



Determinación de la aportación de valor de la inmunoterapia aplicada a la oncología en España mediante análisis de decisión multicriterio

M^a REYES ABAD¹, CARLOS CAMPS², NURIA DOMENECH-CLIMENT³, RAFAEL LÓPEZ⁴, ESTELA MORENO⁵, JOSÉ LUÍS POVEDA⁶, MIGUEL ROJAS⁷, TERESA GARCÍA⁸, ALICIA GIL⁹, JOHN SHEPHERD⁹

¹Hospital Miguel Servet, Aragón, España; ²Hospital General Universitario de Valencia & Universidad de Valencia, Valencia, España; CIBERONC; ³Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy (Alicante), España; ⁴Hospital Clínico Universitario e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Galicia, España; CIBERONC; ⁵Hospital Santa Creu i Sant Pau, Cataluña, España; ⁶Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España; ⁷Grupo Español de Pacientes con Cáncer, Madrid, España; ⁸Roche España, Madrid, España; ⁹Omakase Consulting, Barcelona y Madrid, España.

Resumen

Objetivos: Determinar la aportación de valor de la inmunoterapia aplicada a la oncología, en general y en cuatro tipos de tumores (pulmón, genitourinario, renal y mama), en comparación con la quimioterapia en España mediante análisis de decisión multicriterio (MCDA).

Métodos: Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura, para identificar la evidencia disponible sobre los inhibidores de punto de control inmunitario (ICI) aprobados en España, para desarrollar 5 matrices de evidencia basadas en una adaptación del marco MCDA de EVIDEM a la evaluación de medicamentos en España. Se llevó a cabo una reunión presencial con un panel multidisciplinar de expertos en el manejo y toma de decisiones en oncología en la que se recopiló las puntuaciones cuantitativas, el impacto cualitativo de los criterios contextuales y las reflexiones individuales de los participantes para cada criterio del marco MCDA.

Resultados: El panel de expertos estuvo compuesto por 2 oncólogos clínicos, 3 farmacéuticos hospitalarios, 1 enfermera oncológica y 1 psico-oncólogo representante de pacientes. El cáncer fue considerado una enfermedad que afecta a muchos pacientes de manera grave y con altas necesidades no cubiertas en su manejo, especialmente en etapas avanzadas. Se consideró que los ICI, debido a su mecanismo de acción innovador, presentan una mejor eficacia frente a la quimioterapia, logrando resultados duraderos en un 15-30% de pacientes, presentando un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Los expertos acordaron que los ICI están respaldados por evidencia de alta calidad, pero presentan costes de adquisición más altos que la quimioterapia.

Conclusiones: Los expertos consideraron que la inmunoterapia aporta valor al tratamiento del cáncer respecto a la quimioterapia en las indicaciones estudiadas. El uso de MCDA favoreció un enfoque estandarizado, objetivo y transparente, teniendo en cuenta múltiples criterios relacionados con el valor de la inmunoterapia en España.

Palabras clave: análisis de decisión multicriterio, MCDA, oncología, inmunoterapia, inmuno-oncología.

Abstract

Objectives: To assess the value contribution of immunotherapy applied to oncology, in general and in four different types of tumours (lung, genitourinary, renal and breast cancer), compared to chemotherapy in Spain through multicriteria decision analysis (MCDA) methodology.

Methods: A comprehensive literature review of available information on Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) that were approved in Spain was performed to develop 5 evidence matrices, based on an adaptation of the EVIDEM MCDA framework to drug evaluation in Spain. Quantitative performance scores of immunotherapy vs chemotherapy, qualitative impact of contextual criteria and individual reflections from stakeholders were collected for each MCDA framework criterion in a face-to-face meeting conducted with a multi-stakeholder panel of experts in the management and decision-making in oncology.

Results: The expert panel was composed of 2 clinical oncologists, 3 hospital pharmacists, 1 oncology nurse and 1 psycho-oncologist representative of cancer patients. Cancer was considered as a disease which affects many patients in a severe manner and with high unmet needs its management, especially in advanced stages of the disease. Due to their innovative mechanism of action, ICI were considered to have improved efficacy versus chemotherapy, achieving long lasting results in 15-30% of patients, to have a better safety and tolerability profile, improving patients' quality of life. Experts agreed that ICI are supported by high quality evidence but present higher acquisition costs than chemotherapy.

Conclusions: Immunotherapy was considered to add value to cancer treatment, demonstrating improvements in efficacy, even in poor prognosis tumours, and improvements in safety and tolerability when compared to chemotherapy in the studied indications. MCDA provided a standardised, objective and transparent approach that considers multiple criteria related to the value contribution of immunotherapy in Spain.

Key words: multiple-criteria decision-making, MCDA, oncology, immunotherapy, immuno-oncology.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, con una prevalencia a 5 años de aproximadamente 43,8 millones de pacientes a nivel mundial y 18,1 millones de nuevos casos cada año¹. Es la segunda causa principal de muerte por enfermedades no transmisibles a nivel mundial, responsable de 9,6 millones de muertes anuales, después de las enfermedades cardiovasculares, responsable de 17,9 millones². La prevalencia estimada del cáncer a 5 años en España es de 772.853 pacientes con una incidencia de 270.363 casos nuevos anuales, y una mortalidad de 113.584 fallecimientos¹. El coste total del cáncer para el sistema nacional de salud (SNS) fue de 7.168 millones de euros en 2015, suponiendo un 10,93% del gasto sanitario público de España y un 0,66% del PIB³.

En los últimos años se han desarrollado terapias innovadoras en oncología, tales como la inmunoterapia (IT). La IT en oncología actúa mediante un mecanismo diferente al de los tratamientos anti-neoplásicos tradicionales, dirigiendo el sistema inmunitario del propio paciente contra las células tumorales. La IT representa un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer, ya que la atención se centra en las características singulares de cada tumor⁴. Esta modalidad de terapia incluye citoquinas inmunoestimuladoras, virus oncolíticos, vacunas contra el cáncer, terapia celular con células T y los inhibidores de punto de control inmunitario (ICI)⁴. La IT se está desarrollando rápidamente y puede considerarse el “quinto pilar” de la terapia del cáncer, junto con la cirugía, la quimioterapia citotóxica, la radioterapia y la terapia dirigida. Su introducción en la práctica clínica se traduce en una mayor supervivencia a largo plazo con efectos adversos más manejables que la quimioterapia tradicional⁵ y es capaz de controlar algunos tipos

Autor para correspondencia

Alicia Gil, Omakase Consulting S.L.
 Calle Entenza 332-334 4º 1ª, Barcelona,
 08029 España.
 Correo: agil@omakaseconsulting.com



de tumores de mal pronóstico de una manera muy prolongada, incluso durante varios años⁶. La IT, asimismo, puede revolucionar el manejo del cáncer al usarse en combinación con biomarcadores específicos para detectar aquellos pacientes que se beneficiarían más del tratamiento, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes inmunoterapéuticos⁶.

Como para cualquier avance disruptivo, uno de los principales desafíos reside en la determinación del valor aportado por la nueva alternativa, tanto a nivel de desarrollo clínico, como regulatorio y de evaluación de tecnologías sanitarias. La evaluación de la innovación debe ser siempre realizada de manera holística, y requiere una perspectiva amplia, no limitada a los criterios tradicionales de eficacia, seguridad y coste en la que se tengan en cuenta todos los criterios importantes para la toma de decisiones en salud.

El análisis de decisión multicriterio reflexivo (MCDA, *Reflective Multi-Criteria Decision Analysis*) es una herramienta de evaluación y apoyo a la toma de decisión, que permite integrar y valorar, de forma ponderada, los múltiples criterios que confieren valor a un medicamento⁷. El MCDA permite, a través de un marco estandarizado y validado, identificar de forma sistemática, objetiva y transparente los diferentes atributos que añaden valor y diferencian a un determinado fármaco respecto a sus alternativas disponibles⁸, haciendo que sea posible un análisis completo y multidisciplinar del valor global del fármaco teniendo en cuenta las reflexiones de todas las personas involucradas en la toma de decisión.

El objetivo de este estudio es determinar el valor aportado por la inmunoterapia en general, y en cuatro tipos de tumores distintos respecto a la quimioterapia tradicional en España mediante metodología MCDA reflexiva.

METODOLOGÍA

Alcance del estudio

El estudio pretendió llevar a cabo una valoración completa, en general y aplicada a los tumores de pulmón, genitourinario, renal y mama, del valor de los tratamientos inmunoterapéuticos ICI aprobados en España hasta julio

del 2018, sin entrar en comparaciones de productos concretos. La valoración se llevó a cabo comparando la IT respecto al tratamiento quimioterapéutico de referencia para cada tipo de tumor.

Con el objetivo de simplificar la presentación de los resultados de la determinación del valor de la IT en los tumores específicos, éstos se presentarán como cáncer de pulmón, genitourinario, renal o mama. Las indicaciones actualmente aprobadas o en investigación a las que van dirigidos los ICI para cada uno de los tipos de tumor mencionados se resumen a continuación: cáncer de pulmón: cáncer de pulmón no microcítico metastásico; cáncer genitourinario: carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico; cáncer renal: carcinoma de células renales avanzado; y cáncer de mama: cáncer de mama triple negativo.

Selección del marco de evaluación de valor

Para llevar a cabo el presente estudio, se seleccionó el marco reflexivo EVIDEM⁹ un marco MCDA diseñado para evaluar el valor de medicamentos. El marco EVIDEM es, a conocimiento de los autores, el único marco MCDA que ha sido ampliamente aplicado y validado por agentes involucrados en la evaluación y toma de decisiones en España¹⁰.

Validación del marco MCDA de referencia

Para el estudio, se utilizó la adaptación de los criterios cuantitativos y contextuales del marco EVIDEM al contexto de la evaluación de medicamentos en España llevada a cabo por un grupo de 60 evaluadores y decisores españoles¹¹. El marco usado en el presente estudio se muestra en la tabla 1.

Revisión de literatura

Se realizó una revisión de la literatura entre los meses de enero y marzo del 2018, utilizando la metodología PICOTS (participantes, intervenciones, comparadores, resultados, tiempo y diseño del estudio)¹² para recopilar información publicada basada en la evidencia sobre los ICI y los comparadores seleccionados en cada caso y para cada uno de los criterios EVIDEM en el contexto de evaluación en España.

TABLA 1
CRITERIOS DEL MARCO REFLEXIVO EVIDEM ADAPTADO AL CONTEXTO DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

Criterios cuantitativos del marco MCDA EVIDEM	Dominio: Necesidades de la enfermedad
	Gravedad de la enfermedad
	Tamaño de la población afectada
	Necesidades no cubiertas
	Dominio: Resultados comparativos de la intervención
	Comparativa de eficacia/efectividad
	Comparativa de seguridad/tolerabilidad
	Comparativa de salud percibida por el paciente/Resultados reportados por el paciente (PRO)
	Dominio: Resultados comparativos de la intervención
	Tipo de beneficio terapéutico
	Dominio: Resultados comparativos de la intervención
	Comparativa de coste-consecuencia: coste de la intervención
	Comparativa de coste-consecuencia: otros costes médicos
	Comparativa de coste-consecuencia: costes no-médicos
Dominio: Conocimiento sobre la intervención	
Calidad de la evidencia	
Criterios contextuales del marco MCDA EVIDEM	Dominio: Criterios normativos
	Prioridad de acceso a la población
	Objetivos establecidos e intereses específicos
	Dominio: Criterios de viabilidad
	Capacidad del sistema y uso adecuado de la intervención
Costes de oportunidad y asequibilidad	

Fuente: Elaboración propia.

La búsqueda se realizó utilizando la base de datos biomédica MEDLINE (a través de la plataforma PubMed) y Google Scholar. Esta búsqueda se complementó con información disponible de fuentes de literatura gris (p.ej., Google, MEDES, páginas electrónicas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España (MSCBS), Agencia Española de Medicamentos (AEMPS)) para recopilar informes de evaluación pública europeos, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) para recopilar evaluaciones regionales y hos-

pitalarias, fichas técnicas de los ICI aprobados en España, informes de posicionamiento terapéutico en España, guías de práctica clínica y protocolos de tratamiento, evaluaciones económicas realizadas en España, planes o estrategias oncológicas nacionales y regionales, evaluaciones hospitalarias de ICI en España e informes sobre actividades específicas en inmunoterapia (por ejemplo, seminarios e iniciativas). Las búsquedas de los costes de los tratamientos (el precio de venta del laboratorio o PVL) se llevaron a cabo en la base de datos Botplus¹³.



Desarrollo de las matrices de evidencia

Para evaluar la aportación de valor de la IT para cada criterio del marco MCDA, se generó una matriz de evidencia independiente para cada uno de los diferentes tumores estudiados y una matriz general, 5 matrices en total, en la que se sintetizó toda la evidencia encontrada durante la revisión de la literatura siguiendo la metodología EVIDEM¹⁴.

A la hora de seleccionar los comparadores (quimioterapia) de los tratamientos inmunoterapéuticos en cada tipo de tumor, se eligió el comparador utilizado en los ensayos pivotales de cada ICI, y en caso de no disponer de ensayos contra comparador activo, el régimen de quimioterapia utilizado en primera línea en práctica clínica habitual en España. Toda la información proporcionada relativa a tratamientos específicos (p.ej., datos de eficacia o seguridad) se presentó de manera anonimizada sin incluir el nombre comercial o el principio activo del fármaco, y facilitando solamente el tipo de ICI (anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4) para evitar comparaciones directas entre productos concretos, ejercicio que se aleja del objetivo de este estudio.

Panel de expertos

La evaluación de la contribución de valor se realizó de manera presencial con un panel multidisciplinar de 7 expertos en el manejo clínico de pacientes oncológicos, evaluación y toma de decisiones en España sobre medicamentos oncológicos. El panel estaba compuesto por expertos con los siguientes perfiles: 2 oncólogos clínicos, 3 farmacéuticos de hospital, 1 enfermera oncológica y 1 psicólogo representante de pacientes oncológicos.

Análisis de datos

Las puntuaciones de valor de los criterios del marco MCDA y las reflexiones asociadas a las puntuaciones de cada participante se recopilaron individualmente, se transfirieron a una base de datos común y se analizaron con el software Microsoft Excel. Se realizó un análisis descriptivo del valor de cada criterio por separado. Los criterios no comparativos se califica-

ron en una escala de 0 a 5 (donde 0 es la peor puntuación posible y 5 la mejor) y los criterios comparativos (criterios de eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad, resultados en salud reportados por el paciente y criterios económicos) se calificaron en una escala de -5 (IT mucho peor en comparación con la quimioterapia tradicional) a +5 (IT mucho mejor en comparación con la quimioterapia tradicional). Para cada criterio, se calcularon la media, la desviación estándar (DE) y el rango de puntuaciones mínimo y máximo.

La evaluación de los criterios contextuales se realizó en una escala cualitativa con 3 opciones de respuesta: impacto positivo, neutral o negativo; y las calificaciones se transformaron en una escala numérica (+1, 0 y -1 puntos, respectivamente). Las clasificaciones de los criterios contextuales se resumieron como el porcentaje de expertos que considerarían que el medicamento tendría un impacto negativo, neutral o positivo respondiendo a la definición de cada criterio.

RESULTADOS

Resultados de la contribución de valor de la IT en comparación con la quimioterapia de los criterios cuantitativos

Los resultados de las puntuaciones de las matrices de evidencia para cada uno de los diferentes tumores estudiados y la matriz general se muestran en las figuras 1-5 a continuación. En todas las figuras, los puntos azules corresponden a la media de las puntuaciones otorgadas por los participantes, y las barras de dispersión corresponden a la desviación estándar de las puntuaciones.

La percepción del valor de la IT comparada con la quimioterapia, en general y entre los distintos tipos de tumores estudiados, fue parecida, excepto en el caso del cáncer de mama con bajas puntuaciones respecto a los demás tipos de cáncer, ya que los expertos consideraron que la evidencia disponible respecto al uso de ICI en el cáncer de mama, en estos momentos es muy preliminar y no permite una correcta comparación frente a la quimioterapia.

FIGURA 1

RESULTADOS DE LA PUNTUACIÓN DE LOS CRITERIOS CUANTITATIVOS DE LA MATRIZ DE EVIDENCIA DE LA IT VS QUIMIOTERAPIA EN GENERAL

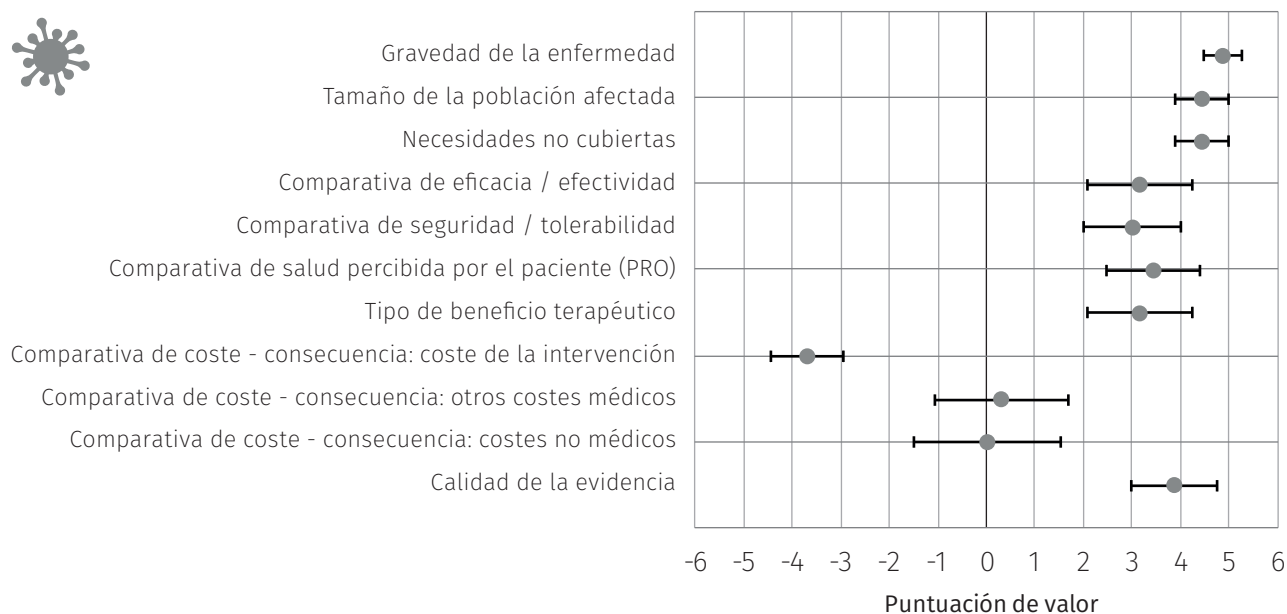


FIGURA 2

RESULTADOS DE LA PUNTUACIÓN DE LOS CRITERIOS CUANTITATIVOS DE LA MATRIZ DE EVIDENCIA DE LA IT VS QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN

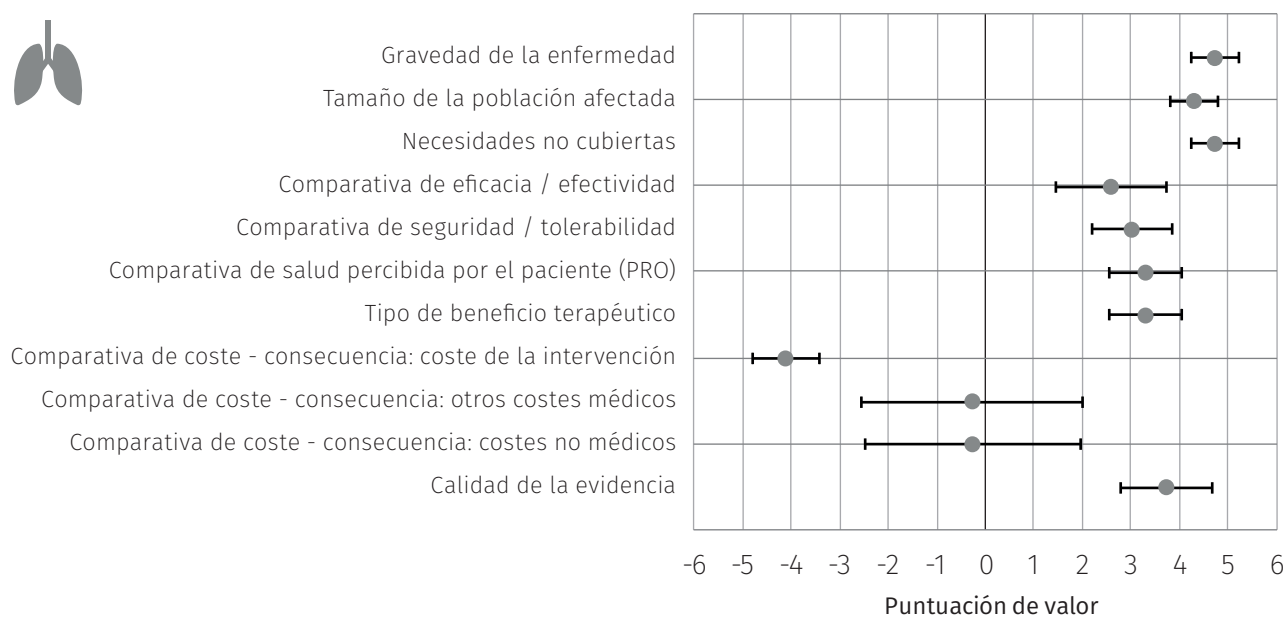




FIGURA 3

RESULTADOS DE LA PUNTUACIÓN DE LOS CRITERIOS CUANTITATIVOS DE LA MATRIZ DE EVIDENCIA DE LA IT VS QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER GENITOURINARIO

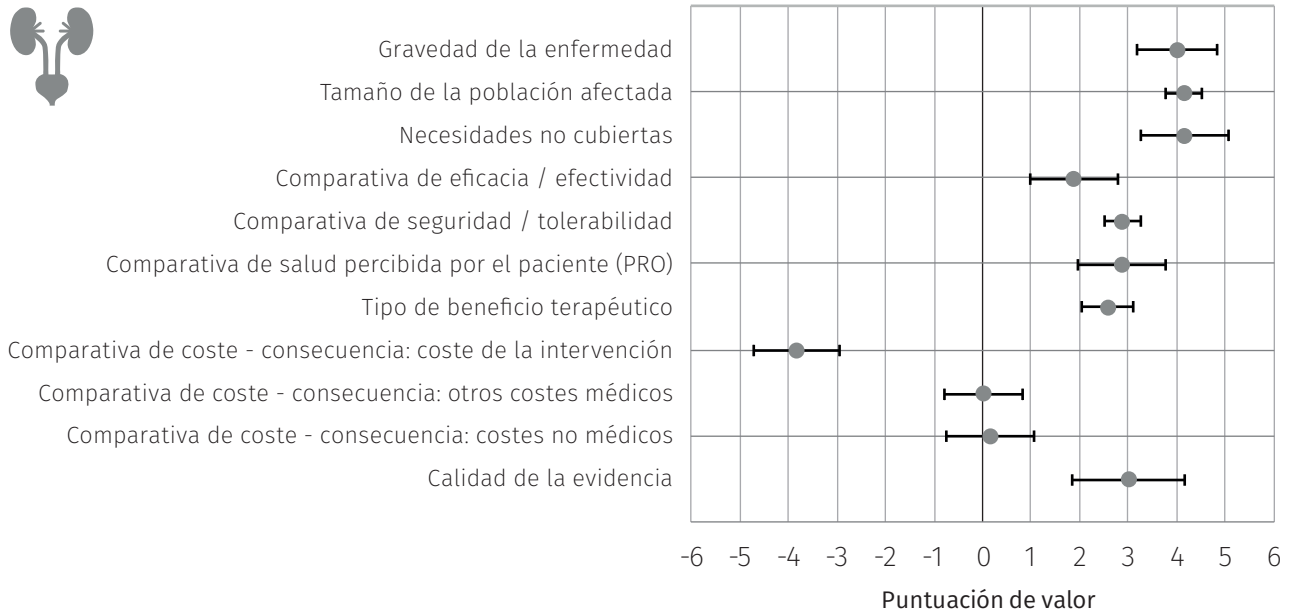


FIGURA 4

RESULTADOS DE LA PUNTUACIÓN DE LOS CRITERIOS CUANTITATIVOS DE LA MATRIZ DE EVIDENCIA DE LA IT VS QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER RENAL

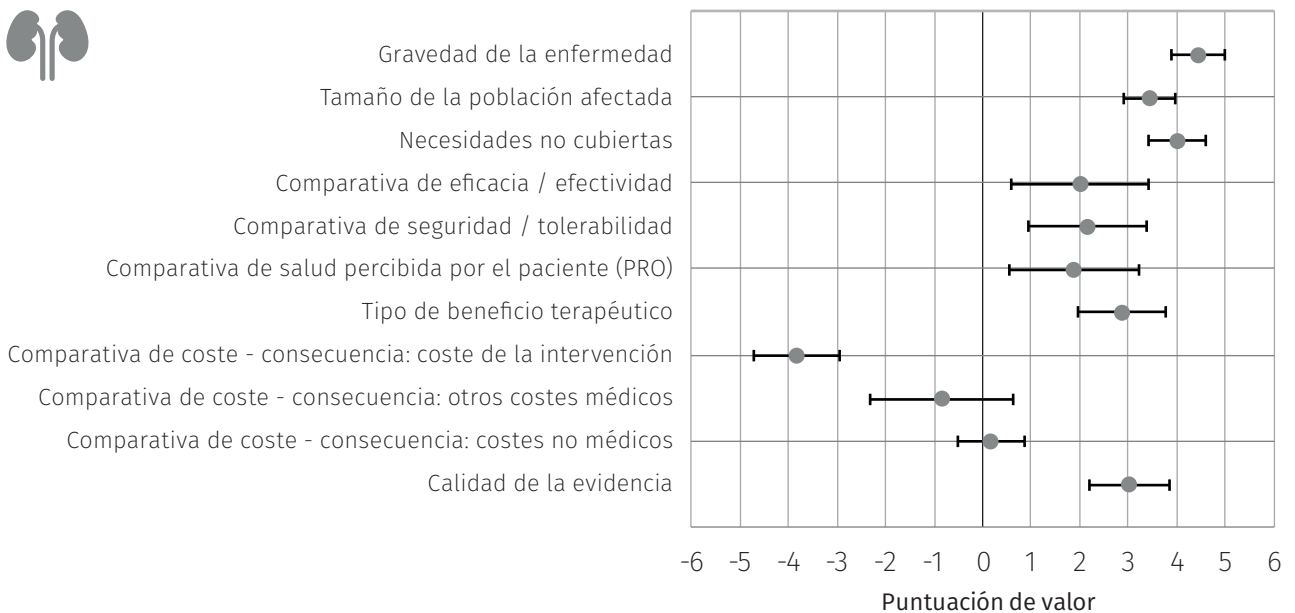
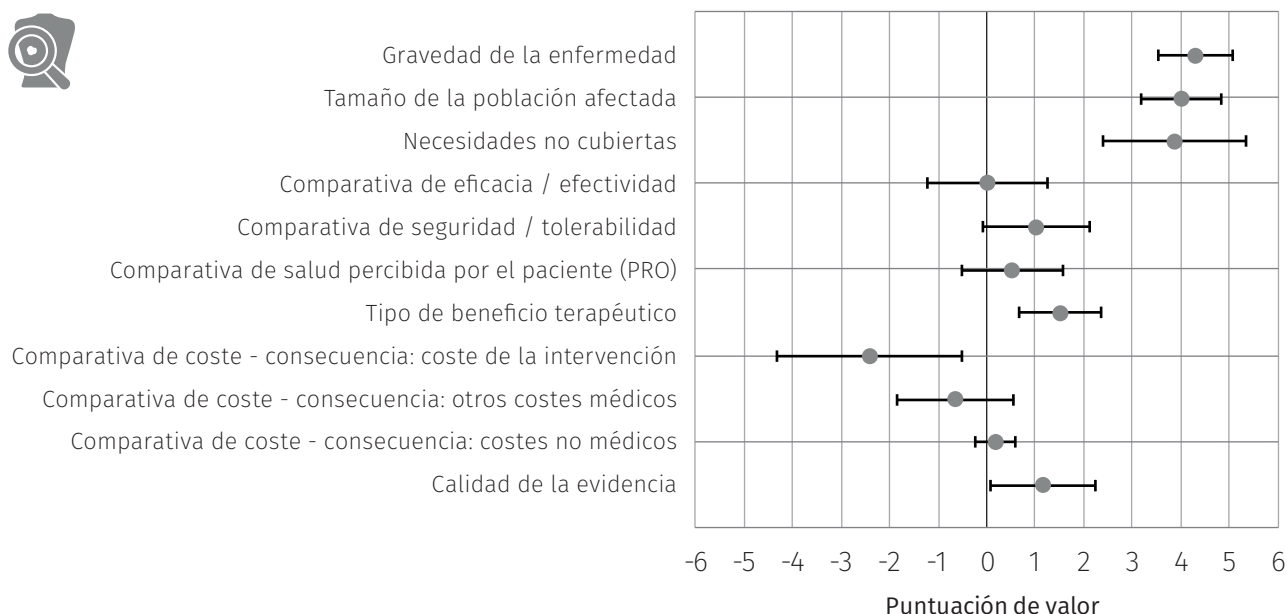


FIGURA 5

RESULTADOS DE LA PUNTUACIÓN DE LOS CRITERIOS CUANTITATIVOS DE LA MATRIZ DE EVIDENCIA DE LA IT VS QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA



Gravedad de la enfermedad

La gravedad del cáncer en general se consideró alta (con una puntuación media de 4,9 y con una DE de $\pm 0,4$), lo que refleja la percepción de su impacto en términos de mortalidad y morbilidad, que afecta de forma grave al paciente y a su entorno. La gravedad de todos los tipos de cáncer se puntuó como alta (puntuación igual o superior a 4), siendo el cáncer de pulmón ($4,7 \pm 0,5$) el tipo de cáncer que se percibió como más grave, seguido del cáncer renal ($4,4 \pm 0,5$), mama ($4,3 \pm 0,8$) y genitourinario ($4,0 \pm 0,8$).

Tamaño de la población afectada

El cáncer se percibió como una enfermedad que afecta a un elevado número de pacientes de forma grave (con una puntuación de $4,4 \pm 0,4$) y se prevé que el número de diagnósticos aumente en los próximos años debido a la mejora en técnicas de diagnóstico y cribados tempranos. De entre los tipos de tumores objeto de estudio, el cáncer de pulmón fue consi-

derado como el tipo de cáncer que afecta a un mayor número de pacientes ($4,3 \pm 0,5$), seguido del cáncer genitourinario ($4,1 \pm 0,4$), el cáncer de mama ($4,0 \pm 0,8$) y el cáncer renal ($3,4 \pm 0,5$).

Necesidades no cubiertas

Se asignó una puntuación muy alta al criterio de necesidades no cubiertas ($4,4 \pm 0,5$) ya que los expertos percibieron que los tratamientos actuales no son suficientes, sobre todo en los estadios más avanzados. Los expertos percibieron el cáncer de pulmón como el tipo de cáncer con más necesidades no cubiertas ($4,7 \pm 0,5$), seguido del cáncer genitourinario ($4,1 \pm 0,9$), renal ($4,0 \pm 0,6$) y de mama ($3,9 \pm 1,5$). Hubo una mayor dispersión en las puntuaciones de la matriz de evidencia de cáncer de mama entre los participantes, debido a que algunos participantes valoraron que, en el cáncer de mama en general se obtienen mejores resultados en salud con los tratamientos actualmente disponibles comparado con los resultados



obtenidos en los demás tipos de tumores estudiados, pero estuvieron de acuerdo en remarcar que para el cáncer de mama triple negativo las opciones disponibles son muy limitadas.

Comparativa de eficacia/efectividad

La inmunoterapia en general fue percibida como un gran avance en el manejo de los pacientes con cáncer, con una eficacia/efectividad superior a la quimioterapia ($3,1 \pm 1,1$), y los expertos reportaron una tasa de respuesta obtenida en práctica clínica habitual del 15-30% de pacientes. Los participantes percibieron que la eficacia/efectividad de la IT es mayor en cáncer de pulmón ($2,6 \pm 1,1$), seguido por el cáncer renal ($1,9 \pm 1,4$) y genitourinario ($1,9 \pm 0,9$). La eficacia/efectividad de la IT en el cáncer de mama no pudo ser correctamente evaluada debido a la falta de experiencia clínica en estos momentos.

Los participantes percibieron que el mayor valor de los ICI en el futuro serán las combinaciones, tanto con otros agentes inmunoterapéuticos como con tratamientos no inmunoterapéuticos.

Hubo consenso en la necesidad de aumentar los esfuerzos en desarrollar fármacos que permitan aumentar la tasa de respuesta que presenta la inmunoterapia, ya que pese al gran avance que ha supuesto en el manejo de los pacientes con cáncer, aún son muchos los pacientes que no se benefician de estos tipos de tratamientos.

A este respecto, y exceptuando los oncólogos clínicos, los participantes expresaron su incertidumbre, en cuanto a qué variables de eficacia son las más válidas para medir los resultados clínicos de eficacia de la inmunoterapia y si debieron ser distintas a las utilizadas en el caso de la quimioterapia.

Todos los participantes estuvieron de acuerdo en señalar que en la actualidad existe incertidumbre sobre la eficacia de las combinaciones en la práctica clínica real, ya que hoy en día se disponen de pocos datos publicados al respecto.

Comparativa de seguridad/tolerabilidad

El perfil de seguridad y tolerabilidad de los agentes inmunoterapéuticos fue percibido

como superior a la quimioterapia ($3,0 \pm 1,0$) debido a la reducción de las tasas de efectos adversos de grado 3 y 4, y sobre todo por el mejor perfil de tolerabilidad. Los participantes percibieron que la seguridad y tolerabilidad de la IT es mayor en el cáncer de pulmón ($3,0 \pm 0,8$), seguido por el cáncer genitourinario ($2,9 \pm 0,9$) y renal ($2,1 \pm 1,2$). La seguridad y tolerabilidad de la IT en el cáncer de mama no pudo ser correctamente evaluada por falta de datos.

Los oncólogos médicos destacaron que los pacientes tratados con inmunoterapia presentan un curso clínico mejor que los pacientes tratados con quimioterapia en la práctica clínica habitual debido a la mejor tolerabilidad que presentan los ICI.

Existe incertidumbre sobre la toxicidad aumentada que puedan presentar las combinaciones de fármacos inmunoterapéuticos, pero las toxicidades reportadas hasta la fecha en los ensayos clínicos con combinaciones no se perciben como excesivas. Otra interrogante respecto al perfil de seguridad y tolerabilidad es la presencia de efectos adversos inmunogénicos inherentes a la inmunoterapia, tanto en su correcta identificación como en su efecto a largo plazo.

Comparativa de salud percibida por el paciente / Resultados reportados por el paciente (PRO)

La salud reportada por los pacientes (PRO) obtenida con la IT se consideró superior a la obtenida con quimioterapia ($3,4 \pm 1,0$). Los expertos señalaron que, independientemente de la modalidad de tratamiento, los ensayos clínicos deberían contener más evidencia sobre calidad de vida reportada por el paciente, ya que ésta es limitada, apuntando que la que existe se percibe como positiva. Dicho esto, las escalas para medir la calidad de vida en pacientes oncológicos existentes actualmente no se perciben como útiles y los oncólogos médicos señalaron que no se utilizan en la práctica clínica real. La indicación de los tratamientos inmunoterapéuticos con mejor evidencia de salud percibida por el paciente en comparación con la quimioterapia fue el cáncer de pulmón ($3,3 \pm 0,8$), seguido por el cáncer

genitourinario ($2,9 \pm 0,9$) y renal ($1,9 \pm 0,9$). La salud percibida por el paciente de la IT en cáncer de mama no pudo ser correctamente evaluada y por falta de datos.

Paradójicamente, el representante de pacientes y psico-oncólogo, señaló que existe la necesidad de formación al paciente oncológico que recibe inmunoterapia en cuanto al perfil de seguridad de estos tratamientos, ya que, debido a la mejor tolerabilidad de éstos, los pacientes pueden no percibir la misma sensación de gravedad de la enfermedad que al ser tratados con quimioterapia. Esta percepción de mejoría podría influir negativamente en sus propios cuidados.

Tipo de beneficio terapéutico

Los participantes percibieron que la inmunoterapia en general representa un beneficio terapéutico superior a la quimioterapia ($3,1 \pm 1,1$), sobre todo gracias a la obtención de resultados en términos de largos supervivientes.

Los participantes valoraron muy positivamente la disponibilidad de biomarcadores asociados a la IT que permitan identificar a los pacientes que podrán obtener un mayor beneficio terapéutico del tratamiento con agentes inmunoterapéuticos. Sin embargo, remarcaron que aún no se dispone de biomarcadores completamente fiables y se destacó la necesidad de seguir trabajando en la identificación del perfil de paciente que más se pueda beneficiar del tratamiento con agentes inmunoterapéuticos.

El valor de la IT respecto al beneficio terapéutico que supone para los pacientes se percibió diferente para cada tipo de tumor, siendo el cáncer de pulmón el tipo de cáncer en el que la IT representa un mayor beneficio terapéutico para los pacientes ($3,3 \pm 0,8$), seguido del cáncer renal ($2,9 \pm 0,9$), cáncer genitourinario ($2,6 \pm 0,5$) y cáncer de mama ($1,5 \pm 0,8$). Para este último, la valoración solo fue posible en base a los datos disponibles de los estudios de fase II con inmunoterapia que fueron valorados positivamente.

Los participantes mostraron preocupación e incertidumbre en relación con las posibles resistencias que se puedan producir tras el tratamiento con agentes inmunoterapéuticos.

Comparativa de coste-consecuencia: coste de la intervención

El tratamiento con agentes inmunoterapéuticos en general se percibió como costoso respecto a la quimioterapia, independientemente del tipo de tumor. Existe muy poca diferencia en los valores asignados entre los diferentes tipos de tumor, siendo el cáncer de pulmón el tipo con un mayor impacto económico relacionado con los costes directos de los ICI respecto a la quimioterapia con una puntuación de $-4,1 \pm 0,7$, seguido del cáncer genitourinario y renal ($-3,9 \pm 0,9$). El valor asignado al cáncer de mama ($-2,4 \pm 1,9$) reflejó solamente una percepción de los participantes, ya que no hay datos disponibles sobre el coste de los agentes inmunoterapéuticos en este tipo de tumor, razón por la que la dispersión entre las respuestas de los participantes fue elevada.

Comparativa de coste-consecuencia: otros costes médicos

No se dispone de datos cuantificados sobre los costes asociados al manejo de los efectos adversos producidos por la IT ni por la quimioterapia, pero los expertos percibieron los costes a corto plazo asociados a la IT como más baratos que los costes asociados al manejo de efectos adversos producidos por la quimioterapia. La IT en comparación con la quimioterapia en general obtuvo una puntuación de $0,3 \pm 1,4$, la IT en cáncer de pulmón una puntuación de $-0,3 \pm 2,3$, en cáncer genitourinario $0,0 \pm 0,8$, en cáncer renal $-0,9 \pm 1,5$ y en cáncer de mama $-0,7 \pm 1,2$ en comparación con la quimioterapia. La dispersión entre las respuestas de los participantes fue mayor en este criterio debido a la falta de datos cuantificados en relación con otros costes médicos asociados al manejo del tratamiento con IT y con quimioterapia en nuestro entorno.

Los expertos expresaron incertidumbre por el alto coste que puede suponer para el sistema de salud la adición de nuevas indicaciones a los medicamentos ya aprobados, así como la aparición de nuevos tratamientos, ya que supone un aumento importante de los pacientes que van a ser tratados con inmunoterapia y



por el uso de combinaciones, ya que éstas elevarán el coste del tratamiento por paciente y el impacto presupuestario.

Existió incertidumbre por parte de los participantes en cómo impactarán los largos supervivientes en el uso de recursos del SNS, ya que, por un lado, se podrían producir ahorros debidos a la reducción de segundas neoplasias y de complicaciones, pero podrían suponer un aumento del gasto debido a un posible aumento de toxicidades a largo plazo y a seguimientos periódicos del paciente.

No se disponen de datos cuantificados sobre el impacto en otros costes médicos por el tratamiento con inmunoterapia ni por el tratamiento con quimioterapia que permita la comparación entre las dos alternativas en nuestro entorno.

Comparativa de coste-consecuencia: otros costes no médicos

Los participantes percibieron que se podría producir un ahorro en otros costes no médicos debido al aumento de la calidad de vida de los pacientes y su temprana reincorporación a la vida laboral y social, pero mostraron incertidumbre respecto a cómo pueden repercutir en la vida laboral del paciente los efectos adversos a largo plazo producidos por la IT, lo que se refleja en las puntuaciones asignadas. La IT en general obtuvo una puntuación de $0,0 \pm 1,5$, la IT en cáncer de pulmón una puntuación de $-0,3 \pm 2,2$, en cáncer genitourinario $0,1 \pm 0,9$, en cáncer renal $0,1 \pm 0,7$ y en cáncer de mama de $0,2 \pm 0,4$ en comparación con la quimioterapia. Como con el criterio de otros costes médicos, existió una mayor dispersión entre las respuestas de los participantes debido a la falta de datos cuantificados sobre otros costes no médicos asociados al manejo del tratamiento con IT y con quimioterapia.

El representante de pacientes y psico-oncólogo destacó el elevado coste que suponen las secuelas del tratamiento contra el cáncer para los pacientes y su entorno, tanto a nivel emocional como monetario, ya que acuden a consultas privadas de psico-oncología o clínicas de nutrición y el coste de éstas es muy elevado.

Calidad de la evidencia

Los participantes percibieron la calidad de la evidencia generada para los tratamientos inmunoterapéuticos en general, incluyendo la robustez de los ensayos clínicos como alta ($3,9 \pm 0,9$), con estudios bien diseñados y frente a comparadores activos. Los expertos percibieron que la evidencia de mayor calidad en estos momentos, es la existente para el cáncer de pulmón ($3,7 \pm 1,0$), seguido del cáncer genitourinario y renal ($3,0 \pm 0,9$) y el cáncer de mama ($1,1 \pm 1,1$). La calidad de la evidencia del cáncer de mama se percibió baja debido a que ésta se encuentra aún en fases tempranas.

Los expertos estuvieron de acuerdo en señalar que los ensayos clínicos, tanto en IT como en quimioterapia, deberían ser diseñados para poder identificar a los pacientes que podrían obtener un mayor beneficio del tratamiento, incluyendo una mayor investigación básica en las fases tempranas del desarrollo clínico de los tratamientos.

Resultados de los criterios contextuales

Los resultados de la puntuación de los criterios contextuales para la IT, tanto en general como entre tumores, fue muy parecida. En la figura 6 se muestran los datos consolidados de las puntuaciones de las 5 matrices.

Los porcentajes equivalen a la proporción de participantes que consideraron el impacto de un criterio determinado como positivo, negativo o neutro.

Prioridad de acceso a la población

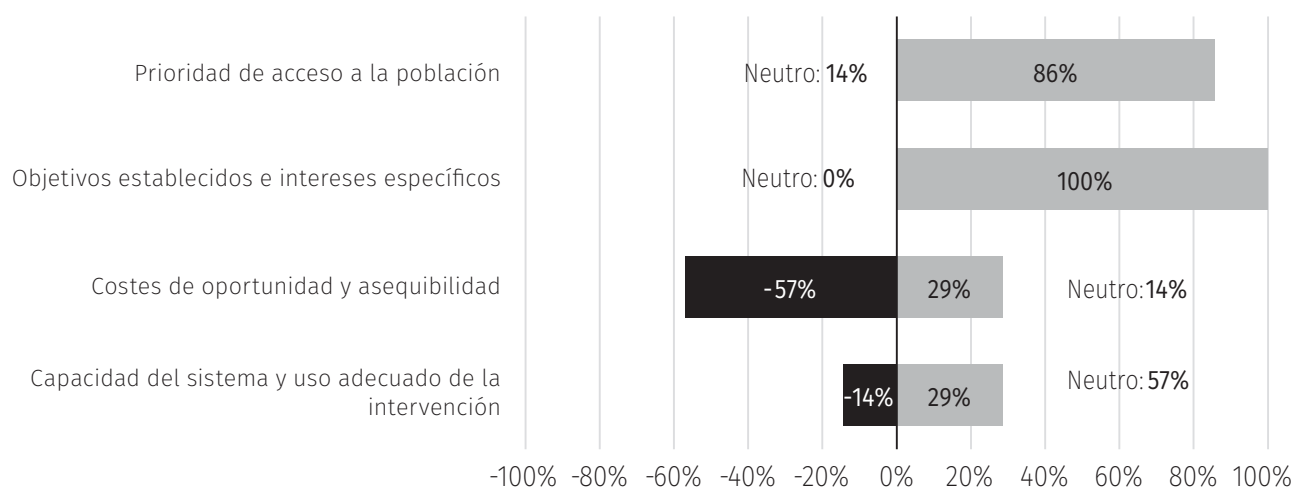
Se valoró positivamente la existencia de planes oncológicos a nivel nacional y regional y el hecho de que los medicamentos oncológicos estén alineados con objetivos determinados en los planes de salud.

Según los expertos, los tipos de cáncer con mayor visibilidad social son el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, ya que el cáncer de pulmón es el que produce más muertes en España y el cáncer de mama el más prevalente entre la población femenina.

El impacto que tiene el uso de la IT respecto a las prioridades en oncología del SNS se consideró positivo.

FIGURA 6

RESULTADOS CONSOLIDADOS DE LAS PUNTUACIONES DE LOS CRITERIOS CONTEXTUALES DE LAS 5 MATRICES DE EVIDENCIA DE LA IT VS QUIMIOTERAPIA



Fuente: Elaboración propia.

Objetivos establecidos e intereses específicos

Con respecto al objetivo común y los intereses específicos, la introducción de la IT en el SNS podría tener un impacto positivo contribuyendo a lograr los objetivos específicos y resultados en salud reflejados en los planes oncológicos y posicionamientos de sociedades científicas y reclamados por asociaciones de pacientes. Los participantes valoraron positivamente la generación de conocimiento que está suponiendo la introducción de la inmunoterapia, tanto mediante su implementación en guías de práctica clínica y consensos de expertos, como en formaciones específicas.

Costes de oportunidad y asequibilidad

Los costes de oportunidad y la asequibilidad tuvieron un impacto negativo en la evaluación de la IT debido a la percepción de su coste elevado para el SNS, como se ha mencionado anteriormente.

Capacidad del sistema y uso adecuado de la intervención

En relación con la capacidad del sistema de

salud y el uso apropiado del tratamiento, la mayoría de los expertos estuvieron de acuerdo en que el SNS está preparado para garantizar el uso apropiado de la IT, aunque se necesita formación específica tanto para los profesionales sanitarios involucrados como para los pacientes, en su uso, eficacia y efectos adversos de la inmunoterapia, así como para los implicados en su evaluación y toma de decisión de acceso.

DISCUSIÓN

El aumento de las expectativas de tratamiento y el consecuente incremento en el impacto presupuestario en nuestro SNS conlleva una mayor presión e interés en entender y definir el valor aportado por cualquier medicamento nuevo dirigido al manejo de una patología.

La irrupción de la IT en el tratamiento oncológico está dando resultados positivos, superando incluso las expectativas que se tenían hace años, siendo capaz de controlar algunos tipos de tumores de mal pronóstico de forma prolongada, incluso durante varios años⁶. El número de innovaciones en IT disponibles



para diferentes tipos de tumores, tanto en monoterapia como en combinaciones, se va a ver aumentado en los próximos años¹⁵.

La IT aplicada a la oncología representa un cambio en el paradigma en el manejo de la enfermedad, ya que presenta numerosas singularidades que la diferencian de la quimioterapia tradicional. Su mecanismo de acción totalmente diferente, que a diferencia de los demás tratamientos disponibles no se dirige a destruir las células del tumor, estimula el sistema inmunitario del propio paciente de forma que sea este el que desarrolle la actividad anti-tumoral¹⁶. El novedoso mecanismo de acción se ha ligado a la aparición de largos supervivientes, ya que la IT permite al sistema inmune seguir reconociendo el tumor incluso después de finalizar el tratamiento. La IT presenta un perfil de seguridad y tolerabilidad muy distinto al de la quimioterapia, ya que, al reconocer las células tumorales, el perfil de toxicidad es menor comparado con el de la quimioterapia, sobre todo en la aparición de efectos adversos de grado 3 y 4, pero también pueden presentar efectos adversos de tipo inmune que se producen cuando el sistema inmunitario del paciente reconoce una célula sana con una tumoral¹⁶. Debido a su mecanismo de acción, también se pueden encontrar diferencias en cuanto a toxicidad entre los diferentes tipos de ICI, ya que se ha demostrado que, dependiendo de los ligandos que sean bloqueados por los ICI, las toxicidades autoinmunes pueden verse potencialmente disminuidas. Por ejemplo, estudios han demostrado que los ICI anti-PD-1 bloquean la unión PD-1/PD-L1 así como otros ligandos como PD-L2, asociado a reacciones de autoinmunidad, mientras que los ICI anti-PD-L1 solamente bloquean la unión PD-1/PD-L1 sin bloquear otros ligandos, disminuyendo así el efecto tóxico potencial de la IT¹⁷⁻¹⁹.

Datos recientes del primer estudio fase III con ICI en combinación con quimioterapia para el cáncer de mama triple negativo han demostrado que el tratamiento de un ICI anti-PD-L1 en combinación con quimioterapia, respecto a quimioterapia y placebo, ha podido aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en un subgrupo de pacientes

PD-L1 positivos²⁰, reforzando así las percepciones positivas de los participantes en cuanto a los datos en cáncer de mama triple negativo.

Hasta la fecha, y en nuestro entorno, las evaluaciones de los tratamientos innovadores en oncología, entre los cuales se incluye la IT, no parecen haberse focalizado en los aspectos diferenciales de la innovación respecto a las terapias existentes desde un punto de vista holístico y desde la perspectiva de todos los agentes involucrados en la evaluación y toma de decisiones en salud, sino que se siguen usando los mismos criterios de evaluación de los últimos años como criterios de financiación selectiva²¹.

El principal obstáculo al que se enfrenta el sistema actual es la demora que se produce entre el avance en el conocimiento científico y la posibilidad de administrar el tratamiento a los pacientes. Así, los datos clínicos positivos aportados por la IT se pueden ver frustrados por las limitaciones habituales en metodología de evaluación y toma de decisión. Para cualquier innovación disruptiva y en un campo como la oncología en el que el conocimiento científico a menudo avanza más rápido que el entorno regulatorio y de acceso, estamos ante un problema complejo. Son varias las organizaciones que han establecido diferentes marcos específicos para definir y cuantificar el valor clínico de las terapias oncológicas de una manera más holística y sistemática, como los marcos promovidos por el American Society of Clinical Oncology (ASCO)²², el European Society for Medical Oncology (ESMO)²³, el National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁴ y el Institute for Clinical and Economic Review (ICER)²⁵. Así, el marco de ASCO valora la eficacia y la toxicidad, la supervivencia a largo plazo, el tratamiento paliativo, la calidad de vida y el intervalo libre de tratamiento, ESMO valora la eficacia, toxicidad y calidad de vida, NCCN valora la eficacia, seguridad, así como la calidad y consistencia de la evidencia disponible y finalmente ICER evalúa la efectividad comparativa del fármaco. Estos marcos no utilizan los mismos criterios o el mismo sistema de puntuación, pero evalúan los medicamentos de una manera comparable, teniendo una alta validez

convergente que sugiere que todos miden un concepto similar²⁶. Sin embargo, ninguno de estos marcos tiene en cuenta otros criterios adicionales que a menudo influyen en la toma de decisión por diferentes agentes en nuestro entorno. El MCDA tiene en cuenta un mayor número de criterios para definir el valor clínico de cualquier medicamento, y ha demostrado ser una herramienta útil para medir el valor de fármacos en áreas complejas o con un alto nivel de incertidumbre, como es la oncología²⁷.

Este estudio reunió a un grupo multidisciplinar de expertos para valorar y discutir los elementos clave que definen la aportación de valor de la inmunoterapia en España utilizando un marco específico de determinación de valor de la IT basado en metodología MCDA, desde su propia perspectiva y contexto de evaluación y toma de decisión.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Aunque el panel está compuesto por un equipo multidisciplinar, que tiene en cuenta variados puntos de vista importantes para determinar el valor de la IT de forma holística, el número de participantes es limitado. Otra limitación del estudio reside en que la determinación del valor global de la IT se ha basado en los ICI aprobados en España hasta la fecha del presente estudio, pero existen nuevos ICI actualmente aprobados por la EMA, que se espera reciban aprobación en España próximamente. Por tanto, el estudio se beneficiaría de un ejercicio futuro que incluya un mayor número de participantes y cuando se disponga de más evidencia y más ICI aprobados en España.

El MCDA ha demostrado ser una herramienta útil para determinar el valor de la IT aplicada a la oncología en España en general y aplicada a cuatro tipos de tumores distintos. Este estudio, a conocimiento de los autores, representa el primer estudio que aplica la metodología MCDA para determinar el valor global de la inmunoterapia comparada con la quimioterapia y no sobre un producto específico, tanto en general como para diferentes indicaciones. Los resultados obtenidos pueden contribuir a sentar las bases para futuras determinaciones de valor de grupos de tratamientos en contextos

específicos. La metodología utilizada ha permitido aportar una mejor definición, con su consecuente cuantificación, de la aportación de valor ligada a la innovación que representa la IT. Asimismo, la reflexión obligatoria marcada por la metodología MCDA para justificar dichas definiciones y valoraciones, ha permitido obtener la visión y perspectiva de todos los agentes involucrados en el manejo de pacientes y la toma de decisión en oncología, teniendo en cuenta su perspectiva y contexto particulares. Los resultados de este estudio podrían ser útiles no solo para promover y optimizar el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, sino a adaptar, donde fuera necesario, las aproximaciones y metodologías actuales de evaluación y toma de decisión asegurando que los profesionales sanitarios y los pacientes consigan acceder al tratamiento más efectivo para cada caso, contribuyendo así a la consecución de los objetivos del sistema nacional de salud en oncología. ■

Fuente de Financiación

Este proyecto ha sido financiado por Roche Farma.

Conflicto de intereses

No hay conflictos de interés relevantes para declarar.



REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2018 Nov 7]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Oct 8 [cited 2018 Nov 6];388(10053):1459-544. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733281>
3. Badia X, Tort M. La Carga del Cáncer en España. 2018.
4. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat* [Internet]. 2017;3(10):250. Available from: <http://jcmtjournal.com/article/view/2275>
5. American Society of Clinical Oncology. Understanding Immunotherapy. [Internet]. 2016. Available from: <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/immunotherapy-and-vaccines/understanding-immunotherapy>
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Comunicado de prensa: La inmunoterapia en algunos tipos de tumores es tratamiento de primera elección [Internet]. 2018. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/NdP_HITOS_EN_InmunoOncologia_2018.pdf
7. Radaelli G et al. Implementation of Eunetha Core Model in Lombardia: The VTS Framework. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(1):105-12.
8. Wagner M, Khoury H, Willet J, Rindress D, Goetghebeur M. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(3):285-301.
9. EVIDEM Framework (v 4.0) [Internet]. [cited 2017 May 1]. Available from: <https://www.evidem.org>

10. Gilabert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, Prat A, Fontanet M, Puig-Peiró R, et al. Drug Evaluation and Decision Making in Catalonia: Development and Validation of a Methodological Framework Based on Multi-Criteria Decision Analysis (McdA) for Orphan Drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;1:1–10.
11. Gilabert-Perramon A, Lens C, Betolaza J, March J, Espín J, Merino-Montero S, et al. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA): Common Tools for Different Needs Supporting Healthcare Decision Making in Spain. *Value Heal* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2018 Apr 16];19(7):A489–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301516321933>
12. Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question ? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Chiropractic Assoc*. 2012;56(3):167–71.
13. CGCOF. Botplus [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
14. EVIDEM Collaboration. EVIDEM 4.0. Evidence matrix. Instructions for synthesizing evidence and perform quality assessment of studies.
15. Evaluate Pharma. Pharmaceutical Innovation in Europe. 216AD.
16. Sociedad Española de Oncología Médica. La inmunoterapia del cáncer [Internet]. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer>
17. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jun 28;366(26):2443–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200690>
18. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy--Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2012 Dec 15;18(24):6580–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087408>
19. McDermott DF. Immunotherapy and targeted therapy combinations in renal cancer. *Curr Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 Aug;6(3):207–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827391>
20. European Society of Medical Oncology. ESMO | Press Release | IMpassion130 atezolizumab triple negative | ESMO [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/IMpassion130-atezolizumab-nab-pac-triple-negative-breast-cancer-Schmid>
21. BOE. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178, de 27/07/2006. [Internet]. 2006. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554>
22. American Society of Clinical Oncology. Quality & Guidelines | ASCO [Internet]. Available from: <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines>
23. European Society for Medical Oncology (ESMO). Oncology Clinical Practice Guidelines | ESMO [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines>
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education [Internet]. Available from: <https://www.nccn.org/>
25. Institute for Clinical and Economic Review. ICER Value Assessment Framework - ICER [Internet]. Available from: <https://icer-review.org/methodology/icers-methods/icer-value-assessment-framework/>
26. Bentley TGK, Cohen JT, Elkin EB, Huynh J, Mukherjee A, Neville TH, et al. Validity and Reliability of Value Assessment Frameworks for New Cancer Drugs. 2017;20:200–5.
27. European Medicines Agency (EMA). Benefit-risk methodology. Project Work package 4 report: Benefit-risk tools and processes Work package 4 report: Benefit-risk tools and processes Report by the EMA Benefit-Risk Methodology Project Team [Internet]. 2012. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/report/benefit-risk-methodology-project-work-package-4-report-benefit-risk-tools-processes_en.pdf