



## Original

## Características, beneficio clínico y financiación de las nuevas autorizaciones de fármacos oncohematológicos en España entre 2017 y 2020

Hilario Martínez-Barros<sup>a,\*</sup>, Álvaro Pousada-Fonseca<sup>b</sup>, Jorge Pedreira-Bouzas<sup>c</sup> y Ana Clopés-Estela<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacia, Instituto Catalán de Oncología (ICO), Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Universidad Ramon Llull, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 13 de diciembre de 2023

Aceptado el 26 de abril de 2024

#### Palabras clave:

Ensayos clínicos

Marketing

Oncología médica

Hematología

Aprobación de medicamentos;

Financiación

### R E S U M E N

**Objetivo:** describir las autorizaciones y resoluciones de financiación de nuevos fármacos oncohematológicos en España entre 2017 y 2020, así como los resultados de sus ensayos pivotaes.

**Material y métodos:** estudio observacional, descriptivo y de corte transversal llevado a cabo entre octubre y diciembre de 2022. Se incluyeron los medicamentos oncohematológicos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos entre 2017 y 2020, de acuerdo con *EFPIA patients W.A.I.T Survey*. La información de las autorizaciones fue obtenida del apartado estudio principal del Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR, por sus siglas en inglés). Se recogieron datos de los fármacos, su autorización y ensayo clínico pivotal, beneficio mostrado, coste y situación y tiempo hasta la financiación.

**Resultados:** se identificaron 41 nuevos fármacos autorizados para 49 indicaciones. Más de la mitad (58,5%) eran terapias dirigidas y el 61,2% para el tratamiento de tumores sólidos (61,2%). La mayoría tenían intención paliativa (71,4%) y estaban indicados en recaída o enfermedad refractaria (55,1%). El 57,1% de los ensayos clínicos eran fase III y el 63,3% aleatorizados. La variable principal fue la supervivencia global en el 16,3%, aumentando al 25,8% entre los aleatorizados. La mediana de tasa de respuesta fue de 56,4% (IQI 40,0–66,3) para los fármacos autorizados con base en esta variable de eficacia. La mediana de Hazard Ratio en los autorizados con base en variables subrogadas de tiempo hasta el evento fue de 0,54 (IQI 0,38–0,57), y entre los que utilizaron supervivencia global fue 0,71 (IQI 0,59–0,77). El 22,4% de las indicaciones habían mostrado beneficio en supervivencia global, con una mediana de ganancia de 4 meses (IQI 3,6–16,7). Un tercio (33,3%) de las indicaciones evaluables según la *European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale* mostraban beneficio clínico sustancial. El 75,5% de las indicaciones estaban financiadas, la mitad (48,6%; 36,7% del total) con restricciones. La mediana de tiempo hasta la financiación fue de 19,5 meses (IQI 11,4–29,3).

**Conclusiones:** la mayoría de los ensayos clínicos pivotaes de nuevos fármacos oncohematológicos autorizados en España emplearon variables principales subrogadas y, en el momento de la autorización, pocos habían demostrado prolongar la supervivencia. Más de un tercio eran ensayos clínicos no controlados.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Characteristics, clinical benefit and reimbursement of new authorisations for oncohaematology drugs in Spain between 2017 and 2020

### A B S T R A C T

**Objective:** To describe the authorisations and funding resolutions for new onco-hematological drugs in Spain between 2017 and 2020, as well as the results of their main trials.

**Methods:** Observational, cross-sectional, descriptive study conducted between October and December 2022. Onco-hematology drugs approved by the European Medicines Agency between 2017 and 2020 were included, according to EFPIA patients W.A.I.T Indicator 2021 Survey. Authorisation information was obtained from the main study of the European Public Assessment Report (EPAR). Data were collected on medicines, their authorisation and main study, benefit shown, cost, and status and time to reimbursement.

#### Keywords:

Clinical trials

Marketing

Medical Oncology

Haematology

Drug approval

Reimbursement

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [hilario.martinez@salud.madrid.org](mailto:hilario.martinez@salud.madrid.org) (H. Martínez-Barros).

**Results:** Forty-one new drugs authorised for 49 indications were identified. More than half (58.5%) were targeted therapies, and 61.2% were for the treatment of solid tumors (61.2%). Most had palliative intent (71.4%) and were indicated in relapsed or refractory disease (55.1%). Of the clinical trials, 57.1% were phase III and 63.3% were randomised. The primary endpoint was overall survival in 16.3%, increasing to 25.8% among randomised clinical trials. Regarding licensed drugs based on response rate, the median response rate was 56.4% (IQI 40.0–66.3). In those authorised on the basis of surrogate time-to-event endpoints, the median Hazard Ratio was 0.54 (IQI 0.38–0.57), and among those using overall survival was 0.71 (IQI 0.59–0.77). Globally, 22.4% had shown benefit in overall survival, with a median gain of 4 months (IQI 3.6–16.7). One third (33.3%) of the indications evaluable according to the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale showed substantial clinical benefit. Of the indications, 75.5% were funded, half (48.6%; 36.7% of the total) with restrictions. The median time to funding was 19.5 months (IQI 11.4–29.3).

**Conclusions:** Most main clinical trials of new onco-haematology drugs approved in Spain used surrogate primary endpoint and, at the time of authorisation, few had shown to prolong overall survival. More than a third were uncontrolled clinical trials.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El tratamiento del cáncer ha evolucionado hasta llegar a la oncología de precisión, en la que los tratamientos dirigidos, la inmunoterapia y la farmacogenética definen un nuevo escenario terapéutico con avances notables<sup>1</sup>. Sin embargo, parte de los pacientes con cáncer no presentan mutaciones o marcadores que les permitan beneficiarse de las nuevas terapias, mientras que en aquellos que sí pueden recibirlos los beneficios no son siempre remarcables<sup>2–4</sup>.

Otro de los retos es el incremento en el coste de los nuevos fármacos, que, aunque podría justificarse por los gastos en investigación, producción e individualización de los tratamientos, no guarda relación con la calidad de la evidencia o la magnitud del beneficio aportado<sup>5</sup>.

Paralelamente, se han producido cambios en el diseño de los ensayos clínicos (EECC) en oncohematología hacia un mayor uso de variables subrogadas o menor proporción de estudios clínicos aleatorizados (ECA), lo que puede traducirse en mayor incertidumbre a la hora de conocer su beneficio<sup>6,7</sup>.

Existe el deseo de acortar plazos en la llegada de nuevas alternativas terapéuticas satisfactorias. En el caso de los sistemas sanitarios públicos, donde los recursos son limitados, cobra especial relevancia la toma de decisión en financiación que, en un tiempo razonable, debe seleccionar intervenciones que supongan un beneficio clínico relevante, que sean eficientes y tomen en cuenta otros factores socioeconómicos<sup>8–10</sup>.

*Patients W.A.I.T. (waiting to access innovative therapies) indicator survey*, elaborado por IQVIA para EFPIA desde 2004, desglosa para 39 países europeos la proporción de los nuevos medicamentos autorizados de forma centralizada en los 4 años previos que están disponibles y el tiempo hasta su disponibilidad. Excluye nuevas indicaciones de fármacos previamente autorizados, excepto para enfermedades raras. Se define disponibilidad como inclusión en la lista de medicamentos financiados por el sistema público, matizado según el proceso de decisión de financiación de cada país. *EFPIA patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey*<sup>11</sup>, con datos hasta el 1 de enero de 2022, incluye 41 autorizaciones de nuevos medicamentos en oncología entre 2017 y 2020. En España, estaban disponibles 25 (61,0%), ligeramente superior a la media europea (24; 58,5%). El tiempo hasta la financiación fue de 469 días, inferior a la media (545 días). Este indicador no aporta información acerca de la calidad de la evidencia o magnitud del beneficio clínico de las nuevas autorizaciones.

El objetivo de este trabajo es describir las autorizaciones y resoluciones de financiación de nuevos fármacos oncohematológicos en España entre 2017 y 2020 a las que hace referencia *EFPIA patients W.A.I.T Indicator 2021 Survey*, así como el diseño y resultado de sus ensayos clínicos pivotaes y el coste asociado a los nuevos tratamientos.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal llevado a cabo entre octubre y diciembre de 2022. Se incluyeron los nuevos medicamentos oncohematológicos aprobados por la EMA entre 2017 y 2020, de acuerdo con *EFPIA patients W.A.I.T Indicator 2021 Survey*.

Se recogieron variables sobre el medicamento (principio activo, nombre comercial, mecanismo de acción, tipo de molécula, innovación tecnológica [considerando innovación tecnológica un nuevo mecanismo de acción no superponible con otro previamente autorizado para esa neoplasia]), la autorización (fecha y tipo de autorización [total o condicional]), la indicación (neoplasia, escenario y objetivo terapéutico, línea de tratamiento), estudio principal (fase del ensayo, comparador, enmascaramiento, variable principal y resultado obtenido [ejemplo, Hazard ratio y diferencia en meses en variables de tiempo hasta el evento], ganancia en supervivencia global [SG], efectos adversos [EA] [frecuencia total y grado ≥ 3], magnitud de beneficio clínico según ESMO-MCBS<sup>12</sup>), coste, disponibilidad y fecha del informe de posicionamiento terapéutico (IPT) y fecha y resolución de financiación.

La información acerca del medicamento, su autorización e indicación fue obtenida de la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y de las fichas técnicas. Los datos y resultados del estudio principal fueron extraídos del apartado estudio principal del Informe de evaluación público europeo (EPAR, por sus siglas en inglés), sin incluir actualizaciones posteriores de los EECC. En caso de precisarse algún dato adicional, se recurrió al informe de posicionamiento terapéutico (IPT) y a la publicación original del ensayo correspondiente. El beneficio clínico según ESMO-MCBS fue obtenido de las *scorecards* publicadas si coincidían con los datos presentados en el estudio principal del EPAR. En caso de corresponder con actualizaciones posteriores, la puntuación fue otorgada por los autores de acuerdo con las instrucciones para completarlos. Una puntuación de 4 o 5 (escenario paliativo) o A o B (escenario curativo) fue categorizada como beneficio clínico sustancial. Para calcular el coste se utilizaron los precios de venta del laboratorio (PVL) notificados, disponibles en *nomenclátor y Botplus*. Los IPT fueron buscados y consultados en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El estado de financiación fue extraído del Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos (BIFIMED).

En indicaciones con EECC para poblaciones diferentes, se recogieron ambos<sup>13</sup>. En autorizaciones limitadas a un subgrupo de pacientes, se recogió el dato de eficacia de ese subgrupo. En EECC con brazo control a elección del investigador, se registró el más seleccionado. En estudios de varias dosis e indicaciones, se seleccionaron las autorizadas. Se consideró beneficio en SG si se había alcanzado la significación estadística preespecificada, salvo que sea utilizado para su

autorización<sup>14</sup>. En el material suplementario se amplía información sobre este apartado.

Se recogieron todos los efectos adversos (EA) y EA $\geq$ 3 reportados. De no estar disponibles, se utilizaron los EA relacionados con el tratamiento. Si tampoco estaban reportados, se recogieron los EA graves.

Este estudio no requirió aprobación por un comité de ética de investigación con medicamentos al utilizar datos públicos.

Todos los datos fueron recogidos independientemente por Hilario Martínez-Barros, Jorge Pedreira-Bouzas y Álvaro Pousada-Fonseca, quienes los pusieron en común y discutieron las discrepancias. En caso de no llegar a un acuerdo, fue resuelto por Ana Clopés-Estela.

### Análisis estadístico

El resultado obtenido en las variables principales empleadas, sus intervalos de confianza y el beneficio clínico según ESMO-MCBS fueron descritos mediante medianas e intervalos intercuartílicos. Para este análisis se excluyeron los EECC de no inferioridad.

Para estimar la diferencia de EA se utilizó la prueba T-student de comparación de medias tras comprobar el supuesto de homogeneidad de variancias con la prueba de Levene.

El coste de los tratamientos se describió como coste mensual, tomando como referencia la dosis necesaria para tratar un individuo de 1,70 metros, 70 kilogramos y superficie corporal de 1,81 m<sup>2</sup> durante un mes estadístico (30,4375 días) en el primer año de tratamiento. En fármacos autorizados para su administración añadido a un tratamiento de base (*add-on*), solo se estimó el precio del nuevo fármaco. Para estos cálculos se incluyeron únicamente los fármacos comercializados en España.

Se calculó el tiempo transcurrido desde la fecha de autorización de comercialización hasta la publicación del IPT (equiparándola para este análisis a la fecha de resolución de financiación, sea positiva o negativa) y la resolución de financiación positiva (fecha de alta en financiación), respectivamente. En el análisis exploratorio, se compararon estos tiempos en función de distintas variables, con fecha de corte de 31 de diciembre de 2022. Para ello se realizaron estimaciones de las curvas de supervivencia por el método Kaplan-Meier y sendas regresiones de COX.

Todos los análisis se realizaron con STATA 17. Un valor *p* de 2 colas <0,05 se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

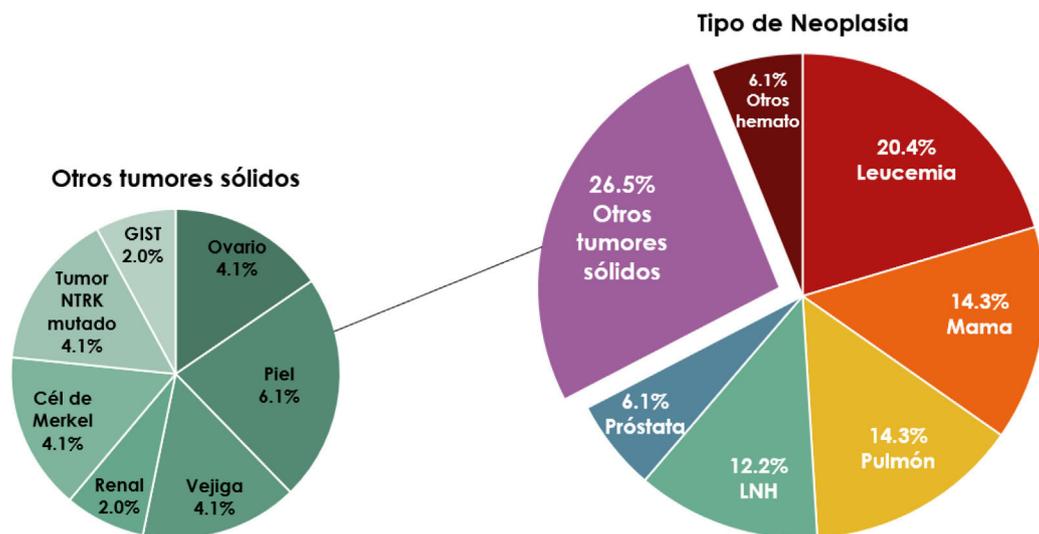
Se identificaron 41 fármacos autorizados para 49 indicaciones; 11 (22,5%) recibieron autorización condicional, 24 (58,5%) eran terapias dirigidas, 4 (9,8%) inhibidores del punto de control inmunitario, 4 (9,8%) anticuerpos conjugados, 3 (7,3%) terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), 3 (7,3%) quimioterápicos, 2 (4,9%) hormonoterapias y 1 (2,4%) una molécula oxidativa. Treinta indicaciones (61,2%) fueron autorizadas para el tratamiento de tumores sólidos (fig. 1).

Diecinueve (38,8%) nuevas indicaciones fueron categorizadas como novedades tecnológicas. La intención del tratamiento fue paliativa en 35 (71,4%) y 27 (55,1%) se autorizaron en recaída o refractariedad (R/R) tras alguna línea de tratamiento previa.

De las 30 indicaciones para el tratamiento de tumores sólidos, 24 (80%; 49,0% del total) correspondían con estadios metastásicos, 3 (10%; 6,1%) con estadios localmente avanzados, 2 (6,7%; 4,1%) tratamientos (neo)adyuvante y 1 (3,3%; 2,0%) terapia fotodinámica en enfermedad localizada de bajo riesgo. Dieciséis (53,3%; 32,7%) estaban dirigidas a un escenario R/R. Entre las indicaciones para neoplasias hematológicas, la intención era curativa en 11 (57,9%; 22,5% del total) y paliativa en 8 (42,1%; 16,3%). Once (57,9%; 22,4%) se enmarcaron en un escenario R/R.

Veintiocho (57,1%) EECC pivotaes fueron fase (F) III, 20 (40,8%) FII y 1 (2,0%) FI. Treinta y uno (63,3%) fueron ECA. La mayoría fueron abiertos (38; 77,6%), incluso limitando el análisis a los ECA (64,5%). La variable principal fue subrogada en 41 (83,7%), las más frecuentes: tasa de respuesta (incluye tasa de respuesta objetiva, global o completa) en 20 (40,8%); supervivencia libre de progresión (SLP) en 15 (30,6%); supervivencia libre de enfermedad (SLE) en 2 (4,1%); supervivencia libre de metástasis (SLM) en 2 (4,1%) y supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi) en 1 (2,0%). Uno (2,0%) se aprobó por equivalencia farmacocinética. En 8 (16,3%) la variable principal fue la SG, aumentando al 25,8% entre los ECA. Ninguno utilizó la calidad de vida como variable principal.

La mediana de tasa de respuesta fue de 56,4% (IQI 40-66,3) para los fármacos autorizados con base en esta variable de eficacia. En EECC con variables subrogadas de tiempo hasta evento (SLP, SLE, SLM y SLEi), la mediana de HR fue 0,54 (IQI 0,38-0,57) y de amplitud del intervalo (IC95% superior-IC95% inferior) de 0,28 (IQI 0,20-0,34). El beneficio frente al brazo control en las 16 (32,7%) indicaciones en las



Cel: Células; NTRK: *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; GIST: *gastrointestinal stromal tumor*; LNH: linfoma no Hodgkin

**Figura 1.** Indicaciones autorizadas según el tipo de neoplasia.

Cel: Células; GIST: *gastrointestinal stromal tumor*; LNH: linfoma no Hodgkiniano; NTRK: *neurotrophic tyrosine receptor kinase*.

que se alcanzó la mediana fue de 7,35 meses (IQI 5,15-11,35). Para aquellos con SG como variable principal, la mediana de HR fue 0,71 (IQI 0,59-0,77) y de amplitud del intervalo 0,36 (IQI 0,29-0,42). La ganancia en las 7 (87,5%) indicaciones en las que se había alcanzado la mediana fue de 3,7 meses (IQI 1,5-4,2). Otros 3 (6,1%) EECC disponían de datos de beneficio en SG como variable secundaria, sumando un total de 11 (22,4%), con una mediana de HR de 0,67 (0,61-0,77). Entre las 9 (81,8%) indicaciones en las que se había alcanzado la mediana de SG (7 variable principal y 2 secundaria), la mediana de beneficio fue de 4 meses (IQI 3,6-16,7). En 5 (55,5%) el beneficio fue  $\geq 4$  meses.

Veintisiete indicaciones fueron evaluables para conocer su beneficio clínico según ESMO-MCBS, obteniendo una mediana de puntuación de 3 (IQI 3-4). Nueve (33,3%) suponían un beneficio clínico sustancial.

La diferencia media de EA totales en el grupo experimental (97,2%) y el grupo control (94,2%) fue de 3,0% (IC95% 0,1-6,0). La media de EA grado  $\geq 3$  fue del 63,6% frente a 52,2%, diferencia del 11,4% (IC95% 0,75-22,1). En 21 de los 31 ECA con comparador (67,7%) el fármaco experimental presentó más EA  $\geq 3$ .

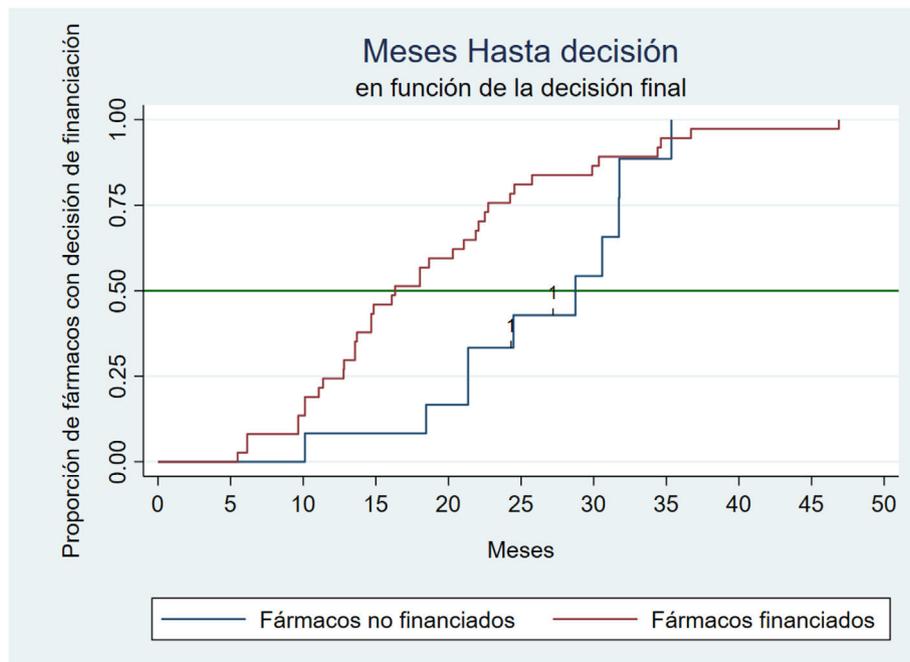
La mediana de coste mensual fue de 6.679,1 euros (IQI 4.972,4-8.462,7). La mediana fue de 7.848,4 (IQI 6.103,1-20.217,7) para los autorizados con base en la tasa de respuesta, 4.481,1 (IQI 3.449,6-7.242,0) para las variables subrogadas de tiempo hasta evento y 7.800,0 (6.506,0-20.110,5) para SG. Cuarenta y siete indicaciones (95,9%) disponían de IPT, mediana de tiempo hasta la publicación de 20,3 meses (IQI 13,6-25,8). Treinta y siete indicaciones (75,5%) estaban financiadas, dieciocho (48,6%; 36,7% del total) con restricciones, mediana de tiempo hasta la financiación de 19,5 meses (IQI 11,4-29,3). En el análisis exploratorio, se observó una tendencia hacia un menor tiempo hasta la publicación del IPT y, por tanto, una decisión más temprana, en aquellos fármacos que finalmente se incluyeron en la prestación farmacéutica del SNS frente a los no financiados (16,3 meses y 28,7 meses; HR 1,94 [IC95% 0,95-3,94]) (fig. 2). Además, se observó una tendencia hacia un menor tiempo hasta la financiación en fármacos con resolución de aprobación total por parte de la EMA frente a los aprobados de forma condicional (material suplementario), aunque no fue estadísticamente significativa (HR 1,95 [IC95% 0,80-4,73]).

## Discusión

En este estudio, solo el 16,3% de los EECC pivotaes para la autorización de nuevos medicamentos en oncohematología utilizaron la SG como variable principal. En el momento de la autorización, el 24,5% había demostrado prolongar la SG, con una mediana de beneficio de 4 meses sobre el comparador. El 33,3% representó un beneficio clínico significativo según ESMO-MCBS. Casi la mitad (42,8%) de EECC pivotaes fueron FI o FII. En los análisis exploratorios, se observó una decisión de financiación más temprana en aquellos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS.

El uso de la SG como variable principal es cada vez menos frecuente<sup>7,8</sup>. El bajo porcentaje observado (16,3% para el global y 25,8% para los ECA) es consistente con publicaciones anteriores<sup>3,4,15</sup>. En un estudio que incluyó las autorizaciones de fármacos oncohematológicos por la EMA entre 2009 y 2013, el 26,4% de los EECC pivotaes utilizaban la SG como variable principal<sup>15</sup>. Nieto et al.<sup>3</sup> analizaron las autorizaciones para el tratamiento de tumores sólidos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios entre 2010 y 2022, y hallaron que la variable principal más empleada fue la SG (39,6%). Gloy V et al.<sup>4</sup> incluyeron los fármacos oncohematológicos autorizados por la FDA entre 2000 y 2020, encontrando que el 13,7% tenían la SG como variable principal, aumentando al 28,3% entre los ECA. Nuestros resultados son similares a los de Gloy V et al.<sup>4</sup>, pero difieren ligeramente de Davis C et al.<sup>15</sup> y Nieto et al.<sup>3</sup>. Esto puede explicarse porque los 2 primeros incluyeron únicamente primeras autorizaciones, mientras que los 2 últimos también las sucesivas. Michaeli et al.<sup>16</sup> hallaron que las primeras autorizaciones están basadas en EECC correspondientes a fases más tempranas de investigación en comparación con las sucesivas. Es en las fases más avanzadas donde esperaríamos un mayor número de ECA y de utilización de variables clínicas frente a subrogadas, explicando las diferencias. El porcentaje de ECA en nuestro trabajo y en el de Gloy V et al.<sup>4</sup> fue del 63,3 y 48,4%, inferior al 90,3 y 83,3% de Davis C et al.<sup>15</sup> y Nieto et al.<sup>3</sup>, respectivamente.

El escaso uso de SG como variable principal es llamativo porque la mayor parte de las indicaciones tenían intención paliativa y, frecuentemente, en situaciones de enfermedad R/R. En este contexto,



**Figura 2.** Tiempo hasta la decisión de financiación (publicación del informe de posicionamiento terapéutico) en función de la decisión final.

se podría argumentar que es preciso utilizar herramientas que permitan una medida rápida del efecto del nuevo fármaco, con el fin de agilizar su incorporación terapéutica<sup>17,18</sup>. No obstante, se podría contraargumentar que por este motivo es todavía más importante conocer si las intervenciones aplicadas incrementan o mejoran la vida, por ejemplo, resultados centrados en el paciente<sup>17,19</sup>. Además, para validar una subrogada deben haberse realizado previamente varios EEC con fármacos con similar mecanismo de acción en un mismo escenario terapéutico, cuestionando el ahorro de tiempo<sup>18</sup>. Dado el mal pronóstico asociado a escenarios R/R, sería factible alcanzar el número de eventos necesarios para mostrar diferencias en variables centradas en el paciente. Por último, los beneficios observados en variables subrogadas no siempre se trasladan a la SG<sup>17,18</sup>. Esto puede deberse a incertidumbres en su medida<sup>18,20</sup>, la censura informativa<sup>18,19,21</sup> o el impacto negativo tardío de los EA<sup>17,18</sup>.

El beneficio en SG, de 4 meses, fue superior al observado por Davis C et al. (2,7)<sup>15</sup> y Gloy V et al. (2,55)<sup>4</sup>, y similar a Nieto et al. (4,5)<sup>3</sup> que analizan un período más reciente. La mediana de HR entre aquellos con beneficio en SG fue de 0,67, similar al 0,75 reportado por Gloy V et al.<sup>4</sup>. El beneficio clínico según ESMO-MCBS fue relevante en el 33,3%, comparado con alrededor del 50% en los trabajos de Davis C et al.<sup>15</sup> y de Nieto et al.<sup>3</sup>. Las diferencias pueden explicarse porque en este trabajo se asigna la puntuación correspondiente al momento de la autorización, mientras que los referenciados cuentan con mayor seguimiento que puede permitir aumentos en la puntuación. Además, Davis C et al.<sup>15</sup> únicamente realizan este análisis entre aquellos con beneficio en SG.

El 42,8% de las indicaciones autorizadas se sustentan en estudios de fases tempranas (FI o FII), superior a la hallada por Nieto et al. (20,8%)<sup>3</sup> que también incluía autorizaciones sucesivas. En estudios FII, en comparación con FIII, la TR suele estar sobreestimada<sup>21</sup> por la selección de pacientes, el menor tamaño muestral o por un período de seguimiento más corto<sup>22</sup>.

Entre las indicaciones basadas en ECA, el 64,5% eran abiertos, similar a trabajos previos<sup>3,4</sup>. El diseño abierto puede exagerar la magnitud del efecto de la intervención, independientemente del tipo de variable<sup>19,20</sup>.

El acceso a las novedades terapéuticas no es un nuevo tema de debate<sup>10</sup>, pero sí de renovado interés debido al incremento entre la fecha de autorización y de resolución de financiación<sup>11</sup>. Recientemente, el Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS ha publicado 2 documentos relacionados con este tema<sup>23,24</sup>. Supone un reto hacer llegar en un período de tiempo razonable los nuevos fármacos que aportan valor a pacientes que lo necesitan. Sin embargo, no parece correcto hablar simplemente de disponibilidad o tiempo hasta la disponibilidad, sino de correcta resolución, mientras se produzca en plazos adecuados<sup>10</sup>. Para ello, debemos ser conscientes de la incertidumbre asociada a las nuevas autorizaciones y, también, de su elevado coste<sup>5</sup>. Esto hace que existan diferencias notables en la cobertura pública de nuevas intervenciones incluso entre los países de ingresos altos<sup>9</sup>. Además, un mayor gasto no parece relacionarse con mejores tasas de mortalidad por cáncer<sup>25</sup>.

Este estudio tiene limitaciones. Al analizar únicamente los fármacos incluidos en el indicador W.A.I.T., el tamaño muestral limita la capacidad de extraer conclusiones y realizar asociaciones formales y excluye las autorizaciones sucesivas de fármacos multiindicación. En comparación con las autorizaciones sucesivas, las primeras reciben más autorizaciones aceleradas, en enfermedades de menor prevalencia, en líneas terapéuticas más avanzadas, con base en fases de investigación más tempranas y con mayor beneficio en años de vida ganados<sup>16,26</sup>.

No se han analizado otros factores que pueden afectar a la evaluación del nuevo fármaco. La utilización de un brazo control subóptimo puede exagerar el beneficio de la intervención<sup>21</sup>. Entre 2013 y 2018, el 17% de las autorizaciones de la FDA de fármacos oncológicos estaban basadas en ECA con controles considerados subóptimos<sup>27</sup>. Tampoco han sido

evaluados en este trabajo la adecuación del entrecruzamiento<sup>21</sup>, que puede o no ser deseado<sup>28</sup>; la terminación temprana, que tiende a exagerar el beneficio observado<sup>29</sup>; o los estrictos criterios de elegibilidad, que pueden limitar la aplicabilidad<sup>30</sup>.

Únicamente se analizaron los datos utilizados por la EMA en el momento de la autorización. No obstante, es posible que entretanto se publiquen actualizaciones que puedan incrementar el beneficio clínico de la intervención. Sin embargo, creemos que esto tendría poco impacto sobre los resultados observados. Tras una mediana de 5,4 años, solo 3 de 44 indicaciones sin beneficio en SG habían demostrado incrementarla en actualizaciones o estudios posteriores<sup>15</sup>. Otra limitación es que para el análisis del coste de los nuevos fármacos se utilizó el precio notificado.

En conclusión, la mayoría de los EEC pivotaes de nuevos fármacos oncohematológicos emplearon subrogadas como variable principal y, en el momento de la autorización, pocos habían demostrado prolongar la supervivencia. Más de un tercio eran EEC no controlados. Estos hallazgos introducen incertidumbre y deben ser tenidos en cuenta en el debate sobre la financiación y acceso a los nuevos fármacos oncohematológicos.

## Declaración de auditoría

Todos los autores participaron en la concepción y diseño del trabajo. Hilario Martínez-Barros, Álvaro Pousada-Fonseca y Jorge Pedreira-Bouzas realizaron la recogida de datos. En caso de discrepancias o dudas, estas fueran resueltas por Ana Clopés-Estela. Álvaro Pousada-Fonseca y Jorge Pedreira-Bouzas analizaron y todos los autores interpretaron los resultados. Hilario Martínez-Barros escribió una primera versión del manuscrito, que fue revisada críticamente por el resto de los autores, quienes aportaron sus contribuciones. Todos los autores aprobaron la versión final para su publicación.

## Aportación a la literatura científica

En este trabajo, se describen las características de los nuevos fármacos autorizados en oncohematología, el diseño y los resultados de su ensayo clínico pivotal, beneficio clínico y financiación.

Los resultados de este estudio permiten mantener un debate más informado y contextualizado acerca del proceso de financiación de nuevos fármacos oncohematológicos.

## Responsabilidades éticas

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Disponible en: <http://www.icmje.org/>).

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación.

## Conflicto de intereses

Hilario Martínez-Barros ha recibido apoyo de AMGEN para viajar y asistir al *Midyear Clinical Meeting 2023* de la *American Society of Health-System Pharmacists*, celebrado en diciembre de 2023. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Presentación en Congresos

Se presentó en Bilbao en el Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, del 5 al 7 de octubre de 2023 y en Burdeos, del 20 al 22 de marzo de 2024 en el Congreso organizado por la *European Association of Hospital Pharmacists*.

## Declaración de contribución de autoría CRediT

**Hilario Martínez-Barros:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Álvaro Pousada-Fonseca:** Writing – review & editing, Methodology, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Jorge Pedreira-Bouzas:** Writing – review & editing, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Ana Clopés-Estela:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization.

## Anexo A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.04.022>.

## Bibliografía

- Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):e81–6. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00620-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00620-8).
- Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-Driven Oncology. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1093–8. doi: [10.1001/jamaoncol.2018.1660](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1660).
- Nieto-Gómez P, Castaño-Amores C, Rodríguez-Delgado A, Álvarez-Sánchez R. Analysis of oncological drugs authorised in Spain in the last decade: association between clinical benefit and reimbursement. *Eur J Health Econ.* 2024;25(2):257–67. doi: [10.1007/s10198-023-01584-9](https://doi.org/10.1007/s10198-023-01584-9).
- Gloy V, Schmitt AM, Dublin P, Hirt J, Axfors C, Kuk H, et al. The evidence base of US Food and Drug Administration approvals of novel cancer therapies from 2000 to 2020. *Int J Cancer.* 2023;152(12):2474–84. doi: [10.1002/ijc.34473](https://doi.org/10.1002/ijc.34473).
- Ilijkovic MD, Tuia JE, Olivier T, Haslam A, Prasad V. Association between US drug price and measures of efficacy for oncology drugs approved by the US food and drug administration From 2015 to 2020. *JAMA Intern Med.* 2022;182(12):1319–20. doi: [10.1001/jamainternmed.2022.4924](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4924).
- Wesson W, Galate VL, Sborov DW, McClune B, Goodman AM, Gyawali B, et al. Characteristics of clinical trials for haematological malignancies from 2015 to 2020: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2022;167:152–60. doi: [10.1016/j.ejca.2021.12.037](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.037).
- Del Paggio JC, Berry JS, Hopman WM, Eisenhauer EA, Prasad V, Gyawali B, et al. Evolution of the randomized clinical trial in the era of precision oncology. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):728–34. doi: [10.1001/jamaoncol.2021.0379](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0379).
- Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Informe evolución de la financiación y fijación de precio de los medicamentos oncológicos en el SNS (2016–2021) [Internet]. Madrid, España: Ministerio de Sanidad; 2022 [consultado 16 Ago 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20220402\\_Informe\\_Evol\\_SNS\\_Medicamentos\\_Oncologicos\\_L01L02\\_Def2.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20220402_Informe_Evol_SNS_Medicamentos_Oncologicos_L01L02_Def2.pdf).
- Jenei K, Raymakers AJN, Bayle A, Berger-Thürmel K, Cherla A, Honda K, et al. Health technology assessment for cancer medicines across the G7 countries and Oceania: an international, cross-sectional study. *Lancet Oncol.* 2023;24(6):624–35. doi: [10.1016/S1470-2045\(23\)00175-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00175-4).
- Clopés Estela A. Acceso a nuevos fármacos oncológicos en Europa: el debate generado por el "Informe Karolinska". *Farm Hosp.* 2007;31(1):1–2. doi: [10.1016/s1130-6343\(07\)75703-3](https://doi.org/10.1016/s1130-6343(07)75703-3).
- Newton M, Scott K, Troein P, EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey [Internet]. Durham, NC: IQVIA; 2022 [consultado 16 Ago 2023]. Disponible en: [https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator\\_update-july-2022\\_final.pdf](https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator_update-july-2022_final.pdf).
- European Society of Medical Oncology. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale [Internet]. Lugano, Suiza: European Society of Medical Oncology; 2023 [consultado 16 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>.
- European Public Assessment Report. Bavencio assessment report EMEA/H/C/004338/0000 [Internet]. Ámsterdam, Países Bajos: European Medicines Agency; 2017 [consultado 16 Ago 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- European Public Assessment Report. Tecentriq assessment report EMEA/H/C/004143/0000 [Internet]. Ámsterdam, Países Bajos: European Medicines Agency; 2017 [consultado 16 Ago 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- Davis C, Naci H, Gurrpiner E, Poplavsk E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. *BMJ.* 2017;4(359):j4530. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>.
- Michaeli DT, Mills M, Michaeli T, Miracolo A, Kanavos P. Initial and supplementary indication approval of new targeted cancer drugs by the FDA, EMA, Health Canada, and TGA. *Invest New Drugs.* 2022;40(4):798–809. doi: [10.1007/s10637-022-01227-5](https://doi.org/10.1007/s10637-022-01227-5).
- Tannock IF, Pond GR, Booth CM. Biased evaluation in cancer drug trials-how use of progression-free survival as the primary end point can mislead. *JAMA Oncol.* 2022;8(5):679–80. doi: [10.1001/jamaoncol.2021.8206](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.8206).
- Kemp R, Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med.* 2017;15(1):134. doi: [10.1186/s12916-017-0902-9](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0902-9).
- Tannock IF, Amir E, Booth CM, Niraula S, Ocana A, Seruga B, et al. Relevance of randomised controlled trials in oncology. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):e560–7. doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30572-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30572-1).
- Savovic J, Turner RM, Mawdsley D, Jones HE, Beynon R, Higgins JPT, et al. Association between risk-of-bias assessments and results of randomized trials in cochrane reviews: the ROBES meta-epidemiologic study. *Am J Epidemiol.* 2018;187(5):1113–22. doi: [10.1093/aje/kwx344](https://doi.org/10.1093/aje/kwx344).
- Gyawali B, de Vries EGE, Dafni U, Amaral T, Barriuso J, Bogaerts J, et al. Biases in study design, implementation, and data analysis that distort the appraisal of clinical benefit and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) scoring. *ESMO Open.* 2021;6(3):100117. doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100117](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100117).
- Marini BL, Goodman AM, Perissinotti AJ. The essential role of randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2023;10(7):e486–7. doi: [10.1016/S2352-3026\(23\)00130-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00130-8).
- Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS. Recomendaciones sobre la gestión de medicamentos autorizados por la Comisión Europea por procedimiento centralizado, sin resolución definitiva de precio y financiación en España, tengan o no otra indicación ya con decisión de precio [internet]. Madrid, España: Ministerio de Sanidad; 2023 [consultado 21 Ago 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/va/profesionales/farmacia/Comite\\_Asesor\\_PFSNS.htm](https://www.sanidad.gob.es/va/profesionales/farmacia/Comite_Asesor_PFSNS.htm).
- Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS. Propuesta de reforma del Procedimiento de evaluación de medicamentos en España [internet]. Madrid, España: Ministerio de Sanidad; 2023. consultado 21 Ago 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/va/profesionales/farmacia/Comite\\_Asesor\\_PFSNS.htm](https://www.sanidad.gob.es/va/profesionales/farmacia/Comite_Asesor_PFSNS.htm).
- Chow RD, Bradley EH, Gross CP. Comparison of cancer-related spending and mortality rates in the US vs 21 high-income countries. *JAMA Health Forum.* 2022;3(5):e221229. doi: <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.1229>.
- Michaeli DT, Mills M, Kanavos P. Value and price of multi-indication cancer drugs in the USA, Germany, France, England, Canada, Australia, and Scotland. *Appl Health Econ Health Policy.* 2022;20(5):757–68. doi: [10.1007/s40258-022-00737-w](https://doi.org/10.1007/s40258-022-00737-w).
- Hilal T, Sonbol MB, Prasad V. Analysis of control arm quality in randomized clinical trials leading to anticancer drug approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):887–92. doi: [10.1001/jamaoncol.2019.0167](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0167).
- Prasad V, Grady C. The misguided ethics of crossover trials. *Contemp Clin Trials.* 2014;37(2):167–9. doi: [10.1016/j.cct.2013.12.003](https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.12.003).
- Zhang JJ, Blumenthal GM, He K, Tang S, Cortazar P, Sridhara R. Overestimation of the effect size in group sequential trials. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):4872–6. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-3118](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3118).
- Jin S, Pazdur R, Sridhara R. Re-evaluating eligibility criteria for oncology clinical trials: analysis of investigational new drug applications in 2015. *J Clin Oncol.* 2017;35(33):3745–52. doi: [10.1200/JCO.2017.73.4186](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4186).