



15

## **BENEFICIO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA: UNA COMPLEJA PREGUNTA**

GERARDO CAJARAVILLE ORDOÑANA,  
JOSÉ IGNACIO CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ,  
ANA ROSA RUBIO SALVADOR, RUTH VERA GARCÍA



## ■ 15.1. JUSTIFICACIÓN DEL CAPÍTULO

El cáncer es uno de los mayores problemas de salud actualmente y el desarrollo de nuevos fármacos para su tratamiento es, en este momento, uno de los aspectos más relevantes de la compleja situación que rodea el abordaje terapéutico de esta enfermedad, tanto en términos de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia como en términos de sostenibilidad y acceso.

Un elemento esencial en este contexto es la necesidad de dinamismo que requiere el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco, desde la investigación básica de la farmacodinamia de una nueva molécula y la confirmación de su eficacia clínica en la población diana, hasta su incorporación a la práctica clínica de manera rutinaria, con un lugar en terapéutica bien definido y con mecanismos de acceso rápidos, eficientes y equitativos.

En este contexto de desarrollo clínico, ágil por necesidad, la optimización de la eficiencia económica emerge como parte esencial de un proceso continuo de toma de decisiones de atención médica, que pretende alcanzar altos niveles de calidad de atención y seguridad con los recursos disponibles.

Algunas herramientas analíticas que se utilizan para determinar el valor fármaco-económico de una intervención sanitaria son los análisis de coste-beneficio, coste-efectividad, coste-utilidad y minimización de costes. Estas herramientas fundamentan su análisis en tres conceptos principales: eficacia, efectividad y eficiencia. La eficacia es la medida de los resultados obtenidos en condiciones ideales y controladas, normalmente en el contexto de estudios experimentales (ensayos clínicos). Su validez es universal siempre que se mantengan las condiciones que originaron el resultado de la aplicación de la intervención.

La efectividad mide los resultados obtenidos en condiciones reales de práctica clínica habitual, lejos de la situación controlada de los estudios experimentales, y proporcionan generalmente un mayor potencial de validez externa, ya que los resultados son en mayor grado extrapolables a la población real.

La evaluación de una intervención sanitaria no debería limitarse únicamente a medir la eficacia de las técnicas, sino que sería además necesario asegurar que se utilizan de forma óptima, es decir, produciendo el máximo beneficio posible. La estimación de medidas de eficacia y efectividad son, en principio, complementarias,

ya que es imprescindible conocer los resultados de una intervención sanitaria en condiciones ideales para obtener su aprobación administrativa, pero también es necesario conocer su efecto real en condiciones de utilización habitual en la población general, por lo que ambas informan sobre aspectos distintos pero adicionales, y la medida de una no exime la necesidad de estimación de la otra. Por tanto, y junto con la eficacia de las tecnologías sanitarias es cada vez más importante estudiar si esas tecnologías aportan también ventajas desde un punto de vista no solo de la práctica clínica real, sino también desde el punto de vista económico y social.

Las medidas de eficiencia, por su parte, incorporan aspectos económicos asociados a la intervención, y aportan información sobre la oportunidad de asignación de recursos económicos a una determinada intervención sanitaria, especialmente importante en el contexto de recursos sanitarios escasos.

Estas herramientas, englobadas dentro de la disciplina Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias, aunque útiles para proporcionar datos relativos al valor económico en relación con los resultados en salud que aporta una determinada tecnología sanitaria, no son suficientes para configurar el valor real en terapéutica, su beneficio clínico en el contexto terapéutico en el que son activos. De aquí la necesidad de desarrollar nuevas metodologías que aporten información de la relación precio-resultados en salud desde una óptica más conectada con el valor real que aportan las diferentes alternativas terapéuticas en cada situación clínica.

## ■ 15.2. ESCALAS DE BENEFICIO CLÍNICO

El valor de una nueva estrategia terapéutica (o de un nuevo tratamiento) viene determinado por la magnitud de su beneficio clínico en función de su coste (Porter, 2010). Esta definición, aparentemente tan breve, encierra en realidad una gran complejidad, por muchos motivos, que van desde la misma definición del beneficio clínico, que no es universal, hasta las herramientas para medirlo, pasando por los estándares de las determinaciones empleadas.

Además, mientras que las organizaciones europeas supranacionales, como ESMO, ponen el foco en el valor del resultado final de la estrategia terapéutica analizada, las organizaciones americanas, esencialmente ASCO, pusieron inicialmente el acento en el coste de la atención sanitaria, aunque, como veremos, más tarde se focalizaron en el valor.

De modo que, en la actualidad, existen dos grandes tendencias mundiales para analizar el beneficio clínico de los tratamientos del cáncer: la liderada por la europea y supranacional ESMO (European Society of Medical Oncology) y la liderada por la americana ASCO (American Society of Clinical Oncology). Ambas sociedades, de forma independiente, han creado grupos de trabajo y realizado extensos esfuerzos para encontrar definiciones de consenso y desarrollar herramientas de referencia que permitan medir y evaluar el beneficio clínico de las diferentes estrategias

terapéuticas que se proponen para el tratamiento del cáncer. Las dos sociedades publicaron sus trabajos iniciales el mismo año, 2015, lo que refleja la preocupación común por el problema.

En este capítulo vamos a analizar estos dos procedimientos de trabajo y sus resultados. Describiremos también el proceso por el que ambas organizaciones han emprendido el camino del encuentro con el fin de diseñar una única escala a nivel mundial que permita evaluar el beneficio clínico de las estrategias terapéuticas que se diseñan para enfrentarse al cáncer.

### ■ 15.2.1. ESMO-MCBS

MCBS son las siglas de *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, que es como ESMO ha denominado a la herramienta diseñada para valorar la magnitud del beneficio clínico de los nuevos tratamientos o estrategias. Las principales características de esta herramienta son que es reproducible, está validada y tiene una vocación dinámica, para ir evolucionando en el tiempo a medida que lo hagan los tratamientos oncológicos (Cherny *et al.*, 2015).

Para el diseño de la herramienta tuvieron en cuenta varios principios:

- Siempre que fue posible, utilizaron para la validación de un tratamiento o estrategia ensayos clínicos fase III o metaanálisis bien diseñados y estructurados.
- Dado que no existía una herramienta estándar para medir el beneficio clínico, consensuaron una serie de los potenciales beneficios que debía tener un nuevo tratamiento para considerarse como productor de beneficio clínico, y que mostramos en la Tabla 1. Como objetivos principales de valoración del beneficio clínico no contaron solo con el principio de “Vivir más” (prolongar la supervivencia), sino también con el de “Vivir mejor” (valoración de la calidad de vida).
- Después de una extensa serie de comparaciones consiguieron determinar los umbrales mínimos para cada escenario a partir de los cuales un beneficio clínico podía considerarse como tal.
- En relación con la regla anterior, y como complemento, también decidieron crear dos escenarios de puntuación del beneficio clínico independientes: el de los tratamientos con posibilidad de ser curativos; y los tratamientos de situaciones que por definición no son curativos. Para estos dos escenarios (tratamientos curativos vs no curativos) crearon dos sistemas de puntuación independientes que después veremos.
- Con toda esta información fueron capaces de crear una tabla de resultados mínimos para considerar el beneficio clínico como aceptable dependiendo

del escenario terapéutico del que se trate. Estos principios se resumen en la Tabla 2.

- Todas estas escalas de beneficio clínico se emplearon para valorar estudios en tumores sólidos.

Tabla 1.

## POTENCIALES BENEFICIOS DE UN NUEVO TRATAMIENTO SELECCIONADOS PARA VALORAR EL BENEFICIO CLÍNICO DE UN ESTUDIO

### Potenciales beneficios de un nuevo tratamiento

#### Prolongar la vida

Mejorar la SG (OS)

Mejorar el subrogado de la SG (OS):

SLE (DFS) (cuando los datos no son suficientemente maduros en el entorno adyuvante)

Mejorar la SLP (PFS)

#### Vivir mejor

Mejorar la calidad de vida

Mejorar el subrogado de la calidad de vida: Mejorar la SLP (PFS)

Reducir la toxicidad

*Notas:* ESG: Supervivencia global (OS; Overall survival); SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad (DFS; Disease Free Survival); SLP: Supervivencia Libre de Progresión (PFS; Progression Free Survival)

*Fuente:* Cherny *et al.* (2015).

Tabla 2.

## BENEFICIOS MÍNIMOS QUE DEBEN OBSERVARSE PARA OBTENER LAS PUNTUACIONES MÁXIMAS

### Tratamientos con intención curativa

Mejora >5% de la supervivencia a los 3 años

Mejoras tan sólo en la SLE de HR <0.60 (objetivo principal) en los estudios sin datos maduros de supervivencia

Tabla 2. (continuación)

## BENEFICIOS MÍNIMOS QUE DEBEN OBSERVARSE PARA OBTENER LAS PUNTUACIONES MÁXIMAS

### Tratamientos sin intención curativa

Cuando el objetivo principal es la SG (OS)

Control <12 meses\*

HR <0.65 Y ganancia de >3 meses de supervivencia O

Incremento de la supervivencia a los dos años >10%

Control >12 meses\*

HR <0.70 Y ganancia de >5 meses de supervivencia O

Incremento de la supervivencia a los 3 años >10%

Cuando el objetivo principal es la SLP (PFS)

Control <6 meses\*

HR <0.65 Y ganancia de >1.5 meses de SLP

Control >6 meses\*

HR <0.65 Y ganancia >3 meses

*Notas:* \*Tiempos de SG o de SLP de los controles con los que se comparará el nuevo tratamiento que se está evaluando.

*Fuente:* Cherny *et al.* (2015).

Con estos puntos de partida, el equipo de trabajo diseñó dos sistemas de medida del beneficio clínico dependiendo de la intención del tratamiento:

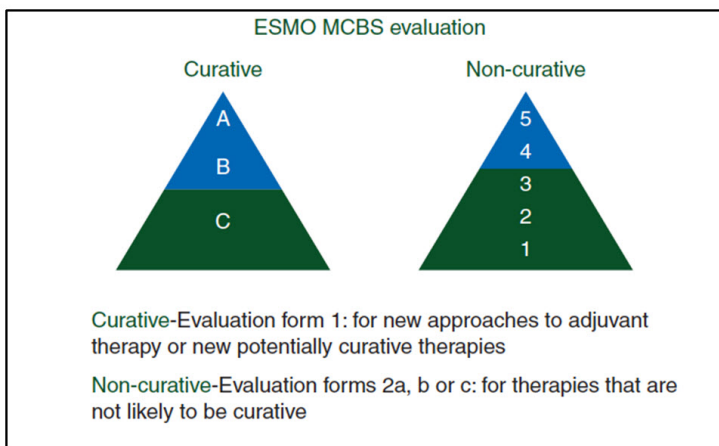
- **Tratamientos con intención curativa.** Es el llamado *form 1*. Se incluyen aquí los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes, y para la enfermedad local o metastásica tratada con intención curativa. La escala produce tres grados: A, B y C. Los dos primeros se consideran como un beneficio sustancial del tratamiento analizado (Figura 1). En los tratamientos adyuvantes analizados cuando los datos de supervivencia no están suficientemente maduros se pueden emplear para el análisis del beneficio clínico los datos de supervivencia libre de enfermedad (SLE; DFS en inglés). En los tratamientos neoadyuvantes no se puede emplear la tasa de remisión completa patológica (pRC) como criterio del beneficio clínico porque existe mucha controversia sobre si la pRC es un factor subrogado válido de la supervivencia global (Bianchini y Gianni, 2011; Burki, 2014; Cortazar *et al.*, 2014).
- **Tratamientos sin intención curativa.** El beneficio clínico de estos estudios se valora de 1 a 5. En esta escala, los valores de 4 y 5 son los que representan un alto nivel de beneficio clínico demostrado (Figura 1). En este grupo, que ellos llaman *form 2* contemplan además tres posibles escenarios de análisis:

- **Form 2a.** Se incluyen aquí los estudios que tienen la supervivencia global (SG;OS, en inglés) como variable principal. Este grupo se estratifica por una mediana de la SG en el brazo control por encima y por debajo de los 12 meses de supervivencia global. En este análisis se incluyen datos de la calidad de vida (QoL), que pueden incrementar la puntuación final en 1 punto si los datos de calidad de vida son favorables. La puntuación final de 5 sólo se consigue incorporando en el análisis datos de calidad de vida favorables.
- **Form 2b.** Esta versión se utiliza para los tratamientos que emplean la SLP (PFS) como objetivo principal. Este grupo se estratifica para una mediana de PFS de seis meses. Los estudios que evalúen QoL y tengan resultados positivos a ese respecto elevarán también 1 punto la puntuación final en este apartado.
- **Form 2c.** Con este sistema se evalúan los estudios de no inferioridad y aquellos en los que el objetivo principal reside en la QoL, la toxicidad o la tasa de respuestas.

Para constatar que el planteamiento era correcto, llevaron a cabo el análisis del beneficio clínico de los tratamientos modernos en una extensa serie de tumores sólidos: cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colo-rectal, cáncer de ovario, carcinoma de células renales, sarcomas, melanoma, cáncer de páncreas, y cáncer gastro-esofágico. Lo que supone, además de una extensa

Figura 1.

## ESCALAS DE EVALUACIÓN PARA LOS TRATAMIENTOS CON INTENCIÓN CURATIVA Y NO CURATIVA



Fuente: Tomado de Cherny *et al.* (2015).



Figura 2.

TABLA DE LA PUNTUACIÓN FINAL DE ESMO-MCBS PARA LOS ESTUDIOS DE CÁNCER DE COLON. LA COLUMNA ESMO-MCBS ES LA QUE CONTIENE LA PUNTUACIÓN FINAL DEL SISTEMA QUE VALORA EL NIVEL DE CALIDAD DEL ESTUDIO)

Table 6. Field testing ESMO-MCBS v1.0: colorectal cancer

Medication	Trial name	Setting	Primary outcome	PFS control	PFS gain	PFS HR	OS control	OS gain	OS HR	QoL	Toxicity	ESMO-MCBS	Ref.
FOLFFOX4 ± panitumumab	PRIME	First-line metastatic (post hoc KRAS, NRAS BRAF WT)	PFS	7.9 months	2.3 months	0.72 (0.58–0.90)	20.2 months	5.8 months	0.78 (0.62–0.99)			4	[74]
Panitumumab + mFOLFOX6 versus bevacizumab + mFOLFOX6	PEAK	First-line metastatic (KRAS-WT)	PFS			NS	24.3 months	9.9 months	0.62 (0.44–0.89)			4 <sup>a</sup>	[75]
FOLFIRI ± cetuximab	CRYSTAL	First-line metastatic stratified for KRAS-WT (post hoc KRAS, NRAS WT)	PFS	8.4 months	3.0 months	0.56 (0.41–0.76)	20.2 months	8.2 months	0.69 (0.54–0.88)			4	[76]
Cetuximab versus best supportive care		Refractory metastatic KRAS-WT	OS	1.9 months	1.8 months	0.4 (0.30–0.54)	4.8 months	4.7 months	0.55 (0.41–0.74)			4	[77]
FOLFFOX4 ± panitumumab	PRIME	First-line metastatic KRAS-WT	PFS	8 months	1.6 months	0.80 (0.66–0.97)	19.4 months	4.4 months	0.83 (0.70–0.98)			3	[78, 79]
FOLFIRI ± cetuximab	CRYSTAL	First-line metastatic stratified for KRAS-WT	PFS	8.4 months	1.5 months	0.70 (0.56–0.87)	20 months	3.5 months	0.80 (0.67–0.95)			3	[80, 81]
ILF ± bevacizumab		First-line metastatic	OS	3.9 months	2 months	0.73 (0.59–0.90)	15.6 months	4.7 months	0.66 (0.54–0.81)			3	[82]
FOLFIRI ± panitumumab		Second-line metastatic KRAS-WT	PFS									3	[83]
FOLFFOX ± bevacizumab versus bevacizumab alone	E3200	Second-line metastatic after FOLFIRI	OS	7.3 weeks	5 weeks	0.45 (0.34–0.59)	10.8 months	2.1 months	0.75 (0.63–0.89)			2	[84]
Panitumumab, versus best supportive care		Third-line metastatic stratified for KRAS	PFS	9.7 months	2.4 months	0.75 (0.62–0.90)						2	[85]
FOLFIRI bevacizumab versus FOLFOXIRI bevacizumab		First-line metastatic	PFS						NS			2	[86]
TAS-102 versus placebo	CONCOURSE	Third-line or beyond metastatic	OS				5.3 months	1.8 months	0.68 (0.658–0.81)			2	[87]
Regorafenib versus placebo	CORRECT	Third-line metastatic	OS				5 months	1.4 months	0.77 (0.64–0.94)			1	[88]
Second-line chemotherapy ± bevacizumab	ML18147	Second line beyond progression on bevacizumab	OS				9.6 months	1.5 months	0.81 (0.69–0.94)			1	[89]
FOLFIRI ± aflibercept	VELOUR	Second line after oxaliplatin-based treatment	OS	4.7 months	2.2 months	0.76 (0.66–0.87)	12.1 months	1.5 months	0.82 (0.71–0.94)			1	[90]
FOLFIRI ± Ramucicromab	RAISE	Second-line metastatic after bevacizumab, oxaliplatin, fluoropyrimidine	OS				11.7 months	1.6 months	0.84 (0.73–0.97)			1	[91]

<sup>a</sup>Unbalanced crossover.

Fuente: Tomado de Cherny et al. (2015).

Figura 3.

TABLA DE LA PUNTUACIÓN FINAL DE ESMO-MCBS PARA LOS ESTUDIOS DE CÁNCER DE PULMÓN. LA COLUMNA ESMO-MCBS ES LA QUE CONTIENE LA PUNTUACIÓN FINAL DEL SISTEMA QUE VALORA EL NIVEL DE CALIDAD DEL ESTUDIO

Table 3. Field testing ESMO-MCBS v1.0: lung cancer

Medication (new versus control)	Trial name	Setting	Primary outcome	PFS control	PFS gain	PFS HR	OS control	OS gain	OS HR	Qual.	Toxicity	ESMO-MCBS	Ref.
Erlotinib versus carboplatin/gemcitabine	OPTIMAL CTONG-082	First-line stage IIIB or IV non-squamous, with EGFR mutation	PFS	4.6 months	8.5 months	0.16 (0.10-0.26)					1.2% less serious adverse events	4	[43]
Erlotinib versus platinum-based chemotherapy doublet	EUREAC	First-line stage IIIB or IV non-squamous, with EGFR mutation	PFS (crossover allowed)	5.2 months	4.5 months	0.37 (0.25-0.54)	19.5 months	NS			1.8% less severe adverse reactions	4	[44]
Gedintib versus carboplatin + paclitaxel	IPASS	First-line stage IIIB or IV adenocarcinoma, with EGFR mutation	PFS (crossover allowed)	6.3 months	3.3 months	0.48 (0.34-0.67)					Improved	4	[45, 46]
Afinib versus Cisplatin + pemetrexed	LUX—Lung 3	First-line stage IIIB or IV adenocarcinoma with EGFR mutation (D419/ L858R)	PFS (crossover allowed)	6.9 months	4.2 months	0.58 (0.43-0.78)					Improved	4	[47, 48]
Cisrotinib versus chemotherapy		First-line stage IIIB or IV non-squamous, with ALK mutation	PFS (crossover allowed)	3.0 months	4.7 months	0.49 (0.37-0.64)					Improved	4	[49]
Cisrotinib versus cisplatin + pemetrexed		First-line stage IIIB or IV non-squamous, with EGFR mutation	PFS	2.0 months	3.9 months	0.45 (0.35-0.60)					Improved	4	[50]
Pemetrexed versus placebo		Stage IIIB or IV disease maintenance after responding to four cycles platinum doublet	PFS (crossover for biologic disease maintenance (non-squamous))	2.6 months	1.9 months	0.47 (0.37-0.60)	10.3 months	5.2 months	0.70 (0.56-0.88)			4	[51]
Cisplatin pemetrexed versus cisplatin gemcitabine		First-line stage IIIB or IV (non-squamous)	OS (non-inferiority)				10.4 months	1.4 months	0.81 (0.70-0.94)		Less grade 3+ toxicity, neutropenia, anemia, thrombocytopenia	4	[52]
Chemotherapy ± palliative care		Stage IV non-small-cell ECOG <2	Qual.				8.9 months	2.7 months	HR for death in control arm 1.7 (1.14-2.54)		Improved	4	[53]
Paclitaxel/ carboplatin ± bevacizumab		First-line stage IIIB or IV, non-squamous	OS				10.3 months	2.0 months	0.79 (0.67-0.92)			2	[54]
Erlotinib versus placebo	SATURN	Stage IIIB or IV disease maintenance after responding to four to six cycles platinum doublet	PFS	11.1 weeks	1.2 weeks	0.71 (0.62-0.82)	11.0 months	1.0 months	0.81 (0.70-0.95)			1	[55]

Fuente: Tomado de Cherny et al. (2015).

prueba de que la herramienta funciona, el análisis del beneficio clínico de prácticamente todos los estudios importantes que abarca la gran mayoría de la patología oncológica del adulto.

Como ejemplo del resultado final del sistema, en las Figura 2 y 3 se muestran las tablas de valoración como resultado del análisis ESMO-MCBS para cáncer de colon y de pulmón que se publican en el artículo de referencia.

## ■ 15.2.2. ASCO

El planteamiento del grupo de trabajo de ASCO, denominado en 2013 *Value in Cancer Care Task Force*, centra el esfuerzo del análisis en el valor de los tratamientos, más que en el beneficio clínico como ESMO lo entendió. Para determinar este valor crean un sistema de comparación que tiene en cuenta el beneficio clínico como tal, la toxicidad y el coste de los tratamientos. Toda la definición de esta estructura se publica en 2015 (Schnipper *et al.*, 2015), con el nombre de *ASCO Value Framework*, y de forma prácticamente simultánea a la publicación del sistema de ESMO que antes hemos analizado.

### ■ 15.2.2.1. Definición del valor en la asistencia sanitaria

Dado que todo el sistema de ASCO se basa en el valor del tratamiento, su inicial esfuerzo se centra en definirlo. Para ello, recurren a los seis elementos que el Institute of Medicine (IOM) considera que definen la calidad de un acto de asistencia sanitaria: la seguridad, la efectividad, la eficiencia, que esté centrado en el paciente, que sea oportuno en el tiempo y la equidad (Institute of Medicine, 2001 y 2013). Sin embargo, argumentando que los tres últimos elementos (que esté centrado en el paciente, la oportunidad temporal y la equidad) son muy difíciles de medir y que rara vez se encuentran datos sobre ellos en los ensayos clínicos, basan la definición del valor del acto sanitario en los tres primeros, que son más fácil y fiablemente medibles: el beneficio clínico (la eficacia), la toxicidad (seguridad) y el coste (eficiencia).

Sobre estos tres parámetros ASCO creó tres grupos de trabajo, cada uno de ellos centrado en definir los parámetros esenciales de las tres áreas de interés, para después incorporarlos, a modo de puzzle, al esquema global del valor (*the value framework*).

Al igual que sucede en el esquema de ESMO, establecen dos escenarios de puntuación distintos: para los tratamientos potencialmente curativos (neoadyuvantes y adyuvantes) y para el tratamiento del cáncer avanzado.

Los parámetros de beneficio clínico y toxicidad se combinan para generar una nueva puntuación, el beneficio sanitario neto (o Net Health Benefit, NHB). Finalmente, este valor del NHB se confronta con el coste directo del tratamiento, para proporcionar una valoración global final del tratamiento analizado. A continuación, explicaremos la definición de los tres elementos que conforman el esquema de valor.

**Beneficio clínico.** Las valoraciones son ligeramente diferentes para la enfermedad avanzada y para los tratamientos con intención curativa.

En el primer caso, el de la enfermedad avanzada, el beneficio clínico se mide con una puntuación de 1 a 5 sobre la base del incremento que el nuevo tratamiento supone en la mediana de la supervivencia global (SG; OS en inglés) con respecto al tratamiento estándar con el que se le compara. Para ello se utiliza la mediana de la *hazard ratio* (HR). Si no se dispone de los datos de SG, se utilizan los de la supervivencia libre de progresión (SLP; PFS en inglés); cuando no se dispone de ninguna de estas dos medidas de la supervivencia, o el estudio analizado es de un solo brazo, son comparados, se utiliza la tasa de respuestas (RR en inglés). El valor de 1 a 5 asignado a la SG se multiplica x16 (se eligió este múltiplo para expresar que hasta 80 [16x5] de 100 puntos pueden atribuirse a la SG, como expresión de la importancia de este parámetro). Para la SLP y la RR los múltiplos de corrección son, respectivamente, 11 y 8, expresando así su menor importancia en el valor del beneficio clínico que se está calculando.

Para el análisis de los tratamientos con intención curativa se asigna la misma puntuación (1 a 5) a la diferencia de la SG entre el estudio valorado y el brazo control (diferencia expresada por la mediana de la HR), y esa puntuación se multiplica por 16. Cuando no se dispone de la SG se utiliza la supervivencia libre de enfermedad (SLE; DFS en inglés), en ese caso, se multiplica por 15. De nuevo se da a la SG un valor relativo de 80 sobre 100, expresando así la importancia que este parámetro tiene para evaluar el valor de un tratamiento.

**Toxicidad.** En los dos escenarios (intención curativa y enfermedad avanzada) el valor de la toxicidad se calcula como toxicidad relativa del nuevo tratamiento en comparación con el estándar. Para ello, asigna puntuaciones entre -20 y +20 en función de la incidencia de toxicidades grados 3-5 (de acuerdo con las definiciones de los CTCs, o *Common Terminology Criteria for Adverse Events*<sup>1</sup>).

**Bonus points.** El sistema contempla la posibilidad de conceder puntos de bonificación (*bonus points*) a los tratamientos evaluados en dos supuestos: *palliative care bonus*. El sistema contempla conceder puntos adicionales si el tratamiento en evaluación consigue una mejora estadísticamente significativa en algún síntoma relacionado con el tumor; y *bonus* asociados con el intervalo libre de tratamiento (*treatment-free interval bonus*). El nuevo tratamiento obtendrá puntos adicionales si

<sup>1</sup> [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)

demuestra ventaja estadísticamente significativa sobre el tratamiento de control en el tiempo libre de tratamiento. Esta puntuación adicional se otorga porque la prolongación del tiempo sin tratamiento se asume asociada a estabilización de la enfermedad y ausencia de efectos tóxicos, lo que es asimilable a una mejoría en la calidad de vida.

*Coste del tratamiento.* El coste del tratamiento es un factor fundamental del sistema de cálculo del valor del nuevo tratamiento. Se incorporan tanto los costes de adquisición de los fármacos como los costes en los que incurre el paciente durante su tratamiento y sus cuidados. El análisis de estos costes es complejo, y no siempre se puede llevar a cabo con fiabilidad. Además, son estudios de costes muy extensos. Por ejemplo, como parte del coste del tratamiento se incluyen también los fármacos de soporte (p. ej., los antieméticos). Todo ello dificulta el análisis fiable, y sobre todo reproducible, del coste de los tratamientos antineoplásicos.

*NHB (Net Health Benefit).* Es el otro elemento esencial, junto con el coste, para calcular el valor de la intervención terapéutica. Como se ha dicho antes, su valor se obtiene combinando los valores del beneficio clínico y la toxicidad con la metodología antes reseñada. Ampliando un poco este concepto, no siempre fácil de manejar para los clínicos, el NHB ha sido definido por el Intitute for Clinical and Economic Review como el “balance entre los beneficios clínicos, por un lado, y los riesgos y los efectos adversos, por otro. El resultado de este balance se utiliza para valorar la magnitud de la diferencia entre un agente terapéutico y su comparador estándar (Ollendorf y Pearson, 2013).

*Valoración final.* Como conclusión de la valoración del procedimiento se proporciona la información sobre el NHB y el coste del tratamiento. El valor del tratamiento se infiere a partir de la relación entre el NHB y el coste de este, de la que se obtiene el grado de beneficio para el paciente.

### ■ 15.2.2.2. *Aplicación de la técnica de valoración a los escenarios clínicos*

Para la publicación de la técnica se probó en cuatro escenarios clínicos en los que existen múltiples tratamientos que se han comparado con los estándares de tratamiento: la primera línea de cáncer no microcítico de pulmón metastásico, el tratamiento del mieloma múltiple avanzado, el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER-2 positivo. Para todos estos escenarios, en el artículo de referencia se muestran las gráficas del análisis final, que incluye los valores para el brazo del control y el que se está valorando del beneficio clínico, la toxicidad, el NHB y el coste. En la Figura 4 se muestra, como ejemplo, la valoración del tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER-2 positivo cuando se añade trastuzumab, comparándolo con el tratamiento control.

### 15.2.3. Actualizaciones

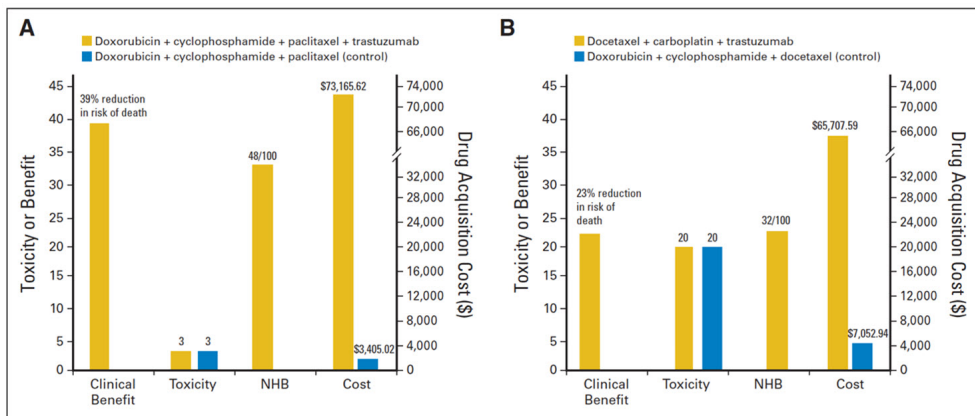
Tanto el sistema americano (*ASCO Clinical Oncology Value Framework*) como el europeo (*ESMO-MCBS*) nacen con la clara vocación de ser sistemas actualizables. Fieles a esa idea, ambos han publicado actualizaciones: ASCO en 2016 (Schnipper *et al.*, 2016) y ESMO en 2017 (Cherny *et al.*, 2017). En ambos casos, las modificaciones recogidas proceden de sugerencias y comentarios del colectivo clínico y se ocupan de modificaciones metodológicas y algunas conceptuales puntuales. Los autores expresan en ambos casos su confianza en que los sistemas de valoración ganen en calidad con las modificaciones efectuadas y sigan siendo evolutivos.

### 15.2.4. ESMO-MCBS vs ASCO-Value Framework: un intento de convergencia

En 2018 se ha publicado un extenso análisis que evalúa la posible convergencia de los dos sistemas (Cherny *et al.*, 2018). Para ello, los creadores del sistema de ESMO evalúan los 102 estudios que utilizaron para crearlo con el sistema de evaluación de ASCO. La conclusión a la que llegan es que hay una convergencia

Figura 4.

#### EVALUACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO, EL NHB Y EL COSTE EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO CON QUIMIOTERAPIA Y TRASTUZUMAB COMPARADO CON EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA SIN EL ANTI-HER2



Fuente: Tomado de Schnipper *et al.* (2015).

entre los dos sistemas de 0.68; o, dicho de otro modo, en casi el 70 % de los estudios los dos sistemas de evaluación, aparentemente muy distintos, coinciden en la valoración de los estudios. En los 37 estudios discordantes, las discrepancias se centraron con diferentes aproximaciones a la evaluación de la ganancia absoluta y relativa de la supervivencia (tanto global como libre de progresión) y en la valoración de la toxicidad. Los autores concluyen que existen suficientes puntos de convergencia entre los dos sistemas para seguir avanzando en la construcción de un sistema común.

### ■ 15.3. CALIDAD DE VIDA Y RESULTADOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES

La supervivencia y la calidad de vida son las dos medidas de resultados más importantes en los ensayos clínicos en oncología. Por ese motivo, los primeros cuestionarios para medir la calidad de vida fueron desarrollados a finales del siglo pasado para su uso en la investigación clínica. En la actualidad disponemos de una gran variedad. En su elaboración se sigue un proceso laborioso y complejo que culmina con la validación, que debe repetirse cada vez que se traduce a un idioma diferente. Algunos son genéricos y pueden utilizarse frente a cualquier situación patológica (EQ-5D), mientras que otros se orientan a situaciones o pacientes concretos. Entre los específicos de oncología, los más usados son los de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) y la organización americana FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). La EORTC creó su grupo de trabajo en calidad de vida en 1980 y sigue muy activo. Ha desarrollado un cuestionario general (EORTC-Q30) que se puede complementar con otros específicos para cada tipo de tumor o incluso para algunos síntomas o situaciones clínicas concretas (caquexia, astenia, etc.). Paralelamente, FACIT presentó el FACT-G, su cuestionario general de cáncer, en la década de los 90. Al igual de los de la EORTC, se complementa con cuestionarios específicos. Muchas otras organizaciones e instituciones han desarrollado diferentes cuestionarios. En ocasiones, puede resultar difícil seleccionar la herramienta más apropiada para cada caso. Por otra parte, la comparación de resultados obtenidos con diferentes cuestionarios plantea problemas importantes.

En la actualidad, la calidad de vida se engloba dentro de los llamados “resultados reportados por el paciente” (PRO, por su acrónimo en inglés). Según la EMA, un resultado reportado por el paciente es cualquier resultado evaluado por el propio paciente basado en su percepción sobre la enfermedad y su tratamiento (European Medicines Agency, 2016) Incluye evaluaciones del estado de salud, calidad de vida, síntomas, satisfacción con los cuidados recibidos y adherencia a la medicación.

Recientemente se ha acuñado un concepto más amplio denominado “Datos de salud generados por el paciente” que incluye cualquier dato relacionado por la salud y que ha sido creado, registrado, reunido o inferido por o desde el paciente



o sus representantes o cuidadores para afrontar un problema de salud (Locklear *et al.*, 2015). Este término incluye los PRO pero también datos cuyo origen son biosensores u otro tipo de dispositivos.

La medida de la calidad de vida en los ensayos clínicos se considera un componente esencial pero adquiere más importancia cuando la variable principal no es la supervivencia global, sino una variable subrogada, cuando se comparan alternativas terapéuticas con resultados de efectividad semejante (p.e. el cáncer de próstata precoz), cuando el beneficio clínico esperado es limitado, cuando las diferencias en supervivencia son mínimas y se espera toxicidad o cuando se espera mayor paliación de síntomas con uno de los tratamientos.

A pesar de la dilatada experiencia con los cuestionarios de calidad de vida la realidad es que la utilización de los PRO en la investigación clínica no se considera óptima.

Una publicación reciente (Marandino *et al.*, 2018) en la que se han revisado los 446 ensayos clínicos fase III publicados entre 2012 y 2016 en las principales revistas oncológicas ha puesto de manifiesto que tan solo un 47 % de los EC incluyen la calidad de vida como variable de estudio, aunque sea secundaria o exploratoria. Esta cifra sigue siendo baja incluso en los ensayos dirigidos a población metastásica (40 %). Entre aquellos ensayos en los que la medida de la calidad de vida está incluida entre las variables de estudio (43 % del total incluido en el estudio), en el 39 % de los mismos no se incluye en la publicación inicial, sino que otra específica que puede acumular demoras importantes, en el mejor de los casos, o incluso no llega a publicarse. A esto se debe añadir las dificultades metodológicas para el diseño, interpretación y redacción de los resultados. Las guías consort y spirit han incluido sendas extensiones para el manejo de los PRO.

Las agencias reguladoras apoyan el uso de PRO como un elemento clave en el proceso de aprobación de nuevos fármacos o indicaciones. Lo consideran el *Gold estándar* para la evaluación de síntomas subjetivos. Para promover su utilización, han elaborado recomendaciones para su incorporación al proceso regulatorio (European Medicines Agency, 2016; Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2009).

Tradicionalmente, los investigadores recogen la toxicidad en los ensayos clínicos utilizando el sistema estandarizado CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer americano (NCI). Recientemente, el propio NCI ha desarrollado un sistema paralelo utilizando los PRO. La nueva herramienta, denominada PRO-CTCAE incorpora los 78 *items* del CTCAE que se manifiestan en forma de síntomas y ha sido validada en varios idiomas, incluyendo el español y se considera un complemento muy útil a la valoración de los clínicos.

En los últimos años ha surgido un interés creciente por la aplicación de la medida de la calidad de vida y otros resultados reportados por el paciente (PRO) en



el proceso asistencial. En la actualidad son considerados un componente esencial de la atención oncológica de alta calidad y centrada en el paciente y del nuevo concepto de Porter denominado “Value Health System” que promueve la transformación del Sistema de Salud a través de la medición sistemática del valor que aporta cada intervención (Porter, 2010).

Según establece el modelo de sistema sanitario basado en el valor (*Value Health System*) la única manera de hacer el sistema sanitario sostenible y a la vez de mejorarlo es medir los resultados relevantes para el paciente así como los recursos económicos que se utilizan para conseguirlos. El adjetivo de “relevantes” supone un cambio conceptual revolucionario ya que deja en un segundo plano muchos resultados a los que los clínicos conceden importancia. Este nuevo enfoque obliga a mirar con los ojos del paciente y los PRO adquieren una gran importancia puesto que serán la única fuente de información para la mayoría de los resultados “relevantes” para el paciente. Sin embargo, uno de los grandes retos de la actualidad es identificar cuales son concretamente los resultados relevantes para el paciente que hay que medir. Especialmente, si tenemos en cuenta que estos varían con las diferentes enfermedades o incluso en fase diferentes de una misma enfermedad.

Muy alineado con la filosofía de Porter, uno de sus fundadores, el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) es una institución sin ánimo de lucro que mediante un proceso colaborativo internacional en el que participan todas las partes implicadas (profesionales, pacientes, pagadores...) se define el conjunto de resultados relevantes para cada proceso patológico, así como las herramientas para medirlos y los intervalos de tiempo en los que se han de aplicar. En el campo de la oncología se han definido set de resultados para el cáncer de pulmón, de mama, colorectal, próstata localizada y próstata avanzada. Los resultados propuestos suelen incluir la supervivencia, medidas de morbilidad del tratamiento y un gran número de variables relacionadas con síntomas y calidad de vida. Los PRO tienen un papel fundamental en las propuestas de ICHOM. El objetivo último es que se aplique la misma metodología en diferentes instituciones y los resultados sean públicos de manera que se utilicen como herramienta de mejora (benchmarking) y que el paciente pueda elegir donde prefiere ser tratado

Los cuestionarios en formato papel requieren la introducción posterior de los datos y retrasa de forma importante el procesamiento de los mismos. La utilización de los PRO en el proceso asistencial solo ha sido posible con la llegada de los dispositivos electrónicos que permiten recoger las respuestas de los cuestionarios y procesarlos a tiempo real a través de páginas WEB o incluso con APPs instaladas en dispositivos portátiles como teléfonos o tabletas. Esta modalidad de PRO recibe el nombre de ePROs.

El beneficio de utilizar los PRO en el proceso asistencial ha sido confirmado por Basch *et al.* (2017) en un ensayo aleatorizado en el que participaron 766 pacientes con tumores metastásicos de mama, pulmón, ginecológicos o genitourinarios en tratamiento con quimioterapia en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center

de Nueva York. En el brazo experimental se utilizó una herramienta de ePRO para monitorizar 12 síntomas comunes. Los pacientes recibían recuerdos semanales para reportar los síntomas. Cuando un síntoma empeoraba o alcanzaba un valor alto, el sistema generaba un correo electrónico a los profesionales sanitarios. Los pacientes del brazo control fueron monitorizados con el procedimiento habitual. El objetivo principal fue la calidad de vida. Un mayor porcentaje de los pacientes del grupo de intervención mejoró la puntuación a los seis meses (34 % v 18 %) y un menor porcentaje empeoró (38 % v 53 %) en comparación con el grupo control (  $P < 0.001$ ). Sin embargo, el mayor impacto de este estudio es que también se pudo evidenciar una mejora de la supervivencia global con una diferencia de 5 meses en las medianas de supervivencia.

La integración de los PRO en el proceso asistencial oncológico, que se caracteriza por su complejidad, saturación y limitación de recursos, plantea muchas dificultades. No es suficiente la utilización de cuestionarios electrónicos vía web o app. Se requiere además un procesamiento a tiempo real y una integración de los resultados en la HCE con una presentación visual y longitudinal (en el tiempo), de manera que no suponga una carga de trabajo mayor para los clínicos, sino que, por el contrario, permitan orientar y optimizar el proceso de la entrevista clínica.

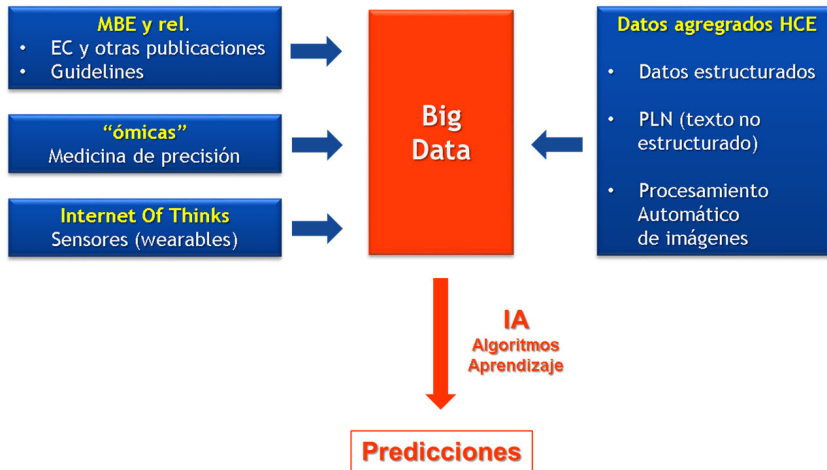
#### ■ 15.4. EXPERIENCIAS DE AGREGACIÓN DE DATOS Y *BIG DATA*

La gran implantación de la historia clínica electrónica (HCE) en los sistemas de salud, el desarrollo de la genómica, y en general, de todas las “ómicas” y la posibilidad de recoger datos de salud a través de dispositivos móviles portátiles ha hecho crecer el interés por la utilización del big data en sanidad. La creciente capacidad de los sistemas informáticos para procesar grandes volúmenes de datos a gran velocidad crea el entorno adecuado para hacer posible el análisis de datos agregados de orígenes muy diversos a tiempo real. Este nuevo enfoque puede suponer una aportación definitiva a la investigación complementando los datos de los ensayos clínicos con datos de la vida real y abriendo una nueva dimensión a la medicina basada en la evidencia. A través de este mecanismo se puede confirmar datos de eficacia en la vida real o establecer relaciones con características genéticas, o plantear nuevas hipótesis de investigación, entre otras muchas utilidades. Y en el campo de la práctica clínica, puede ser la base de potentes sistemas de soporte a la decisión clínica basándose no solo en guías clínicas sino en modelos predictivos elaborados con técnicas de inteligencia artificial.

En la actualidad existe un acuerdo absoluto en que el análisis de datos agregados con técnicas de *big data* generará un conocimiento que cambiará de forma radical la forma de trabajo en sanidad, transformándose en un sistema de aprendizaje rápido basado en los datos de vida real y mejorando previsiblemente los resultados actuales.

Figura 5.

## ESQUEMA DE LA APLICACIÓN DEL BIG DATA PARA LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS



Fuente: Elaboración propia.

Sin embargo, a medida que se han intentado poner en marcha este tipo de herramientas, las grandes expectativas iniciales se han ido modulando hacia planteamientos más realistas, con objetivos más modestos, reconociendo que el camino será más lento que lo esperado debido a las limitaciones presentes a día de hoy. Los mejores resultados se consiguen cuando se orienta la herramienta a responder una pregunta concreta y precisa, y se dispone de datos para el aprendizaje. Este es el caso, por ejemplo, de aplicaciones para el diagnóstico por imagen en radiología o en Anatomía patológica. A medida que aumenta la complejidad y variabilidad del proceso, como en el caso de la oncología, disminuye la probabilidad de éxito a corto-medio plazo.

Solo una pequeña parte de la información de la HCE está almacenada en forma estructurada (como campos de una base de datos). La mayor parte de la misma está en formato texto formando parte de evolutivos o informes diversos, o incluso documentos escaneados. A pesar del indudable avance de los sistemas de procesamiento de lenguaje natural, el desarrollo actual de los mismos no es suficiente para procesar eficazmente esta información. En el caso de la oncología, a diferencia del de otros escenarios clínicos, un alto porcentaje de la información más valiosa no está estructurada y por tanto esta limitación tiene mayor impacto. Pero incluso el tratamiento de la información estructurada plantea algunos retos ya que para agregar información de orígenes distintos hay que hacer un gran esfuerzo para uniformizar y estandarizar los contenidos. Este problema se ve agravado porque en

oncología está pendiente un amplio consenso sobre como expresar los complejos conceptos que definen el proceso oncológico.

Por otra parte, para poder extraer la máxima información se hace necesario conectar los datos procedentes de la HCE con los de otras bases de datos, por ejemplo las de secuenciación genómica, mortalidad o utilización de recursos. Esto supone una dificultad añadida ya que los diferentes aplicativos no suele ser capaces de interoperar y por otra parte, la necesaria protección de la privacidad de los datos y la anonimización de los mismos representan un gran obstáculo adicional difícil de vencer.

A pesar de estas dificultades, existen experiencias concretas que han sido capaces de obtener algunos logros. Entre ellas caben destacar algunos proyectos de I+D+i financiados por la Unión Europea (proyecto HARMONY), iniciativas de Sociedades profesionales (CANCERLINQ de la Sociedad Americana de Oncología Médica) o de agrupaciones de Hospitales (ORIEN) o de empresas privadas (FLATIRON HEALTH o IBM Watson Oncology).

La Alianza HARMONY (*Healthcare Alliance for resourceful medicines offensive against neoplasms in hematology*)<sup>2</sup> es una Red de Excelencia Europea público-privada, establecida en enero de 2017 y liderada por dos hospitales españoles. Su objetivo es desbloquear y difundir conocimiento valioso sobre neoplasias malignas hematológicas entre todas las partes interesadas, incluyendo centros académicos, hospitales, sociedades profesionales, compañías farmacéuticas, agencias reguladoras y representantes de pacientes, con el objetivo de aprovechar y extraer *big data* para acelerar el desarrollo de mejores tratamientos para los pacientes y estrategias de tratamiento más eficaces. Actualmente incorpora 53 socios y 32 miembros asociados de 22 países, incluidas 8 compañías farmacéuticas de la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas y Asociaciones (EFPIA).

HARMONY es el programa de mayor envergadura del proyecto IMI de la Unión Europea sobre aprovechamiento de *big data* para la obtención de mejores resultados en salud.

Aloja múltiples tipos de datos, incluidos los datos clínicos relevantes, síntomas, bioquímica y exámenes físicos, y otra información recopilada sobre tratamiento, supervivencia, omics, calidad de vida y utilización de recursos. Para garantizar que la información descriptiva, comparativa y predictiva generada por los análisis realizados en la plataforma de datos sea fiable, se presta especial atención a determinar la calidad de los datos que ingresan en la Plataforma. Se verifica que la información de entrada está estandarizada, anonimizada, completa y correcta.

Los datos transferidos a HARMONY se reciben en el mismo formato que la fuente, lo que implica formatos, organizaciones y codificación dispares. Esto obliga a conocer perfectamente estas características para garantizar la integridad de los

<sup>2</sup> HARMONY (Healthcare Alliance for resourceful medicines offensive against neoplasms in hematology) <https://www.harmony-alliance.eu/>

datos y la armonización en toda la plataforma. El proceso de estandarización y armonización en HARMONY se logra al convertir los datos al Modelo de datos común de la Asociación de Resultados Médicos Observacionales (OMOP), que utiliza terminologías estándar internacionales como SNOMED o LOINC para referirse a la información contenida en la fuente. Eventualmente, todas las fuentes se vuelven estructuralmente y semánticamente homogéneas.

Aunque toda la información se almacena en una sola base de datos, solo los subconjuntos apropiados están disponibles para su análisis. Las fracciones de los datos recuperados corresponden a los datos esenciales que se utilizarán como entrada para el análisis diseñado para una pregunta de investigación específica. El acceso a los subconjuntos se otorgará a un grupo limitado de usuarios durante un período de tiempo específico. Además de esto, el hecho de que solo los datos anónimos ingresen a la plataforma y de que tenga la certificación ISO27001 agrega mayor seguridad con respecto a la privacidad y la seguridad de los datos.

Siguiendo las directrices de la Asociación Médica Americana de poner en marcha “rapid learning Health systems” para mejorar los resultados en salud, ASCO creó Cancerlinq (*Cancer learning intelligence network for quality*) en 2012 como una extensión de su programa de calidad (QOPI). Tras validar el prototipo, en 2016 se incorporan las primeras instituciones. En la actualidad participan en el programa más de 100 y se han incorporado más de 1.000.000 de registros. Existe un repositorio único anonimizado con un modelo de datos interno para uniformizar los datos procedentes de los aplicativos de cada institución. El desarrollo está siendo mucho más lento que el esperado. ASCO reconoce las dificultades actuales para incorporar datos no estructurados así como la falta de un modelo de datos común para los registros oncológicos. En la actualidad aporta sobre todo un sistema de monitorización de indicadores de calidad analizando directamente los datos de la HCE y un sistema de visualización incluyendo una presentación de los eventos en una línea temporal. Actualmente se está desarrollando el módulo para analizar datos para investigación denominado “CancerLinQ Discovery”.

El desarrollo de *Watson Oncology* ha sido también mucho más limitado que el esperado. La herramienta dispone de módulos para facilitar el reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos en función de la información de la historia clínica, para generar informes basados en la información genética sobre posibles tratamientos que actúan en relación a la mutación, para dar soporte a la toma de decisiones en los comités de tumores o para visualización de una historia clínica, entre otros. Pero está lejos de las alcanzar las expectativas iniciales de sistemas de soporte a la decisión clínica. Por ahora, el sistema no ha sido capaz de aprender por sí mismo sino que el conocimiento le ha sido transmitido a través de los profesionales con los que IBM ha tenido acuerdos (Memorial Sloan Kettering Centre de NY o MD Anderson). El hecho de que IBM esté detrás del proyecto hace pensar en un mayor desarrollo futuro.

Flatiron Health ha desarrollado uno de los sistemas más prometedores. Se trata de una empresa que ha tenido un crecimiento muy rápido. Fue fundada en 2012 con un capital de 313 millones de dólares y comprada por Roche a principios de 2018 por 1.900 millones. Tienen varios módulos: historia clínica oncológica, facturación, portal del paciente y Onco-Analytics, que permite extraer información de todos los pacientes almacenados. En la actualidad de utiliza en más de 250 instituciones y el repositorio anonimizado único incluye más de 1.000.000 de pacientes. Flatiron es capaz de incorporar no solo la información estructurada sino también la no estructurada. Para ello actualmente utiliza un sistema de extracción manual asistida por ordenador, a la espera de que los programas de procesamiento de lenguaje natural sean capaces de realizar esta labor de forma automática. En los dos últimos años se han realizado diversas publicaciones con datos extraídos de su repositorio y en ese sentido son la plataforma más avanzada. Estas publicaciones aportan datos de resultados en vida real y permiten la comparación con los datos de los ensayos clínicos y potencialmente la comparación intercentros.

En la medida en que los resultados reportados por los pacientes sean incorporados a la HCE o se almacenen en aplicativos interconectados, las plataformas de *big data* podrán incorporar este componente esencial de la medida de resultados. Estos avances, junto con el mayor desarrollo de las herramientas de procesamiento de lenguaje natural y de las de análisis de *big data* permitirán incorporar el conocimiento de Real Word Data en la investigación y en la toma de decisiones clínicas. El ritmo de los avances tecnológicos hace concebir la esperanza de que este nuevo escenario no se demore mucho en el tiempo.

## ■ REFERENCIAS

- BASCH, E., DEAL, A. M., AMYLOU, C. *et al.* (2017). Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*, 318(2), pp. 197–198. doi: 10.1001/jama.2017.7156
- BIANCHINI, G. y GIANNI, L. (2011). Surrogate markers for targeted therapy-based treatment activity and efficacy. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011, pp. 91–94.
- BURKI, T. K. (2014). Pathological complete response is no surrogate for survival. *Lancet Oncol*, 15, p. e111.
- CHERNY, N. I., DAFNI, U., BOGAERTS, J. *et al.* (2017). ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*, 28, pp. 2340–2366.
- CHERNY, N. I., SULLIVAN, R., DAFNI, U., KERST, J. M., SOBRERO, A., ZIELINSKI, C., DE VRIES, E. G. y PICCART, M. J. (2015). A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*, 26(8), pp. 1547-1573. doi: 10.1093/annonc/mdv249.
- CHERNY, N. I., DE VRIES, E., DAFNI, U. *et al.* (2018). Comparative Assessment of Clinical Benefit Using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit Score. *J Clin Oncol*, 37, pp. 336-349.
- CORTAZAR, P., ZHANG, L., UNTCH, M. *et al.* (2014). Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384, pp. 164–172.

- DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2009). Guidance for Industry on Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims; Availability, 65132-65133 [E9-29273]. Disponible en: <https://regulations.justia.com/regulations/fedreg/2009/12/09/E9-29273.html>
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. (2016). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-use-patient-reported-outcome-pro>
- INSTITUTE OF MEDICINE. (2001). *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21<sup>st</sup> Century*. Washington, DC: National Academies Press.
- . (2013). *Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis*. Washington, DC: National Academies Press.
- LOCKLEAR, T. *et al.* (2015). Reaching consensus on patient-centered definitions: a report from the Patient-Reported Outcomes PCORnet Task Force. *NIH Collaboratory*. Disponible en: [https://www.nihcollaboratory.org/Products/Reaching%20Consensus\\_April\\_9\\_2015.pdf](https://www.nihcollaboratory.org/Products/Reaching%20Consensus_April_9_2015.pdf).
- MARANDINO, L., LA SALVIA, A., SONETTO, C. *et al.* (2018). Deficiencies in health-related quality-of-life assessment and reporting: a systematic review of oncology randomized phase III trials published between 2012 and 2016. *Ann Oncol*, 29(12), pp. 2288-2295. doi: 10.1093/annonc/mdy449.
- OLLENDORF, D. y PEARSON, S. D. (2013). *ICER Evidence Rating Matrix: A User's Guide*. Disponible en: <http://www.icer-review.org/wpcontent/uploads/2013/04/Rating-Matrix-User-Guide-Exec-Summ-FINAL.pdf>
- PORTER, M. E. (2010). What is value in health care? *N Engl J Med*, 363, pp. 2477-2481.
- SCHNIPPER, L. E., DAVIDSON, N. E., WOLLINS, D. S. *et al.* (2015). American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*, 33, pp. 2563-2577.
- . (2016). Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology*, 34, pp. 2925-2934.