 448-457.
 170. Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ. The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell* 2012; 148: 409-420.
 171. Kim JJ, Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 516-525.
 172. Ramos P, Bentiros-Alj M. Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance. *Oncogene* 2014.
 173. Workman P, Al-Lazikani B, Clarke PA. Genome-based cancer therapeutics: targets, kinase drug resistance and future strategies for precision oncology. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 486-496.
 174. Lovly CM, Pao W. Escaping ALK inhibition: mechanisms of and strategies to overcome resistance. *Sci Transl Med* 2012; 4: 120-120.
 175. Bock C, Lengauer T. Managing drug resistance in cancer: lessons from HIV therapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 494-501.
 176. Hörig H, Marincola E, Marincola FM. Obstacles and opportunities in translational research. *Nat Med* 2005; 11: 705-708.
 177. Ignatiadis M, Dawson S-J. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA for precision medicine: dream or reality? *Annals of Oncology* 2014; 25: 2304-2313.
 178. Green ED, Guyer MS, National Human Genome Research I. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 2011; 470: 204-213.
 179. Meyerson M, Gabriel S, Getz G. Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 685-696.
 180. Ivanov M, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Epigenomics and interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 727-736.
 181. Celis JE, Gromov P. Proteomics in translational cancer research: toward an integrated approach. *Cancer Cell* 2003; 3: 9-15.
 182. Nicholson JK, Wilson ID, Lindon JC. Pharmacometabonomics as an effector for personalized medicine. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 103-111.
 183. Garralda E, Paz K, López-Casas PP et al. Integrated next-generation sequencing and avatar mouse models for personalized cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2476-2484.
 184. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9 Suppl 5: S1-S2; quiz S33.
 185. Tsai SQ, Iafrate AJ, Joung JK. Genome Editing: A Tool For Research and Therapy: Towards a functional understanding of variants for molecular diagnostics using genome editing. *Nat Med* 2014; 20: 1103-1104.
 186. Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature* 2013; 501: 355-364.
 187. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012; 481: 306-313.
 188. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883-892.

189. Zhang J, Fujimoto J, Zhang J et al. Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science* 2014; 346: 256-259.
190. Longo DL. Tumor heterogeneity and personalized medicine. *N Engl J Med* 2012; 366: 956-957.
191. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Modern Pathology* 2008; 21: S8-S15.
192. Chen Z-Y, Zhong W-Z, Zhang X-C et al. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas. *Oncologist* 2012; 17: 978-985.
193. Jonsson B, Bergh J. Hurdles in anticancer drug development from a regulatory perspective. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 236-243.
194. Kelloff GJ, Sigman CC. Cancer biomarkers: selecting the right drug for the right patient. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 201-214.
195. Gomez-Roca CA, Lacroix L, Massard C et al. Sequential research-related biopsies in phase I trials: acceptance, feasibility and safety. *Annals of Oncology* 2012; 23: 1301-1306.
196. Yu M, Stott S, Toner M et al. Circulating tumor cells: Approaches to isolation and characterization. *J Cell Biology* 2011; 192: 373-382.
197. Alderton GK. Therapy: Using CTCs to test drug sensitivity. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 3799.
198. Yu M, Bardia A, Aceto N et al. Ex vivo culture of circulating breast tumor cells for individualized testing of drug susceptibility. *Science* 2014; 345: 216-220.
199. Spellman PT, Gray JW. Detecting cancer by monitoring circulating tumor DNA. *Nat Med* 2014; 20: 474-475.
200. Ocana A, Tannock IF. When are positive clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 16-20.
201. Waldman Sa, Terzic a. Managing the innovation supply chain to maximize personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 113-118.
202. Berry DA, Herbst RS, Rubin EH. Reports from the 2010 Clinical and Translational Cancer Research Think Tank meeting: design strategies for personalized therapy trials. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 638-644.
203. National Academy of Sciences - Institute of Medicine. Improving the Efficiency and Effectiveness of Genomic Science Translation: Workshop Summary. Washington DC: 2014.
204. Rubinstein L, Crowley J, Ivy P et al. Randomized phase II designs. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1883-1890.
205. Adjei AA, Christian M, Ivy P. Novel designs and end points for phase II clinical trials. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1866-1872.
206. Arrowsmith J. A decade of change. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 17-18.
207. European Medicines Agency, 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4.).
208. Ocana A, Amir E, Seruga B, Pandiella A. Do we have to change the way targeted drugs are developed? *J Clin Oncol* 2010; 28: e420-e421.
209. Orloff J, Douglas F, Pinheiro J et al. The future of drug development: advancing clinical trial design. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 949-957.
210. LoRusso PM, Anderson AB, Boerner Sa, Averbuch SD. Making the investigational oncology pipeline more efficient and effective: Are we headed in the right direction? *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5956-5962.
211. Hunsberger S, Rubinstein LV, Dancey J, Korn EL. Dose escalation trial designs based on a molecularly targeted endpoint. *Statistics in Medicine* 2005; 24: 2171-2181.
212. Ratain MJ. Targeted therapies: redefining the primary objective of phase I oncology trials. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 11: 0-1.
213. Ocana A, Amir E, Vera-Badillo F et al. Phase III trials of targeted anticancer therapies: redesigning the concept. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4931-4940.
214. Stegmeier F, Warmuth M, Sellers WR, Dorsch M. Targeted cancer therapies in the twenty-first century: lessons from imatinib. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 543-552.
215. Temple R. Enrichment of clinical study populations. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 774-778.
216. Temple RJ. Enrichment designs: efficiency in development of cancer treatments. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4838-4839.
217. Hughes B. Developing tools for stratified medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 919-920.
218. Reid GG, Bin Yameen TA, Parker JL. Impact of biomarkers on clinical trial risk. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1645-1658.
219. Falconi A, Lopes G, Parker JL. Biomarkers and Receptor Targeted Therapies Reduce Clinical Trial Risk in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thoracic Oncology* 2014; 9: 163-169.
220. Hoering A, Leblanc M, Crowley JJ. Randomized phase III clinical trial designs for targeted agents. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4358-4367.
221. Fridlyand J, Simon RM, Walrath JC et al. Considerations for the successful co-development of targeted cancer therapies and companion diagnostics. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 743-755.
222. Sleijfer S, Bogaerts J, Siu LL. Designing transformative clinical trials in the cancer genome era. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1834-1841.
223. Olsen D, Jørgensen JT. Companion diagnostics for targeted cancer drugs - clinical and regulatory aspects. *Frontiers in oncology* 2014; 4: 105.
224. Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 358-369.
225. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Design of clinical trials for biomarker research in oncology. *Clinical investigation* 2011; 1: 1627-1636.
226. Tajik P, Zwiderman AH, Mol BW, Bossuyt PM. Trial designs for personalizing cancer care: a systematic review and classification. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4578-4588.
227. Nass SJ, Patlak M. Implementing a National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Second Workshop Summary In. American Society of Clinical Oncology & Institute of Medicine 2013.
228. Jiang W, Freidlin B, Simon R. Biomarker-adaptive threshold design: A procedure for evaluating treatment with possible biomarker-defined subset effect. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1036-1043.
229. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4027-4034.
230. Lai TL, Lavori PW, Shih M-CI, Sikic BI. Clinical trial designs for testing biomarker-based personalized therapies. *Clinical trials*

- 2012; 9: 141-154.
231. Beckman RA, Clark J, Chen C. Integrating predictive biomarkers and classifiers into oncology clinical development programmes. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 735-748.
 232. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
 233. Van den Bent M, Wefel JS, Schiff D et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol* 2011; 12: 583-593.
 234. Von Hoff DD, Stephenson JJ, Rosen P et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4877-4883.
 235. European Medicines Agency, 2014. Draft Guideline on the the role of pathological complete response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies (EMA/CHMP/151853/2014).
 236. European Medicines Agency, 2014. Draft Guideline on the use of minimal residual disease as an endpoint in chronic lymphocytic leukaemia studies (EMA/629967/2014).
 237. Buysse M, Michiels S, Sargent DJ et al. Integrating biomarkers in clinical trials. *Expert Rev Mol Diagn* 2011; 11: 171-182.
 238. Lagakos S. Clinical Trials in Rare Diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2455-2456.
 239. Parmar MKB, Barthel FMS, Sydes M et al. Speeding up the evaluation of new agents in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1204-1214.
 240. Wason J, Jaki T. Optimal design of multi-arm multi-stage trials. *Statistics in medicine* 2012; 31: 4269-4279.
 241. Bartroff J, Lai TL, Shih M-C. Group Sequential Design of Phase II and III Trials. In *Sequential Experimentation in Clinical Trials*. Springer 2013; 77-100.
 242. Scher HI, Nasso SF, Rubin EH, Simon R. Adaptive clinical trial designs for simultaneous testing of matched diagnostics and therapeutics. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6634-6640.
 243. Berry DA. Adaptive clinical trials in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 199-207.
 244. Freidlin B, Simon R. Adaptive signature design: an adaptive clinical trial design for generating and prospectively testing a gene expression signature for sensitive patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7872-7878.
 245. Freidlin B, Jiang W, Simon R. The cross-validated adaptive signature design. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 691-698.
 246. Berry DA. Bayesian clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 27-36.
 247. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015; 520: 609-611.
 248. Srinivasan S, Moser RP, Willis G et al. Small Is Essential: Importance of Subpopulation Research in Cancer Control. *American J public health* 2015; e1-e3.
 249. Jia J, Zhu F, Ma X et al. Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 111-128.
 250. Kaelin WG. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 689-698.
 251. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 237-251.
 252. Morris ZS, Harari PM. Interaction of Radiation Therapy With Molecular Targeted Agents. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2886-2893.
 253. Ainsworth C. Networking for new drugs. *Nat Med* 2011; 17: 1166-1168.
 254. Neal JW, Sledge GW. Decade in review-targeted therapy: Successes, toxicities and challenges in solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 627-628.
 255. Park SR, Davis M, Doroshow JH, Kummar S. Safety and feasibility of targeted agent combinations in solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 154-168.
 256. Ocana A, Amir E, Yeung C et al. How valid are claims for synergy in published clinical studies? *Annals of Oncology* 2012; 23: 2161-2166.
 257. Wages N, Conaway M, Slingluff C et al. Recent developments in the implementation of novel designs for early-phase combination studies. *Annals of Oncology* 2015; 26: 1036-1037.
 258. Spira A, Edmiston KH. Clinical trial design in the age of molecular profiling. *Methods Mol Biol* 2012; 823: 19-34.
 259. Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature* 2015; 526: 361-370.
 260. Hodgson DR, Wellings R, Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *Nat Biotech* 2012; 29: 656-664.
 261. Woodcock J. "Coming of Age" of Personalized Medicine. FDA Presentation 2013.
 262. Tourneau CL, Kamal M, Alt M et al. The spectrum of clinical trials aiming at personalizing medicine. *Chinese clinical oncology* 2014; 3.
 263. Redig AJ, Jänne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol* 2015; 33: 975-977.
 264. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015; 373: 726-736.
 265. Hunter DJ, D'Agostino Sr RB. Let's Not Put All Our Eggs in One Basket. *N Engl J Med* 2015; 373: 691.
 266. Willyard C. 'Basket studies' will hold intricate data for cancer drug approvals. *Nat Med* 2013; 19: 655-655.
 267. Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2717-2725.
 268. Zardavas D, Maetens M, Irrthum a et al. The AURORA initiative for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 1881-1887.
 269. Le Tourneau C, Paoletti X, Servant N et al. Randomised proof-of-concept phase II trial comparing targeted therapy based on tumour molecular profiling vs conventional therapy in patients with refractory cancer: results of the feasibility part of the SHIVA trial. *Br J Cancer* 2014; 111: 17-24.

270. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II et al. The BATTLE trial: Personalizing Therapy for Lung Cancer. *Cancer discovery* 2011; 1: 44-53.
271. Barker AD, Sigman CC, Kelloff GJ et al. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 97-9100.
272. Allison M. Biomarker-led adaptive trial blazes a trail in breast cancer. *Nat Biotech* 2010; 28: 383-384.
273. Tran B, Brown AM, Bedard PL et al. Feasibility of real time next generation sequencing of cancer genes linked to drug response: results from a clinical trial. *Int J Cancer* 2013; 132: 1547-1555.
274. Marrone M, Filipinski KK, Gillanders EM et al. Multi-marker solid tumor panels using next-generation sequencing to direct molecularly targeted therapies. *PLoS currents* 2014; 6.
275. Dienstmann R, Rodon J, Tabernero J. Optimal design of trials to demonstrate the utility of genomically-guided therapy: Putting Precision Cancer Medicine to the test. *Molecular oncology* 2015; 9: 940-950.
276. Simon R, Polley E. Clinical trials for precision oncology using next-generation sequencing. *Personalized Medicine* 2013; 10: 485-495.
277. Lewin J, Siu LL. Cancer genomics: the challenge of drug accessibility. *Curr Opin Oncol* 2015; 27: 250-257.
278. Doroshow JH. Selecting systemic cancer therapy one patient at a time: is there a role for molecular profiling of individual patients with advanced solid tumors? *J Clin Oncol* 2010; 28: 4869-4871.
279. Roychowdhury S, Iyer MK, Robinson DR et al. Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: a pilot study. *Sci Transl Med* 2011; 3: 111ra121-111ra121.
280. Le Tourneau C, Kamal M, Tredan O et al. Designs and challenges for personalized medicine studies in oncology: focus on the SHIVA trial. *Target Oncol* 2012; 7: 253-265.
281. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6373-6383.
282. Tourneau CL. Cancer genomics: A challenge for the design and practice of clinical trials. Presentation 2014.
283. Lacroix L, Boichard A, Andre F, Soria JC. Genomes in the clinic: the Gustave Roussy Cancer Center experience. *Curr Opin Genet Dev* 2014; 24: 99-106.
284. Arnedos M, André F, Farace F et al. The challenge to bring personalized cancer medicine from clinical trials into routine clinical practice: the case of the Institut Gustave Roussy. *Molecular oncology* 2012; 6: 204-210.
285. Roper N, Stensland KD, Hendricks R, Galsky MD. The landscape of precision cancer medicine clinical trials in the United States. *Cancer treatment reviews* 2015; 41: 385-390.
286. Seoane J, Mattos-Arruda D. The challenge of intratumour heterogeneity in precision medicine. *J internal medicine* 2014; 276: 41-51.
287. Evans JP, Burke W, Khoury M. The rules remain the same for genomic medicine: the case against "reverse genetic exceptionalism". *Genetics in Medicine* 2010; 12: 342-343.
288. Janssens A, Deverka P. Useless until proven effective: the clinical utility of preemptive pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 652-654.
289. Kay A, Higgins J, Day AG et al. Randomized controlled trials in the era of molecular oncology: methodology, biomarkers, and end points. *Annals of Oncology* 2012; 23: 1646-1651.
290. 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: 2249-2252.
291. Booth CM, Ohorodnyk P, Eisenhauer EA. Call for clarity in the reporting of benefit associated with anticancer therapies. *J Clin Oncol* 2009; 27: e213-e214.
292. Niraula S, Amir E, Vera-Badillo F et al. Risk of incremental toxicities and associated costs of new anticancer drugs: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3634-3642.
293. Selker HP, Oye KA, Eichler HG et al. A proposal for integrated efficacy-to-effectiveness (E2E) clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 147-153.
294. Quackenbusch J. Learning to share. *Nature* 2010; 463: 401-401.
295. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer* 2014; 110: 551-555.
296. Schilsky RL, Michels DL, Kearbey AH et al. Building a rapid learning health care system for oncology: The regulatory framework of CancerLinQ. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2373-2379.
297. Levit L, Balogh E, Nass S, Ganz PA. *Delivering High-Quality Cancer Care:: Charting a New Course for a System in Crisis*. National Academies Press 2013.
298. McClellan MB, Daniel GW, Dickson D et al. Improving evidence developed from population-level experience with targeted agents. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 478-487.
299. Cummings J, Ward TH, Greystoke A et al. Biomarker method validation in anticancer drug development. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 646-656.
300. Dancy JE, Dobbin KK, Groshen S et al. Guidelines for the development and incorporation of biomarker studies in early clinical trials of novel agents. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1745-1755.
301. Sorich MJ, Coory M. Interpreting the clinical utility of a pharmacogenomic marker based on observational association studies. *Pharmacogenomics Journal* 2014; 14: 1-5.
302. Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN. AACR-FDA-NCI cancer biomarkers collaborative consensus report: Advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3299-3318.
303. Hayes DF, Allen J, Compton C et al. Breaking a vicious cycle. *Sci Transl Med* 2013; 5: 196cm196-196cm196.
304. National Academy of Sciences - Institute of Medicine. *Evolution of translational omics: lessons learned and the path forward*. National Academies Press, Washington DC, 2012.
305. Ioannidis JP, Panagiotou OA. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles

- and in subsequent meta-analyses. *JAMA* 2011; 305: 2200-2210.
306. Coyle VM, Johnston PG. Genomic markers for decision making: what is preventing us from using markers? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 90-97.
 307. McShane LM, Cavenagh MM, Lively TG et al. Criteria for the use of omics-based predictors in clinical trials. *Nature* 2013; 502: 317-320.
 308. National Academy of Sciences - Institute of Medicine. Refining processes for the co-development of genome-based therapeutics and companion diagnostic tests: Workshop summary. National Academy Press, Washington DC, 2014.
 309. Crews KR, Hicks JK, Pui CH et al. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 467-475.
 310. Hodgkinson CL, Morrow CJ, Li Y et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer. *Nat Med* 2014; 20: 897-903.
 311. Chang DK, Grimmond SM, Evans TJ, Biankin AV. Mining the genomes of exceptional responders. *Nat Rev Cancer* 2014, 14(5):291-2.
 312. Kaiser J. Rare cancer successes spawn 'exceptional' research efforts. *Science* 2013; 340: 263-263.
 313. Hill AB. Principles of medical statistics. London: 1961.
 314. Mokhtar NM, Murad NA, Mian TS, Jamal R. Genomic Expression Profiles: From Molecular Signatures to Clinical Oncology Translation. In "Oncogenomics and Cancer Proteomics - Novel Approaches in Biomarkers Discovery and Therapeutic Targets in Cancer", 2013; 3-48.
 315. Yang JJ, Plenge RM. Genomic technology applied to pharmacological traits. *JAMA* 2011; 306: 652-653.
 316. Daly AK. Genome-wide association studies in pharmacogenomics. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 241-246.
 317. Tonellato PJ, Crawford JM, Boguski MS, Saffitz JE. A national agenda for the future of pathology in personalized medicine: report of the proceedings of a meeting at the Banbury Conference Center on genome-era pathology, precision diagnostics, and preemptive care: a stakeholder summit. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 668-672.
 318. Cohen RL, Settleman J. From Cancer Genomics to Precision Oncology - Tissue's Still an Issue. *Cell* 2014; 157: 1509-1514.
 319. Chau CH, Rixe O, McLeod H, Figg WD. Validation of analytic methods for biomarkers used in drug development. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5967-5976.
 320. Trunzer K. The Future of Companion Diagnostics The Future of Companion Diagnostics. 2012.
 321. Poste G, Carbone DP, Parkinson DR et al. Leveling the playing field: bringing development of biomarkers and molecular diagnostics up to the standards for drug development. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1515-1523.
 322. Trusheim MR, Burgess B, Hu SX et al. Quantifying factors for the success of stratified medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 817-833.
 323. Sadee W. Pharmacogenomic biomarkers: validation needed for both the molecular genetic mechanism and clinical effect. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 675-680.
 324. Søreide K. Receiver-operating characteristic curve analysis in diagnostic, prognostic and predictive biomarker research. *J clinical pathology* 2009; 62: 1-5.
 325. Schmidt C. Challenges ahead for companion diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 14-15.
 326. Hamburg Ma, Collins FS. The Path to Personalized Medicine — *NEJM. N Engl J Med* 2010; 363: 301-304.
 327. Burke W, Laberge AM, Press N. Debating clinical utility. *Public Health Genomics* 2010; 13: 215-223.
 328. Vijverberg SJ, Maitland-van der Zee A-H. Background Paper 7.4 Pharmacogenetics and Stratified Medicine. 2013.
 329. Frueh FW, Quinn B. Molecular diagnostics clinical utility strategy: a six-part framework. Expert review of molecular diagnostics 2014; 14: 777-786.
 330. Gillis NK, Innocenti F. Evidence required to demonstrate clinical utility of pharmacogenetic testing: the debate continues. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 655-657.
 331. National Academy of Sciences - Institute of Medicine. Genome-Based Diagnostics: Demonstrating Clinical Utility in Oncology: Workshop Summary. National Academy Press, Washington DC, 2013.
 332. Parkinson DR, McCormack RT, Keating SM et al. Evidence of clinical utility: an unmet need in molecular diagnostics for patients with cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1428-1444.
 333. National Academy of Sciences - Institute of Medicine. Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward. In. Washington DC: National Academy of Sciences 2012.
 334. Fugger L, McVean G, Bell JI. Genomewide association studies and common disease--realizing clinical utility. *N Engl J Med* 2012; 367: 2370-2371.
 335. Pignatti F, Ehmann F, Hemmings R et al. Cancer drug development and the evolving regulatory framework for companion diagnostics in the European Union. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1458-1468.
 336. WHO Background paper 6.5 Cancer and Cancer Therapeutics. World Health Organisation, Geneva 2013.
 337. Singer DR, Watkins J. Using companion and coupled diagnostics within strategy to personalize targeted medicines. *Personalized Medicine* 2012; 9: 751-761.
 338. Hinman LM, Carl KM, Spear BB et al. Development and regulatory strategies for drug and diagnostic co-development. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1669-1675.
 339. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1446-1452.
 340. Blair ED, Stratton EK, Kaufmann M. Aligning the economic value of companion diagnostics and stratified medicines. *J Pers Med* 2012; 2: 257-266.
 341. Moore MW, Babu D, Cotter PD. Challenges in the codevelopment of companion diagnostics. *Personalized Medicine* 2012; 9: 485-496.
 342. Milne C-P, Bryan C, Garafalo S, McKiernan M. Complementary versus companion diagnostics: apples and oranges? *Biomarkers in*

- Medicine 2015; 9: 25-34.
343. Thierry AR, Moulriere F, El Messaoudi S et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med* 2014; 20: 430-435.
 344. Schilsky RL. Implementing personalized cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 432-438.
 345. Jacob HJ. Next-generation sequencing for clinical diagnostics. *N Engl J Med* 2013; 369: 1557-1558.
 346. Bredenoord AL, de Vries MC, van Delden JJ. Next-generation sequencing: does the next generation still have a right to an open future? *Nat Rev Genet* 2013; 14: 306.
 347. Collins FS, Hamburg Ma. First FDA Authorization for Next-Generation Sequencer. *N Engl J Med* 2013; 369: 2369-2371.
 348. Luchini C, Capelli P, Fassan M et al. Next-generation histopathologic diagnosis. *J Clin Oncol* 2014; 32: e63-66.
 349. Creixell P, Schoof EM, Eler JT, Linding R. Navigating cancer network attractors for tumor-specific therapy. *Nat Biotech* 2012; 30: 842-848.
 350. Robson M. Multigene panel testing: Planning the next generation of research studies in clinical cancer genetics. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1987-1989.
 351. Ormond KE, Wheeler MT, Hudgins L et al. Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. *Lancet* 2010; 375: 1749-1751.
 352. Dewey FE, Grove ME, Pan C et al. Clinical interpretation and implications of whole-genome sequencing. *JAMA* 2014; 311: 1035-1045.
 353. Jamal-Hanjani M, Hackshaw A, Ngai Y et al. Tracking genomic cancer evolution for precision medicine: the lung TRACERx study. *PLoS Biol* 2014; 12: e1001906.
 354. Jang S, Atkins MB. Treatment of BRAF-mutant melanoma: the role of vemurafenib and other therapies. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 24-31.
 355. Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med* 2009; 1: 2.
 356. Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 682-690.
 357. Drier Y, Sheffer M, Domany E. Pathway-based personalized analysis of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 6388-6393.
 358. Costello JC, Heiser LM, Georgii E et al. A community effort to assess and improve drug sensitivity prediction algorithms. *Nat Biotech* 2014; 32: 1-103.
 359. Yuan Y, Van Allen EM, Omberg L et al. Assessing the clinical utility of cancer genomic and proteomic data across tumor types. *Nat Biotech* 2014; 32: 644-652.
 360. Woodcock J, Woosley R. The FDA critical path initiative and its influence on new drug development. *Annu Rev Med* 2008; 59: 1-12.
 361. Kaitin KI, DiMasi Ja. Pharmaceutical innovation in the 21st century: new drug approvals in the first decade, 2000-2009. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 183-188.
 362. Ruffolo R. Why has R&D productivity declined in the pharmaceutical industry? *Expert opinion on drug discovery* 2006; 1: 99.
 363. Horrobin DF. Modern biomedical research: an internally self-consistent universe with little contact with medical reality? *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 151-154.
 364. Hopkins AL, Groom CR. The druggable genome. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 727-730.
 365. Kneller R. The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 867-882.
 366. Markel H. Patents, profits, and the American people--the Bayh-Dole Act of 1980. *N Engl J Med* 2013; 369: 794-796.
 367. Faulkner E, Annemans L, Garrison L et al. Challenges in the development and reimbursement of personalized medicine-payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research: a report of the ISPOR personalized medicine special interest group. *Value Health* 2012; 15: 1162-1171.
 368. Milne C-P, Garafalo S, Bryan C, McKiernan M. Trial watch: personalized medicines in late-stage development. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 324-325.
 369. Belsey MJ. Drug developer strategies to boost competitiveness. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 265-266.
 370. Blair ED. Assessing the value-adding impact of diagnostic-type tests on drug development and marketing. *Mol Diagn Ther* 2008; 12: 331-337.
 371. Meekings KN, Williams CSM, Arrowsmith JE. Orphan drug development: An economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug discov today* 2012; 17: 660-664.
 372. Conti RM, Padula WV, Larson RA. Changing the cost of care for chronic myeloid leukemia: the availability of generic imatinib in the USA and the EU. *Annals of hematology* 2015; 94: 249-257.
 373. National Academy of Sciences - Institute of Medicine. Optimizing stratified medicines R&D: addressing scientific and economic issues. National Academy Press, Washington DC, 2007.
 374. Nicolaidis NC, O'Shannessy DJ, Albone E, Grasso L. Co-development of diagnostic vectors to support targeted therapies and theranostics: essential tools in personalized cancer therapy. *Frontiers in oncology* 2014; 4.
 375. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22: 151-185.
 376. Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: is it really \$802 million? *Health Affairs* 2006; 25: 420-428.
 377. Adams CP, Brantner VV. Spending on new drug development. *Health Econ* 2010; 19: 130-141.
 378. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. The cost of drug development. *N Engl J Med* 2015; 372: 1972.
 379. DiMasi J, Grabowski H, Hansen R. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. Medford, MA: Tufts Center for the Study of Drug Development 2014.
 380. Young B, Surrusco M. Rx R&D Myths: The Case Against the Drug Industry's R&D "scare Card". In. Public Citizen's Congress Watch 2001.
 381. Citizen P. Rx R&D Myths: The Case Against the Drug Industry's R&D 'Scare Card'. In. July 2001.

382. Collier R. Drug development cost estimates hard to swallow. *CMAJ* 2009; 180: 279-280.
383. Light DW, Warburton R. Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. *BioSocieties* 2011; 6: 34-50.
384. Mullard A. New drugs cost US\$2.6 billion to develop. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 877-877.
385. Pflumm M. Drugs development is cheaper than widely claimed, experts say. *Nat Med* 2011; 17: 395-395.
386. Avorn J. The \$2.6 Billion Pill—Methodologic and Policy Considerations. *N Engl J Med* 2015; 372: 1877-1879.
387. Rawlins MD. Cutting the cost of drug development? *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 360-364.
388. Dickson M, Gagnon JP. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 417-429.
389. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. *J Clinical Investigation* 2006; 116: 2837.
390. DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007; 25: 209-216.
391. McKinsey&Co. Personalised Medicine: The Path forward. In. McKinsey & Company 2013.
392. Danzon PM, Towse A. Differential pricing for pharmaceuticals: reconciling access, R&D and patents. *Int J Health Care Finance Econ* 2003; 3: 183-205.
393. Ortún V. Patentes, regulación de precios e innovación en la industria farmacéutica *. Cuadernos económicos de ICE No. 67 2004; 191-208 (117).
394. Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access, and profits--market exclusivity for biologics. *N Engl J Med* 2009; 361: 1917-1919.
395. Barton JH, Emanuel EJ. The patents-based pharmaceutical development process: rationale, problems, and potential reforms. *JAMA* 2005; 294: 2075-2082.
396. Kesselheim AS. Using market-exclusivity incentives to promote pharmaceutical innovation. *N Engl J Med* 2010; 363: 1855-1862.
397. Kesselheim aS, Shiu N. The Evolving Role of Biomarker Patents in Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 127-129.
398. Miller I, Ashton-Chess J, Spolders H et al. Market access challenges in the EU for high medical value diagnostic tests. *Personalized Medicine* 2011; 8: 137-148.
399. Eckhouse S, Lewison G, Sullivan R. Trends in the global funding and activity of cancer research. *Molecular oncology* 2008; 2: 20-32.
400. Kaplan W. WHO Background Paper 6.5 Cancer and Cancer Therapeutics. World Health Organisation, Geneva 2013.
401. van de Loo J-W, Trzaska D, Berkouk K et al. Emphasising the European Union's Commitment to Cancer Research: A Helicopter View of the Seventh Framework Programme for Research and Technological Development. *Oncologist* 2012; 17: e26-e32.
402. Murciano-Goroff YR. Philanthropic partnerships and the future of cancer research. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 125-129.
403. National Academy of Sciences - Institute of Medicine. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. National Academies Press, Washington DC, 2010.
404. Celis JE, Rouillard A, van den Neucker I et al. Models to improve cancer research coordination and outcomes in Europe. *Boosting Innovation and Cooperation in European Cancer Control* 179.
405. Melese T, Lin SM, Chang JL, Cohen NH. Open innovation networks between academia and industry: an imperative for breakthrough therapies. *Nat Med* 2009; 15: 502-507.
406. Wagner J, Prince M, Wright E et al. The Biomarkers Consortium: practice and pitfalls of open-source precompetitive collaboration. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 539-542.
407. van Thiel G, Stolk P. Background Paper 8.5 Patient and Citizen Involvement. World Health Organization 2013; 10.
408. Goldman M. The innovative medicines initiative: a European response to the innovation challenge. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 418-425.
409. Elsner M. OncoTrack tests drugs in virtual people. *Nat Biotech* 2011; 29: 378.
410. Ekins S, Waller CL, Bradley MP et al. Four disruptive strategies for removing drug discovery bottlenecks. *Drug discov today* 2013; 18: 265-271.
411. Tenenbaum JM. The cancer megafund: a catalyst for disruptive innovation. *Nat Biotech* 2013; 31: 491-492.
412. Marko NF. The cancer megafund: determinants of success. *Nat Biotech* 2013; 31: 492-494.
413. Fernandez J-M, Stein RM, Lo AW. Commercializing biomedical research through securitization techniques. *Nat Biotech* 2012; 30: 964-975.
414. Valverde AM, Reed SD, Schulman Ka. Proposed 'grant-and-access' program with price caps could stimulate development of drugs for very rare diseases. *Health Affairs* 2012; 31: 2528-2535.
415. Gericke CA, Kurowski C, Ranson MK, Mills A. Intervention complexity: A conceptual framework to inform priority-setting in health. *Bulletin of the World Health Organization* 2005; 83: 285-293.
416. Nathan C. Aligning pharmaceutical innovation with medical need. *Nature* 2007; 13.
417. Juliano R. Pharmaceutical innovation and public policy: The case for a new strategy for drug discovery and development. *Science and Public Policy* 2013; scs125.
418. Becker GS. Health as human capital: synthesis and extensions. *Oxford Economic Papers* 2007; 59: 379-410.
419. Gericke C, Riesberg A, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J Medical Ethics* 2005; 31: 164-168.
420. Hollis A. Drugs for rare diseases: paying for innovation. *Health services restructuring in Canada: new evidence and new directions* 2006.
421. Fernandez CV. Our moral obligations in caring for patients with orphan cancers. *Canadian Medical Association Journal* 2007; 176: 297-297.
422. Daniels N. Accountability for reasonableness: Establishing a fair process for priority setting is easier than agreeing on principles. *BMJ* 2000; 321: 1300.
423. Grabowski HG, Vernon JM, Thomas LG. Estimating the effects of regulation on innovation: an international comparative analysis of the pharmaceutical industry. *J Law and Economics* 1978; 133-163.

424. Miyamoto BE, Kakkis ED. The potential investment impact of improved access to accelerated approval on the development of treatments for low prevalence rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 49.
425. Goodsaid FM, Amur S, Aubrecht J et al. Voluntary exploratory data submissions to the US FDA and the EMA: experience and impact. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 435-445.
426. Maliepaard M, Nofziger C, Papaluca M et al. Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multiregional regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 103-115.
427. Eichler HG, Pignatti F, Flamion B et al. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 818-826.
428. Coplan P, Noel R, Levitan B et al. Development of a framework for enhancing the transparency, reproducibility and communication of the benefit–risk balance of medicines. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 312-315.
429. Liberti L, McAuslane N, Patel P et al. Regulatory review: How do agencies ensure the quality of decision making? *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 305-308.
430. Breckenridge A, Feldschreiber P, Gregor S et al. Evolution of regulatory frameworks. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 3-4.
431. Carpenter D, Ting MM. Essay: the political logic of regulatory error. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 819-823.
432. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
433. Baird LG, Banken R, Eichler HG et al. Accelerated access to innovative medicines for patients in need. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 559-571.
434. Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council.
435. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
436. Woodcock J. Evidence vs. Access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 378-380.
437. Yao JC, Meric-Bernstam F, Lee JJ, Eckhardt SG. Accelerated approval and breakthrough therapy designation: Oncology drug development on speed? *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4305-4308.
438. Light DW, Lexchin J. Why do cancer drugs get such an easy ride? *BMJ* 2015; 350: h2068.
439. Martinalbo J, Bowen D, Camarero J et al. Early market access of oncologic drugs in the EU. *Ann Oncol* 2015.
440. Miller FG, Joffe S. Balancing access and evaluation in the approval of new cancer drugs. *JAMA* 2011; 305: 2345-2346.
441. Joffe S, Miller FG. Equipose: asking the right questions for clinical trial design. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 230-235.
442. Committee for Orphan Medicinal Products et al. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 341-349.
443. Boon WPC, Moors EHM, Meijer A, Schellekens H. Conditional approval and approval under exceptional circumstances as regulatory instruments for stimulating responsible drug innovation in Europe. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 848-853.
444. Eichler HG, Oye K, Baird LG et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 426-437.
445. Eichler HG, Baird LG, Barker R et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 234-246.
446. Spearpoint P, Yip C, Zhang W. Lessons for Adaptive Licensing: Analysis of Conditionally Approved EMA Compounds, Their Reimbursement Status and Regulatory/Reimbursement Data Requirements. *Value Health* 2014; 17: A100-A100.
447. US Food and Drug Administration (FDA), 2014. Guidance for industry on expedited programs for serious conditions-drugs and biologics. 2014.
448. Ellenberg SS. Accelerated approval of oncology drugs: Can we do better? *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 616-617.
449. Richey Ea, Lyons EA, Nebeker JR et al. Accelerated approval of cancer drugs: Improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? *J Clin Oncol* 2009; 27: 4398-4405.
450. Lanthier ML, Sridhara R, Johnson JR et al. Accelerated approval and oncology drug development timelines. *J Clin Oncol* 2010; 28: e226-e227.
451. Roberts Sa, Allen JD, Sigal EV. Despite criticism of the FDA review process, new cancer drugs reach patients sooner in the united states than in Europe. *Health Affairs* 2011; 30: 1375-1381.
452. Sherman RE, Li J, Shapley S et al. Expediting drug development—the FDA's new “breakthrough therapy” designation. *N Engl J Med* 2013; 369: 1877-1880.
453. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. New FDA Breakthrough-Drug Category - Implications for Patients. *N Engl J Med* 2014; 370: 1252-1258.
454. Horning SJ, Haber DA, Selig WKD et al. Developing standards for breakthrough therapy designation in oncology. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4297-4304.
455. Willyard C. FDA's post-approval studies continue to suffer delays and setbacks. *Nat Med* 2014; 20: 1224-1225.
456. Carpenter D. Can expedited FDA drug approval without expedited follow-up be trusted? *JAMA Intern Med* 2014; 174: 95-97.
457. Johnson JR, Ning YM, Farrell A et al. Accelerated approval of oncology products: The food and drug administration experience. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 636-644.
458. Gaddipati H, Liu K, Pariser A, Pazdur R. Rare cancer trial design: Lessons from FDA approvals. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5172-5178.
459. Tsimberidou AM, Braith F, Stewart DJ, Kurzrock R. Ultimate fate of oncology drugs approved by the us food and drug administration without a randomized Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6243-6250.
460. Finkelstein JB. Accelerated approval regulations may need overhaul, panel suggests. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1802-1804.

461. Schilsky RL. Hurry up and wait: is accelerated approval of new cancer drugs in the best interests of cancer patients? *J Clin Oncol* 2003; 21: 3718-3720.
462. Miller FG, Joffe S. Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2011; 364: 476.
463. Arnardottir AH, Haaajier-Ruskamp FM, Straus SM et al. Additional safety risk to exceptionally approved drugs in Europe? *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 490-499.
464. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med* 2008; 358: 1354-1361.
465. Joppi R, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharm* 2013; 69: 1009-1024.
466. Shah J. Economic and regulatory considerations in pharmacogenomics for drug licensing and healthcare. *Nat Biotech* 2003; 21: 747-753.
467. Gatta G, Van Der Zwan JM, Casali PG et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2493-2511.
468. Mariz S, Llinares J, Westermark K. EU regulations. *BMJ* 2011; 342.
469. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products.
470. Tsigkos S, Llinares J, Mariz S et al. Use of biomarkers in the context of orphan medicines designation in the European Union. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 13.
471. Loughnot D. Potential interactions of the Orphan Drug Act and pharmacogenomics: a flood of orphan drugs and abuses? *Am J Law Med* 2005; 31: 365-380.
472. Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 821-825.
473. Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Clin Pharm* 2006; 62: 264-271.
474. Kesselheim AS, Myers Ja, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA* 2011; 305: 2320-2326.
475. Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts 'similar medicinal product' and 'clinical superiority'.
476. Roos JCP, Hyry HI, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. *BMJ* 2010; 341.
477. Garattini S. Time to revisit the orphan drug law. *Eur J Clin Pharm* 2012; 68: 113-113.
478. Reid B. New products highlight ambiguity of orphan drug law. *Nat Biotech* 2003; 21: 6-7.
479. Lee TH. "Me-Too" Products-Friend or Foe? *N Engl J Med* 2004; 350: 211-212.
480. Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Szeinbach SL, Visaria J. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 33.
481. Coté TR, Xu K, Pariser AR. Accelerating orphan drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 901-902.
482. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug discov today* 2013; 18: 163-172.
483. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464-468.
484. Payne K, Shabaruddin FH. Cost-effectiveness analysis in pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 643-646.
485. Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices.
486. Directive 98/79 EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices.
487. Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices. 2012.
488. Stynen D. Revision of Europe's IVD Directive 98/79/EC. *IVD Technology* 2011; 17.
489. Crawford JM, Aspinall MG. The business value and cost-effectiveness of genomic medicine. *Personalized Medicine* 2012; 9: 265-286.
490. Sharfstein J. FDA Regulation of Laboratory-Developed Diagnostic Tests: Protect the Public, Advance the Science. *JAMA* 2015.
491. Ratner M. FDA pushes for control over laboratory-developed tests. *Nat Biotech* 2014; 32: 855-855.
492. Weiss RL. The long and winding regulatory road for laboratory-developed tests. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 20-26.
493. Hu SX, Aitken ML, Epstein AM et al. Market watch: Defining and quantifying the use of personalized medicines. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 896-897.
494. Hartmann M, Mayer-Nicolai C, Pfaff O. Approval probabilities and regulatory review patterns for anticancer drugs in the European Union. *Critical Reviews in Oncology&Hematology* 2013; 87: 112-121.
495. Regnstrom J, Koenig F, Aronsson B et al. Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 39-48.
496. Mason A, Drummond M, Ramsey S et al. Comparison of anticancer drug coverage decisions in the United States and United Kingdom: does the evidence support the rhetoric? *J Clin Oncol* 2010; 28: 3234-3238.
497. Trotta F, Leufkens HGM, Schellens JHM et al. Evaluation of oncology drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: When differences have an impact on clinical practice. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2266-2272.
498. Shah RR, Roberts Sa, Shah DR. A fresh perspective on comparing the FDA and the CHMP/EMA: Approval of antineoplastic tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharm* 2013; 76: 396-411.
499. Tafuri G, Stolk P, Trotta F et al. How do the EMA and FDA decide which anticancer drugs make it to the market? A comparative qualitative study on decision makers' views. *Annals of Oncology* 2014; 25: 265-269.
500. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
501. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND et al. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA* 2014; 311: 368-377.
502. Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK et al. Characteristics of oncology clinical trials: insights from a systematic analysis of ClinicalTrials.gov. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 972-979.

503. Tafuri G, Leufkens HG, Laing R, Trotta F. Therapeutic indications in oncology: Emerging features and regulatory dynamics. *Eur J Cancer* 2010; 46: 471-475.
504. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 495-506.
505. Peták I, Schwab R, Órfi L et al. Integrating molecular diagnostics into anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 523-535.
506. Mullins CD, Montgomery R, Tunis S. Uncertainty in assessing value of oncology treatments. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 1: 58-64.
507. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2439-2442.
508. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A et al. Biomarkers and surrogate end points - the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 309-317.
509. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009.
510. Booth CM, Eisenhauer EA, Clinical N, Group T. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012; 30: 1030-1033.
511. Amit O, Mannino F, Stone AM et al. Blinded independent central review of progression in cancer clinical trials: results from a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1772-1778.
512. Fleming TR, Rothmann MD, Lu HL. Issues in using progression-free survival when evaluating oncology products. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2874-2880.
513. Ocana A, Tannock IF. When are "positive" clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst* 2010.
514. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Annals of Oncology* 2010; 21: 7-12.
515. Booth CM, Cescon DW, Wang L et al. Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5458-5464.
516. Kay A, Higgins J, Day A et al. Randomized controlled trials in the era of molecular oncology: methodology, biomarkers, and end points. *Annals of Oncology* 2011; mdr492.
517. Basler MH. Utility of the McNamara fallacy. *BMJ* 2009; 339.
518. Mullard A. Patient-focused drug development programme takes first steps. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 651-652.
519. Scher HI, Heller G, Molina A et al. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; JCO. 2014.2055. 3487.
520. Buyse M, Burzykowski T, Molenberghs G, Alonso A. Biomarker-Based Surrogate Endpoints. *Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine* 2015; 72: 333.
521. US Food and Drug Administration (FDA), 2007. Guidance for industry: Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics.
522. Rock EP, Kennedy DL, Furness MH et al. Patient-reported outcomes supporting anticancer product approvals. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5094-5099.
523. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1404-1411.
524. Ruof J, Knoerzer D, Dünne A-A et al. Analysis of endpoints used in marketing authorisations versus value assessments of oncology medicines in Germany. *Health Policy* 2014; 118: 242-254.
525. Dunoyer M. Accelerating access to treatments for rare diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 475-476.
526. Sargent D. What constitutes reasonable evidence of efficacy and effectiveness to guide oncology treatment decisions? *The Oncologist* 2010; 15: 19-23.
527. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5868-5873.
528. Stewart DJ, Kurzrock R. Cancer: the road to Amiens. *J Clin Oncol* 2009; 27: 328-333.
529. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H et al. Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. *J Clin Oncol* 2015; JCO. 2014.2059. 0489.
530. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju244.
531. Hermanson T, Norris LB, Bian J et al. Toxicity and costs of toxicity associated with new cancer drugs: international implications. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3591-3592.
532. Niraula S, Seruga B, Ocana A et al. The price we pay for progress: A meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3012-3019.
533. Seruga B, Sterling L, Wang L, Tannock IF. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 174-185.
534. Tsang R, Colley L, Lynd LD. Inadequate statistical power to detect clinically significant differences in adverse event rates in randomized controlled trials. *J Clinical Epidemiology* 2009; 62: 609-616.
535. Duijnhoven RG, Straus SMJM, Raine JM et al. Number of Patients Studied Prior to Approval of New Medicines: A Database Analysis. *PLoS Medicine* 2013; 10: e1001407.
536. Ocana A, Amir E, Seruga B. Clinical research: show us the data. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1099-1100.
537. Behrman Sherman R, Woodcock J, Norden J et al. New FDA regulation to improve safety reporting in clinical trials. *N Engl J Med* 2011; 365: 3-5.
538. Hammad TA, Neyarapally GA, Iyasu S et al. The Future of Population-Based Postmarket Drug Risk Assessment: A Regulator's Perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 349-358.

539. Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK et al. Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU. *Drug Safety* 2010; 33: 127-137.
540. Bouvy J, Vogler S. WHO background paper 8.3 pricing and reimbursement policies: impacts on innovation. World Health Organization, Geneva 2013.
541. Draborg E, Gyrð-Hansen D, Poulsen PB, Horder M. International comparison of the definition and the practical application of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21: 89-95.
542. Carone G, Schwierz C, Xavier A. Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. Available at SSRN 2161803 2012.
543. Kleijnen S, George E, Goulden S et al. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value Health* 2012; 15: 954-960.
544. Jönsson B, Ramsey S, Wilking N. Cost effectiveness in practice and its effect on clinical outcomes. *J Cancer Policy* 2014; 2: 12-21.
545. Stafinski T, Menon D, Davis C, McCabe C. Role of centralized review processes for making reimbursement decisions on new health technologies in Europe. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011; 3: 117-186.
546. Cohen J, Malins A, Shahpurwala Z. Compared to US practice, evidence-based reviews in Europe appear to lead to lower prices for some drugs. *Health Affairs* 2013; 32: 762-770.
547. Drummond M, Jönsson B, Rutten F, Stargardt T. Reimbursement of pharmaceuticals: reference pricing versus health technology assessment. *Eur J Health Econ* 2011; 12: 263-271.
548. Annemans L, Cleemput I, Hulstaert F, Simoens S. Valorising and creating access to innovative medicines in the European union. *Front Pharmacol* 2011; 2: 57.
549. Husereau DR, Cameron CG. Value-Based Pricing of Pharmaceuticals in Canada: Opportunities to Expand the Role of Health Technology Assessment? Canadian Health Services Research Foundation 2011.
550. Directive 89/105/EEC of 21 December 1988 relating to the transparency of measures regulating the pricing of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of national health insurance systems.
551. Köhler M, Haag S, Biester K et al. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015; 350: h796.
552. Berntgen M, Gourvil A, Pavlovic M et al. Improving the contribution of regulatory assessment reports to health technology assessments—A collaboration between the European Medicines Agency and the European network for Health Technology Assessment. *Value Health* 2014; 17: 634-641.
553. Rennie D, Luft HS. Pharmacoeconomic analyses: making them transparent, making them credible. *JAMA* 2000; 283: 2158-2160.
554. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-1170.
555. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ et al. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999; 282: 1453-1457.
556. Kleijnen S, Goettsch W, d'Andon A et al. EUnetHTA JA WP5: relative effectiveness assessment (REA) of pharmaceuticals. Draft background review 2011.
557. EUnetHTA. Guideline Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. 2013.
558. Caro JJ, Nord E, Siebert U et al. IQWiG methods—a response to two critiques. *Health Econ* 2010; 19: 1137-1138.
559. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
560. Elvidge S. EMA's parallel advice workshop bridges regulatory and reimbursement divide. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 8-8.
561. Kleijnen S, George E, Goulden S et al. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: Similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value Health* 2012; 15: 954-960.
562. Pavlovic M, Teljeur C, Wieseler B et al. Endpoints for relative effectiveness assessment (REA) of pharmaceuticals. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30: 508-513.
563. EUnetHTA. Guideline Comparators & Comparisons: direct and indirect comparisons. 2013
564. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Health* 2009; 12: S5-S9.
565. Gafni A. Alternatives to the QALY measure for economic evaluations. *Supportive care in cancer* 1997; 5: 105-111.
566. Towse A. Should NICE's threshold range for cost per QALY be raised? Yes. *BMJ* 2009; 338.
567. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. *JAMA* 1996; 276: 1339-1341.
568. Mathes T, Jacobs E, Morfeld J-C, Pieper D. Methods of international health technology assessment agencies for economic evaluations—a comparative analysis. *BMC health services research* 2013; 13: 371.
569. Briggs MA, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409.
570. Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 1043-1053.
571. Husereau D, Jacobs P. Investigation and Analysis of Options to Enhance Canada's Patented Medicine Price Ceiling Regulatory Regime. In IHE Report. 2013.
572. Barbieri M, Drummond M, Rutten F et al. What do international pharmacoeconomic guidelines say about economic data transferability? *Value Health* 2010; 13: 1028-1037.
573. Drummond M, Barbieri M, Cook J et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 2009; 12: 409-418.
574. Goeree R, He J, O'Reilly D et al. Transferability of health technology assessments and economic evaluations: a systematic review of approaches for assessment and application. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011; 3: 89-104.
575. Kristensen FB, Mäkelä M, Neikter SA et al. European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA: Planning, development, and implementation of a sustainable European network for Health Technology Assessment. *Int J Technol Assess*

- Health Care 2009; 25: 107-116.
576. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare.
 577. Lampe K, Mäkelä M, Garrido MV et al. The HTA core model: a novel method for producing and reporting health technology assessments. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25: 9-20.
 578. Pignatti F, Luria X, Abadie E, Eichler HG. Regulators, payers, and prescribers: Can we fill the gaps? *Lancet Oncol* 2011; 12: 930-931.
 579. Malin JL. Wrestling with the high price of cancer care: Should we control costs by individuals' ability to pay or society's willingness to pay? *J Clin Oncol* 2010; 28: 3212-3214.
 580. Sorenson C. The role of HTA in coverage and pricing decisions: a cross-country comparison. *Euro observer* 2009; 11: 1-4.
 581. Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E et al. Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 277-291.
 582. Henshall C, Mardhani-Bayne L, Frønsdal KB, Klemp M. Interactions between health technology assessment, coverage, and regulatory processes: emerging issues, goals, and opportunities. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27: 253-260.
 583. Tsoi B, Masucci L, Campbell K et al. Harmonization of reimbursement and regulatory approval processes: a systematic review of international experiences. 2013.
 584. EUnetHTA. Assessment elements tables of HTA Core Model Application for Screening Technologies (draft - work in progress). 2011; 1-36.
 585. Gregson N, Sparrowhawk K, Mauskopf J, Paul J. Pricing medicines: theory and practice, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 121-130.
 586. Meropol NJ, Schulman Ka. Cost of cancer care: Issues and implications. *J Clin Oncol* 2007; 25: 180-186.
 587. Vogler S, Leopold C, Zimmermann N et al. The Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) initiative—Experiences from engaging with pharmaceutical policy makers. *Health Policy and Technology* 2014; 3: 139-148.
 588. Vogler S, Zimmermann N, Leopold C et al. Discounts and rebates granted for medicines for hospital use in five European countries. *The Open Pharmacoeconomics & Health Econ Journal* 2013; 5: 1-10.
 589. Danzon P, Towse A, Mestre-Ferrandiz J. Value-based differential pricing: Efficient prices for drugs in a global context. *Health Econ* 2013; 18593-18593.
 590. Leopold C, Vogler S, Mantel-Teeuwisse A et al. Differences in external price referencing in Europe—A descriptive overview. *Health policy* 2012; 104: 50-60.
 591. Henry D, Lang D, Hill S. WHO Background Paper 8.3 Pricing and Reimbursement Policies: Impacts on Innovation. World Health Organisation, Geneva, 2013.
 592. Gandjour A. Reference pricing and price negotiations for innovative new drugs. *Pharmacoeconomics* 2013; 31: 11-14.
 593. Leopold C, Mantel-Teeuwisse AK, Seyfang L et al. Impact of External Price Referencing on Medicine Prices—A Price Comparison Among 14 European Countries. *Southern Med Review* 2012; 5: 34.
 594. Kanavos P, Nicod E, Espin J, van den Aardweg S. Short- and long-term effects of value-based pricing vs. external price referencing. 2010.
 595. Vogler S, Zimmermann N, Leopold C, de Joncheere K. Pharmaceutical policies in European countries in response to the global financial crisis. *Southern Med Review* 2011; 4: 69.
 596. Danzon PM, Towse AK, Mestre-Ferrandiz J. Value-Based Differential Pricing: Efficient Prices for Drugs in a Global Context. In. National Bureau of Economic Research 2012.
 597. Espin J, Rovira J, De Labry A. External Reference Pricing, WHO/HAI Project on Medicine Prices and Availability. WHO review series on Pharmaceutical Pricing Policies and Interventions. In. Working Paper 2011.
 598. Garcia Marinoso B, Jelovac I, Olivella P. External referencing and pharmaceutical price negotiation. *Health Econ* 2011; 20: 737-756.
 599. Guo S, Hu B, Zhong H. Impact of parallel trade on pharmaceutical firm's profits: rise or fall? *Eur J Health Econ* 2013; 14: 345-355.
 600. Garattini L, Ghislandi S. Should we really worry about "launch delays" of new drugs in OECD countries? *Eur J Health Econ* 2007; 8: 1-3.
 601. Danzon PM, Wang YR, Wang L. The impact of price regulation on the launch delay of new drugs - evidence from twenty-five major markets in the 1990s. *Health Econ* 2005; 14: 269-292.
 602. Minhas R, Moon JC. The Office of Fair Trading report: a prescription for value-based drug pricing. *J the royal Society of Medicine* 2007; 100: 216-218.
 603. Hughes DA. Value-Based Pricing. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 731-735.
 604. Towse A. Value based pricing, research and development, and patient access schemes. Will the United Kingdom get it right or wrong? *Br J Clin Pharm* 2010; 70: 360-366.
 605. Paris V, Belloni A. Value in pharmaceutical pricing. OECD Health Working Papers No. 63. 2013.
 606. Claxton K, Briggs A, Buxton MJ et al. Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? *BMJ* 2008; 336: 251.
 607. Sussex J, Towse A, Devlin N. Operationalizing value-based pricing of medicines: a taxonomy of approaches. *Pharmacoeconomics* 2013; 31: 1-10.
 608. Webb DJ. Value-based medicine pricing: NICE work? *Lancet* 2011; 377: 1552-1553.
 609. Drummond M, Tarricone R, Torbica A. Assessing the added value of health technologies: reconciling different perspectives. *Value Health* 2013; 16: S7-S13.
 610. Department of Health UK. A new value-based approach to the pricing of new medicines: a consultation. Department of Health, Medicines, Pharmacy & Industry Group, London 2010.
 611. Claxton K, Sculpher M, Carroll S. Value-based pricing for pharmaceuticals: Its role, specification and prospects in a newly devolved NHS. In. 2011.

612. Bart TN. Parallel trade of pharmaceuticals: a review of legal, economic, and political aspects. *Value Health* 2008; 11: 996-1005.
613. Meropol NJ, Schulman Ka. Perspectives on the cost of cancer care. *J Clin Oncol* 2007; 25: 169-170.
614. Briggs A, Ritchie K, Fenwick E et al. Access with evidence development in the UK. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 163-170.
615. Mailankody S, Prasad V. Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs. *JAMA Oncol* 2015; 1: 539-540.
616. Taylor R, Drummond M, Salkeld G, Sullivan S. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ* 2004; 329: 972.
617. Gafni A, Birch S. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs): the silence of the lambda. *Social science & medicine* 2006; 62: 2091-2100.
618. Sendi P, Gafni A, Birch S. Opportunity costs and uncertainty in the economic evaluation of health care interventions. *Health Econ* 2002; 11: 23-31.
619. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 733-744.
620. Jönsson B. Time for a common standard for cost-effectiveness in Europe? *Eur J Health Econ* 2006; 7: 223-224.
621. Sculpher MJ, Drummond MF. Analysis sans frontieres: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 1087-1099.
622. Hartz S, John J. Contribution of economic evaluation to decision making in early phases of product development: a methodological and empirical review. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24: 465-472.
623. Vernon JA, Goldberg R, Golec J. Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Thresholds. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 797-806.
624. Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ* 1997; 16: 1-31.
625. Mauskopf JA, Paul JE, Grant DM, Stergachis A. The Role of Cost—Consequence Analysis in Healthcare Decision—Making. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 277-288.
626. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC et al. Use of Cost-Effectiveness Analysis in Health-Care Resource Allocation Decision-Making: How Are Cost-Effectiveness Thresholds Expected to Emerge? *Value Health* 2004; 7: 518-528.
627. Garau M, Shah KK, Mason AR et al. Using QALYs in cancer. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 673-685.
628. McGregor M, Caro JJ. QALYs. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 947-952.
629. Schlander M. The use of cost-effectiveness by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): no (t yet an) exemplar of a deliberative process. *J medical ethics* 2008; 34: 534-539.
630. Cookson R, McDauid D, Maynard A. Wrong SIGN, NICE mess: is national guidance distorting allocation of resources? *BMJ* 2001; 323: 743.
631. Smith MD, Drummond M, Brixner D. Moving the QALY forward: rationale for change. *Value Health* 2009; 12: S1-S4.
632. Postma MJ, Boersma C, Vandijck D et al. Health technology assessments in personalized medicine: illustrations for cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; 11: 367-369.
633. Murray C, Evans DB, Acharya A, Baltussen R. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. *Health Econ* 2000; 9: 235-251.
634. Dranitsaris G, Ortega a, Lubbe MS, Truter I. A pharmacoeconomic modeling approach to estimate a value-based price for new oncology drugs in Europe. *J Oncology Pharmacy Practice* 2012; 18: 57-67.
635. Sendi P, Gafni A, Birch S. Ethical economics and cost? effectiveness analysis: is it ethical to ignore opportunity costs? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2005; 5: 661-665.
636. Claxton K, Sculpher M, Palmer S, Culyer AJ. Causes for concern: is NICE failing to uphold its responsibilities to all NHS patients? *Health Econ* 2015; 24: 1-7.
637. Mason H, Jones-Lee M, Donaldson C. Modelling the monetary value of a QALY: a new approach based on UK data. *Health Econ* 2009; 18: 933-950.
638. Pinto-Prades JL, Loomes G, Brey R. Trying to estimate a monetary value for the QALY. *J Health Econ* 2009; 28: 553-562.
639. Coast J. Is economic evaluation in touch with society's health values? *BMJ* 2004; 329: 1233.
640. Yabroff KR, Schrag D. Challenges and opportunities for use of cost-effectiveness analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1161-1163.
641. Baker R, Bateman I, Donaldson C et al. Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project. *Health technology assessment* 2010; 14.
642. Breckenridge A, Walley T. Risk sharing and payment by results. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 666-667.
643. Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP et al. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy* 2010; 96: 179-190.
644. Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: A comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Social Science & Medicine* 2015; 124: 39-47.
645. Menon D, McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R. Principles of design of access with evidence development approaches. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 109-111.
646. Mohr MPE, Tunis SR. Access with evidence development. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 153-162.
647. Gandjour A. Pharmaceutical risk-sharing agreements. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 431-432.
648. Carlson JJ, Garrison Jr LP, Sullivan SD. Paying for outcomes: innovative coverage and reimbursement schemes for pharmaceuticals. *J managed care pharmacy: JMCP* 2009; 15: 683-687.
649. McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R, Menon D. Access with evidence development schemes. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 143-152.
650. Cook JP, Vernon JA, Manning R. Pharmaceutical risk-sharing agreements. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 551-556.
651. Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 153.
652. Garrison LP, Towse A, Briggs A et al. Performance-based risk-sharing arrangements—good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health* 2013; 16: 703-719.

653. Neumann PJ, Chambers JD, Simon F, Meckley LM. Risk-sharing arrangements that link payment for drugs to health outcomes are proving hard to implement. *Health Affairs* 2011; 30: 2329-2337.
654. Godman B, Paterson K, Malmstrom RE et al. Improving the managed entry of new medicines: sharing experiences across Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012; 12: 439-441.
655. Klemp M, Frønsdal KB, Facey K. What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27: 77-83.
656. Chafe R, Dhalla IA, Dobrow M, Sullivan T. Accessing unfunded cancer drugs in publicly funded hospitals. *Lancet Oncol* 2009; 10: 306-307.
657. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011; 12: 933-980.
658. Williamson S. Patient access schemes for high-cost cancer medicines. *Lancet Oncol* 2010; 11: 111-112.
659. Abernethy AP, Raman G, Balk EM et al. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. *Ann Intern Med* 2009; 150: 336-343.
660. ASCO. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3206-3208.
661. Cheema PK, Gavura S, Migus M et al. International variability in the reimbursement of cancer drugs by publically funded drug programs. *Curr Oncol* 2012; 19: e165-176.
662. Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358: 1427-1429.
663. Leveque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1102-1107.
664. Casali P. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Annals of Oncology* 2007; 18: 1923-1925.
665. Rahbari M, Rahbari NN. Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives. *Bulletin of the World Health Organization* 2011; 89: 163-163.
666. Whitfield K, Huemer K-H, Winter D et al. Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials* 2010; 11: 104.
667. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med* 2012; 367: 1279-1281.
668. Duerden M. From a cancer drug fund to value based pricing of drugs. *BMJ* 2010; 341.
669. Bonastre J, Chevalier J, Van der Laan C et al. Access to innovation: Is there a difference in the use of expensive anticancer drugs between French hospitals? *Health Policy* 2014; 116: 162-169.
670. Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the market for anticancer drugs. In. *National Bureau of Economic Research* 2015.
671. van Ekdom L. Price Setting Orphan Drugs. In *Science and Innovation management*. NL: Utrecht University 2006.
672. Experts in Chronic Myeloid L. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013; 121: 4439-4442.
673. Payne K, Annemans L. Reflections on market access for personalized medicine: recommendations for Europe. *Value Health* 2013; 16: S32-38.
674. Fugel H-J, Nuijten M, Faulkner E. The application of economics concepts to stratified medicine-use of health economics data to support market access for stratified medicine interventions. *J medical economics* 2014; 17: 305-311.
675. Rawlins M, Barnett D, Stevens A. Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making. *Br J Clin Pharm* 2010; 70: 346-349.
676. Jönsson B. Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ* 2009; 10: 357-359.
677. Buxton MJ, Chambers JD. What values do the public want their health care systems to use in evaluating technologies? *Eur J Health Econ* 2011; 12: 285-288.
678. Blinman P, King M, Norman R et al. Preferences for cancer treatments: An overview of methods and applications in oncology. *Annals of Oncology* 2012; 23: 1104-1110.
679. Shah KK, Tsuchiya A, Wailoo AJ. Valuing health at the end of life: an empirical study of public preferences. *Eur J Health Econ* 2014; 15: 389-399.
680. Hughes D, Tunnage B, Yeo S. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *Qjm* 2005; 98: 829-836.
681. Mentzakis E, Stefanowska P, Hurley J. A discrete choice experiment investigating preferences for funding drugs used to treat orphan diseases: an exploratory study. *Health Econ, Policy and Law* 2011; 6: 405-433.
682. Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA et al. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ* 2010; 341.
683. Linley WG, Hughes DA. Societal views on NICE, cancer drugs fund and value-based pricing criteria for prioritising medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. *Health Econ* 2013; 22: 948-964.
684. Arnesen T, Nord E. The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability adjusted life years. *BMJ* 1999; 319: 1423-1425.
685. Shah KK, Tsuchiya A, Wailoo AJ. Valuing health at the end of life: A stated preference discrete choice experiment. *Soc Sci Med* 2015; 124: 48-56.
686. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005; 331: 1016-1019.
687. Kanavos P, Angelis A. Multiple Criteria Decision Analysis for Value Based Assessment of New Medical Technologies: A Conceptual Framework. 2013.
688. Dodgson J, Spackman M, Pearman A, Phillips L. Multi-criteria analysis: a manual. Department for Communities and Local Government: London 2009.
689. Adunlin G, Diaby V, Montero AJ, Xiao H. Multicriteria decision analysis in oncology. *Health Expectations* 2014.

690. Morel T, Arickx F, Befrits G et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 198.
691. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23: 36-42.
692. De Varax A, Letellier M, Börtlein G. Study of Orphan Drugs. *Alcimed*. In. 2004.
693. Messori A, Cicchetti A, Patregani L. Orphan drugs. *BMJ* 2010; 341: c4615.
694. Drummond MF. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Eurohealth* 2008; 14: 16.
695. Desser AS, Olsen JA, Grepperud S. Eliciting preferences for prioritizing treatment of rare diseases: the role of opportunity costs and framing effects. *Pharmacoeconomics* 2013; 31: 1051-1061.
696. Raftery J. NICE and the challenge of cancer drugs. *BMJ* 2009; 338.
697. Devlin N, Dakin H, Rice N et al. The influence of cost-effectiveness and other factors on NICE decisions. *Health Econ Research Group* 2011; 5-7.
698. Senior M. Sovaldi makes blockbuster history, ignites drug pricing unrest. *Nat Biotech* 2014; 32: 501-502.
699. Waltz E. It's official: biologics are pharma's darlings. *Nat Biotech* 2014; 32: 117-117.
700. Rovira J, Espín J, García L, Labry AOD. The impact of biosimilars' entry in the EU market. In. *Andalusian School of Public Health European Commission* 2011.
701. Stewart JJ, Allison PN, Johnson RS. Putting a price on biotechnology. *Nat Biotech* 2001; 19: 813-818.
702. Danzon PM, Furukawa MF. Prices and availability of biopharmaceuticals: an international comparison. *Health Affairs* 2006; 25: 1353-1362.
703. Trusheim MR, Aitken ML, Berndt ER. Characterizing Markets for Biopharmaceutical Innovations: Do Biologics Differ from Small Molecules? *Forum for Health Econ & Policy* 2010; 13.
704. Aronson JK, Ferner RE, Hughes DA. Defining rewardable innovation in drug therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 253-254.
705. Motola D, De Ponti F, Rossi P et al. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharm* 2005; 59: 475-478.
706. Ferner RE, Hughes DA, Aronson JK. NICE and new: appraising innovation. *BMJ* 2010; 340.
707. Sacristán JA, Dilla T, Antoñanzas F, Pinto J. Evaluación económica de medicamentos: experiencias y vías de avance. *Gac Sanit* 2008; 22: 354-357.
708. Fuchs VR. New priorities for future biomedical innovations. *N Engl J Med* 2010; 363: 704-706.
709. Foo J, Michor F. Evolution of resistance to targeted anti-cancer therapies during continuous and pulsed administration strategies. *PLoS Comput Biol* 2009; 5: e1000557.
710. Kuczynski EA, Sargent DJ, Grothey A, Kerbel RS. Drug rechallenge and treatment beyond progression--implications for drug resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 571-587.
711. Basch E, Abernethy AP, Mullins CD et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4249-4255.
712. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1355-1363.
713. Secord AA, Coleman RL, Havrilesky LJ et al. Patient-reported outcomes as end points and outcome indicators in solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol* 2015.
714. Brettschneider C, Lühmann D, Raspe H. Informative value of Patient Reported Outcomes (PRO) in Health Technology Assessment (HTA). *GMS health technology assessment* 2011; 7: Doc01-Doc01.
715. Fayers P, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. *John Wiley & Sons* 2013.
716. Tirelli U, Berretta M, Bearz A, Carbone A. Grouping of molecularly targeted anti-cancer agents based on cost-effectiveness analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1355-1356.
717. Amir E, Seruga B, Martinez-Lopez J et al. Oncogenic targets, magnitude of benefit, and market pricing of antineoplastic drugs. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2543-2549.
718. Friederiszick H, Tosini N, de Véricourt F, Wakeman S. An economic assessment of the relationship between price regulation and incentives to innovate in the pharmaceutical industry. *ESMT White Paper* 2009.
719. Danzon PM, Epstein AJ. Effects of regulation on drug launch and pricing in interdependent markets. *Adv Health Econ Health Serv Res* 2012; 23: 35-71.
720. Golec JH, Vernon JA. European Pharmaceutical Price Regulation, Firm Profitability, and R&D Spending. *SSRN Electronic Journal* 2006.
721. Koenig P, MacGarvie M. Regulatory policy and the location of bio-pharmaceutical foreign direct investment in Europe. *J Health Econ* 2011; 30: 950-965.
722. Giaccotto C, Santerre RE, Vernon JA. Drug prices and research and development investment behavior in the pharmaceutical industry*. *J Law and Economics* 2005; 48: 195-214.
723. Sams-Dodd F. Research & market strategy: how choice of drug discovery approach can affect market position. *Drug discov today* 2007; 12: 314-318.
724. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 921-929.
725. Hughes-Wilson W. A coordinated EU approach to informed access decisions: CAVOD process proposals--the possibility to turn concept into reality? *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 1-1.
726. Phillips KA, Sakowski JA, Trosman J et al. The economic value of personalized medicine tests: what we know and what we need to know. *Genetics in Medicine* 2013; 16: 251-257.
727. Garfield S. Advancing Access to Personalized Medicine: A Comparative Assessment of European Reimbursement Systems. In

- Personalized Medicine Coalition. 2011.
728. Armstrong K. Can genomics bend the cost curve? *JAMA* 2012; 307: 1031-1032.
 729. Merlin T, Farah C, Schubert C et al. Assessing Personalized Medicines in Australia: A National Framework for Reviewing Codependent Technologies. *Medical Decision Making* 2012; 333-342.
 730. Leopold C, Vogler S, Hahl C et al. Personalised medicine as a challenge for public pricing and reimbursement authorities—A survey among 27 European countries on the example of trastuzumab. *Health Policy* 2013; 113: 313-322.
 731. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP et al. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: A cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 854-863.
 732. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.
 733. Phillips Ka, Van Bebber SL. Measuring the value of pharmacogenomics. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 500-509.
 734. Faulkner EC. The Evolution of Personalized Medicine: The Role of Pharmacogenomics in Managed Care. *NAMCP Webinar Series* 2009; 1-48.
 735. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 781-787.
 736. Mittmann N, Au H-J, Tu D et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO. 17 trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1182-1192.
 737. Garrison LP, Austin MF. The economics of personalized medicine: a model of incentives for value creation and capture. *Drug information journal* 2007; 41: 501-509.
 738. Ramsey SD, Veenstra DL, Garrison Jr LP et al. Toward evidence-based assessment for coverage and reimbursement of laboratory-based diagnostic and genetic tests. *Am J Manag Care* 2006; 12: 197-202.
 739. Garau M, Towse A, Garrison L et al. Can and should value-based pricing be applied to molecular diagnostics? *Personalized Medicine* 2013; 10: 61-72.
 740. Garrison LP, Austin MF. Linking pharmacogenetics-based diagnostics and drugs for personalized medicine. *Health Affairs* 2006; 25: 1281-1290.
 741. Kramer DB, Xu S, Sc M, Kesselheim AS. Regulation of Medical Devices in the United States and European Union. *N Engl J Med* 2010; 1-8.
 742. Jonsson B, Wilking N. Market uptake of new oncology drugs. *Annals of Oncology* 2007; 18: 31-48.
 743. Barnieh L, Clement F, Harris A et al. A systematic review of cost-sharing strategies used within publicly-funded drug plans in member countries of the Organisation for Economic Co-Operation and Development. *PloS One* 2014; 9: e90434.
 744. Drummond MF, Mason AR. European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 191-195.
 745. Faden RR, Chalkidou K, Appleby J et al. Expensive cancer drugs: A comparison between the United States and the United Kingdom. *Milbank Quarterly* 2009; 87: 789-819.
 746. Sculpher M. Single technology appraisal at the UK National Institute for Health and Clinical Excellence. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 347-349.
 747. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 733-744.
 748. Morrison EE, Webb DJ. UK Health Technology Assessment and Value Based Pricing. In *Pharmaceutical Prices in the 21st Century*. Springer 2015; 371-388.
 749. Garner S. How does NICE value innovation? *Drug Development Research* 2010; 71: 449-456.
 750. Claxton K, Sculpher M, Culyer A et al. Discounting and cost-effectiveness in NICE—stepping back to sort out a confusion. *Health Econ* 2006; 15: 1-4.
 751. Collins M, Latimer N. NICE's end of life decision making scheme: impact on population health. *BMJ* 2013; 346.
 752. Espin J, Rovira J, García L. Experiences and impact of European risk-sharing schemes focusing on oncology medicines. Brussels: commissioned by the European Commission, 2011.
 753. Hughes B. Novel risk-sharing scheme puts the spotlight on biomarkers. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 945-945.
 754. Ragupathy MR, Aaltonen K, Tordoff J et al. A 3-dimensional view of access to licensed and subsidized medicines under single-payer systems in the US, the UK, Australia and New Zealand. *Pharmacoeconomics* 2012; 30: 1051-1065.
 755. Chamberlain C, Collin S, Stephens P et al. Does the cancer drugs fund lead to faster uptake of cost-effective drugs? A time-trend analysis comparing England and Wales. *Br J Cancer* 2014; 111: 1693-1702.
 756. Stephens P, Thomson D. The Cancer Drug Fund 1 year on—success or failure? *Lancet Oncol* 2012; 13: 754-757.
 757. Crabb N, Marlow M, Bell H, Newland A. The NICE Diagnostics Assessment Programme. *Health Policy and Technology* 2012; 1: 5-7.
 758. Hevér NV, Balogh O. The German approach to cost-effectiveness analysis in health care. *Society and Economy* 2013; 35: 551-572.
 759. Kuhlmann A, Treskova M, Braun S, von der Schulenburg J-MG. The Role of decision-analytic modelling in German health technology assessments. *Health Econ Review* 2015; 5: 1-7.
 760. Fischer KE, Stargardt T. Early Benefit Assessment of Pharmaceuticals in Germany - Manufacturers' Expectations versus the Federal Joint Committee's Decisions. *Medical Decision Making*, 2014.
 761. Gerber A, Stock S, Dintsios C-M. Reflections on the Changing Face of German Pharmaceutical Policy. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 549-553.
 762. Fricke FU, Dauben HP. Health technology assessment: a perspective from Germany. *Value Health* 2009; 12: S20-S27.
 763. Dauben H, Stargardt T, Busse R. PPRI Pharma Profile Germany. Vienna: Gesundheit Österreich GmbH/Geschäftsbereich ÖBIG 2008.
 764. Weill C, Banta D. Development of health technology assessment in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25: 108-111.
 765. Gagnon M-P. Hospital-Based Health Technology Assessment: Developments to Date. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 819-824.

766. Lopes S, Marty, Ch., Berdai, B. PHIS Pharma Profile France. In. 2011.
767. Ikeda S, Tomita N. Health technology assessment in France. *The Japanese J Social Security Policy* 2009; 8: 77-87.
768. Chevreur K, Durand-Zaleski I. HTA in coverage and reimbursement decisions in France: toward a new paradigm. *Euro Observer* 2009; 11: 5-6.
769. Barron AJ, Klinger C, Shah SMB, Wright JS. A regulatory governance perspective on health technology assessment (HTA) in France: The contextual mediation of common functional pressures. *Health Policy* 2014.
770. Folino-Gallo P, Montilla S, Bruzzone M, Martini N. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Italy. *Eur J Health Econ* 2008; 9: 305-310.
771. Ferré F, de Belvis AG, Valerio L et al. Italy: Health system review. 2014.
772. Schwarzer R, Siebert U. Methods, procedures, and contextual characteristics of HTA and health policy decision-making: comparison of leading HTA agencies in Germany, UK, France and Sweden. UK, France and Sweden [Online] 2008.
773. Favaretti C, Cicchetti A, Guarrera G et al. Health technology assessment in Italy. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25: 127-133.
774. Ciani O, Tarricone R, Torbica A. Diffusion and use of health technology assessment in policy making: What lessons for decentralised healthcare systems? *Health Policy* 2012; 108: 194-202.
775. Trovato GM, Basile F. Italian Healthcare System in the Global Context: The Cultural Challenge of Predictive, Preventive and Personalized Medicine. In *Healthcare Overview*. Springer 2012; 7-29.
776. Garattini L, van de Vooren K, Curto A. Regional HTA in Italy: Promising or confusing? *Health Policy* 2012; 108: 203-206.
777. Garattini L, Casadei G. Risk sharing agreements: What lessons from Italy? *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27: 169-172.
778. Russo P, Mennini F, Siviero P, Rasi G. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Annals of Oncology* 2010; 21: 2081-2087.
779. Sampietro-Colom L, Asua J, Briones E, Gol J. History of health technology assessment: Spain. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25: 163-173.
780. Corbacho B, Pinto-Prades JL. Health economic decision-making: a comparison between UK and Spain. *British medical bulletin* 2012; 103: 5-20.
781. Sobrido Prieto M. Análisis de la difusión y diseminación de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 2012.
782. Artells JJ, Peiró S, Meneu R. Barreras a la introducción de una agencia evaluadora para informar la financiación o la desinversión de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. *Revista Española de Salud Pública* 2014; 88: 217-231.
783. Lozano-Blázquez A, Dickson R, Fraga-Fuentes M-D et al. Differences in cancer drug assessment between Spain and the United Kingdom. *Eur J Cancer* 2015.
784. Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, Durán-García E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals. *Pharmacy world & science* 2010; 32: 767-775.
785. Duran-Garcia E, Santos-Ramos B, Puigventos-Latorre F, Ortega A. Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 475-483.
786. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-795.