



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

# **Análisis de los resultados de los medicamentos en situaciones especiales en una institución monográfica de cáncer**

Sandra Fontanals Martínez



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**





# Análisis de los resultados de los medicamentos en situaciones especiales en una institución monográfica de cáncer

*“Memoria de tesis doctoral presentada por Sandra Fontanals Martínez para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona”*

**DIRECTORES:** Dirigida por Ana Clopés Estela (Doctora en el Departamento de Farmacología, terapéutica y toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona, especialista en Farmacia Hospitalaria, Directora de Farmacia ICO) y Ricard Mesía Nin (Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona especialista en Oncología, Jefe de servicio de Oncología Médica, ICO Badalona)

**TUTOR:** Ernest Nadal Alforja (profesor asociado Universidad de Barcelona, oncólogo médico ICO Hospitalet).

**Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.**

Noviembre de 2023.

**LINEA DE INVESTIGACIÓN:** Cáncer y genética molecular humana

**LUGAR DONDE DESARROLLA LA INVESTIGACIÓN:** Institut Català d'Oncologia, ICO-L'Hospitalet



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Salut/  **ICO**  
Institut Català d'Oncologia











*A Jesús, Èric, Nil i Irina.*

*Together is the best place to be.*



# **AGRADECIMIENTOS-AGRAÏMENTS**



Voldria iniciar aquest apartat fent una breu mirada enrere a nivell professional, per destacar dos pilars claus a la meva trajectòria formativa i professional a la farmàcia hospitalària, com són l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, i l'Institut Català d'Oncologia, l'ICO.

El Clínic, sempre m'acompanyarà, per haver-me permès conèixer i estimar la farmàcia hospitalària, i ser el meu primer contacte amb l'apassionant (i dur) món de l'onco-hematologia, aprenent de tants companys i compartint tants moments al llarg de gairebé cinc anys.

A finals del 2010 inicio camí a l'ICO, amb nous reptes per descobrir en un àmbit fins aleshores poc explorat per mi, l'avaluació i selecció de medicaments. Ho faig de la mà de l'Ana Clopés, acompanyada d'un equip molt especialitzat de la farmàcia, que m'acull des del primer dia. M'endinso en un món que m'enganxa, en un model i cultura d'ús i gestió del medicament innovadors i pioners, on la base són les decisions compartides. Un model forjat amb el compromís de tots, però en el que el Josep Ramón Germà i l'Ana hi tenen tant a veure.

Al llarg de deu anys, la Comissió Farmacoterapèutica, la Subcomissió de Medicaments especials càncer de l'ICO i l'Oficina Tècnica del càncer Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Catsalut serien el meu dia a dia, elaborant i presentant informes d'avaluació dels fàrmacs que esdevindrien cabdals en el tractament del càncer, col·laborant i aprenent amb molts companys de dins i fora de l'ICO, d'àmbits i entorns professionals diversos.

Al llarg d'aquest període, els medicaments en situacions especials em van picar l'ullet, aquells que venien a oferir opcions de tractament als que ja no en tenen, o als que es vol oferir quelcom millor, però que es mereixen ser avaluats cas per cas per les incerteses que també comporta el seu ús. I coincidint amb un canvi de rumb professional, em vaig decidir a iniciar aquest projecte.

Des d'aquell equip petit de la farmàcia de la segona planta fins a l'actualitat, moltes benvingudes i alguns comiats ens han dut on som, compartint, aprenent i també equivocant-nos, en definitiva caminant junts per seguir avançant. Afortunadament, aquest camí també m'ha permès establir llaços amb persones excepcionals, amb les que hem crescut, celebrat èxits, hem vist créixer la família i ens hem acompanyat en moments més difícils. I fins avui, amb la il·lusió del primer dia i amb la voluntat de donar la millor versió de mi mateixa, cada dia.

M'agraden els reptes, no és cap secret. Però compaginar el camí del doctorat i la redacció de la tesi amb la feina, i essent mare de família nombrosa, m'ha suposat en moltes ocasions superar amb escreix el llindar d'estrès recomanat i, sens dubte, no hagués estat possible sense el suport i l'ajut de persones clau, a les que vull dedicar unes paraules d'agraïment.

Als meus directors, Ana i Ricard.

Ana, gràcies per la teva confiança i suport. Per aconseguir arribar a tot, per la teva experiència i exigència, per ser una font de coneixement que em serveix de motor de creixement i per ser un clar referent professional en qui emmirallar-me.

Ricard, gràcies per posar llum a la foscor i fer senzilles les coses difícils. Per la teva implicació i resposta en temps rècord, per la teva capacitat d'anàlisi i per confiar en mi al llarg d'aquesta aventura, fent sempre una clara aposta de col·laboració entre metges i farmacèutics.

Gràcies Ernest per ser el meu tutor i pel teu esperit de col·laboració.

A tres persones clau què, de no ser per aquest projecte, potser no s'haguessin creuat en el meu camí. Anna, gràcies per la paciència, pel teu compromís, pels teus consells, per les moltíssimes discussions metodològiques i fer possible que les anàlisis fossin robustes i les preguntes les adequades. Andrea, gràcies per la predisposició, per les infinites anàlisis i revisions de dades, gràfiques i versions en les que hem treballat durant els darrers mesos (o anys) sempre col·laboradora. Cinta, per la teva energia, experiència i empena investigadora, per la voluntat de treball multidisciplinari i per la teva generositat en projectes i idees de treball conjuntes en la recerca dels medicaments en situacions especials.

Gràcies a tots/es els/les companys/es de la farmàcia ICO. Als equips mèdics. Als membres de la Comissió Farmacoterapèutica. Als companys de la xarxa d'hospitals comarcals. A la Direcció de l'ICO. A les secretàries dels serveis mèdics i de la direcció. Merche, en paz descansas, també va por ti.

Al Josep Ramón, per les teves ensenyances. A la Candela i la Maica, per la confiança, per la vostra humanitat i empatia, per ser dos grans referents de lideratge femení.

A tots i totes vosaltres, gràcies, perquè en aquest projecte cadascun hi ha posat un (o molts) granet/s de sorra, sol·licitant i prescrivint tractaments, elaborant informes, convocant reunions, avaluant els casos, actualitzant la base de dades i mantenint-ne viu el registre de casos, fent possible l'adquisició del medicament, protocol·litzant els tractaments a l'ESPOQ, validant, preparant o dispensant els tractaments en situacions especials.

Nuri i Marta, gràcies per fer fàcil treballar plegades. Francesc, pel teu ajut i honestat. Marta i Cristina, gràcies pels cafès i àpats compartits, per les bones estones en bona companyia i per la confiança. Cristina, pel suport, per donar-me l'empenta en els moments costeruts, i trobar la piulada que em faci riure. Gracias Óscar por tu apoyo, siempre dispuesto a echar una mano, por tus ideas e iniciativas, por ayudarme a "informatizar" algunas de las mías y arrancarnos sonrisas con tus ocurrencias. Marta (de cognom prou semblant per a que ens el confonguin), gràcies per la teva implicació, capacitat de resolució i per vetllar per nosaltres com ho fas, sempre disposada a ajudar-nos, organitzar-nos l'agenda, redissenyar interiors i el que faci falta per fer que tot encaixi.

Gràcies Joan, Eva i Juan Pedro pel suport informàtic en aquest projecte. Al Josep Lluís pel suport en l'extracció de dades del sistema. A L'ltziar, pel suport en l'entrada de les dades.

Gràcies mama, la meva fan incondicional, lluitadora acèrrima i incansable, apassionada mare i àvia, sempre a punt per ajudar i estimar, i per a qui el millor regal són les abraçades i els petons (i te'n dec uns quants...). Gràcies per ser un referent d'esforç i coratge, per la teva confiança i amor sense fi, per sentir-te tan orgullosa de mi, cuidar-me i cuidar-nos tant, sempre.

Als meus tres fills, perquè malgrat tot el temps que us he robat en aquest procés, potser amb els anys entendreu com d'important és perseguir allò que desitgeu,

malgrat requereixi esforç i que la millor recompensa, és la satisfacció d'un mateix en fer la feina ben feta.

Èric, torrent d'energia adolescent, havent deixat enrere els dies en els que havia d'abaixar el cap per mirar-te, gràcies per deixar-me acompanyar-te en aquesta avaluació continuada que és ser mare. Esforça't, viu, deixa brillar el teu talent i segueix sent cada dia millor persona.

Pèl-roig meu, Nil, gràcies per la teva bondat i per les teves ganes d'aprendre, i per fer cada nit la més dolça amb les teves darreres paraules, abraçades i petons abans de tancar els ulls, que em carreguen les piles després d'un dia esgotador. Recorda que el millor èxit no és no equivocar-se mai, si no aixecar-te si caus i tornar-ho a provar.

Irina, la princesa que d'espavilada i tenaç bé faria tremolar el drac, ahora dolça i llaminera, incansable i fidel guardiana de les nits...quantes m'he adormit jo abans que tu al teu costat! Gràcies per omplir de lluentons i colors els dies grisos. Que la teva energia i empenta et permetin convertir-te en la teva millor versió.

A Jesús, por ser la llama que calienta, pero no quema, por confiar en mí y quererme desde mi niñez como si los lazos de sangre nos unieran.

A la família, sanguínia i política. Als meus nebots, nebodes, fillol i fillola, Lucía, Neus, Biel, Ethan, Kilian i Fiorella, perquè mai deixeu d'aprendre i créixer.

I acabo amb l'agraïment més especial, al meu company de vida, amor vertader i millor amic, Jesús, pel teu optimisme, comprensió, intel·ligència, paciència, i amor infinits. Per recolzar-me sempre, motivant-me a mirar endavant i a quedar-me amb el gra i no amb la palla. Per educar als nostres fills amb humor, per fer-me riure i per inventar-te un diccionari només nostre. Gràcies per ser l'encaix imprescindible del meu puzle, des de fa més de 25 anys, remant junts pels rius de la vida i construint plegats els projectes comuns.



# FINANCIACIÓN



Los gastos derivados de la publicación del artículo y de la contratación temporal para la entrada de datos fueron sufragados con fondos propios del Servicio de Farmacia en el Instituto de investigación biomédica de Bellvitge (IDIBELL), provenientes de la gestión de ensayos clínicos y de investigación.



# 1 ÍNDICE



<b>AGRADECIMIENTOS-AGRAÏMENTS</b> .....	<b>3</b>
<b>FINANCIACIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1 ÍNDICE</b> .....	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>10</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>13</b>
<b>2 ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b> .....	<b>17</b>
<b>3 ENUMERACIÓN ARTÍCULOS</b> .....	<b>25</b>
<b>4 RESUMEN TESIS</b> .....	<b>29</b>
<b>4.1 Versión en castellano</b> .....	<b>31</b>
<b>4.2 Versió en català</b> .....	<b>35</b>
<b>4.3 English version</b> .....	<b>39</b>
<b>5 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>43</b>
<b>5.1 Evolución del tratamiento oncológico</b> .....	<b>44</b>
<b>5.2 Fases de investigación de un medicamento</b> .....	<b>46</b>
<b>5.3 Situación regulatoria del medicamento a nivel europeo</b> .....	<b>50</b>
5.3.1 Proceso de evaluación por parte de la EMA .....	52
5.3.2 Funcionamiento del CHMP .....	53
5.3.3 Información requerida para la solicitud .....	54
5.3.4 Plazos de la evaluación .....	55
<b>5.4 Ficha técnica</b> .....	<b>57</b>
<b>5.5 Situación de la financiación del medicamento e inclusión de cartera de servicios del sistema nacional de salud español</b> .....	<b>58</b>
<b>5.6 Situación de evaluación y de decisión de posicionamiento del medicamento a nivel autonómico</b> .....	<b>60</b>
<b>5.7 Institut Català d'Oncologia</b> .....	<b>62</b>
5.7.1 Política del Medicamento en el ICO .....	63
5.7.2 Herramienta de soporte al proceso oncohematológico: ESPOQ2 .....	64
<b>5.8 Escalas de valoración del Beneficio clínico</b> .....	<b>66</b>
5.8.1 ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale Score (ESMO- MCBS v1.1).....	67
<b>5.9 Medicamentos en situaciones especiales</b> .....	<b>71</b>
5.9.1 Regulación internacional del uso de medicamentos en condiciones distintas a las aprobadas en su ficha técnica .....	71
5.9.2 Impulsores del uso de medicamentos en situaciones especiales .....	73
5.9.3 Regulación española de los medicamentos en situaciones especiales .....	75

	5.9.4	Procedimientos relativos a los medicamentos en situaciones especiales en Cataluña .....	77
	5.9.5	Procedimiento de solicitud, evaluación y uso de los medicamentos en situaciones especiales en el Instituto Catalán de Oncología.....	79
	<b>5.10</b>	<b>Revisión de la literatura.....</b>	<b>93</b>
<b>6</b>		<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>99</b>
<b>7</b>		<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>103</b>
	<b>7.1</b>	<b>Objetivo general .....</b>	<b>105</b>
	<b>7.2</b>	<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>105</b>
		Análisis descriptivo de las solicitudes recibidas .....	105
		Análisis de la supervivencia global.....	105
		Análisis de la supervivencia libre de evento .....	105
		Análisis de la duración de tratamiento y causas de su suspensión .....	106
		Análisis de la supervivencia según factores.....	106
		Evolución de las solicitudes y resultados comparativos con datos publicados .....	106
<b>8</b>		<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>107</b>
	<b>8.1</b>	<b>Diseño .....</b>	<b>109</b>
	<b>8.2</b>	<b>Criterios de inclusión.....</b>	<b>109</b>
	<b>8.3</b>	<b>Criterios de exclusión.....</b>	<b>109</b>
	<b>8.4</b>	<b>Fuentes de información.....</b>	<b>109</b>
	<b>8.5</b>	<b>Definición de las variables objetivo.....</b>	<b>111</b>
	<b>8.6</b>	<b>VARIABLES DE ESTUDIO .....</b>	<b>112</b>
		8.6.1 Parámetros demográficos y clínicos .....	112
		8.6.2 Parámetros del tratamiento.....	112
	<b>8.7</b>	<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>113</b>
	<b>8.8</b>	<b>Consideraciones éticas .....</b>	<b>114</b>
		Hoja de información al paciente para el protocolo de estudio...	115
		Consentimiento informado para el estudio .....	119
<b>9</b>		<b>RESULTADOS .....</b>	<b>121</b>
	<b>9.1</b>	<b>Resultados objetivo general .....</b>	<b>123</b>
	<b>9.2</b>	<b>Resultados relativos a la descripción de la población de estudio.....</b>	<b>127</b>
	<b>9.3</b>	<b>Resultados relativos a la supervivencia global .....</b>	<b>133</b>
	<b>9.4</b>	<b>Resultados relativos a la supervivencia libre de evento .....</b>	<b>135</b>



	<b>9.5 Resultados relativos al análisis de la duración de tratamiento y causas de suspensión.....</b>	<b>138</b>
	9.5.1 Análisis suspensión de MSE por toxicidad.....	141
	<b>9.6 Resultados relativos a la supervivencia global y supervivencia libre de evento según factores .....</b>	<b>150</b>
	9.6.1 Análisis de la supervivencia por contexto de la enfermedad 153	
	9.6.2 Análisis de la supervivencia según el ECOG-PS .....	158
	9.6.3 Análisis de la supervivencia según sexo.....	162
	9.6.4 Análisis de la supervivencia según edad .....	165
	9.6.5 Análisis de la supervivencia según localización de tumor 169	
	9.6.6 Análisis de la supervivencia por subtipo de tumor .....	172
	9.6.7 Análisis de la supervivencia según familia de fármaco- mecanismo de acción.....	178
	9.6.8 Análisis de la supervivencia según dianas moleculares en agentes TT orales y mAb .....	183
	<b>9.7 Resultados relativos a la evolución de las solicitudes y resultados comparativos con datos publicados.....</b>	<b>205</b>
<b>10</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>217</b>
	<b>10.1 Valoración de las aportaciones de la investigación en relación con la literatura .....</b>	<b>219</b>
	<b>10.2 Limitaciones del estudio .....</b>	<b>234</b>
	<b>10.3 Fortalezas del estudio.....</b>	<b>236</b>
	<b>10.4 Líneas futuras.....</b>	<b>239</b>
<b>11</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>241</b>
<b>12</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>245</b>
<b>13</b>	<b>ANEXO. ARTÍCULO REVISTA CANCER MEDICINE .....</b>	<b>259</b>

## Índice de tablas

Tabla 1. Episodios de los pacientes .....	125
Tabla 2. Características de los episodios que inician tratamiento con un MSE .....	128
Tabla 3. Distribución tipo de tumor global y ordenado por frecuencia de los episodios que inician tratamiento con un MSE.....	130
Tabla 4. Medicamentos (utilizados en monoterapia o en combinación) por tipos de cáncer (para medicamentos solicitados $\geq 25$ veces y frecuencia de tipo de cáncer $> 10\%$ ) para cáncer hematológico.....	131
Tabla 5. Medicamentos (usados en monoterapia o en combinación) por tipos de cáncer (para medicamentos solicitados $\geq 25$ veces y frecuencia de tipo de cáncer $> 10\%$ ) para cáncer sólido.....	132
Tabla 6. Probabilidad anual de supervivencia para la población global .....	134
Tabla 7. Probabilidad anual de SG para la población hematológica y oncológica .....	135
Tabla 8. Probabilidad de SLE anual .....	136
Tabla 9. Probabilidad de SLE anual para hematología y oncología.....	137
Tabla 10. DT y motivos de suspensión .....	138
Tabla 11. Medicamentos con episodio de MSE de duración mayor a 5 años	139
Tabla 12. DT según motivo de fin de MSE.....	140
Tabla 13. Distribución por sexo y DT según tipo de enfermedad hematológica (5 más frecuentes) .....	140
Tabla 14. Distribución por sexo y DT según tipo de tumor oncológico (5 más frecuentes) .....	141
Tabla 15. Eventos adversos que causaron la interrupción del tratamiento ....	141
Tabla 16. Tipo de eventos adversos por grado (según reportado en las historias clínicas).....	142
Tabla 17. Frecuencia de discontinuación de medicamentos debido a toxicidades de medicamentos y eventos adversos (EA) relacionados .....	144
Tabla 18. Análisis de SG según características del paciente, fármaco y enfermedad .....	151

Tabla 19. Análisis de SLE según las características del paciente, del fármaco y de la enfermedad .....	152
Tabla 20. SG según contexto del tratamiento .....	153
Tabla 21. SLE según contexto de tratamiento.....	156
Tabla 22. Resultados en SG según ECOG PS .....	158
Tabla 23. Probabilidad de SG según ECOG PS por tipo de tumor .....	158
Tabla 24. SLE según ECOG PS.....	160
Tabla 25. Resultados SG según sexo .....	162
Tabla 26. Probabilidad de SG por sexo.....	163
Tabla 27. Resultados SLE según sexo y tumor.....	164
Tabla 28. SG según edad al inicio del MSE .....	165
Tabla 29. SLE según la edad al inicio de MSE.....	167
Tabla 30. SG para los 5 tumores más frecuentes en el estudio, en enfermedad hematológica y tumor sólido.....	170
Tabla 31. SLE para los 5 tumores más frecuentes en el estudio de enfermedad hematológica .....	171
Tabla 32. SLE para los 5 tumores más frecuentes en el estudio de tumor sólido .....	172
Tabla 33. SG y SLE para los subtipos de neoplasias malignas hematológicas (a nivel global y por contexto de enfermedad y ordenado por frecuencia de subtipo tumoral) .....	173
Tabla 34. SG y SLE para subtipos de tumores sólidos (a nivel global y por contexto de enfermedad y ordenado por frecuencia de subtipo tumoral).....	175
Tabla 35. Fármacos considerados para cada familia .....	178
Tabla 36. SG según la familia de fármaco-mecanismo de acción del MSE ....	180
Tabla 37. SLE según familia de fármaco.....	182
Tabla 38. Descripción detallada de todas las solicitudes según familia de fármaco, subclasificación de familia (diana molecular) y frecuencia. ....	184
Tabla 39. Frecuencia de los fármacos y dianas más frecuentes para cáncer hematológico dentro de las categorías de anticuerpos monoclonales y terapias dirigidas. ....	185
Tabla 40. Frecuencia de los fármacos y dianas más frecuentes para tumor sólido dentro de las categorías de anticuerpos monoclonales y terapia dirigida. ....	186

Tabla 41. Supervivencia obtenida para los mAbTT y orTT más frecuentes en el estudio para cáncer hematológico y tumor sólido (terapia dirigida y anticuerpos monoclonales).....	188
Tabla 42. Características de los pacientes que inician tratamiento con un ICI como MSE.....	193
Tabla 43. Análisis supervivencia según factores para los fármacos ICI.....	194
Tabla 44. SG y DT por fármaco ICI.....	197
Tabla 45. Características de la subpoblación con cáncer de pulmón y terapia dirigida.....	199
Tabla 46. Análisis de supervivencia según factores para la población de cáncer de pulmón-ITK.....	201
Tabla 47. Descripción de los fármacos de cáncer de pulmón ITK.....	204
Tabla 48. SG y SLE para fármacos oncológicos solicitada más de diez veces, para una indicación finalmente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y resultados obtenidos para el fármaco en ensayos pivotaes .....	207
Tabla 49. SG y SLE para medicamentos hematológicos solicitados más de diez veces, para una indicación finalmente aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y resultados obtenidos para el medicamento.....	213

## Índice de figuras

Figura 1. Informe médico de solicitud de medicamento en situaciones especiales .....	86
Figura 2. Informe complementario del Servicio de Farmacia para autorización de UCMI / FFT para acceso individual .....	89
Figura 3. Respuesta de la dirección para la autorización del caso.....	90
Figura 4. Consentimiento informado del paciente para los medicamentos en situaciones especiales .....	91
Figura 5. Flujo de selección de solicitudes y pacientes.....	124
Figura 6. Flow chart de solicitudes revisadas y pacientes.....	126
Figura 7.SG población global .....	133
Figura 8.SG para enfermedad hematológica y oncológica.....	134
Figura 9: SLE para la población global.....	136
Figura 10. SLE desglosada para hematología y oncología .....	137
Figura 11.SG según el contexto de la enfermedad para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha) .....	154
Figura 12. Probabilidad de SG según contexto de tratamiento para tumor hematológico .....	154
Figura 13. Probabilidad de SG según contexto de tratamiento para tumor sólido .....	155
Figura 14. SLE según contexto de tratamiento .....	157
Figura 15.SG según ECOG PS para la población global .....	159
Figura 16.SG según ECOG PS por tipo de enfermedad, hematológica (izquierda) y sólida (derecha).....	160
Figura 17. SLE según ECOG PS para la población global .....	161
Figura 18. SLE según ECOG PS por tipo de enfermedad, hematológica (izquierda) y sólida (derecha).....	161
Figura 19.SG según sexo para población global.....	162
Figura 20.SG según sexo para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y con tumor sólido (derecha).....	163
Figura 21.SLE según sexo para la población global .....	164

Figura 22. SLE según sexo para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y con tumor sólido (derecha) .....	165
Figura 23. Supervivencia global según la edad al inicio de MSE .....	166
Figura 24. SG según edad al inicio para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y con tumor sólido (derecha) .....	166
Figura 25. Probabilidad de SG según edad.....	167
Figura 26. SLE según la edad al inicio de MSE .....	167
Figura 27. SLE según edad para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y con tumor sólido (derecha).....	168
Figura 28. SG para los 5 tumores más frecuentes en el estudio, en enfermedad hematológica y tumor sólido.....	171
Figura 29. SLE para los 5 tumores más frecuentes en el estudio de enfermedad hematológica y tumor sólido.....	172
Figura 30.SG según el mecanismo de acción de MSE .....	181
Figura 31. SG según familia del fármaco de MSE para pacientes con tipo de enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido(derecha).....	181
Figura 32. SLE según familia del fármaco de MSE .....	182
Figura 33. SLE según familia del fármaco de MSE para pacientes con tipo de Enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tipo de tumor sólido (derecha).....	183
Figura 34. SG para los fármacos de terapia dirigida oral para pacientes con enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha).....	189
Figura 35.SLE para los fármacos de terapia dirigida oral para pacientes con enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha).....	190
Figura 36.SG para los anticuerpos monoclonales para pacientes con enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha) .....	191
Figura 37. SLE para los anticuerpos monoclonales para pacientes con enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha).....	191
Figura 38. Flow-chart población inmunoterapia en tumor oncológico .....	192
Figura 39. SG en ICIs por tipo de tumor e intención de tratamiento.....	196

Figura 40. Flow-chart pacientes con cáncer de pulmón tratados con ITK.....	198
Figura 41. SG según ECOG PS -ITK pulmón.....	202
Figura 42. SG según sexo-ITK pulmón .....	202
Figura 43. SG según edad- ITK pulmón .....	203
Figura 44. SG según el número de líneas previas a la solicitud de ITK para cáncer de pulmón.....	203
Figura 45. SG según tipo de tumor /diana-ITK pulmón .....	204





## **2 ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**



## **Descripción acrónimos**

- A: años
- A/M: avanzado/metastásico
- ASCO: Sociedad americana de oncología clínica, del inglés “American Society of Clinical Oncology”
- BBDD: base de datos
- BPL: buenas prácticas de laboratorio
- CAMSE: Comisión Asesora de Medicamentos en Situaciones Especiales
- CAR-T: linfocitos [o células] T con receptores quiméricos para antígenos, del inglés, “chimeric antigen receptor T-cell”
- CAT: Comité de terapias avanzadas, del inglés “Committee for Advanced Therapies”
- CatSalut: Servei Català de la Salut, Servicio Catalán de Salud
- CCAA: comunidades autónomas
- CCC: cáncer de cabeza y cuello
- CE: Comisión Europea
- CFT: Comisión de Farmacia y Terapéutica
- CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano, del inglés “Committee for Medicinal Products for Human Use”
- CHT o QT: quimioterapia, del inglés “chemotherapy “
- CIPM: Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos
- COMP: Comité de productos medicinales huérfanos, del inglés “Committee for Orphan Medicinal Products”
- CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas, del inglés “non-small cell lung cancer” (NSCLC)
- CRR: tasa de respuesta completa
- CUR: curativo
- DCI: denominación común internacional
- DGCSF: Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia
- DT: duración del tratamiento
- E: Estadío temprano, del inglés “Early stage”= (neo)adjuvancia o enfermedad localizada

- EA: efectos adversos
- ECOG PS: Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group
- EGFR: Factor de crecimiento epidérmico, del inglés “Epidermal Growth Factor Receptor”
- EE. UU: Estados Unidos de América
- EFTA: Asociación Europea de Libre comercio, del inglés “European Free Trade Association”:
- EHA: Asociación Hematológica Europea.
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
- ESMO: Sociedad europea de oncología médica, del inglés, European Society of Medical Oncology
- ESMO-MCBS: Escala de Magnitud de Beneficio Clínico de ESMO
- ESPOQ: eina de suport a la prescripció oncohematològica- herramienta de soporte a la prescripción oncohematológica
- FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos para los (EE. UU), del inglés “Food and Drug Agency”
- FFT: fuera de ficha técnica
- HT: hormonoterapia
- HTA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- IC: intervalo de confianza
- ICO: Institut Català d’Oncologia
- ICS: Institut Català de la Salut
- I: inhibidor
- IA: inteligencia artificial
- I/D: inducción, debut
- IK: inhibidor de quinasas, del inglés “kinase inhibitor”
- IMC: índice de masa corporal
- IPT: informe de posicionamiento terapéutico
- IV: intravenoso
- JRC: del inglés “Joint Research Centre”
- LGURM: Ley de Garantías y uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios

- LH: linfoma de Hodgkin
- LNH: linfoma de no Hodgkin
- LMA: leucemia mieloide aguda
- mAb: anticuerpos monoclonales, del inglés “monoclonal antibodies”
- mAb-TT: agentes dirigidos con anticuerpos orales, del inglés “monoclonal antibodies-targeted therapies”
- MHDA: medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria
- MMR: respuesta molecular mayor, del inglés, “major molecular response”
- MR4+: respuesta molecular mayor o igual a log 4 en la escala de notificación internacional
- MSE: medicamentos en situaciones especiales
- N: número de pacientes
- OL: off-label
- Or-TT: agentes dirigidos orales, del inglés “oral targeted therapies”
- PAL: Paliativo
- PHF: Programa d’Harmonització Farmacoterapèutica de CatSalut- Programa de Armonización Farmacoterapéutica
- PRAC: Comité asesor de riesgos de farmacovigilancia, del inglés “Pharmacovigilance Risk Assessment Committee”
- PROM: datos reportados por el paciente, del inglés “patient reported outcomes”
- QoL: calidad de vida, del inglés “Quality of life”
- RD: Real decreto
- REvalMED: Red de Evaluación de Medicamentos del SNS
- RPT: registro de pacientes y tratamientos
- RR: tasa de respuesta, del inglés “response rate”
- R/R: refractario/recaída
- SARS-COV2: coronavirus, del inglés “Severe acute respiratory syndrome Coronavirus”
- SC: subcutáneo
- SCCHN: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, del inglés “squamous cell carcinoma of head and neck”
- SG: supervivencia global

- SLE: supervivencia libre de evento
- SLP: supervivencia libre de progresión
- SMD: síndrome mielodisplásico
- SMI: índice de músculo esquelético
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- SubcMSE: subcomisión de medicamentos en situaciones especiales
- TAC: titulares de las autorizaciones de comercialización
- TATI: índice de tejido adiposo total
- TT: agentes dirigidos, del inglés “targeted therapies”
- UCMI: uso compasivo de medicamento en investigación
- UE: Unión Europea

### **Descripción acrónimos dianas moleculares:**

- ALK: quinasa del linfoma anaplásico, del inglés “anaplastic lymphoma kinase”
- ANTIIL6: anti-interleucina 6
- BK: Quinasa Bruton, del inglés “Bruton Kinase”
- BCMA: acrónimo del inglés “B cell maturation antigen”
- BCR-ABL: acrónimo del inglés “B-cell receptor- Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1”
- BRAF: acrónimo del inglés “v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1”
- CCR4: acrónimo del inglés “C chemokine receptor type 4 “
- CDK: quinasa dependiente de ciclina, del inglés, “cyclin-dependent kinase”
- c-KIT: proto-oncogen, receptor de la tirosina quinasa (también conocido como “mast/stem cell growth factor receptor, SCFR or CD117”)
- CD19: acrónimo del inglés “cluster of differentiate 19”
- CD20: acrónimo del inglés “cluster of differentiate 20”
- CD30: acrónimo del inglés “cluster of differentiate 30”
- CD33: acrónimo del inglés “cluster of differentiate 33”
- CD38: acrónimo del inglés “cluster of differentiate 38”
- CD52: acrónimo del inglés “cluster of differentiate 52”
- CD79: acrónimo del inglés “cluster of differentiate 79”

- CTLA-4: acrónimo del inglés “Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4” (antígeno 4 del linfocito T citotóxico)
- EZH2: acrónimo del inglés “Inhibition of enhancer of zeste homolog 2”
- FLT3: acrónimo del inglés “fms-like tyrosine kinase 3”
- HER2: Factor de crecimiento epidérmico humano 2, del inglés “Human Epidermal Growth factor receptor 2”
- IDH1: acrónimo del inglés “isocitrate dehydrogenase 1”
- IDH2: acrónimo del inglés “isocitrate dehydrogenase 2”
- JAK: del inglés “Global Janus kinase”
- MET: acrónimo del inglés “mesenchymal epithelial transition factor receptor”
- mTor: receptor de la rapamicina del inglés, “Mammalian target of rapamycin”
- PARP: Adenosina Difosfato ribosa-polimerasa, del inglés “Poly Adenosine Diphosphate (ADP)-Ribose Polymerase”
- PDGFRA: acrónimo del inglés “platelet derived growth factor receptor alpha”
- PD-L1/PD-1: ligando de muerte programada, del inglés, “Programmed death ligand L1/1”
- RET: acrónimo del inglés “rearranged during transfection”
- ROS: acrónimo del inglés “reactive oxygen species”
- SINE: acrónimo del inglés “Selective inhibitors of nuclear export “ (inhibidor selectivo de la exportación nuclear)
- VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial, del inglés, “vascular Endothelial Growth Factor”





## **3 ENUMERACIÓN ARTÍCULOS**



*Tesis en formato clásico con 1 artículo anexado.*

*“La tesis consta de un objetivo general, seis objetivos específicos y un artículo”*

**Fontanals, Sandra;** Esteve, Anna; González, Andrea; Ibáñez, Cristina; Martínez, Javier; Mesía, Ricard y Clopés, Ana. Real-world treatment outcomes of medicines used in special situations (off-label and compassionate use) in oncology and hematology: A retrospective study from a comprehensive cancer institution. *Cancer Med.* 2023; 12(16): 17112–17125.doi:10.1002/cam4.6360

Un segundo manuscrito está aceptado para publicación en la revista *Pharmacology Research & Perspectives*

**Fontanals, Sandra;** Esteve, Anna; González, Andrea; Ibáñez, Cristina; Mesía, Ricard y Clopés, Ana. Real-world treatment outcomes of immune checkpoint inhibitors used off-label in oncology: a comprehensive cancer institution experience.



## 4 RESUMEN TESIS



## 4.1 Versión en castellano

**Título:** Análisis de los resultados de los medicamentos en situaciones especiales en una institución monográfica de cáncer

### **Introducción:**

La innovación e investigación en cáncer son muy activas y la incorporación de nuevos medicamentos al arsenal terapéutico oncológico implica un proceso regulatorio y de posicionamiento complejo, que comporta un incremento de solicitudes de uso de medicamentos en situaciones especiales (MSE).

En España, el Real Decreto 1015/2009 regula el uso de MSE, en tres escenarios: uso FFT (uso de medicamentos fuera de su indicación aprobada por agencias reguladoras), uso compasivo de medicamentos en investigación (UCMI), y el uso de medicamentos extranjeros no autorizados en España. Además, el sistema de salud español está descentralizado, estableciéndose políticas autonómicas específicas de uso de medicamentos, incluyendo los MSE.

Según la literatura, en oncohematología, el uso de FFT es frecuente. El 13-71% de los pacientes adultos con cáncer recibirán un FFT durante su tratamiento, según un informe de la UE. Sin embargo, los datos sobre los resultados de salud del uso de MSE en oncohematología son escasos y heterogéneos.

El Institut Català d'Oncologia (ICO) es una institución integral de cáncer que presta atención a aproximadamente el 45% de los pacientes adultos con cáncer en Cataluña. Respecto al uso de MSE, dispone de criterios de elegibilidad establecidos, con evaluación multidisciplinaria y multicéntrica de las solicitudes por un grupo delegado del Comité de Farmacia y Terapéutica del ICO, centrándose en la evidencia que respalda el MSE y ponderando los posibles beneficios y riesgos de su uso, considerando las alternativas disponibles y los aspectos económicos.

### **Hipótesis:**

La evaluación de los resultados obtenidos para los MSE, y el análisis de posibles factores determinantes generará evidencia científica valiosa que contribuirá a la toma de decisiones en este ámbito.

**Objetivos:**

El objetivo general fue analizar, describir y evaluar los resultados en salud de una amplia cohorte de pacientes con cáncer que recibieron un MSE como tratamiento de su enfermedad, entre 2011 y 2020, en tres centros de una institución especializada en cáncer. Se pretendía generar nuevo conocimiento acerca del medicamento y sus resultados, que pueda orientar la toma de decisiones y contribuya a mejorar los procedimientos relacionados con los MSE. Como objetivos específicos, se realizó el análisis descriptivo de las solicitudes de tratamiento, se evaluó la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de eventos (SLE), la duración del tratamiento MSE (DT) y los motivos para la interrupción de los tratamientos de MSE. El análisis se realizó globalmente y por separado para enfermedad hematológica u oncológica.

**Métodos:**

Se diseñó un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo en pacientes adultos con cáncer, mayores de 16 años, tratados en uno de los 3 centros (ICO Girona, ICO Badalona o ICO Hospitalet (Cataluña, España)), para quienes se había solicitado un MSE para el tratamiento de su cáncer entre 2011 y 2020. Se excluyeron las solicitudes de MSE para tratamientos de soporte o previstos como dosis única. Un paciente podía ser elegible para un MSE más de una vez durante su tratamiento, siendo cada solicitud un "episodio". Se generó una base de datos relacional para la entrada de datos de las distintas fuentes de información. El corte de seguimiento para análisis se realizó el 8 de abril de 2022.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis descriptivo de la población, según características demográficas, del tratamiento y de la patología, extraídas de los registros de quimioterapia y de la historia clínica del paciente. Las características se describieron utilizando medianas e intervalos intercuartílicos para variables continuas y frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Las medianas de SG y SLE y los intervalos de confianza del 95% (IC) se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia se estratificaron por tipo de tumor, ECOG PS (0-1 versus  $\geq 2$ ), sexo (femenino/masculino), edad en el momento de la solicitud de MSE (<75 versus  $\geq 75$  años), edad, sexo, contexto del tratamiento (curativo/paliativo) y tipo de medicamento (mecanismo de acción: agentes dirigidos (TT) orales (orTT) o anticuerpos monoclonales (mAbTT), quimioterapia (CHT), terapia hormonal (HT), agente inmunomodulador (IM) u



otros) y diana terapéutica (sólo para orTT y mAbTT) y se compararon con la prueba de log-rank. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico R-v.4.1.2.

### **Resultados:**

Entre enero de 2011 hasta diciembre de 2020, 2.377 solicitudes de MSE, (2.189 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión del estudio. De éstas, iniciaron tratamiento con MSE 2.092 episodios (1930 pacientes), un 33% para tratamiento hematológico y un 87% para cáncer avanzado. La edad mediana al inicio de MSE fue de 61,3 años (rango: 17,1-92,2), el 17,4% de los episodios correspondieron a pacientes de  $\geq 75$  años y la mitad mujeres. El 16% de las solicitudes oncológicas y el 30% de las solicitudes hematológicas fueron para pacientes con un ECOG PS  $\geq 2$ . El 38% de los pacientes recibieron al menos 2 líneas previas de tratamiento antes del inicio de MSE. La mediana de la SG fue de 21,1 (IC95% 19,4-22,7) meses, la mediana de SLE fue de 5,6 (IC95% 5,1-6,0) meses, y la mediana de la DT fue de 4,5 [ $< 0,1$ ; 115,3] meses.

Globalmente la SG y SLE favorecieron de manera estadísticamente significativa a las mujeres (atribuible a oncología) y los episodios con ECOG PS  $\geq 2$  mostraron peores resultados de supervivencia ( $p < 0.0001$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los cánceres sólidos y hematológicos más frecuentes, el contexto de la enfermedad, el mecanismo de acción del medicamento y el tipo de cáncer ( $p < 0.001$ ), pero no por la edad de los pacientes. Se dispone de resultados de supervivencia para oncología y hematología, para cada subtipo de tumor y para las dianas terapéuticas de orTT y mAbTT. Adicionalmente, se analizó la supervivencia en la subpoblación tratada con inmunoterapia, así como la de cáncer de pulmón tratada con orTT.

### **Conclusiones:**

El uso de MSE puede darse en múltiples tipos de cáncer, principalmente para enfermedades avanzadas previamente tratadas. Un ECOG PS  $\geq 2$ , y en etapa avanzada, se relacionaron con una peor supervivencia, sin diferencias respecto a la edad. Las diferencias significativas en supervivencia respecto al sexo se observaron principalmente en oncología. La información sobre resultados en el mundo real puede contribuir a una mejor toma de decisiones en cuanto al uso de MSE.



## 4.2 Versió en català

### **Títol:**

Anàlisi dels resultats dels medicaments en situacions especials en una institució monogràfica de càncer

### **Introducció:**

La innovació i la recerca en càncer són molt actives i la incorporació de nous medicaments a l'arsenal terapèutic implica un procés regulador i de posicionament complexos, fet que comporta un increment de sol·licituds d'ús de medicaments en situacions especials (MSE).

A Espanya, el Reial decret 1015/2009 regula l'ús de Productes Medicinals en Situacions Especials (MSE), en tres escenaris: ús FFT (l'ús de medicaments fora de la seva indicació aprovada per agències reguladores), ús compassiu de medicaments en investigació (UCMI), i l'ús de medicaments estrangers no autoritzats a Espanya. A més, el sistema de salut espanyol està descentralitzat, establint-se polítiques autonòmiques específiques d'ús de medicaments, incloent-hi els MSE.

Segons la literatura a l'oncohematologia, l'ús FFT és freqüent. El 13-71% dels pacients adults amb càncer rebran un FFT durant el seu tractament, segons un informe de la UE. Tanmateix, les dades sobre els resultats de salut de l'ús de MSE en oncologia són escasses i heterogènies.

L'Institut Català d'Oncologia (ICO) és una institució integral de càncer que presta atenció a aproximadament el 45% dels pacients adults amb càncer a Catalunya. Pel que fa a l'ús de MSE, disposa de criteris d'elegibilitat establerts, amb avaluació multidisciplinària i multicèntrica de les sol·licituds per part d'un grup delegat del Comitè de Farmàcia i Terapèutica de l'ICO, centrant-se en l'evidència que recolza el MSE i ponderant els possibles beneficis i riscos del seu ús, considerant les alternatives disponibles i els aspectes econòmics.

### **Hipòtesi:**

L'avaluació dels resultats obtinguts pels MSE i l'anàlisi de possibles factors determinants generarà evidència científica valuosa que contribuirà a la presa de decisions en aquest àmbit.

## **Objectius:**

L'objectiu general va ser analitzar, descriure i avaluar els resultats en salut d'una àmplia cohort de pacients amb càncer que van rebre un MSE com a tractament de la seva malaltia, entre el 2011 i el 2020, en tres centres d'una institució especialitzada en càncer. Es pretenia generar nous coneixements sobre el medicament i els seus resultats, que puguin orientar la presa de decisions i contribuir a millorar els procediments relacionats amb els MSE.

Com a objectius específics, es va realitzar l'anàlisi descriptiva de les sol·licituds, es va avaluar la supervivència global (SG), la supervivència lliure d'esdeveniments (SLE), la durada del tractament (DT) i els motius d'interrupció dels tractaments amb MSE. L'anàlisi es va realitzar globalment i per separat per malalties hematològiques i oncològiques.

## **Mètodes:**

Es va dissenyar un estudi de cohort multicèntric retrospectiu en pacients adults amb càncer, majors de 16 anys, tractats en un dels 3 centres (ICO Girona, ICO Badalona o ICO Hospitalet (Catalunya, Espanya)), per als qui s'havia sol·licitat un MSE pel tractament del càncer entre el 2011 i el 2020. Es van excloure les sol·licituds de MSE per tractaments de suport o previstos com a dosi única. Un pacient podia ser elegible per un MSE més d'una vegada durant el seu tractament, essent cada sol·licitud un "episodi". Es va generar una base de dades relacional per l'entrada de dades de les diferents fonts d'informació. El tall de seguiment per l'anàlisi es va realitzar el 8 d'abril del 2022.

Anàlisi estadística: Es va realitzar una anàlisi descriptiva de la població, segons característiques demogràfiques, de tractament i de patologia, extretes dels registres de quimioteràpia i de la història clínica del pacient. Les característiques es van descriure utilitzant medianes i intervals interquartílics per a variables contínues i freqüències i percentatges per a variables categòriques. Les medianes d'SG i SLE i els intervals de confiança del 95% (IC) es van estimar amb el mètode de Kaplan-Meier. Les corbes de supervivència es van estratificar per tipus de tumor, ECOG PS (0-1 versus  $\geq 2$ ), sexe (femení/masculí), edat al moment de la sol·licitud de MSE (<75 envers  $\geq 75$  anys), edat, sexe, context del tractament (curatiu/pal·liatiu) i tipus de medicament (mecanisme d'acció: agents dirigits (TT) orals (orTT) o anticossos monoclonals (mAbTT), quimioteràpia (CHT), teràpia hormonal (HT), agent immunomodulador (IM) o altres) i diana

terapèutica (només per a orTT i mAbTT) i es van comparar amb la prova de log-rank. Totes les anàlisis estadístiques es van realitzar amb el programari estadístic R-v.4.1.2.

**Resultats:** Entre gener del 2011 fins desembre del 2020, 2.377 sol·licituds de MSE, (2.189 pacients) van complir els criteris d'inclusió de l'estudi. D'aquestes, van iniciar tractament amb MSE 2.092 episodis (1930 pacients), un 33% per tractament hematològic i un 87% per a càncer avançat. L'edat mediana a l'inici del MSE va ser de 61,3 anys (rang: 17,1-92,2), el 17,4% dels episodis per pacients de  $\geq 75$  anys i la meitat eren dones. El 16% de les sol·licituds oncològiques i el 30% de les hematològiques van ser per a pacients amb un ECOG PS  $\geq 2$ . El 38% dels pacients van rebre almenys 2 línies prèvies de tractament abans de l'inici del MSE. La mediana d'SG va ser de 21,1 (IC95% 19,4-22,7) mesos, la mediana d'SLE va ser de 5,6 (IC95% 5,1-6,0) mesos, i la mediana de la DT va ser de 4,5 [ $< 0,1$ ; 115,3] mesos. Globalment l'SG i l'SLE van afavorir de manera estadísticament significativa les dones (atribuïble a oncologia) i els episodis amb ECOG PS  $\geq 2$  van mostrar pitjors resultats de supervivència ( $p < 0.0001$ ). Es van trobar diferències estadísticament significatives en la supervivència entre els càncers sòlids i hematològics més freqüents, el context de la malaltia, el mecanisme d'acció del medicament i el tipus de càncer ( $p < 0.001$ ), però no per l'edat dels pacients. Es disposa de resultats de supervivència per oncologia i hematologia, per cada subtipus de tumor i per les dianes terapèutiques d'orTT i mAbTT. Addicionalment, es va analitzar la supervivència en la subpoblació tractada amb immunoteràpia, així com la de càncer de pulmó tractat amb orTT.

### **Conclusió:**

L'ús de MSE pot donar-se en múltiples tipus de càncer, principalment per a malalties avançades prèviament tractades. Un ECOG PS  $\geq 2$ , i en etapa avançada, es van relacionar amb una pitjor supervivència, sense diferències respecte l'edat. Les diferències significatives en supervivència respecte al sexe es van observar principalment en oncologia. La informació sobre resultats en el món real pot contribuir a una millor presa de decisions pel que fa a l'ús de MSE



## 4.3 English version

**Title:** Analysis of Special Situations Medication Outcomes in a Monographic Cancer Institution

**Introduction:** Innovation and research in cancer are highly active, and the incorporation of new drugs into the therapeutic arsenal involves a complex regulatory process. Off-label use (OLU) refers to the use of medications outside their approved indications by regulatory agencies. In Spain, Royal Decree 1015/2009 regulates the use of Medicinal Products in Special Situations (MSE), encompassing three scenarios: OLU, compassionate use of investigational drugs (UCMI), and the use of foreign drugs not authorized in Spain. Additionally, the Spanish healthcare system is decentralized, with autonomous region-specific policies for medication use, including MSE.

According to the literature in onco-hematology, off-label use is common. The EU reports that 13-71% of adult cancer patients will receive off-label treatment during their course of therapy. However, data on health outcomes from MSE use in oncology are scarce and heterogeneous.

The Catalan Institute of Oncology (ICO) is a comprehensive cancer institution providing care to approximately 45% of adult cancer patients in Catalonia. Regarding MSE use, the ICO has established eligibility criteria with a multidisciplinary and multicenter evaluation of requests by a delegated group from the Pharmacy and Therapeutics Committee, focusing on the evidence supporting MSE, weighing potential benefits and risks, considering available alternatives, and addressing economic aspects.

### **Hypothesis:**

Evaluating outcomes from medications defined as Medicinal Products in Special Situations and the analysis of possible determining factors, generates valuable scientific evidence aiming to contribute to decision-making in this field.

### **Objectives:**

The general objective was to analyze, describe, and evaluate the health outcomes of a broad cohort of cancer patients who received MSE as a treatment

for their disease between 2011 and 2020, in three centers of a specialized cancer institution. The aim was to generate new knowledge about the drug and its outcomes, which can guide decision-making and contribute to improving procedures related to MSE. As specific objectives, a descriptive analysis of treatment requests was conducted, and overall survival (OS/SG), event-free survival (EFS/SLE), MSE treatment duration (TD/DT), and reasons for MSE treatment discontinuation were evaluated. The analysis was conducted globally and separately for hematologic and oncologic diseases.

### **Methods:**

A retrospective multicenter cohort study was designed for adult cancer patients over 16 years old, treated in one of the 3 centers (ICO Girona, ICO Badalona, or ICO Hospitalet (Catalonia, Spain)), for whom an MSE had been requested for cancer treatment between 2011 and 2020. MSE requests for support or single-dose treatments were excluded. A patient could be eligible for MSE more than once during their treatment, with each request being an "episode." A relational database was generated for data entry from various information sources. The analysis cutoff date was April 8, 2022.

**Statistical Analysis:** A descriptive analysis of the population was performed, according to demographic characteristics, treatment, and pathology, extracted from chemotherapy records and patient medical history. Characteristics were described using medians and interquartile ranges for continuous variables, and frequencies and percentages for categorical variables. OS and EFS medians, along with 95% confidence intervals (CI), were estimated using the Kaplan-Meier method. Survival curves were stratified by tumor type, ECOG PS (0-1 versus  $\geq 2$ ), gender (female/male), age at MSE request ( $< 75$  versus  $\geq 75$  years), age, gender, treatment context (curative/palliative), and type of medication (mechanism of action: targeted agents (TT) oral (orTT) or monoclonal antibodies (mAbTT), chemotherapy (CHT), hormonal therapy (HT), immunomodulatory agent (IM), or others) and therapeutic target (only for orTT and mAbTT) and compared using the log-rank test. All statistical analyses were performed using R software v.4.1.2.



**Results:**

Between January 2011 and December 2020, 2,377 MSE requests (2,189 patients) met the study's inclusion criteria. Of these, 2,092 episodes (1930 patients) initiated MSE treatment, with 33% for hematologic treatment and 87% for advanced cancer. The median age at MSE initiation was 61.3 years (range: 17.1-92.2), 17.4% of episodes belonged to patients  $\geq 75$  years old, and half were women. Sixteen percent of oncology requests and 30% of hematologic requests were for patients with ECOG PS  $\geq 2$ . Thirty-eight percent of patients received at least 2 prior lines of treatment before MSE initiation. The OS median (months) was 21.1 (95% CI 19.4-22.7), the EFS median was 5.6 (95% CI 5.1-6.0) months, and the TD median was 4.5 [ $< 0.1$ ; 115.3] months. Overall, OS and EFS favored women in a statistically significant manner (attributable to oncology), and episodes with ECOG PS  $\geq 2$  showed worse survival outcomes ( $p < 0.0001$ ). Statistically significant differences in survival were found among the most frequent solid and hematologic cancers, disease context, drug mechanism of action, and cancer type ( $p < 0.001$ ), but not for patient age. Survival results were available for oncology and hematology, for each tumor subtype, and for therapeutic targets of orTT and mAbTT. Additionally, survival was analyzed in the subpopulation treated with immunotherapy, as well as for lung cancer treated with orTT.

**Conclusions:**

The use of MSE can occur in multiple types of cancer, primarily for previously treated advanced diseases. ECOG PS  $\geq 2$ , particularly in advanced stages, was associated with poorer survival, with no age-related differences. Significant survival differences by gender were mainly observed in oncology. Real-world outcome information can contribute to better decision-making regarding MSE use.



## 5 INTRODUCCIÓN

## 5.1 Evolución del tratamiento oncológico

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todos los países del mundo. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2020 el cáncer fue la primera o segunda causa de muerte antes de los 70 años en 112 de 183 países y ocupó el tercer o cuarto lugar en otros 23 países (1).

Según datos reportados por el *European Cancer Information System* (2), se estima que el número de personas diagnosticadas de cáncer en 2040 en los países de la Unión Europea (UE) y los países de la EFTA (Islandia, Liechtenstein, Noruega, Suiza) aumentará un 21% en comparación con 2020, según los expertos del *Joint Research Centre* (JRC) que estudiaron el impacto del envejecimiento de la población en la carga futura del cáncer. En general, la carga de incidencia y mortalidad por cáncer está creciendo rápidamente en todo el mundo; esto refleja tanto el envejecimiento y crecimiento de la población como los cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo de cáncer, varios de los cuales están asociados con el desarrollo socioeconómico.

Los tratamientos contra el cáncer han evolucionado considerablemente en las últimas décadas, mejorando sustancialmente la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con cáncer. Por ejemplo, en cáncer de mama, dependiendo del subtipo de cáncer de mama, el estadio y los factores demográficos, las tasas de supervivencia a 5 años para esta enfermedad pueden superar el 90% en los países desarrollados. Incluso en algunos tipos de cáncer que responden al tratamiento, como en cáncer de mama, próstata o algunas afecciones hematológicas, su manejo puede asemejarse al tratamiento de una enfermedad crónica, gracias a los rápidos avances en oncología clínica de las últimas décadas.

Sin embargo, todavía queda mucho margen de mejora en las tasas de supervivencia en cáncer. Según datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) la supervivencia neta (que es la utilizada para comparar la supervivencia en estudios de cáncer y excluye otras causas de muerte) a cinco

años del diagnóstico de cáncer, en España y para el período 2008-2013 fue del 55.3% en hombres y del 61.7% en mujeres. Esta diferencia observada respecto al sexo se atribuye a la frecuencia de ciertos tipos de tumores en cada sexo, estando relacionadas las diferencias más significativas en supervivencia con el tipo de cáncer y el estadio al diagnóstico. Por ejemplo, en hombres, los cánceres de próstata, testículo y tiroides tienen altas tasas de supervivencia neta (90%, 90%, y 86%, respectivamente), mientras que el cáncer de páncreas, pulmón, esófago y hígado tienen tasas más bajas (7%, 12%, 13%, y 18%, respectivamente). En mujeres, el cáncer de tiroides, melanoma cutáneo y mama tienen tasas de supervivencia neta altas (93%, 89%, y 86%, respectivamente), mientras que el cáncer de páncreas, hígado, esófago y pulmón tienen tasas más bajas (10%, 16%, 16%, y 18%, respectivamente).

Según estos datos, la supervivencia de pacientes con cáncer en España es similar a la de países vecinos y ha aumentado en las últimas cuatro décadas, con expectativas de continuar mejorando, aunque lentamente, en el futuro, gracias a la investigación en cáncer. (3)

En este sentido, el informe anual sobre Tendencias Oncológicas Globales (4) elaborado por el IQVIA (*Institute for Human Data Science™*) constata que los inicios de ensayos oncohematológicos alcanzaron niveles históricamente elevados en 2021, un 56% más que en 2016, con 30 nuevos principios activos oncológicos comercializados a nivel mundial en 2021. Además, el informe constata que a pesar del impacto de la infección por el SARS-Cov2 en la detección y diagnóstico del cáncer, el número global de pacientes con cáncer tratados ha aumentado en un promedio del 4% en los últimos cinco años. Por otro lado, a nivel económico, según dicho informe, se espera que el gasto mundial en oncología supere los 300.000 millones de dólares en 2026.

El avance en el conocimiento de las bases moleculares del cáncer ha permitido el desarrollo de la medicina de precisión y de los agentes dirigidos. A su vez, el aprendizaje acerca de la influencia de la inmunidad en la aparición y evolución del cáncer, han impulsado el desarrollo de estrategias basadas en el sistema inmunitario como tratamiento. Ambos hitos han logrado mejorar el pronóstico de algunos tipos de cáncer.

Estos avances reflejan la apuesta por la investigación del cáncer y la oncología por parte de los gobiernos, los financiadores, la industria farmacéutica y los institutos de investigación que se ha dado en todo el mundo durante las últimas décadas. (5) No obstante, a pesar de los muchos logros alcanzados en el tratamiento del cáncer, queda mucho camino en su abordaje, para conseguir tratamientos efectivos, evitar progresiones tempranas de la enfermedad, reducir la resistencia a los tratamientos y minimizar las toxicidades a corto y largo plazo, consiguiendo alargar la supervivencia de los pacientes manteniendo o mejorando su calidad de vida.

Esta innovación e investigación extremadamente activas en cáncer suponen un proceso desafiante y largo, tanto en las etapas relativas al desarrollo científico y las fases de investigación del producto, como a nivel regulatorio y de posicionamiento para lograr la autorización e incorporación de nuevos medicamentos al arsenal terapéutico.

No obstante, ante escenarios de necesidades no cubiertas de tratamiento, o en ocasiones en las que no se dispone de alternativas de tratamiento aprobadas para una patología que ha agotado las líneas de tratamiento previas, los MSE pueden ser una alternativa válida de tratamiento.

En este sentido, la prescripción en condiciones todavía no autorizadas puede ser necesaria para satisfacer las necesidades de pacientes individuales, debido a la ausencia de alternativas adecuadas autorizadas. El uso de fármacos como MSE puede ser racional y, a veces, es la única opción de tratamiento para el paciente.(6–8)

## 5.2 Fases de investigación de un medicamento

La investigación de un nuevo fármaco comienza en el laboratorio. Por lo general, el descubrimiento de nuevos medicamentos por parte de los investigadores surge a través de:

- Generación de nuevos conocimientos sobre el proceso de una enfermedad que permiten a los investigadores diseñar un producto para detener o revertir los efectos de la enfermedad.

- Pruebas de compuestos moleculares para encontrar posibles efectos beneficiosos en un gran número de enfermedades.
- Tratamientos existentes que presentan efectos no previstos.
- Diseño de nuevas tecnologías que permitan dirigir productos médicos a lugares específicos dentro del cuerpo o manipular material genético.

En esta etapa inicial del proceso, miles de compuestos pueden ser candidatos potenciales para el desarrollo como tratamiento médico. Sin embargo, después de las primeras pruebas, sólo una pequeña cantidad de compuestos serán prometedores y requerirán de más estudios para avanzar en su desarrollo.

En la fase de investigación preclínica, los medicamentos se someten a pruebas de laboratorio y con animales para responder preguntas básicas sobre seguridad para averiguar si el producto tiene potencial de causar un daño grave, antes de ser probado en personas.

Los dos tipos de investigación preclínica son *in vitro* y en vivo. Para los estudios *in vitro* las agencias reguladoras exigen el uso de buenas prácticas de laboratorio (BPL), definidas en los reglamentos de desarrollo de productos médicos y que requieren de un estricto sistema de supervisión de garantía de calidad que permita garantizar la seguridad del producto.

Los estudios preclínicos deben proporcionar información detallada sobre la dosificación y los niveles de toxicidad y tienen gran relevancia. Después de las pruebas preclínicas, los investigadores revisan sus hallazgos y deciden si el medicamento debe probarse en personas dando paso a la fase de investigación clínica.

En esta fase clínica, los medicamentos se prueban en personas para asegurarse de que sean seguros y efectivos, en ensayos clínicos.

Un ensayo clínico es un estudio de investigación riguroso y controlado que se lleva a cabo en seres humanos para evaluar la seguridad, eficacia y efectos de una intervención médica, ya sea un fármaco, procedimiento, dispositivo o terapia, con el propósito de contribuir al conocimiento y mejora de la atención médica.

Los ensayos clínicos se dividen en fases, cada una con objetivos y características específicas.

1. **Fase I:** Se centra en la evaluación inicial de la seguridad del agente experimental. Se administra a un pequeño grupo de participantes para determinar la dosis máxima tolerable y observar los efectos secundarios.
2. **Fase II:** Evalúa la eficacia y continúa evaluando la seguridad del agente en un grupo más grande de pacientes con la enfermedad de interés. Se busca obtener datos adicionales sobre la dosis y posibles efectos adversos.
3. **Fase III:** Compara el nuevo tratamiento con el tratamiento estándar o placebo en un grupo amplio de pacientes. Tiene como objetivo principal determinar la eficacia y seguridad en un contexto más amplio.
4. **Fase IV:** También conocida como post-comercialización, ocurre después de que el tratamiento ha sido aprobado y está en uso generalizado. Se monitorean efectos adversos a largo plazo y se pueden estudiar otras indicaciones o poblaciones.

Estos ensayos son fundamentales para la progresión de la medicina y la mejora de las opciones de tratamiento para diversas condiciones médicas. Sin embargo, es crucial que se realicen siguiendo estrictos estándares éticos y regulaciones para garantizar la seguridad y bienestar de los participantes.

### Estudios de Fase 1

Durante los estudios de Fase 1, se estudia el nuevo fármaco en un número reducido de personas, habitualmente en 20 a 80 voluntarios sanos o personas con la enfermedad/afección. Si el nuevo medicamento está destinado a pacientes con cáncer, los investigadores realizan estudios de Fase 1 en pacientes con ese tipo de cáncer.

Los estudios de fase 1 duran varios meses, requieren de un control estrecho y permiten recopilar información sobre cómo el fármaco interactúa con el cuerpo humano y ayudar a la definición de su máxima dosis tolerable. Los investigadores ajustan los esquemas de dosificación en función de los datos obtenidos en animales en las fases preclínicas, para averiguar cuánto medicamento puede tolerar el cuerpo y cuáles son sus efectos secundarios agudos. Permiten ampliar información sobre la mejor manera de administrar el medicamento para limitar los riesgos y maximizar posibles beneficios. Esto es importante para el diseño



de los estudios de fase 2. Aproximadamente el 70% de los medicamentos pasan a la siguiente fase.

### Estudios de Fase 2

En los estudios de Fase 2, los investigadores administran el fármaco a un grupo de pacientes con la enfermedad o condición (pocos cientos de pacientes) para la cual se está desarrollando el fármaco. Suelen durar desde varios meses hasta dos años. Estos estudios tienen como objetivos proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer su relación dosis-respuesta, conocer las variables empleadas para medir su eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase 1. Generalmente, estos ensayos clínicos son controlados y con asignación aleatoria a los tratamientos.

Sus resultados permiten refinar las preguntas y métodos de investigación y diseñar estudios de fase 3. Aproximadamente el 33% de los medicamentos pasarán a esta fase.

### Estudios de Fase 3

Son ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y teniendo en consideración las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento, habitualmente entre 300 a 3000 voluntarios que tienen la enfermedad o condición y tienen una duración mayor, habitualmente entre 1 a 4 años. Estos estudios son preferentemente controlados y aleatorizados.

### Estudios de Fase 4

Estos estudios incluyen varios miles de voluntarios afectados de la enfermedad y se llevan a cabo una vez que el medicamento o dispositivo ha sido aprobado por las agencias reguladoras para monitorizar la seguridad o eficacia después de la comercialización.

## 5.3 Situación regulatoria del medicamento a nivel europeo

El reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 (9) establece los procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y aprobó la creación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*).

Para que un medicamento sea autorizado para su uso, debe demostrar que es eficaz, seguro y de buena calidad. A nivel europeo, la EMA es el organismo científico con la experiencia necesaria para evaluar los beneficios y riesgos de los medicamentos. En ella se integran todas las agencias nacionales para poner en común decisiones y autorizaciones válidas para toda la UE.

La obtención de la autorización de comercialización es el primer requisito para que el medicamento pueda llegar a los pacientes fuera del contexto de investigación de un ensayo clínico.

En la UE, existen diferentes procedimientos de evaluación de medicamentos. Éstos son, el procedimiento nacional, el procedimiento descentralizado y de reconocimiento mutuo, y el procedimiento centralizado.

El procedimiento nacional es aquel por el que el laboratorio titular del medicamento solicita la autorización del medicamento en un solo país. En este caso, el medicamento será evaluado y autorizado por la Agencia reguladora propia del país elegido y únicamente podrá comercializarse únicamente en éste. En España, la entidad reguladora competente para realizar esta actividad es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El procedimiento descentralizado y el de reconocimiento mutuo, por los cuales el medicamento es evaluado en varios países de la Unión Europea, escogidos por el laboratorio titular del medicamento, pero no en todos. En ambos casos, al igual que en el procedimiento nacional, la evaluación y la autorización la realiza la Agencia reguladora de cada país.

El procedimiento centralizado, mediante el cual el laboratorio solicita a la EMA obtener una autorización de comercialización centralizada del medicamento que será válida en todos los Estados miembros de la UE, Islandia, Noruega y Liechtenstein. Este procedimiento requiere la evaluación científica por parte de la EMA y la autorización por la Comisión Europea. Es obligatorio para cierto tipo de medicamentos, como los dirigidos a enfermedades causadas por virus, enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas, tratamiento del cáncer o aquellos fabricados mediante biotecnología. Actualmente, los medicamentos con principios activos nuevos que requieren mayor grado de desarrollo, de mayor innovación e impacto económico se autorizan por procedimiento centralizado.

En cualquiera de los procedimientos indicados, el proceso para la obtención de la autorización de comercialización se inicia con la solicitud por parte del laboratorio farmacéutico titular, para la que presentará toda la documentación científica de soporte disponible para la evaluación por parte de la EMA o de la agencia estatal que corresponda.

Las autoridades regulatorias (la propia de cada país o la EMA), según establece la normativa vigente, evalúan esta información en base a criterios de eficacia, calidad y de balance entre beneficios y riesgos, y emiten la autorización o la recomendación para su comercialización, si procede.

A su vez, las autorizaciones de comercialización otorgadas pueden ser de distintos tipos, en función de la información aportada por los laboratorios en el momento de solicitud y del interés que supone el medicamento para la población. La autorización centralizada de un medicamento para todos los países miembros de la UE es la que implica un proceso más exigente e implica un estudio más complejo de toda la información disponible relativa al fármaco.

Esta será evaluada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, quien recomendará si se debe conceder o no la comercialización del medicamento.

### 5.3.1 Proceso de evaluación por parte de la EMA

El complejo proceso se inicia unos meses antes de que comience la evaluación, cuando la EMA proporciona orientación a los desarrolladores de medicamentos para asegurarse de que sus solicitudes para la comercialización autorización cumplan con los requisitos de la legislación de la UE y reglamentarios y evitar retrasos innecesarios. En estas reuniones participan diversos miembros del personal de la EMA responsable de diversas áreas como calidad, seguridad y eficacia, gestión de riesgos o aspectos pediátricos, quienes guiarán la solicitud durante toda la evaluación.

Una vez se inicia el proceso con la solicitud de evaluación por parte de la empresa desarrolladora de medicamentos, ésta será evaluada por el CHMP. El comité está compuesto por un estado miembro de la UE, Islandia y Noruega, y uno suplente. Cuenta además con hasta cinco expertos en campos relevantes como por ejemplo estadística o expertos en calidad de los medicamentos, que son nominados por la Comisión Europea. Para la evaluación, los miembros del CHMP cuentan con el apoyo de un equipo de asesores de las agencias nacionales con amplia experiencia, que analizarán los diversos aspectos del medicamento con relación a su seguridad, calidad y actividad.

El CHMP también trabaja con otros comités de la EMA durante la evaluación. Estos incluyen:

- El Comité de Terapias Avanzadas (CAT) es el responsable de evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de terapia avanzada (ATMP) (terapia génica, ingeniería de tejidos y terapia basada en células) y seguir los avances científicos en este campo.
- El Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) es el responsable de recomendar la designación de medicamentos huérfanos para enfermedades raras.
- El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) es el responsable de evaluar y monitorizar la seguridad y gestión de riesgos de los medicamentos humanos.

- El Comité Pediátrico (PDCO) es el responsable de las actividades sobre medicamentos para niños y de apoyar el desarrollo de dichos medicamentos en la UE proporcionando experiencia científica y definiendo las necesidades pediátricas.

### 5.3.2 Funcionamiento del CHMP

Por cada solicitud de un nuevo medicamento, dos miembros del comité, conocidos como ponente y coponente, de diferentes países, son designados para dirigir la evaluación (excepto para medicamentos genéricos, en que se designa un ponente). Su papel es realizar la evaluación científica del medicamento de manera independientemente, formando cada uno un equipo de evaluación con los evaluadores de las agencias de sus países.

En sus informes de evaluación, cada equipo resume los datos de la solicitud, indicando sus valoraciones al respecto de los efectos del medicamento y sobre incertidumbres y limitaciones de los datos. En esta fase también identificarán aquellas preguntas que tendrán que ser respondidas por el solicitante.

Las dos evaluaciones separadas se realizarán teniendo en cuenta los requisitos reglamentarios, directrices científicas y experiencia en la evaluación de medicamentos similares. Además del ponente y el coponente, el CHMP también designa a uno o más revisores por pares entre los miembros del CHMP, que se encargarán de revisar ambas evaluaciones y asegurarse de que la argumentación científica sea sólida, clara y robusta.

Finalmente, la evaluación inicial y los comentarios recibidos de los revisores por pares se discuten durante una reunión plenaria del CHMP, en la que todos los miembros del CHMP contribuyen activamente al proceso de evaluación, revisando las valoraciones hechas por los ponentes, proporcionando comentarios e identificando preguntas adicionales para el solicitante.

Durante la evaluación, el CHMP puede plantear preguntas sobre las evidencias aportadas en la solicitud y pedir al solicitante que proporcione aclaraciones o

información adicional relacionada con cualquier aspecto del medicamento para responderlas. Las respuestas deben ser entregadas en el plazo acordado. En caso contrario, estas objeciones impedirían la autorización de comercialización.

### 5.3.3 Información requerida para la solicitud

Los datos que deben ser aportados por parte de los desarrolladores de medicamentos en su solicitud de autorización de comercialización deben incluir toda la información relativa al medicamento.

La solicitud debe justificar a qué grupo de pacientes va dirigido el medicamento y si existe una necesidad médica no cubierta en el abordaje de la enfermedad, datos sobre la calidad del medicamento, incluida su composición química y propiedades físicas, su estabilidad, pureza y actividad biológica; garantizar el cumplimiento de los requisitos internacionales de pruebas de laboratorio, fabricación de medicamentos y realización de ensayos clínicos ("buenas prácticas de laboratorio", 'buena práctica clínica'); el mecanismo de acción del medicamento, evaluado en estudios de laboratorio; aspectos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento), los beneficios observados en el grupo de pacientes en los que la medicina está dirigida; los efectos secundarios del medicamento observados en los pacientes, y en poblaciones especiales como niños o ancianos; información sobre cualquier posible riesgo de seguridad con el medicamento (conocido o potencial), la forma en que los riesgos, serán manejados y monitorizados una vez que el medicamento está autorizado y qué información se pretende recopilar en los estudios de seguimiento después de la autorización.

Los riesgos se describen en detalle en un documento llamado "plan de gestión de riesgos (RMP por sus siglas en inglés, *Risk management Plan*) que también debe ser evaluado por el comité de seguridad de la EMA, el PRAC, para garantizar su idoneidad.

Por último, la información que debe proporcionarse a los pacientes y a los profesionales de la salud (es decir, el resumen de características del producto o ficha técnica, etiquetado y envase y prospecto) también debe ser suministrado por el desarrollador y es revisado y aprobado por el CHMP.

Como resultado de las discusiones, si se dispone de nueva información durante la evaluación, y con las aclaraciones proporcionadas por el solicitante, se refinan los argumentos científicos para emitir una recomendación final que represente el análisis y la opinión del comité. La recomendación final del CHMP se alcanza mediante un voto formal. Idealmente, el CHMP llegará a un consenso y recomendará por unanimidad la aprobación o denegación de la autorización de comercialización; dicho consenso se alcanza en el 90% de los casos. Sin embargo, cuando no se puede llegar a un consenso, la decisión final del comité recomendación representará la opinión de la mayoría, haciendo constar en el acta de la reunión las opiniones divergentes.

#### 5.3.4 Plazos de la evaluación

La evaluación de una solicitud de un nuevo medicamento puede suponer hasta 210 días 'activos'. Este tiempo puede reducirse a 150 días, si se concede una "evaluación acelerada" al medicamento, que es posible para los medicamentos que se consideran de mayor interés para la salud pública. El esquema *PRIME (PRiority MEDicines)* de la EMA, acelera el desarrollo de medicamentos para necesidades médicas no cubiertas, incluido el cáncer. Facilita la planificación, evaluación y aprobación al permitir un diálogo temprano con los desarrolladores, optimizando así el proceso para llegar más rápido a los pacientes.

El tiempo de "evaluación activa" tiempo es el tiempo que dedican los expertos de la EMA a evaluar las evidencias aportadas por el solicitante en apoyo de una solicitud de autorización de comercialización.

Durante este proceso, se lleva a cabo una revisión exhaustiva de la evidencia proporcionada por el solicitante para respaldar la autorización de comercialización. Esta evaluación inicial dura hasta 120 días (90 días en la

evaluación acelerada). Se realizan reuniones y se emiten informes de evaluación que incluyen preguntas para el solicitante. Tras una o dos interrupciones ("paradas de reloj") para que el solicitante responda, se emite un informe actualizado de evaluación que es discutido y aprobado en una reunión plenaria del CHMP el día 180 del tiempo de evaluación activa. La primera parada del reloj suele durar de 3 a 6 meses y la segunda entre 1 y 3 meses (30 días cada una en el caso de evaluación acelerada).

Posteriormente, se inicia un proceso de consulta a colectivos específicos, expertos adicionales, incluidos los pacientes y profesionales de la salud y se emiten informes relativos al plan de gestión de riesgos que serán revisados por los miembros del PRAC y del CHMP.

El día 210 del tiempo de evaluación activa como máximo (día 180 en la evaluación acelerada), el CHMP emitirá una opinión y una recomendación sobre la autorización del medicamento y sus condiciones de uso. En caso de desacuerdo, el solicitante puede solicitar una reevaluación que dura hasta 60 días activos. Finalmente, la decisión final de la CE, que es legalmente vinculante se emite dentro de los 67 días posteriores a la recepción de la recomendación de la EMA.

El Comité también acordará la redacción de la información del producto para profesionales de la salud y pacientes (es decir, el SmPC por sus siglas en inglés, *Summary of product characteristics*, etiquetado y prospecto).

Mediante este procedimiento, una vez que un medicamento ha recibido una autorización de comercialización en toda la UE, la empresa titular de la autorización decide en qué países quiere comercializar su producto. Para ello, solicita su registro en las entidades reguladoras de cada país.

Mientras que la autorización de comercialización sólo debe fijarse en los aspectos relacionados con el beneficio-riesgo del medicamento con exclusión de cualquier otra consideración, la evaluación y autorización de nuevos medicamentos por cualquiera de los procedimientos en vigor abre, a su vez, un proceso de decisión sobre el precio y la financiación de estos y, finalmente, su eventual incorporación efectiva a la práctica asistencial.



Puesto que esta decisión debe realizarse en el contexto del sistema nacional de salud de cada país, la EMA no tiene ningún papel en las decisiones sobre precios y reembolso, si bien la EMA puede colaborar con organismos nacionales para facilitar estos procesos. En este sentido, las decisiones sobre el precio y el reembolso del medicamento se toman a nivel nacional y condicionarán la incorporación y el uso del medicamento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es la autoridad competente a nivel español, y es quien autoriza el registro y al autorizarlo le asigna un código nacional al medicamento.

## 5.4 Ficha técnica

La ficha técnica (FT), también conocida como resumen de características del producto, es un documento oficial de un medicamento dirigido a profesionales de la salud. Este documento ha sido aprobado y revisado por la EMA y por las agencias estatales. Su objetivo principal es proporcionar un resumen de las características del producto y reflejar las condiciones de uso autorizadas, sintetizando la información científica esencial para los profesionales de la salud basada en los estudios que respaldan su autorización.

La información contenida en la FT debe ser coherente con los resultados de los estudios farmacológicos, clínicos y galénicos presentados en los documentos de registro, así como con el estado actual del conocimiento científico. Los textos incluidos en ellas son propuestos por el titular de la autorización, quien es responsable de poner el medicamento en el mercado y deben estar incluidos en el expediente de solicitud de autorización.

La FT de un medicamento es un documento que se puede modificar. Debe contener información actualizada sobre el medicamento, como nuevas indicaciones, cambios en la posología, nuevos datos de seguridad que identifiquen reacciones adversas previamente no detectadas, nuevas contraindicaciones, entre otros.

La modificación de ésta puede ser iniciada tanto por la compañía farmacéutica, con el fin de mejorar la información del medicamento, como por las autoridades sanitarias de los estados miembros, generalmente debido a restricciones de uso o actualización, especialmente por motivos de seguridad.

## 5.5 Situación de la financiación del medicamento e inclusión de cartera de servicios del sistema nacional de salud español

A continuación de la decisión de comercialización, se abre un proceso de decisión sobre el precio y la financiación del medicamento a nivel nacional y de decisión de posicionamiento a nivel regional, que condicionarán su eventual incorporación efectiva a la práctica asistencial.

Para poder utilizar un medicamento en los centros sanitarios del Sistema Nacional de Salud (SNS) es necesario que, en primer lugar, el medicamento haya sido autorizado para su comercialización y, en segundo lugar, que sea incluido en la prestación farmacéutica del SNS, para su financiación con cargo a fondos públicos. Ambos son necesarios en un contexto de utilización ordinaria del medicamento en nuestro sistema sanitario público, en el que las Comunidades y Ciudades Autónomas y las Mutualidades de funcionarios, mediante sus entidades gestoras, financian los medicamentos. A continuación, se expone la información más relevante de ambos procesos.

Tras la asignación del código nacional por parte de la AEMPS, se inicia el estudio de financiación y precio del medicamento. Los precios de venta de los medicamentos están intervenidos, es decir, se fijan por el Estado y para su utilización en los centros sanitarios del sistema sanitario público se requiere una resolución expresa de inclusión en la prestación farmacéutica del SNS que así lo establezca.

La financiación pública de los medicamentos en España es una competencia exclusiva del Estado. El órgano competente para resolver la financiación o no financiación de los medicamentos es el Ministerio de Sanidad, a través de la

Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCYF).

El procedimiento de financiación pública y de fijación de precios de los medicamentos en España está establecido en una norma con rango de Ley, en concreto, en el artículo 92 y 94 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios (LGURM)(10).

Los criterios para la financiación de medicamentos son públicos y transparentes y se encuentran recogidos en su artículo 92:

- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos
- c) Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad
- d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud
- e) Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio e inferior coste de tratamiento
- f) Grado de innovación del medicamento

La Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos (CIPM) es el órgano competente para la fijación de los precios de los medicamentos en España. Está adscrita al Ministerio de Sanidad y está compuesto por autoridades nacionales y autonómicas: representantes del Ministerio de Sanidad, del Ministerio de Industria, Comercio y Turismo, del Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital y del Ministerio de Hacienda y Función Pública y representantes de los órganos de las comunidades autónomas (CCAA) con competencia en la prestación farmacéutica.

Una vez acordado el precio en la CIPM, la decisión de inclusión de los medicamentos en el SNS, o lo que es lo mismo, su financiación con cargo a fondos públicos se formaliza mediante una resolución expresa de inclusión o no de inclusión en la prestación farmacéutica del SNS, con efecto en todo el

territorio español desde la fecha en que resulten aplicables. En caso de ser incluido, la resolución establece las condiciones de financiación y precio en el ámbito del Sistema Nacional de Salud. En el ámbito de la oncología-hematología es una situación cada vez más frecuente el establecimiento de criterios más restrictivos respecto la autorización inicial de la EMA.

La autorización de comercialización de las agencias reguladoras se basa en la evaluación de la información presentada por el laboratorio titular del medicamento en base a criterios de eficacia, calidad y de balance entre beneficios y riesgos. Para la asignación de precio, es necesario realizar una evaluación posterior comparativa, que analiza el beneficio clínico y el valor añadido que aporta el medicamento en comparación con las terapias financiadas existentes (sean o no medicamentos) y en el contexto de la epidemiología de la enfermedad a tratar en nuestro país. Para la evaluación se emplea como documento científico-técnico el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) que desarrolla la Red de Evaluación de Medicamentos del SNS (REValMED) junto con otras informaciones, incluyendo evaluación económica y de impacto presupuestario y precios comparados con los países de nuestro entorno.

Superadas estas fases europeas y estatales, el siguiente reto para el medicamento es su eventual posicionamiento terapéutico a nivel autonómico y/o de hospital que condicionará su incorporación efectiva a la práctica asistencial.

## 5.6 Situación de evaluación y de decisión de posicionamiento del medicamento a nivel autonómico

En Cataluña, el Servicio Catalán de la Salud (CatSalut) es la institución responsable de garantizar la atención sanitaria de cobertura pública, a todos los ciudadanos.

Mediante la Resolución de 10 de noviembre de 2008 se creó el Programa de evaluación, seguimiento y financiación de los tratamientos farmacológicos de alta complejidad y en la Instrucción 04/2010, la Creación del Programa de armonización farmacoterapéutica de la medicación hospitalaria de dispensación

ambulatoria (*PHF* por sus siglas en catalán: *Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica*). (11) Posteriormente se publicó la instrucción 14/2012 para la creación del Programa de Armonización Farmacoterapéutica de medicamentos en ámbito de la atención primaria y comunitaria (PHAPC)(12) y la instrucción 05/2014(13), que definía el procedimiento para la integración en los Programas de Armonización Farmacoterapéutica del Catsalut, estableciendo los correspondientes instrumentos organizativos en este ámbito.

Finalmente, tras unos años de rodaje del programa, se publicó la instrucción 05/2017 (14) del programa con el objetivo de potenciar la armonización farmacoterapéutica, y dar respuesta a las nuevas necesidades y nuevos retos. Por ello, se optimizaron los programas existentes para integrarlos en un único programa que articularía la toma de decisiones y armonización de los tratamientos entre atención hospitalaria y primaria, incorporando al ciudadano/paciente en el proceso.

El programa se ampara en el título VII del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el Texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y los productos sanitarios (10), en el que se establecen un conjunto de funciones y actuaciones a efectos de garantizar el uso racional de los medicamentos en la atención primaria de salud y en la atención hospitalaria y especializada.

El PHF nace con el objetivo de garantizar la equidad en el acceso a los medicamentos hospitalarios dispensados por servicios de farmacia hospitalarios (MHDA) y medicamentos en receta en el ámbito del Sistema sanitario integral de utilización pública de Cataluña (SISCAT). El PHF elabora y acuerda propuestas de criterios de uso, acceso y seguimiento de los resultados para los fármacos evaluados y que son de obligado cumplimiento para los centros del SISCAT.

El PHF sólo emite criterios de uso para fármacos e indicaciones aprobadas y con condiciones de financiación aprobadas.

Las propuestas de criterios armonizados incluyen, tras el análisis de los datos de eficacia, seguridad y eficiencia e impacto presupuestario y el posicionamiento clínico recomendaciones sobre el lugar en terapéutica y las condiciones de uso. Adicionalmente, define los criterios de seguimiento y de respuesta terapéutica

mediante los cuales llevará a cabo el seguimiento de los resultados de su implementación.

Dichas recomendaciones y criterios son de obligado cumplimiento para los centros del SISCAT, de manera que se dispone, desde el año 2012 del Registro de Pacientes y Tratamientos de la Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria (RPT-MHDA)(15), que incorpora información clínica de todos los pacientes tratados con MHDA financiada por CatSalut.

Por último, realiza el seguimiento del impacto presupuestario y económico de la implementación de los medicamentos que son objeto del programa.

## 5.7 Institut Català d'Oncologia

El Institut Català d'Oncología (ICO) es una institución monográfica de cáncer creada en 1995 por el Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña, que comenzó su actividad en el Hospital Duran Reynals de L'Hospitalet de Llobregat. En 2002 se inauguró el ICO Girona, en 2004 el ICO Badalona y en 2014 el ICO Campo de Tarragona y Tierras del Ebro. Estos centros trabajan juntamente con cuatro hospitales universitarios: Hospital Germans Trias i Pujol (ICO Badalona), Hospital Universitario de Bellvitge (ICO Hospitalet), Hospital Dr. Josep Trueta (ICO Girona), y el Hospital Joan XXIII de Tarragona (ICO Campo de Tarragona y Tierras del Ebro), respectivamente.

El ICO tiene un modelo territorial propio. Es una organización multicéntrica que trabaja de forma coordinada con un modelo en red con 21 hospitales comarcales del territorio en los que presta atención oncológica y hematológica y comparten las directrices relativas a la política del medicamento. Actualmente el ICO es el centro oncológico de referencia para más del 45% de la población adulta de Cataluña. En 2022, el ICO proporcionó cobertura oncológica de tercer nivel a una población adulta de 3.203.000 habitantes.

La misión del ICO es trabajar para reducir el impacto del cáncer en Cataluña. En el desglose de esta misión, junto con la prevención y la investigación, se

encuentra el tratamiento de la enfermedad como parte integral, siendo el proceso de quimioterapia es un eje troncal para la institución.

En un escenario de constantes cambios en el mundo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos, mecanismos de acción y nuevas dianas terapéuticas es prioritario asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles en base a la máxima evidencia posible. En este sentido, supone un gran reto la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

### 5.7.1 Política del Medicamento en el ICO

La política del medicamento del ICO se basa una toma de decisiones en base a criterios documentados de eficacia, seguridad, calidad y eficiencia, que permitan el uso racional de los medicamentos, así como en el impulso del desarrollo de protocolos y guías de práctica clínica, que ayuden a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes atendidos en el ICO y en la red de hospitales comarcales del territorio en los que ICO trabaja en alianza, con una atención basada en la evidencia.

Con esta orientación, el ICO desarrolla su política del medicamento, fundamentada en tres ámbitos: Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT), Subcomisión de Medicamentos en situaciones especiales (SubCMSE) y las guías terapéuticas en la institución (ICOICSpraxis). (16–20) En todos ellos, el ICO apuesta por el soporte de la decisión en la prescripción y el seguimiento de resultados, a través de herramientas informáticas (ESPOQ) (ver apartado específico 7.7.2).

La CFT tiene como objetivos ser el órgano asesor de la dirección del centro en el desarrollo de esta política. Uno de sus objetivos prioritarios es promover la selección de medicamentos para ser utilizados en base a criterios documentados de eficacia, seguridad, calidad y eficiencia, impulsando el uso racional de los medicamentos, estableciendo programas que contribuyan a una utilización más segura y efectiva de los mismos en el hospital. Asimismo, le compete el análisis

relativo al uso de los medicamentos, tanto desde el punto de vista clínico como económico y hacer propuestas de mejora, así como impulsar y colaborar en el desarrollo de protocolos y guías terapéuticas en la institución (ICO-ICSpraxis).

En este sentido, alineado con el objetivo de ofrecer una atención basada en la evidencia, el ICO apuesta por una herramienta fundamental, como son las guías de práctica clínica (GPC). Estas guías facilitan mantener la equidad terapéutica entre los pacientes por lo que el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para que la atención basada en la evidencia sea la misma independientemente de en qué zona se utilicen. Asimismo, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida. En el ámbito del ICO, las denominamos guías terapéuticas del ICO (ICOPraxis), cuyo punto de partida fueron en su momento las ONCOGUÍAS (21) dada la elevada implicación de los profesionales del ICO en su desarrollo. En los últimos años se desarrollan en colaboración con profesionales de hospitales del Institut Català de la Salut (ICS) externos al ICO, denominándose ICO-ICSpraxis.

Actualmente se dispone de ICO-ICSpraxis para el tratamiento médico y con irradiación de una gran variedad de patologías oncológicas: cáncer de cabeza y cuello, colorrectal, mama, próstata, pulmón, ovario epitelial, gástrico y de unión esofagogástrica, páncreas, y hematológicas: mieloma múltiple, linfoma B difuso de célula grande, leucemia linfática crónica, mielofibrosis, púrpura trombocitopénica idiopática, así como guías relativas a la atención al final de la vida, al dolor oncológico y a los factores estimulantes colonias granulocíticas.(17)

### 5.7.2 Herramienta de soporte al proceso oncohematológico: ESPOQ2

Como centro monográfico en oncología y hematología, el proceso de quimioterapia es un eje troncal para la institución.

En el año 2005 se implantó el aplicativo informático de soporte al proceso oncohematológico de quimioterapia, denominado ESPOQ (por sus siglas en catalán, "*Eina de Suport del Procés Onco-Hematològic de Quimioteràpia*"), de



diseño y desarrollo propios durante los dos años previos y para el que se desarrolló una nueva versión que está vigente desde el año 2013, ESPOQ2.

ESPOQ2 abarca todas las fases del proceso de tratamiento incluyendo la prescripción, validación, preparación, distribución, administración del tratamiento y registro de resultados permitiendo la trazabilidad del proceso en todas sus fases. Es una herramienta esencial para plasmar los acuerdos de la política del medicamento en forma de prescripción por algoritmos, que serán de aplicación para toda la institución.

Como herramienta de prescripción, permite la introducción de medicamentos, y la configuración de protocolos y esquemas de tratamiento, que se organizan en árboles de tratamiento organizados por especialidad, patología y línea de tratamiento. En ellos, se contemplan las opciones terapéuticas disponibles para cada escenario, previo consenso y acuerdo con los clínicos expertos y que han sido evaluados y aprobados por la CFT del centro.

La herramienta permite la creación prospectiva de formularios vinculados a la prescripción de los fármacos, en los que el médico reporta las variables de inicio, seguimiento y finalización de tratamiento establecidas a nivel autonómico para el seguimiento y facturación de los medicamentos MHDA por parte del PHF o a nivel institucional, por ejemplo, para el seguimiento de los acuerdos de riesgo compartido o esquemas de pago por resultados.

Además, en aras de la equidad en el territorio, los tratamientos están protocolizados de manera única y conjunta para todos los centros, de modo que cualquier prescriptor que acceda a ESPOQ desde cualquiera de los centros de la red ICO tendrá disponibles los mismos algoritmos y tratamientos para una misma patología, siempre y cuando dicho tratamiento haya sido aprobado por la CFT del ICO, y según la cartera de servicios de cada centro y de acuerdo a las directrices de la Instrucción para la reordenación de la atención oncológica del CatSalut(22).

## 5.8 Escalas de valoración del Beneficio clínico

Se considera que el valor de un nuevo fármaco viene determinado por la relación entre el beneficio clínico que supone y su coste. Mientras el coste y la disponibilidad a pagar son variables entre países, la magnitud del beneficio clínico debería ser relativamente constante.

La evidencia del beneficio clínico de las nuevas opciones de tratamiento se deriva de la investigación clínica, en particular de los ensayos aleatorizados de fase III, que generan datos imparciales sobre la eficacia comparada, la seguridad y el beneficio clínico de los nuevos enfoques terapéuticos.

El papel de las agencias reguladoras es evaluar la calidad de la evidencia aportada por el laboratorio comercializador en relación con los estudios y los resultados obtenidos para el producto, según lo definido en los objetivos del estudio. Sin embargo, no posicionan el fármaco con relación a sus alternativas, pudiéndose dar situaciones en las que el comparador del estudio no es el adecuado, la variable de eficacia seleccionada no sea óptima, o los resultados sean estadísticamente significativos, pero no relevantes en la práctica clínica.

En ausencia de una herramienta estándar para clasificar la magnitud del beneficio clínico de las terapias contra el cáncer, que puede variar en relevancia desde poco relevante (por ejemplo una ventaja en la mediana de supervivencia libre de progresión de solo unas pocas semanas) hasta un beneficio sustancial (con una supervivencia mejorada a largo plazo asociado a mejora de la calidad de vida), las conclusiones y recomendaciones derivadas de los estudios pueden ser erróneas, calificando avances incrementales muy modestos como avances relevantes.

Por ello, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) han llevado a cabo sendas estrategias con el objetivo de determinar escalas del beneficio clínico relativo de los nuevos tratamientos contra el cáncer de modo que puedan compararse, cuantificar su beneficio e identificar si el valor que aportan es clínicamente significativo.

Para ello, ambas sociedades revisaron las evidencias provenientes de ensayos clínicos aleatorizados, la experiencia de pacientes y llevaron a cabo reuniones de expertos en oncología para establecer los parámetros marco. Los parámetros contemplados por la ASCO(23), fueron diseñados para su uso en entornos clínicos con una primera versión en 2015, actualizada en 2016, centrándose en eficacia (beneficio clínico), seguridad (toxicidad) y eficiencia (coste).

Por su parte, ESMO trabajó su propuesta a través de la combinación de modelos de calificación desarrollados de forma independiente con múltiples revisiones por un panel de expertos antes de su publicación en 2016(24). A diferencia de ASCO, la ESMO-MCBS tiene un propósito más ambicioso, sirviendo como evidencia para facilitar la aprobación de medicamentos, así como para las guías clínicas nacionales e internacionales.

Ambas organizaciones consideran aspectos similares de los beneficios clínicos, como la supervivencia general (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta (RR), la toxicidad y la calidad de vida (QoL). Sin embargo, el tratamiento de estos aspectos es diferente, así como la priorización de dichas variables.

La escala de la ESMO ofrece estimaciones más precisas en una amplia variedad de escenarios por lo que se considera de elección en nuestro entorno y a nivel europeo y se comenta con mayor detalle a continuación.

### 5.8.1 ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale Score (ESMO-MCBS v1.1)

Con el objetivo de maximizar el valor en la atención del cáncer, y con el propósito de contribuir al uso apropiado de los recursos públicos y personales limitados, la ESMO ha desarrollado una herramienta validada y reproducible para evaluar la magnitud de los beneficios clínicos en aras de facilitar valoraciones claras e imparciales sobre la magnitud del beneficio clínico de las nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer, a partir de ensayos clínicos de buena calidad.

La Escala de Magnitud de Beneficio Clínico de ESMO (ESMO-MCBS) (25) es una herramienta que, mediante un enfoque racional, estructurado y consistente permite clasificar la magnitud del beneficio clínicamente significativo que se puede esperar de un nuevo tratamiento contra el cáncer reduciendo la tendencia a los sesgos. Se desarrolló en 2015 como una escala validada y reproducible aplicable en toda la gama de tumores sólidos y desde 2023 en neoplasias malignas hematológicas (26).

Es una herramienta dinámica y sus criterios se revisan periódicamente. La ESMO-MCBS se revisó en 2017 (versión 1.1) (25), en función de los comentarios y consultas de médicos, pacientes, investigadores y representantes de la industria farmacéutica, y en un proceso dinámico de revisión interna por pares. La escala adaptada al ámbito hematológico ha sido desarrollada en colaboración con la Asociación Hematológica Europea (EHA) (27,28), a partir de la escala ESMO-MCBS v1.1 que se revisó para identificar las deficiencias en los formularios y las puntuaciones para adaptarse a las enfermedades hematológicas.

La ESMO-MCBS tiene como objetivo ayudar a los profesionales a explicar los beneficios probables de un tratamiento en particular a su paciente, así como ayudar a los tomadores de decisiones de salud pública a priorizar las terapias para el reembolso. Actualmente está incorporado en las Directrices de práctica clínica de ESMO y se utiliza como parte de los procesos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA).

La clasificación ESMO-MCBS destaca aquellos tratamientos que mejoran sustancialmente la duración de la supervivencia y/o la calidad de vida de los pacientes con cáncer y tiene como objetivo distinguirlos de los ensayos que demuestran beneficios más limitados y, a veces, incluso marginales. La ESMO-MCBS asigna puntuaciones categóricas de beneficios a los medicamentos contra el cáncer aprobados por la EMA y la FDA de EE. UU. (desde enero de 2020), en función de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados "positivos", es decir, ensayos de superioridad que hayan demostrado un resultado estadísticamente significativo para el objetivo principal de valoración del estudio,

o secundario en caso de SG y ensayos de no inferioridad, que concluyan la no inferioridad del nuevo fármaco.

La escala de valoración para patologías oncológicas considera la SG, la SLP, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), el índice de riesgo, la tasa de respuesta, la QoL, el pronóstico de la enfermedad y la toxicidad. Existen cinco formularios de evaluación según el objetivo principal de valoración y un formulario para evaluar los ajustes de puntuación de ESMO-MCBS en función de la calidad de vida.

La escala de valoración para las patologías hematológicas cuenta con seis formularios, e incluye una serie de modificaciones respecto la ESMO-MCBS v1.1 para fármacos oncológicos. Con respecto a los estudios de un solo brazo con tratamiento curativo intención, como las terapias de rescate con terapia CAR-T, incorpora un formulario para tratamientos de un solo brazo de grado con intención curativa. Eliminó de los formularios el término adyuvancia al no ser aplicable en hematología. Además, la ESMO-MCBS:H incluye la tasa de respuesta completa (CRR), la respuesta molecular mayor (MMR) y la respuesta molecular mayor o igual a log 4 (MR4+) en la escala de notificación internacional además de las variables de respuesta convencionales para leucemias y linfomas. En cuanto a las condiciones relativamente indolentes con una SLP muy larga (o SLE) o SG como la leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma indolente y mieloma múltiple, el beneficio en SLP o SG puede considerarse incluso cuando la mediana para el brazo de control, que puede ser muy larga, aún no se haya alcanzado. Por último, para estudios donde el resultado primario es la tasa de respuesta o MMR, ESMO-MCBS:H incorpora una mejora de 1 punto si el estudio también demuestra una mejora de la calidad de vida o una reducción si se superan los umbrales de toxicidad establecidos.

En definitiva, la clasificación derivada de ESMO-MCBS proporciona una columna vertebral para las evaluaciones del valor de los medicamentos contra el cáncer. No obstante, la escala también tiene limitaciones, por ejemplo, en los estudios de un solo brazo, en enfermedades “huérfanas” y enfermedades con necesidades no cubiertas, se centra tan sólo en el uso de la información del

ensayo de un solo brazo y valora la SLP o la respuesta tumoral. La escala no contempla aspectos económicos.

Los medicamentos y tratamientos que se clasifican como ESMO-MCBS A y B para tratamientos curativos (en una escala de A, B o C, siendo la A la consideración de máximo beneficio clínico y C la de menor beneficio) y 4 y 5 para tratamientos no curativos (en una escala de 1 a 5, siendo el 5 la consideración de máximo beneficio clínico y el 1 la de menor beneficio) deben ser priorizados por su elevado beneficio en términos de eficacia y seguridad. Si bien una puntuación alta de ESMO-MCBS no implica automáticamente un valor alto (dependerá del precio), la escala se puede utilizar para enmarcar tales consideraciones y puede ayudar a los formuladores de políticas públicas a avanzar en la "responsabilidad de la razonabilidad" en las deliberaciones sobre la asignación de recursos.

En el ICO, si bien el resultado obtenido para un determinado fármaco en la escala de la ESMO no es vinculante, sí que se considera de gran relevancia y la puntuación obtenida es tomada en cuenta como parte de la evaluación del fármaco tanto en la CFT como en la solicitud de un fármaco a la SubCMSE, priorizando la aprobación de fármacos con puntuaciones de 4, 5 en entorno no curativo y de A en entorno curativo.

## 5.9 Medicamentos en situaciones especiales

### 5.9.1 Regulación internacional del uso de medicamentos en condiciones distintas a las aprobadas en su ficha técnica

El uso fuera de ficha técnica (FFT) generalmente se refiere al uso de medicamentos fuera de su indicación, según lo aprobado por las agencias reguladoras. Sin embargo, existe una falta de consenso europeo y mundial sobre la definición y legislación sobre los usos FFT(7). Estrictamente, también se consideran como FFT el uso en condiciones distintas relativas a aspectos descritos en la información del producto, como las recomendaciones de dosificación, población/edad objetivo, contraindicaciones, advertencias especiales y vía de administración. En algunos países, el concepto de FFT (“*off-label*” OL, por su denominación en inglés) incluye también el Uso Compasivo de Medicamentos en Investigación (UCMI). Esto hace referencia a medicamentos que se están estudiando científicamente pero que aún no han sido aprobados por las autoridades y los cuales, durante el proceso regulatorio, están disponibles a través de solicitudes de uso de pacientes individuales o programas de acceso expandido.(29)

Aunque la legislación de la UE no regula directamente el uso de medicamentos fuera de las condiciones establecidas en ficha técnica, se le dedica especial atención en la nueva legislación de farmacovigilancia de la UE. La Directiva 2010/84/UE reconoce que existe un uso del medicamento fuera de lo indicado en la FT y establece que los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) son responsables de proporcionar toda la información disponible sobre sus productos, incluidos los resultados de ensayos clínicos u otros estudios, así como cualquier uso del producto fuera de los términos definidos en su autorización de comercialización.(30)

En aras de disminuir las barreras para solicitar la autorización de comercialización de una nueva indicación de un producto existente para satisfacer una necesidad médica no cubierta, se han tomado cuatro medidas a nivel de la UE. Éstas incluyen la opción de protección de mercado adicional de

un año en caso de nuevas indicaciones para productos ya autorizados (incluido en la Directiva 2001/83/CE(31), la exclusividad de datos durante un año para nuevas indicaciones terapéuticas para medicamentos no cubiertos por la exclusividad de datos, esto se refiere a que el fabricante original de un medicamento tiene derecho exclusivo sobre el uso de los datos de pruebas que se requieren para el registro de un producto (incluido en la Directiva 2001/83/EC). Adicionalmente se ha introducido el Reglamento Pediátrico 1901/2006/EC, que establece normas para el desarrollo de medicamentos de uso humano con el fin de hacer frente a las necesidades terapéuticas específicas de la población pediátrica, sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos o de otro tipo innecesarios y el Reglamento de Medicamentos Huérfanos 141/2000/EC, que tiene por objeto establecer un procedimiento comunitario para declarar determinados medicamentos como medicamentos huérfanos, y establecer incentivos para fomentar la investigación, el desarrollo y la comercialización de estos medicamentos.

La UE publicó en 2017 un informe relativo al uso fuera de ficha técnica de los medicamentos a nivel europeo (32). La metodología de estudio fue amplia, incluyendo una revisión sistemática de la literatura científica y la literatura gris, un análisis legal, entrevistas con las partes interesadas y reunión con expertos. En él se incluyen datos sobre la prevalencia y la incidencia de los FFT y sus factores impulsores, así como una descripción de los marcos nacionales, reglamentarios que rigen su uso en los distintos Estados Miembros de la UE. Sin embargo, el informe no proporciona ninguna recomendación acerca de su uso.

En la UE, algunos de los estados miembros tienen normativas propias para la prescripción de FFT y su uso está frecuentemente regulado por restricciones de reembolso, ya que es un desafío económico para los sistemas de salud (7,32). En algunos países, las leyes nacionales incluyen disposiciones especiales sobre el uso fuera de ficha técnica, mientras que otros disponen de pautas de buenas prácticas/recomendaciones profesionales, o se guían por decisiones de reembolso, y otros no cuentan con ninguna herramienta de política de uso de FFT. En este caso, el manejo de los FFT se trata a nivel del prescriptor y no a nivel regulatorio estatal ni por parte del sistema sanitario.



A veces incluso existen diferencias en el etiquetado entre EE. UU. y la UE. En este sentido, Trotta y cols.(33) llevaron a cabo un estudio comparando los enfoques de EMA y la FDA en la evaluación y aprobación de nuevas indicaciones contra el cáncer para intentar identificar posibles implicaciones clínicas asociadas con estas diferencias. Entre 1995 y 2008 fueron aprobados por la EMA 42 medicamentos contra el cáncer, correspondientes a 100 indicaciones. En 47 de estas, se encontró una diferencia entre la aprobación de la EMA y la de la FDA. Para 19 de estas 47 indicaciones, una agencia aprobó una indicación, mientras que la otra agencia no. Para las 28 indicaciones restantes, ambas agencias aprobaron la misma indicación, pero con diferencias, que, en 10 casos, se consideraron clínicamente relevantes según el algoritmo aplicado en el estudio. En general, la agencia aprobó el fármaco en segundo lugar era más restrictiva en términos de redacción de la indicación en comparación con la agencia que proporcionó la aprobación primero.

### 5.9.2 Impulsores del uso de medicamentos en situaciones especiales

En la literatura, se identifican varios impulsores que provocan el uso de medicamentos en condiciones distintas a las aprobadas. Éstos pueden estar relacionados con las necesidades no cubiertas de tratamiento para la enfermedad, con el proceso de evaluación y plazos de autorización de comercialización por parte de las agencias regulatorias, acontecimientos posteriores a la autorización de comercialización (por ejemplo, interrupción en la fabricación, retirada del mercado), con el proceso de fijación de precios y reembolso, o con aspectos locales y/o factores relacionados con el paciente.

En algunos casos, puede incluso darse una combinación de motivos que provocan este uso, pudiendo además cambiar los motivos durante el ciclo de vida de un mismo medicamento usado en condiciones distintas a las de la ficha técnica.

En ocasiones, se dispone de evidencia de eficacia y seguridad de un fármaco, pero no hay interés por parte de la compañía farmacéutica en extender la

autorización de comercialización. Esta es una situación muy frecuente en medicamentos utilizados en niños, en los que la información sobre eficacia y seguridad se recopila en la práctica clínica y se pone a disposición de los profesionales de la salud (por ejemplo, los formularios holandeses y británicos para niños), pero esta evidencia no (siempre) dará lugar a una solicitud formal para ampliar el rango de edad del medicamento por lo que siguen siendo usos fuera de ficha técnica.(32)

Por otra parte, puede resultar difícil obtener evidencia de alto nivel, incluso para aquellos tratamientos que podrían ser efectivos. Esta situación puede darse en enfermedades raras o en pediatría, en los que realizar grandes ensayos clínicos es especialmente complicado.

Es también posible, para fármacos ya comercializados para los que se están llevando a cabo estudios en otras indicaciones, que se disponga de evidencia proveniente de los ensayos clínicos en la nueva indicación pero que todavía no ha sido evaluada o lo está siendo, por las agencias reguladoras. El uso de estos medicamentos de manera anticipatoria a la aprobación del medicamento es también un uso FFT. Asimismo, durante el proceso de financiación del medicamento, su uso previo a la toma de decisión relativa a la inclusión del medicamento e indicación en la cartera de prestaciones del estado supone también un uso FFT.

En determinadas situaciones el uso FFT puede suponer ventajas, en tanto que ofrece una opción de tratamiento en un escenario ausente de alternativas. Sin embargo, no está exento de inconvenientes, principalmente por la incertidumbre en seguridad y su balance riesgo/beneficio desconocido, a parte de su impacto económico. En cualquier caso, se considera de interés que los usos fuera de ficha técnica estén controlados, se comparta la evidencia generada en vida real y se desarrollen directrices al respecto de su uso.

### 5.9.3 Regulación española de los medicamentos en situaciones especiales

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios (LGURM)(20), establece en su artículo 24 las garantías de disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales. En el apartado 3 de dicho artículo, se posibilita la prescripción y aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos; este acceso a medicamentos en investigación se conoce como uso compasivo.

En este sentido, el 19 de junio de 2009, España adoptó una legislación específica regida por el Real Decreto (RD) nacional 1015/2009(34), que regula el uso de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE).

El decreto facilita el acceso a medicamentos a pacientes que no disponen de un tratamiento adecuado y sufren una enfermedad gravemente debilitante o que pone en peligro su vida.

Contempla tres situaciones:

➔ Uso compasivo de medicamentos en investigación (UCMI):

La AEMPS puede autorizar el acceso precoz a medicamentos en investigación antes de su comercialización en España, para pacientes concretos para los que no se disponga de una alternativa terapéutica disponible satisfactoria, que no participan en un ensayo clínico y cuya situación médica no permite esperar a que finalice la investigación y los nuevos tratamientos sean autorizados.

Esta situación requiere a su vez que el promotor del ensayo clínico o el solicitante de la autorización de comercialización manifiesten su disposición a suministrar el medicamento en investigación para uso compasivo, así como ofrecer cualquier otra información relevante al respecto.

El acceso a estos medicamentos puede solicitarse de forma individualizada para un paciente (Autorización de acceso individualizado) o para un grupo de pacientes (Autorizaciones temporales de utilización), acogiéndose a una autorización temporal de uso emitida por la AEMPS.

El centro hospitalario solicitará el acceso a medicamentos en investigación de forma individualizada a la Agencia, previo visto bueno de la Dirección del centro. El consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia.

→ **Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas (fuera de ficha técnica, FFT):**

Incluye el uso de medicamentos aprobados cuando existe la necesidad de utilizarlos en condiciones diferentes a las autorizadas. Tiene carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro. En esta situación no es necesaria la autorización previa individual en cada caso por parte de la AEMPS, y, si bien la agencia puede emitir recomendaciones sobre su uso que deberán tenerse en cuenta. Es responsabilidad de los centros sanitarios ofrecer la información a los pacientes, y el control del uso del medicamento.

El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre

→ **Acceso a medicamentos extranjeros (ME):**

Permite acceder a los medicamentos que no están autorizados en España, pero que sí lo están en otros países en aquellos casos en que su utilización sea imprescindible. En este caso, se autorizan de forma excepcional para las situaciones en que no se encuentre un medicamento autorizado en España con igual composición o que esté en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente, o bien que no exista en España ningún medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente.

En cada uno de estos supuestos, el médico prescriptor deberá elaborar un informe clínico justificativo de la necesidad del tratamiento, incluyendo posología

y duración prevista. En él, deberá justificar claramente el motivo por el que no se considera adecuada la administración de medicamentos autorizados para el tratamiento de dicha condición médica y la falta de alternativas terapéuticas. Además, en el caso de medicamentos extranjeros, en los casos excepcionales en los que las condiciones del paciente difieran de las recogidas en la ficha técnica del país de origen, se aportará además documentación científica que apoye el uso del medicamento para las condiciones solicitadas.

Asimismo, deberá informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, sus implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento informado por escrito o, en su caso, el de su representante, conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre(35). Esta ley tiene por objeto la regulación de los derechos y obligaciones de los pacientes, usuarios y profesionales, así como de los centros y servicios sanitarios, públicos y privados, en materia de autonomía del paciente y de información y documentación clínica.

Es también obligado, al respecto del uso de medicamentos en situaciones especiales, notificar de forma inmediata las sospechas de reacciones adversas graves a la Agencia. Además, se hace necesario el seguimiento y monitorización de estos tratamientos, para los que el grado de incertidumbre es mayor.

#### 5.9.4 Procedimientos relativos a los medicamentos en situaciones especiales en Cataluña

El sistema de salud en España está descentralizado y el presupuesto se gestiona a nivel regional. Así, en Cataluña, comunidad autónoma con una población de 7,5 millones (5,5 millones de adultos) en 2022, el Servicio Catalán de la Salud establece políticas específicas de consumo de fármacos que afectan también al consumo de MSE.

El CatSalut creó en 2005 la Comisión Asesora de Medicamentos en Situaciones Especiales (CAMSE) y en 2018 se renovó en el Consejo Asesor de Medicamentos en Situaciones Especiales (36), como órgano técnico y asesor en

cuanto a la coordinación del uso de medicamentos en situaciones especiales en el entorno autonómico, según los supuestos del Real Decreto 1015/2009.

Por lo que respecta a los medicamentos extranjeros, la Instrucción 01/2004<sup>(37)</sup> del CatSalut “Procedimiento para la prescripción, la solicitud, la dispensación, el seguimiento y la facturación de los medicamentos extranjeros a los pacientes en régimen ambulatorio en el ámbito del CatSalut”, establece los circuitos a seguir para la utilización y facturación de medicamentos extranjeros.

Los medicamentos autorizados por la EMA que están comercializados en otros países pero todavía no disponen de resolución de precio y financiación en el Estado español, o que tienen una decisión denegatoria de financiación, regulados según el Real decreto 1015/2009<sup>(34)</sup>, representan una situación particular y de especial complejidad en cuanto a garantizar que su eventual utilización en el ámbito del sistema sanitario integral de utilización pública de Cataluña siga unos criterios coordinados y que garanticen la equidad en el seno del SISCAT.

En cuanto al acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, la Instrucción 05/2010 del CatSalut <sup>(38)</sup>, sobre la utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en la ficha técnica, establece los mecanismos para la implementación del Real decreto en el ámbito del CatSalut. La Instrucción prevé que, en caso de que la AEMPS no haya emitido recomendaciones específicas, el CatSalut puede elaborar las correspondientes recomendaciones de uso cuando se pueda prever razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones distintas a las establecidas en la ficha técnica.

La principal finalidad del CAMSE es asesorar y/o elaborar propuestas de coordinación y recomendaciones para el CatSalut sobre el uso de medicamentos en situaciones especiales, teniendo en cuenta las situaciones identificadas previamente que deben adscribirse a los criterios que pueda establecer la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en relación con las situaciones de disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales que determina el Real Decreto

1015/2009, así como evaluar y realizar el seguimiento de los resultados de dichos usos especiales en el ámbito del SISCAT, y dar cuenta de sus actividades, recomendaciones y evaluaciones en la Comisión Farmacoterapéutica del SISCAT.

#### 5.9.5 Procedimiento de solicitud, evaluación y uso de los medicamentos en situaciones especiales en el Instituto Catalán de Oncología

A nivel de centro hospitalario y amparados en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (20) se establecen estructuras de soporte para el uso racional de los medicamentos en los hospitales, mediante la comisión de farmacia y terapéutica como órgano asesor de la dirección médica en relación con el medicamento y su posicionamiento terapéutico.

El uso de MSE es frecuente en los pacientes con patología oncológica-hematológica al estar ante enfermedades de mal pronóstico, y a menudo en situaciones de vacío terapéutico o pacientes que habiendo agotado las líneas de tratamiento estándar para su patología pueden mantener un buen estado general que les permite ser tributarios de posteriores líneas de tratamiento.

En el ICO, en el año 2003, se creó, como delegada de la Comisión Farmacoterapéutica, la subcomisión de Medicamentos en Situaciones Especiales (SubcMSE) del ICO. Nace con el objetivo de proporcionar equidad entre los pacientes, realizando el análisis colegiado, multidisciplinar y multicéntrico de las solicitudes individualizadas de tratamiento de los fármacos contemplados en los supuestos descritos en el RD1015/2009, centrándose en la evidencia que respalda a MSE y ponderando los potenciales beneficios y riesgos de su uso. (18) Asimismo, son también objeto de la SubcMSE la discusión de solicitudes no incluidos en la guía farmacoterapéutica del ICO (no evaluados por la CFT), y fármacos en evaluación autónoma por parte del Programa Armonización Farmacoterapéutica (PHF) de Catsalut, pero para los cuales todavía no se hayan establecido criterios de uso a nivel autonómico.

La SubcMSE está formada, como miembros fijos, por los jefes de servicio de oncología y hematología de cada centro (ICO Badalona, ICO Girona, ICO Hospitalet e ICO Tarragona y Tierras del Ebro (en este caso sólo jefe de servicio de hematología), por la Dirección de Farmacia corporativa y las coordinadoras de farmacia ICO de cada centro, el responsable de investigación clínica del ICO y la dirección asistencial del centro. Además, participan farmacéuticos hospitalarios especialistas en evaluación y selección de medicamentos. La SubcMSE está presidida por un oncólogo y un hematólogo y un farmacéutico especialista ejerce como secretario de esta.

En caso de requerir la participación de cualquier otro especialista o profesional para la discusión de un caso, se le invitará a asistir a la reunión de la SubcMSE. Los solicitantes son siempre invitados a la reunión en la que se discutirá su caso para realizar la presentación de este.

La SubcMSE se reúne con una periodicidad quincenal, pudiéndose reunir más frecuentemente o convocarse de manera urgente atendiendo a criterios de urgencia de las solicitudes.

#### *A. Circuito de solicitud de un uso de MSE*

El circuito de solicitud de uso de MSE en el ICO está definido en un procedimiento escrito aprobado por la CFT(19), en el que se incluye la documentación requerida en cada fase del proceso (informe médico de solicitud, informe complementario de farmacia, conformidad de la dirección y consentimiento informado). Este procedimiento, así como los requerimientos de información previos a la solicitud reflejados en cada informe son fruto del consenso de los miembros de la comisión farmacoterapéutica y acorde con los clínicos prescriptores de los servicios de la institución.

El circuito de solicitud de uso de un MSE en el ICO se inicia con la identificación clínica de un paciente candidato por parte del médico solicitante quien, tras la valoración del paciente y de su historial médico y oncológico, considera que en ese momento su enfermedad requiere de un tratamiento con un MSE en cualquiera de las situaciones previamente expuestas.



Se dispone de un formato estandarizado de informe clínico de solicitud, que debe cumplimentar el médico con la información individualizada de cada paciente candidato -informe del médico responsable de solicitud de MSE, última versión de septiembre de 2019 (ver Figura 1).

Se acordó, a partir de entonces, establecer en este seno los requisitos mínimos que debían cumplir las solicitudes de uso de MSE, que incluyen:

*A. Datos relativos al solicitante: nombre del médico, servicio, centro, fecha de solicitud, medicamento solicitado*

*B. Datos relativos al paciente:*

- nombre y apellidos
- número de historia clínica
- ECOG Performance status (ECOG PS). En caso de ECOG PS 2, se debe indicar a qué situación corresponde
  - con “*driver* oncogénico accionable”
  - con ensayo pivotal de la patología que incluya al menos un 25% de los pacientes con PS2
  - Tumor en SNC, indique índice de Karnofsky
  - Otros (especificar)
- Fecha de nacimiento, edad:
  - Si edad  $\geq 75$  años, se debe realizar un cribado Onco-hematogeriátrico\* e indicar el resultado: Positivo o Negativo.
  - Si es positivo, se debe someter al paciente a una valoración oncohematogeriátrica completa como paso previo a la indicación del tratamiento.

\* Como herramienta de detección geriátrica para identificar a los pacientes ancianos con cáncer que se beneficiarían de una evaluación geriátrica integral (CGA) se emplea la herramienta de detección G-8.(39)

*C. Datos relativos al tratamiento:*

1. INDICACIÓN POR LA QUE SE SOLICITA EL TRATAMIENTO:

Finalidad del tratamiento: Curativa / No curativa

## 2. JUSTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD, NIVEL DE EVIDENCIA DEL MEDICAMENTO EN LA INDICACIÓN SOLICITADA:

A. Basada en estudio de Fase I-II, no aleatorizado: al menos 1 de los siguientes

- Respuesta Global (OR):  $\geq 30\%$
- Tasa de supervivencia libre de progresión (SLP, PFS) a 1 año  $>25\%$

B. Basado en estudio de Fase II o III, aleatorizado: se aplicarán los criterios de beneficio clínico de la ESMO (Esmo Clinical Benefit Scale v 1.1) \*\* (ver apartado específico)

- Enfermedad avanzada: categoría 4 o 5
- Indicación adyuvante: categoría A o B

C. Solicitud para patología ultra-huérfana (prevalencia 1 paciente/50.000 habitantes)

## 3. DOSIS DEL MEDICAMENTO O ESQUEMA TERAPÉUTICO SOLICITADA:

## 4. DURACIÓN PREVISTA DEL TRATAMIENTO

## 5. TRATAMIENTOS PREVIOS

## 6. ALTERNATIVAS EXISTENTES

¿Existen ensayos clínicos disponibles en el ICO?

Si procede, indicar el motivo que contraindica el uso de otras alternativas.

## 7. SEGUIMIENTO CLÍNICO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

(se debe indicar qué seguimiento se realizará (por ex prueba de imagen) y periodicidad de los seguimientos)

## 8. PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DEL TRATAMIENTO SOLICITADA DENTRO DEL ÁRBOL DE LA PATOLOGÍA (ESPOQ)

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS APORTADAS

10. CRITERIOS DE URGENCIA (sólo si se considera un tratamiento urgente, se debe indicar cuál es el criterio que justifica esta urgencia)

- Tratamiento adyuvante para el que, tener que esperar a la próxima reunión de la subcomisión comportaría estar fuera del intervalo usado en el estudio pivote para el inicio del fármaco
- En caso de fármacos contra “driver oncogénico accionable”, cuando la demora en el inicio de la indicación puede comportar un riesgo vital para el paciente.

- Casos en los que la cinética de progresión tumoral no permita esperar a la siguiente reunión (ejemplo algunas leucemias agudas o algunos linfomas)
- Otros (especificar)

Este documento de solicitud médica debe estar firmado por el médico responsable, disponer del visto bueno del médico referente de patología y del jefe de servicio.

El siguiente paso en la evaluación consiste en la revisión de la evidencia disponible como soporte de la solicitud. Para ello el servicio de farmacia elabora un informe complementario con la evidencia científica que soporta la solicitud, mediante la revisión crítica de la literatura científica existente, la valoración del balance de beneficio y riesgo que supone para el paciente, y reflejando en última instancia, el coste correspondiente al tratamiento (informe complementario del servicio de farmacia, Figura 2). Ambos documentos son enviados, por parte de la secretaria de la SubcMSE, a todos los miembros previamente a la reunión.

La SubcMSE evalúa cada solicitud en un marco que considera las prioridades de las poblaciones afectadas por estas decisiones y en unos plazos idóneos, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, los beneficios de la intervención y la complejidad de la evaluación. Tras el análisis de la solicitud, sólo cuando se considera favorable el balance del beneficio-riesgo del tratamiento y tras el análisis de su impacto, se determina su aprobación individualizada y se decide el seguimiento a realizar. En este caso la dirección asistencial aprueba el tratamiento (Figura 3) y el paciente firma un consentimiento informado (Figura 4). El último paso tras la aprobación consiste en la implementación de los protocolos y los formularios de seguimiento de resultados para los tratamientos solicitados y aprobados en el aplicativo de tratamiento quimioterápico, ESPOQ, habilitando la posibilidad de su prescripción sólo para el paciente concreto. Posteriormente a la validación del tratamiento, se deshabilita la opción de prescribirlo.

Según el procedimiento del circuito de la SubcMSE, aquellos fármacos cuyas solicitudes sean frecuentes (umbral fijado inicialmente en más de 5 solicitudes al año), deben de ser priorizados para su evaluación por parte de la CFT, bien como protocolos asistenciales (en caso de fármacos cuyo proceso regulatorio no hubiese finalizado) o como solicitudes de inclusión en guía en aquellos fármacos con indicación aprobada y decisión de financiación y precio autorizados para comercialización en España.

La institución mantiene un registro de las solicitudes de tratamiento gestionado por el Servicio de Farmacia. Desde el año 2011 y hasta 2019, las solicitudes de medicamento especiales de la institución se registraban en una única base de datos (BBDD) accesible desde los centros ICO (ICO Badalona, ICO Girona e ICO Hospitalet, y desde 2014 también ICO Tarragona-Tierras del Ebro). Cada centro ICO realizaba en él el registro de las solicitudes de MSE propias, así como las de los hospitales comarcales correspondientes a su territorio.

Para cada solicitud, se cumplimentaba la información relativa a la identificación del paciente mediante su número de historia, fármaco y esquema solicitado, indicación y decisión: aprobación (si/no). Sin embargo, en dicho registro inicial, no se contemplaba el requerimiento de retorno de información de efectividad del tratamiento por parte del clínico solicitante.

Tras el análisis del sistema de registro a finales de 2018, se identificaron como limitaciones principales de esta BBDD la constatación de la variabilidad en la cumplimentación de los datos entre centros, y la ausencia de parámetros de valoración de respuesta. Por ello se propuso el diseño una nueva BBDD tipo Access para el registro de las solicitudes de MSE, activa a partir de marzo de 2019 y en la que se incluyeron todas las solicitudes cursadas a partir de enero de 2019. El nuevo sistema de registro permitió ampliar el abanico de datos relativos a las solicitudes y ofrecía mejores funcionalidades prácticas para su uso con distintas pestañas de navegación. En ellas se registran desde la introducción de datos inicial, las decisiones acordadas en la reunión de evaluación de las solicitudes, y los resultados de los tratamientos en un punto de valoración de

respuesta, acordado en el momento de la evaluación, pudiéndose realizar consultas de los datos globales.

Con ello se redujo notablemente la variabilidad en la introducción de los datos relativos a fármaco y diagnóstico respecto a la introducción manual previa en campo libre, al seleccionar de listas desplegables el fármaco e indicación y diagnóstico. Se incorporaron además variables de seguimiento que se acuerdan en el momento de la discusión del caso y que deberán ser informadas por parte del médico solicitante a la dirección asistencial en el plazo establecido en la misma reunión de la SubcMSE, de manera que se permitía el análisis de resultados posterior cumplido el plazo.

Por tanto, se dispone de un registro de solicitudes de MSE, desde el año 2011, con la información relativa a las solicitudes de todos los centros ICO y de los hospitales comarcales correspondientes a su territorio. Sin embargo, la información disponible es variable, de registro manual, puesto que no se extrae automáticamente del aplicativo de prescripción de quimioterapia ni de la historia clínica y con información parcial (desde 2019) de respuesta al tratamiento en un sólo momento temporal.

Figura 1. Informe médico de solicitud de medicamento en situaciones especiales.

Fuente: Institut Català d'Oncologia. Medicaments especials. Institut Català d'Oncologia(40)

<b>DATOS DEL SOLICITANTE</b>
------------------------------

**MÉDICO:**

**SERVICIO:**

**CENTRO:**

**FECHA DE SOLICITUD:**

**MEDICAMENTO SOLICITADO:**

<b>DATOS DEL PACIENTE</b>
---------------------------

**NOMBRE Y APELLIDOS**

**NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA:**

**ECOG Performance status (ECOG PS):**  0  1  2

En caso de PS 2, marque la opción que corresponda:

- con "driver oncogénico accionable"
- con ensayo pivotal de la patología que incluya al menos un 25% de los pacientes con PS2
- Tumor en SNC, indique IK
- Otros (especificar):

**FECHA DE NACIMIENTO Y EDAD:**

Si edad  $\geq 75$  años, resultado del cribado Onco-hematogeriátrico:

Positivo  Negativo

Si positivo, marque si se ha realizado valoración oncohematogeriátrica

Resultado valoración oncohematogeriátrica: .....

<b>RESUMEN HISTORIA CLÍNICA</b>
---------------------------------

(Incluir toda la información relevante para la valoración del caso, incluyendo comorbilidades, tratamientos farmacológicos actuales, puntuación según el índice de comorbilidad de Charlson, función hematológica, renal y hepática del paciente)

<b>DATOS DEL TRATAMIENTO SOLICITADO</b>
---

**1. INDICACIÓN PARA LA QUE SE SOLICITA EL TRATAMIENTO:**

*(especificar)*

Finalidad del tratamiento: Curativa  No curativa

**2. JUSTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD, NIVEL DE EVIDENCIA DEL MEDICAMENTO EN LA INDICACIÓN SOLICITADA: (marcar lo que corresponda)**

*A. Basada en estudio de Fase I-II, no aleatorizado: al menos 1 de los siguientes*

Respuesta Global (OR):  $\geq 30\%$

Tasa de supervivencia libre de progresión (SLP, PFS) a 1 año  $> 25\%$

*B. Basado en estudio de Fase II o III, aleatorizado: se aplicarán los criterios de beneficio clínico de la ESMO (ESMO clinical benefit scale v 1.1)*

Enfermedad avanzada: categoría 4 o 5

Indicación adyuvante: categoría A o B

*C. Solicitud para patología ultra-huérfano (prevalencia 1 paciente / 50.000 habitantes)*

**2. DOSIS DEL MEDICAMENTO O ESQUEMA TERAPÉUTICO SOLICITADO:**

**3. DURACIÓN PREVISTA DEL TRATAMIENTO:**

**4. TRATAMIENTOS PREVIOS:**

**5. ALTERNATIVAS EXISTENTES:**

(Indicar cuáles)

¿Existen ensayos clínicos disponibles en el ICO?

En su caso, motivo que contraindica el uso de otras alternativas.

**6. SEGUIMIENTO CLÍNICO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS**

(Indicar tipo de seguimiento (por ej. prueba de imagen) y periodicidad de los seguimientos):

**7. PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DEL TRATAMIENTO SOLICITADO DENTRO DEL ÁRBOL ESPOQ DE LA PATOLOGÍA:**

**8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS APORTADAS (incluir cita)**

<b>CRITERIOS DE URGENCIA</b>
------------------------------

**SÓLO SI SE CONSIDERA UN TRATAMIENTO URGENTE, INDIQUE CUAL ES EL CRITERIO DE URGENCIA:**

- Tratamiento adyuvante para el que, tener que esperar a la próxima reunión de la subcomisión conllevaría estar fuera del intervalo usado en el estudio pivote para el inicio del fármaco
- En caso de fármacos contra "driver oncogénico accionable", cuando la demora en el inicio de la indicación puede conllevar un riesgo vital para el paciente.
- Casos en que la cinética de progresión tumoral no permita esperar a la siguiente reunión (ejemplo algunas leucemias agudas o algunos linfomas)
- Otros  
(especificar): .....

<b>FIRMAS</b>		
<b>Médico responsable</b>  Firma:          Nº Colegiado:	<b>Conformidad Referente patología</b>  Firma:          Nº Colegiado:	<b>Conformidad Jefe de servicio</b>  Firma:          Nº Colegiado:



*Figura 2. Informe complementario del Servicio de Farmacia para autorización de UCMI / FFT para acceso individual.*

Fuente: Institut Català d'Oncologia. Medicaments especials. Institut Català d'Oncologia(40)

**Nombre y Apellidos del Paciente:**

**NHC:**

**Médico responsable:**

**Servicio:**

**Medicamento y posología:**

**Indicación para la que se solicita:**

**Evidencia, alternativas y resultados clínicos esperados. Eficacia y seguridad:**

**Coste del tratamiento:**

**Firma del Farmacéutico responsable**

**Firma del Jefe Servicio / Coordinador Farmacia**

Figura 3. Resposta de la direcció para la autorització del cas

Fuente: Institut Català d'Oncologia. Medicaments especials. Institut Català d'Oncologia(40)



PR-16-OL-C-101 Versió: Març 2017

**Annex 3.**

**Resposta de Direcció Assistencial per autorització UCMI/FFT per accés individual**

Dr/a:.....  
Director/a Assistencial .....del Institut Català d'Oncologia

CERTIFICO:

Que accepto, amb caràcter excepcional, la proposta del  
Dr/a:..... adscrit al Servei de  
..... per que s'administri en aquest Centre el  
medicament.....al  
pacient .....

Que es requereix que el sol·licitant informi a la direcció assistencial del seguiment del  
pacient i la resposta assolida al tractament amb la següent periodicitat: .....

Que cal tenir en compte les següents consideracions al respecte d'aquesta autorització:  
.....

Que aquest tractament es realitzarà d'acord amb les normes establertes pel "Ministerio  
de Sanidad y Política Social" en el RD 1015/2009, de 19 de juny, pel que es regula la  
disponibilitat de medicaments en situacions especials.

Que igualment es compliran les normes ètiques per aquest tractament

Que igualment es guardaran les normes ètiques per aquest tractament

Signo, a ..... a..... de ..... 2.01.....

Signat Dr/a. : .....

Figura 4. Consentimiento informado del paciente para los medicamentos en situaciones especiales

Fuente: Institut Català d'Oncologia. Medicaments especials. Institut Català d'Oncologia(40)



PR-16-OL-C-101 Versió: Març 2017

**Annex 4. Format Consentiment informat (castellà)**

Don/Doña.: .....con D.N.I.....

DECLARO QUE

El Dr/a: .....  
como Médico Especialista en ..... y en  
presencia del testigo Don/Doña.: .....  
con D.N.I. nº ..... me comunica la posibilidad de recibir el  
medicamento .....

Se me informa del tipo de medicación que es, de su mecanismo de acción, de los riesgos y beneficios que puedo obtener y de la alternativa de otros tipos de tratamiento. He podido hacer preguntas sobre el tratamiento. He recibido suficiente información sobre el tratamiento.

Soy consciente de que esta medicación aún no está autorizada y de que puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente. Asumo su posible aparición a cambio de los beneficios que pudieran obtenerse para el tratamiento de mi enfermedad.

Comprendo que mi participación es voluntaria y puedo renunciar a su administración en el momento que lo estime oportuno.

Valorando lo anterior,

Doy libremente mi conformidad para ser tratado con el medicamento .....

No doy mi conformidad

(Marque con una cruz lo que corresponda)

En..... a..... de ..... 2.01.....

Firma del paciente

Firma del testigo

Firma del médico

**REVOCACION**

Don/Doña.....  
(Nombre y dos apellidos del/de la paciente)

Con domicilio en.....y D.N.I. nº.....

Don/Doña.....  
(Nombre y dos apellidos)

Con domicilio en.....y D.N.I. nº.....

en calidad de.....de.....  
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del/de la paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el tratamiento,  
que doy con esta fecha por finalizado.

En..... (lugar y fecha)

Firma del paciente

Firma del testigo

Firma del médico

## 5.10 Revisión de la literatura

La presente revisión bibliográfica abarca un amplio espectro de fuentes primarias y secundarias. Para garantizar la exhaustividad y precisión de la investigación, se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos de PubMed, utilizando los términos clave 'off label', 'cancer', 'fuera de ficha técnica', 'situaciones especiales', 'compasivo', 'compassionate use', 'oncology', 'hematology'. Esta estrategia de búsqueda se complementó con una revisión minuciosa de fuentes oficiales provenientes de agencias reguladoras de medicamentos tanto a nivel europeo como español, así como procedimientos, instrucciones y normativas autonómica. Asimismo, se dedicó especial atención a los artículos citados en la bibliografía de los trabajos considerados como los más relevantes para el propósito de esta tesis, asegurando así la incorporación de perspectivas y hallazgos de la más alta calidad científica en el ámbito de estudio.

En el ámbito oncohematológico se considera frecuente el uso de MSE. Sin embargo, se han realizado pocos estudios para confirmar esta afirmación. Los hallazgos de estudios prospectivos realizados entre 1990 y 2002 mostraron proporciones de uso de fármacos en indicaciones no autorizadas en niños y adultos con cáncer de 6,7 a 33,2%. (41) Otro estudio indica porcentajes mayores de uso donde el uso de medicamentos fuera de indicación en adultos oscila entre el 10-76%, y en niños entre el 15% y el 43% según el tipo de cáncer (32). Puesto que la información del producto en los medicamentos oncológicos y hematológicos es muy precisa en términos de tipo o subtipo de tumor al que va dirigido, su uso como agente único o en combinación, la línea de tratamiento y la duración de este, el concepto de MSE incluye un abanico amplio de situaciones. (8,41-43)

En oncología, la prescripción no autorizada de terapias dirigidas puede ocurrir por ejemplo en pacientes con otros tipos de tumores que expresan el mismo biomarcador. Los agentes dirigidos a enfoques fenotípicos como los tratamientos contra la vascularización tumoral (fármacos anti angiogénicos) y las nuevas inmunoterapias (inhibidores de puntos de control) también tienen el potencial de uso en indicaciones o combinaciones alternativas. En comparación con los

agentes quimioterápicos más antiguos, el uso fuera de indicación de tratamientos dirigidas, por ejemplo en situación de necesidades no cubiertas de tratamiento, tiene probablemente mayor racional a través del análisis del genotipo tumoral, pero se enfrenta a un respaldo clínico limitado, desafíos de reembolso relacionados con un elevado precio de tratamiento que se suma al coste del análisis del genotipo o de la determinación de su perfil molecular, cuando corresponda (43).

Según un metaanálisis publicado por Saiyed y col., (44) en el que se incluyeron los estudios que evaluaron la prevalencia del uso no autorizado de medicamentos contra el cáncer entre 1975 a 2016, en los 23 estudios incluidos, el uso de MSE en pacientes hospitalizados osciló entre el 18% y el 41%. Entre los pacientes adultos con cáncer, entre el 13% y el 71% recibieron como mínimo una quimioterapia fuera de la indicación autorizada. Las principales casuísticas del uso de medicamentos como MSE fueron el uso de medicamentos no aprobados para un tumor específico y la variación de las condiciones de uso de estos medicamentos. Mayoritariamente los pacientes estaban afectados de cáncer en estadio metastásico o sometidos a cuidados paliativos. El uso de medicamentos fuera de las pautas de tratamiento estándar fue del 7% al 31%.

Por otra parte, González-Haba et al (45) publicaron los resultados de una encuesta a nivel nacional español para conocer los tratamientos más utilizados como MSE en el ámbito de la oncohematología, así como conocer los procedimientos y criterios establecidos para autorizar dichos tratamientos. Los hallazgos reportaron que sólo en el 42,1% de los hospitales se requería autorización previa a la dispensación, en más del 80% de los tratamientos. El factor más influyente en la toma de decisiones fue la evidencia disponible. El 55,3% de los hospitales tuvieron en consideración criterios específicos de paciente para ayudar a la toma de decisiones junto con los datos disponibles de seguridad y eficacia del fármaco para la indicación solicitada. En la mayoría de los centros se aceptaba un menor nivel de evidencia en ausencia de alternativas terapéuticas, así como en tumores de baja prevalencia. La mayoría de los centros no tenían claramente establecido un criterio de efectividad para

considerar un beneficio como clínicamente relevante, ni un umbral de coste-efectividad para aprobar un MSE.

Según un informe de la UE, entre el 13 % y el 71 % de los pacientes adultos con cáncer recibirán al menos una quimioterapia como FFT durante el curso del tratamiento. Sin embargo, los datos concretos sobre uso de FFT (o sobre el uso de MSE como un concepto más amplio) o de los resultados de salud obtenidos con estas estrategias son escasos y heterogéneos, provenientes de estudios pequeños con gran variabilidad en su diseño, tamaño muestral y patologías involucradas, siendo extremadamente difícil comparar y extrapolar sus resultados (41,45).

Cabe tener en cuenta que la evidencia que soporta el uso como MSE de un medicamento puede ser enormemente variable, desde fármacos para los que se dispone de evidencia limitada en unos pocos casos de pacientes hasta fármacos soportados por múltiples estudios que avalan su uso, pero para los que no hay interés comercial por parte de los laboratorios

En este sentido, Zarkavelis y cols.(46), analizaron la situación de varios medicamentos contra el cáncer de bajo coste y sin patente que no están reflejados en la ficha técnica del producto pero que se usan comúnmente en la práctica diaria, respaldados por evidencia de alto nivel basada en los resultados de los ensayos clínicos de fase III. Estas estrategias se sometieron a la revisión por parte de expertos de la ESMO para evaluar la razonabilidad de su uso y también se les preguntó por los trámites requeridos para su prescripción. Algunos de estos medicamentos fueron revisados por expertos de la EMA para determinar la solidez aparente de la evidencia del ensayo de fase III desde una perspectiva regulatoria. Como resultados, un total de 47 expertos de la ESMO revisaron 17 medicamentos contra el cáncer de uso común como FFT en seis grupos de enfermedades. En general, se registraron altos niveles de acuerdo sobre la consideración de FFT y la alta calidad de los datos que respaldaban la eficacia en estas indicaciones, a menudo logrando puntuaciones altas en la escala ESMO-MCBS 1.1(24)). Ante la prescripción de estos medicamentos como FFT, el 51% de los revisores reportó que se asociaban a un proceso lento con

una carga de trabajo adicional, que en ocasiones comportaba riesgos de litigio y ansiedad del paciente. Finalmente, la revisión informal por parte de los expertos de las agencias regulatorias identificó limitaciones significativas que serían difíciles de superar en el contexto de una posible solicitud de autorización de comercialización sin requerimiento de realizar estudios adicionales solo en 2 de 18 estudios (11%). Los autores concluyen tras sus hallazgos que, en el marco regulatorio actual, se requieren incentivos para promover la extensión de las indicaciones de medicamentos contra el cáncer sin patente en beneficio de todas las partes interesadas.

Por otra parte, pocos estudios han evaluado los resultados clínicos de la FFT de medicamentos en el tratamiento del cáncer en términos de efectividad, en su mayoría siendo estudios retrospectivos sin brazo control, y basándose en cuestiones de evidencia, coste y reembolso.

Y es que el uso de fármacos como FFT implica también un reto a nivel económico. Por este motivo, en muchos sistemas de salud, el acceso al uso de medicamentos no aprobados se controla mediante restricciones de reembolso por parte de las aseguradoras de salud, especialmente en el caso de medicamentos costosos contra el cáncer. Herbrand y cols. (47,48) estudiaron la correlación entre la evidencia proveniente de los ensayos clínicos aleatorizados y las decisiones de reembolso en la solicitud de uso fuera de indicación de medicamentos contra el cáncer en el sistema de salud suizo. Para ello, evaluó las solicitudes de reembolso de los registros de salud recopilados de forma rutinaria de 5.809 pacientes con tratamiento farmacológico para el cáncer entre enero de 2015 y julio de 2018, en 3 grandes centros oncológicos, responsables de la cobertura de la atención oncológica de aproximadamente el 5% de la población suiza, para identificar el uso de fármacos como FFT. Para cada indicación FFT con 3 o más solicitudes, se identificó sistemáticamente la disponibilidad de evidencia en ensayos clínicos aleatorizados sobre los beneficios del tratamiento en la SG o la SLP. Se analizaron datos desde agosto de 2018 hasta diciembre de 2020. El objetivo principal fue la asociación entre la evidencia del beneficio del tratamiento (expresado como SG o SLP mejoradas) y el reembolso en modelos de regresión multivariable. Entre los 3.046 pacientes



con cáncer analizados, se realizaron 695 solicitudes de reembolso por un uso FFT en 303 indicaciones diferentes para 598 pacientes (como tratamiento de primera línea en 311 solicitudes (45%)). Se aceptó el reembolso en 446 solicitudes (64%). Para 71 indicaciones, que englobaban 431 solicitudes para 376 pacientes, hubo 3 o más solicitudes. De éstas, 246 solicitudes (57%) no estaban respaldadas por suficiente evidencia de apoyo que justificase el beneficio en SG o SLP. Se reembolsaron el 66% de solicitudes sin evidencia robusta. De 117 solicitudes respaldadas por el beneficio en SG, 79 (67%) fueron reembolsadas y de 68 solicitudes respaldadas sólo por el beneficio en SLP, 54 (79%) fueron reembolsadas. La evidencia del beneficio de SG de los ensayos clínicos aleatorizados no se asoció con una mayor probabilidad de reembolso (razón de riesgo (*odds ratio*), 0,76, IC del 95 %, 0,45-1,27).

Por su parte, Danés y cols.(49) llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico de pacientes tratados con medicamentos usados como FFT en cinco hospitales de tercer nivel, entre mayo de 2011 y mayo de 2012 con un período de seguimiento de 6 meses. En los 226 pacientes incluidos, los pacientes habían recibido una mediana de tres tratamientos previos, y la falta de respuesta (o subóptima) a los tratamientos previos fue la razón principal del uso como FFT (72,1%). Se administraron un total de 232 medicamentos como FFT para 102 indicaciones diferentes. Los autores describen los medicamentos más frecuentemente usados y los resultados obtenidos con el tratamiento. Sin embargo, sólo un 6,2% de los pacientes recibieron tratamiento oncológico.

Herrero y cols. (50) revisaron retrospectivamente los pacientes oncológicos que se sometieron a tratamiento como FFT con uno o varios antineoplásicos durante los 10 años comprendidos entre 2002 y 2012. Calcularon su prevalencia y cruzaron los datos con su sistema de prescripción. Realizaron una descripción de la población y de la evidencia que soporta su uso. En total se incluyeron 684 pacientes y 866 tratamientos de FFT. La prevalencia de pacientes en tratamiento de FFT con antineoplásicos fue del 6%. Los tratamientos como FFT se utilizaron principalmente para tumores de mama, ginecológicos, de pulmón y gástricos. El antineoplásico más utilizado fue el paclitaxel, seguido de gemcitabina, carboplatino, vinorelbina y capecitabina, que se utilizaron principalmente en

monoterapia y con intención paliativa. El 56,1% de los esquemas de utilizados tenían un nivel de evidencia 2A según la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y el 55,3% tenían un nivel de evidencia 2B según Micromedex®.

También se han reportado algunos estudios centrados en un solo fármaco. Es un ejemplo el estudio de Marin y cols (51) que evaluó la seguridad y eficacia de bevacizumab en una población de pacientes con tumores sólidos en el contexto de la práctica clínica real en un hospital regional español. Además, cuantificaron el impacto económico y caracterizaron el uso como FFT, observando un perfil de eficacia y seguridad de bevacizumab en la práctica clínica consistente con los resultados observados en ensayos clínicos aleatorizados prospectivos.

## 6 HIPÓTESIS



La evaluación de los resultados en salud obtenidos con los medicamentos definidos como Medicamentos en Situaciones Especiales, así como el análisis de posibles factores determinantes de los mismos en la población estudiada, generará nueva evidencia científica valiosa que contribuirá a la toma de decisiones posteriores en este ámbito.



## 7 OBJETIVOS





## 7.1 Objetivo general

El objetivo general de esta tesis es analizar, describir y evaluar los resultados en salud de la cohorte de pacientes con cáncer (hematológico y sólido) que, durante el periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2020, recibieron un medicamento en situaciones especiales que fue aprobado por la Subcomisión de medicamentos en situaciones especiales (SubcMSE), como tratamiento de su enfermedad, en tres centros de una institución monográfica de cáncer. Con ello se pretende generar conocimiento hasta ahora no disponible, que aporte información al respecto de los resultados en salud de los MSE, que contribuya a la toma de decisiones con relación a los MSE, redunde en la mejora de los procedimientos relativos a la SubcMSE y ayude a promover y estructurar la evaluación continuada de los resultados.

## 7.2 Objetivos específicos

### Análisis descriptivo de las solicitudes recibidas

Describir las solicitudes de tratamiento con MSE de la cohorte de pacientes ICO que recibieron un MSE como tratamiento para su cáncer durante el período 2011-2020, así como las características demográficas y de patología de los pacientes.

### Análisis de la supervivencia global

Estimar la supervivencia global en la cohorte de pacientes con cáncer que recibieron un MSE como tratamiento para su cáncer durante el período 2011-2020 en la cohorte de pacientes global, para pacientes con enfermedad hematológica u oncológica.

### Análisis de la supervivencia libre de evento

Estimar la supervivencia libre de evento en la cohorte de pacientes con cáncer que recibieron un MSE como tratamiento para su cáncer en el período 2011-

2020. El análisis se realiza globalmente para la población y por separado para enfermedad hematológica u oncológica.

### Análisis de la duración de tratamiento y causas de su suspensión

Estimar la duración del tratamiento del MSE, recibido como tratamiento de su cáncer, en la cohorte de pacientes global y por separado para enfermedad hematológica u oncológica, tratados durante el periodo 2011-2020.

### Análisis de la supervivencia según factores

Analizar la supervivencia global y la supervivencia libre de evento en la cohorte de pacientes incluidos en el estudio según el ECOG PS (0-1 respecto a  $\geq 2$ ), sexo (femenino/masculino), edad en el momento de la solicitud de MSE (<75 años respecto a  $\geq 75$  años), contexto del tratamiento (temprano vs avanzado) y mecanismo de acción del fármaco MSE.

### Evolución de las solicitudes y resultados comparativos con datos publicados

Para las indicaciones y fármacos solicitados como MSE conocer su situación regulatoria actual., Para los eventualmente aprobados por la EMA y solicitados al menos diez veces, describir y comparar de manera exploratoria los resultados obtenidos en supervivencia en el estudio con los reportados en los estudios pivotaes de dichos fármacos.

## 8 MATERIAL Y MÉTODOS



## 8.1 Diseño

Estudio de cohortes, multicéntrico, retrospectivo, que incluye a los pacientes adultos con cáncer que recibieron tratamiento con un MSE en los centros de estudio entre 2011 y 2020.

## 8.2 Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

Pacientes con edad mayor o igual a 16 años, atendidos en uno de los 3 centros del ICO (ICO Girona, ICO Badalona o ICO Hospitalet (Cataluña, España)), para los que se solicitó el uso de un medicamento en situaciones especiales como tratamiento para su patología oncológica-hematológica, a través de la SubcMSE del ICO, entre el mes de enero de 2011 y el de diciembre de 2020.

## 8.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron del análisis los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión, o que no pudieron ser identificados adecuadamente mediante el número de historia completo/correcto en el registro de solicitudes de MSE de la institución.

Además, las solicitudes de MSE para tratamientos de soporte del cáncer o previstos para su administración como dosis única se excluyeron del estudio.

Un mismo paciente podría ser elegible para un uso de MSE más de una vez durante su tratamiento. Cada solicitud fue considerada como un “episodio” de tratamiento.

## 8.4 Fuentes de información

Los pacientes potencialmente elegibles fueron identificados a través del registro de solicitudes de MSE de la institución, en activo desde el año 2011 y compartido

entre los centros ICO. En ella, desde cada centro ICO se cumplimentaba la información relativa a las solicitudes de MSE propias, así como las de los hospitales comarcales correspondientes a su territorio. A partir de enero de 2019, se diseñó una nueva y más completa base de datos tipo Access, con acceso restringido, para el registro de las solicitudes de MSE.

Para cada solicitud, en dicho registro se disponía de la información relativa a la identificación del paciente para quien se solicitó un MSE, mediante su número de historia, fármaco solicitado, indicación y decisión: aprobación (si/no).

De acuerdo con esta fuente de información, se realizó un primer cribado de los pacientes que potencialmente cumplían los criterios de inclusión del estudio.

Dado que dicho registro se cumplimentaba de manera manual y de manera multicéntrica, para la correcta identificación de los pacientes elegibles y la obtención sus datos demográficos, así como para la eliminación de registros de pacientes erróneos o incompletos, se cruzó el listado de las historias clínicas de los pacientes potencialmente candidatos a partir del registro con el aplicativo de historia clínica institucional (aplicativo SAP) en coordinación con sistemas informáticos.

Los datos demográficos y los relativos a la evolución clínica de los pacientes fueron extraídos a partir de la revisión de las historias clínicas mediante el aplicativo SAP. La información relativa a los tratamientos antineoplásicos de los pacientes se revisó y cumplimentó a partir de la información del aplicativo de soporte al proceso oncohematológico, ESPOQ.

A partir de las variables definidas para el estudio, en coordinación con sistemas informáticos y con el soporte metodológico de dos estadísticas, se conceptualizó y creó para el estudio una base de datos relacional con un formulario web para la entrada de datos de las distintas fuentes, que residía en los servidores propios del ICO. La base de datos se creó de acuerdo con la ley de Protección de Datos Personales y Derechos Digitales garantizando (UE 2016/679).

Durante el proceso de recolección de datos de las distintas fuentes y su registro en la base de datos relacional y previo al análisis de éstos se realizaron múltiples

controles respecto la calidad de los datos para su validación, identificación de datos ausentes, de posibles errores de introducción de datos o de información no congruente, que fueron trabajados de manera conjunta por el equipo de análisis estadístico de los datos y la doctoranda.

Se estableció la fecha de corte para el análisis final en el 8 de abril de 2022. La información relativa a la fecha de defunción de los pacientes se obtuvo a partir del registro público de mortalidad (hasta junio de 2022).

La información relativa a los fármacos y su ficha técnica se consultó en la página web de la EMA<sup>(52)</sup>, la web de la AEMPS (centro de información online de medicamentos de la AEMPS, CIMA)<sup>(53)</sup> y la situación de financiación de los fármacos en la página del Ministerio de Sanidad (Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos, BIFIMED)<sup>(54)</sup>

## 8.5 Definición de las variables objetivo

La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo (en meses) desde el inicio del MSE hasta la fecha de la muerte por cualquier causa, pérdida de seguimiento o censura administrativa, lo que ocurriera primero.

La supervivencia libre de evento (SLE) se definió como el tiempo (en meses) desde la fecha de inicio del MSE hasta la fecha de progresión de la enfermedad, interrupción del tratamiento, muerte por cualquier causa, pérdida de seguimiento o censura administrativa, lo que ocurriera primero.

La duración de tratamiento (DT) se definió como el tiempo (en meses) desde la fecha de inicio de MSE hasta la fecha de la última dosis administrada de MSE (para tratamiento interrumpido en la fecha de cierre del estudio), la fecha de muerte por cualquier causa, pérdida de seguimiento o censura administrativa, cualquiera que haya ocurrido primero.

La SG, la SLE y la DT se analizaron según el ECOG PS (0-1 *versus*  $\geq 2$ ), sexo (femenino/masculino), edad en el momento de la solicitud de MSE (<75 *versus*

≥75 años), contexto del tratamiento (temprano *versus* avanzado) y mecanismo de acción del fármaco MSE (según las categorías descritas en el apartado de variables de estudio).

Además, la SG y la SLE se analizaron según el tipo de tumor y según la diana molecular sobre la que actuaban (para la terapia dirigida oral (orTT) y los anticuerpos monoclonales dirigidos parenterales (mAbTT) (en este caso, para los fármacos solicitados más de 25 veces).

También se analizaron la SG, la SLE y la DT específicamente para la subpoblación de pacientes del estudio con tumores oncológicos y tratada con inmunoterapia y para subpoblación de pacientes afectados de cáncer de pulmón y tratada con orTT como MSE.

## 8.6 Variables de estudio

### 8.6.1 Parámetros demográficos y clínicos

- ➔ Demográficos: fecha de nacimiento, sexo (femenino/masculino)
- ➔ Clínicos: ámbito (Oncología médica, Hematología, Oncología radioterápica, otros); localización del tumor; fecha de diagnóstico; contexto del tratamiento (curativo: tratamiento de primera línea o de inducción *versus* paliativo: enfermedad refractaria o recidivante para los episodios de hematología; curativo: (neo)adyuvante, estadio localizado, o paliativo: enfermedad avanzada o metastásica para episodios de oncología); ECOG PS al inicio del episodio de MSE (0-4)(55).

### 8.6.2 Parámetros del tratamiento

La información recopilada sobre el tratamiento del cáncer incluyó:

- ➔ Número de líneas de quimioterapia previas a MSE (excluyendo medicamentos no dispensados en centros hospitalarios según normativa



española, como hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa, fulvestrant, tamoxifeno o exemestano) en cáncer de próstata o mama, o hidroxycarbamida en enfermedades proliferativas). Las intervenciones no farmacológicas como la radioterapia o la cirugía no se consideraron a los efectos de este estudio.

- ➔ Tipos de agentes utilizados como MSE (los medicamentos se identificaron por su denominación común internacional (DCI))
- ➔ Mecanismo de acción, clasificados en: agentes orales dirigidos (orTT), agentes dirigidos parenterales-anticuerpos monoclonales (mAbTT), quimioterapia (CHT), terapia antineoplásica con derivados hormonales (HT), agente inmunomodulador u otro;
- ➔ Diana molecular del fármaco (sólo para tratamientos dirigidos: orTT y mAbTT)
- ➔ Monoterapia o tratamiento combinado
- ➔ Vía de administración (oral, parenteral (intravenosa, subcutánea));
- ➔ Fecha inicio del MSE
- ➔ Fecha última dosis del MSE
- ➔ Fecha de *exitus* (si aplica)
- ➔ Motivo de suspensión del tratamiento (toxicidad, progresión, decisión del paciente, finalización del tratamiento, inicio de un tratamiento alternativo, *exitus* u otros motivos). En caso de suspensión por toxicidad, se reportaron los acontecimientos adversos causales de la suspensión.
- ➔ Para aquellos MSE que finalmente no se administraron, se registró la razón por la que no se iniciaron MSE.

## 8.7 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas, clínicas y de tratamiento de los pacientes.

Las variables se describieron utilizando medianas y rangos intercuartílicos para variables continuas, y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. La mediana de SG y la mediana de SLE y los intervalos de confianza (IC) al 95% se estimaron con el método de Kaplan-Meier (KM), y las curvas de supervivencia

se estratificaron por tipo de tumor, ECOG PS, edad, sexo, contexto de tratamiento y tipo de fármaco (mecanismo de acción y objetivo) y se compararon con la prueba del log rank. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico R v. 4.1.2.

## 8.8 Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de Bellvitge en su reunión de fecha 11/03/2021 (Acta 05/21), Referencia PR090/21.

Los procedimientos de este estudio se diseñaron para asegurar que el investigador cumpliera todas las directrices de las buenas prácticas clínicas y los principios éticos de la investigación en seres humanos que se recogen en la declaración de Helsinki, en su última versión, Fortaleza, Brasil, 2013.

Se respetó la confidencialidad y secreto de la información de carácter personal siguiendo la ley de protección de datos vigente Reglamento Europeo de Protección de Datos (UE) 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Los datos recogidos en este estudio fueron totalmente confidenciales, cuyo único uso será con fines de investigación. Los datos para el análisis se trataron de forma anonimizada.

Se diseñó una hoja de información al paciente y consentimiento informado que en el protocolo se especificó que se entregaría a los candidatos si era posible, exceptuando los pacientes que habían fallecido o con los que no fuera posible contactar. Sin embargo, finalmente no se entregó la hoja de información ni se requirió la firma del consentimiento atendiendo al consentimiento informado que los pacientes firmaron en el momento de inicio de tratamiento con el MSE para el seguimiento de sus resultados.

Se incluyen a continuación la hoja de información al paciente y el consentimiento informado para el estudio.

## Hoja de información al paciente para el protocolo de estudio

Título del estudio: **Análisis de los resultados de los medicamentos en situaciones especiales en una institución monográfica de cáncer**

Investigadora Principal: Sandra Fontanals Martínez

Servicio de Farmacia del Instituto Catalán de Oncología.

### **Por favor, lea atentamente esta hoja de información:**

Queremos informarle que estamos realizando un análisis del registro de los pacientes en tratamiento con fármacos solicitados a través de la subcomisión de medicamentos en situaciones especiales del ICO y es por este motivo por el cual se le invita a participar en el presente estudio.

Como parte de su tratamiento su médico, de manera consensuada con dicha subcomisión, consideró que la mejor opción de tratamiento disponible para usted y su enfermedad era un fármaco que todavía no estaba autorizado en nuestro país, o en condiciones distintas a las autorizadas por el contexto de su enfermedad. Usted fue informado de esta situación y consintió en su uso.

Tómese todo el tiempo que necesite para leer con cuidado esta información y comente cuanto desee. Asimismo, disponga de tiempo suficiente para decidir si quiere o no participar.

### **¿Cuál es el propósito del estudio?**

El propósito de este estudio es conocer mejor los resultados de estos fármacos en los pacientes que como usted recibieron un fármaco aprobado de manera individual como parte de su tratamiento.

### **¿Por qué me han elegido a mí?**

Nos dirigimos a usted porque ha estado en tratamiento con uno de los fármacos en estudio. Al igual que en su caso, está previsto invitar a participar en este estudio a otros pacientes que han estado en tratamiento con estos fármacos, al igual que usted.

### **¿Qué me sucederá si participo?**

Si decide participar, se le revisará su historia clínica, y se recogerán algunos datos allí anotados. Es un estudio retrospectivo, significa que se recogerá datos del pasado por lo que en ningún momento se le realizarán pruebas adicionales para obtener la información que se quiere recoger en este estudio.

### **¿Tengo necesariamente que participar?**

Usted es libre de decidir si quiere o no autorizar que sus datos sean utilizados en este estudio. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que ello altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

### **¿Cuáles son los posibles riesgos de mi participación en el estudio?**

Se trata de una mera recogida de datos de su historia clínica, no se espera ningún riesgo relacionado con su participación en el estudio.

### **¿Cuáles son posibles beneficios de mi participación en el estudio?**

Su participación tampoco supondrá ningún beneficio directo para usted, pero la información y conclusiones que se deriven del mismo podrán ayudar a aumentar el conocimiento sobre los resultados obtenidos con fármacos utilizados.

### **¿Qué pasa con la información que se obtenga de usted?**

Toda la información que se obtenga en este registro es estrictamente confidencial. Su nombre no se conocerá en ningún caso.

Durante este estudio se recogerán algunos de sus datos médicos. El ICO L'Hospitalet actúa como responsable del tratamiento de datos. Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos vigente 2016/679. No está prevista la transferencia internacional de datos (fuera de la UE).

Toda la información sobre usted relacionada con su participación en el estudio se tratará con la más estricta confidencialidad. Se le identificará sólo por un número.

Sólo los miembros del equipo investigador tendrán acceso a los datos del estudio, manteniéndose en todo momento la confidencialidad del participante y la

preservación de sus datos personales según la Ley Orgánica reglamento europeo 2016/679 sobre la protección de datos de carácter personal y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Los datos serán identificados con un código y solo el investigador principal y sus colaboradores podrán relacionar estos datos con usted. Se prevé conservar los datos durante un período de 10 años.

Usted tiene derecho al acceso, rectificación, cancelación, oposición, supresión o limitación del tratamiento de datos que sean incorrectos, a solicitar una copia o a que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que ha facilitado para el estudio. Para ejercer estos derechos puede recurrir al investigador principal del estudio.

También tiene derecho del participante a presentar una reclamación ante la Autoritat Catalana de Protecció de Dades si considera que sus derechos en materia de protección de datos han sido vulnerados.

### **Participación Voluntaria**

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Puede rechazar libremente la participación en este estudio.

No recibirá compensación económica por participar en este estudio. Ninguno de los investigadores del estudio recibe honorarios por la participación en este estudio.

Puede retirarse del estudio cuando quiera si así lo desea.

### **Publicación de los resultados**

En caso de publicación o presentación de los resultados de este estudio nunca se publicarán sus datos personales.

En caso de transmisión de los datos del estudio a terceros países fuera de la UE o del EEE (Espacio Económico Europeo), el promotor garantizará que los datos del participante quedarán protegidos por salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos.

### **¿Quién ha revisado el estudio?**

Este estudio se ha revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge. Este comité ha revisado el estudio en cuanto al cumplimiento de las normas médicas éticas, y en cuanto al valor científico. Durante la redacción del estudio se ha tenido en cuenta que sus derechos, seguridad, dignidad y bienestar prevalecen sobre cualquier otro interés.

Por favor, no dude en preguntar cualquier información que no quede clara. Tómese todo el tiempo que necesite para decidir si participar o no.

Si tiene alguna duda o pregunta sobre su participación en este estudio y sobre sus derechos, puede contactar con: Sandra Fontanals Martínez, Servicio de Farmacia Hospitalaria ICO Hospitalet, Teléfono: 932607040

Para dudas o preguntas relativas a la LOPD: Contacto con el Delegado de **Protección de Datos de la institución ([lopd@iconcologia.net](mailto:lopd@iconcologia.net))**.

## Consentimiento informado para el estudio

Título del estudio: **Análisis de los resultados de los medicamentos en situaciones especiales en una institución monográfica de cáncer**

Yo,

.....

..... (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el ensayo.

He recibido suficiente información sobre el ensayo.

He hablado con: .....(nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del ensayo:

- cuando quiera
- sin tener que dar explicaciones
- sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo.

Autorizo que mis datos sean procesados y revisados como se describe en el consentimiento.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante: .....

Fecha: .....

He explicado la naturaleza y el propósito del ensayo al paciente mencionado

Firma del investigador: .....

Fecha: .....





## 9 RESULTADOS



Los resultados a continuación descritos (apartados 9.1 a 9.7) han sido parcialmente publicados en la revista *Cancer Medicine* (56).

## 9.1 Resultados objetivo general

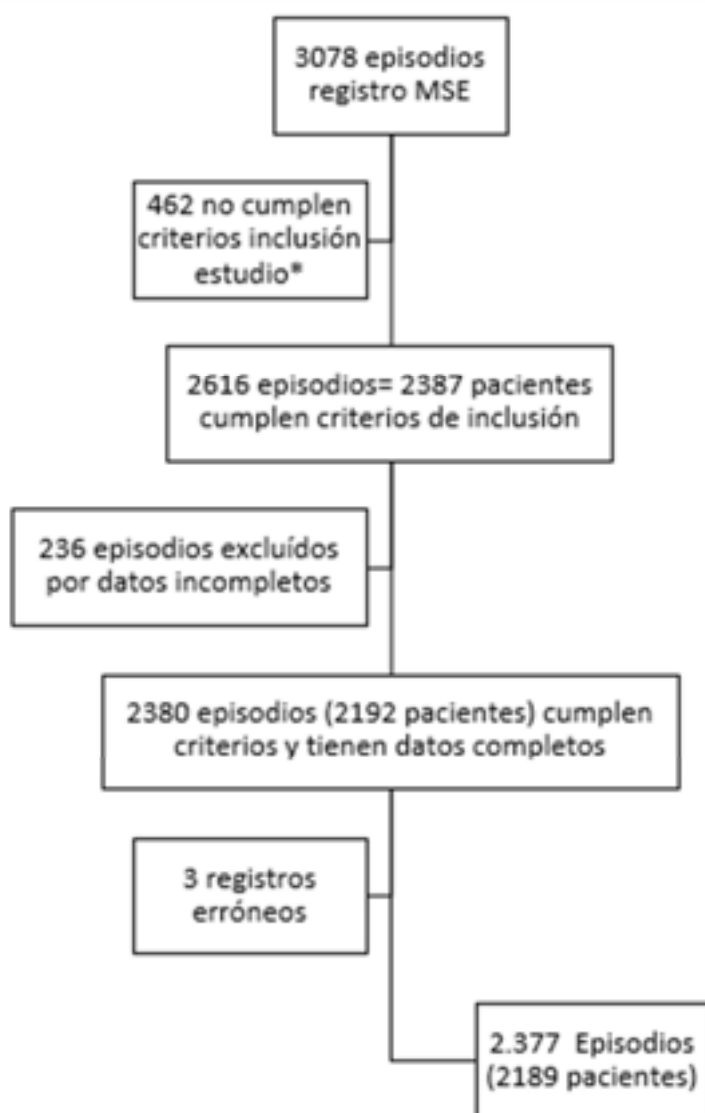
Se ha conceptualizado y creado una base de datos organizada con la información de la población, integrando datos de diversas fuentes relevantes para el análisis de la cohorte. Desde enero de 2011 hasta diciembre de 2020, a partir del registro de solicitudes de MSE del ICO, se solicitó un MSE en 3.078 episodios.

En el registro, se disponía para cada solicitud, de la información relativa al código de identificación del paciente (número de historia clínica), centro al que correspondía y la información acerca del tratamiento solicitado como MSE. A partir de esta información, se realizó una primera selección de pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión del estudio, de modo que 462 episodios fueron excluidos. Los motivos de exclusión principales fueron no corresponder a uno de los centros incluidos en el estudio, o tratarse de tratamientos administrados como dosis única o de soporte y no para el tratamiento del cáncer.

A continuación, a partir de la información del número de historia clínica que manualmente se había cumplimentado en el registro de MSE, se realizó la extracción para la obtención de datos demográficos de los pacientes, por parte de sistemas informáticos mediante el aplicativo SAP. Posteriormente, se extrajo toda la información disponible sobre el tratamiento oncohematológico de los pacientes, a partir del aplicativo de tratamientos ESPOQ.

Tras este proceso, en doscientos treinta y seis episodios, los datos eran incompletos o erróneos, y tres episodios estaban duplicados, por lo que fueron excluidos del estudio. Finalmente, 2.380 episodios (2.189 pacientes) cumplieron con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. En la Figura 5 se describe el flujo de selección de pacientes a partir del registro MSE.

Figura 5. Flujo de selección de solicitudes y pacientes



\*Criterios de inclusión: Pacientes  $\geq 16$  años, atendidos en uno de los 3 centros del ICO para los que se solicitó el uso de un MSE entre enero de 2011 hasta diciembre de 2020.

A continuación, se describen brevemente las características de la población para quienes se solicitó un MSE (2.189 pacientes) y se establece el flujo de pacientes que finalmente iniciaron dicho tratamiento. Un tercio de las solicitudes de MSE fueron por neoplasias malignas hematológicas y dos tercios por neoplasias sólidas. Casi la mitad de los tratamientos fueron para pacientes mujeres (48,9%). El 18,8% de las solicitudes de oncología y el 31% de las solicitudes de hematología fueron para pacientes con un ECOG PS  $\geq 2$ . Del total de pacientes para los que se solicitó un MSE, el 92,5% de los pacientes recibieron una sola vez un MSE (un episodio) y el resto entre 2-4 episodios. En la Tabla 1, se

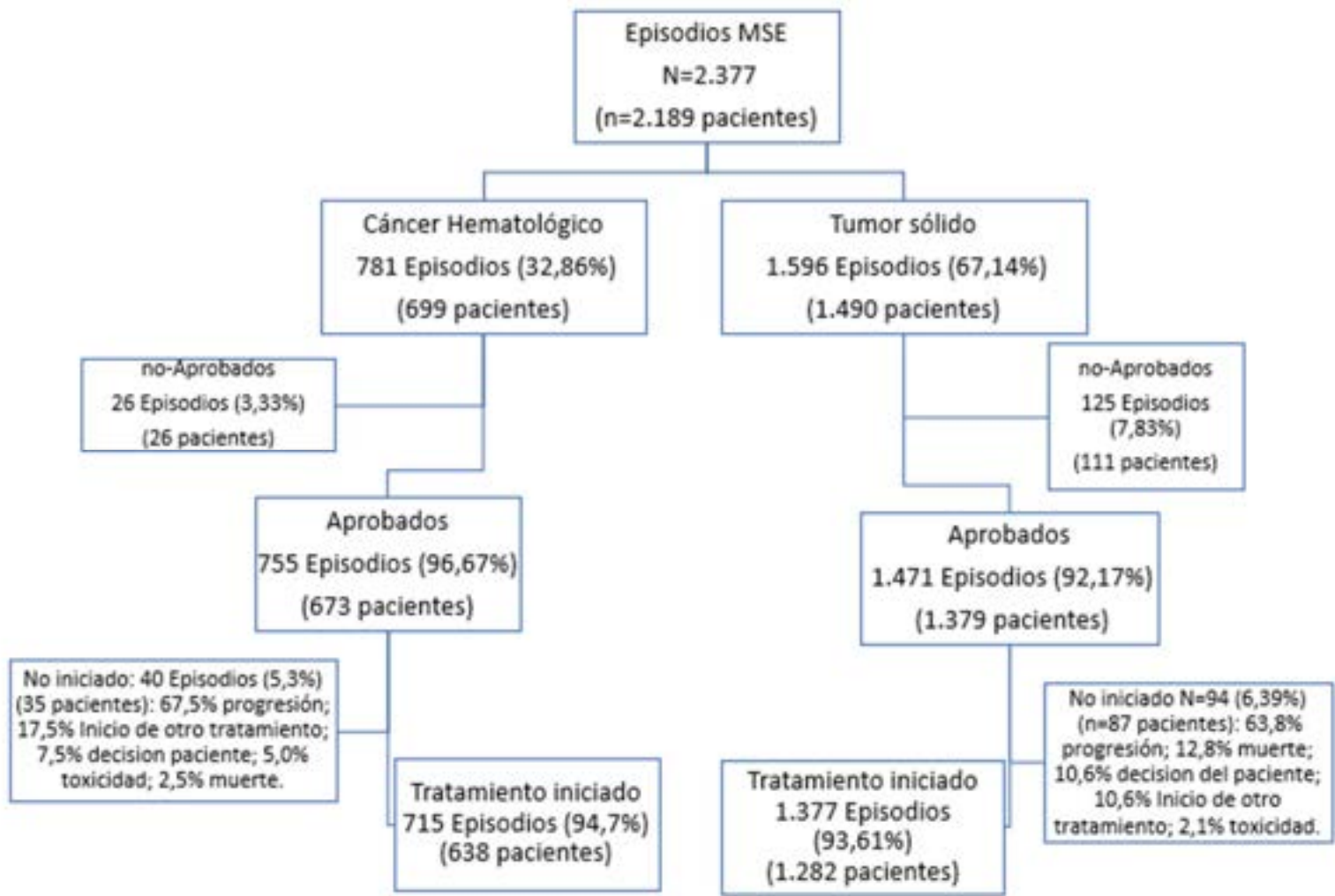
describen el número de episodios por paciente y si estos fueron fármacos finalmente iniciados o no.

*Tabla 1. Episodios de los pacientes*

<b>Total</b>	<b>N=2.189</b>
<b>¿Realizan más de un episodio?, n (%):</b>	
<b>1 episodio e iniciado</b>	1775 (81.1%)
<b>1 episodio y no iniciado</b>	250 (11.4%)
<b>2 episodios (todos iniciados)</b>	115 (5.3%)
<b>2 episodios y 1 de ellos no iniciado</b>	24 (1.1%)
<b>2 episodios (ninguno iniciado)</b>	2 (0.1%)
<b>3 episodios (todos iniciados)</b>	17 (0.8%)
<b>3 episodios y 1 de ellos no iniciado</b>	4 (0.2%)
<b>3 episodios (ninguno iniciado)</b>	1 (<0.1%)
<b>4 episodios (todos iniciados)</b>	1 (<0.1%)

La mayoría de las solicitudes de MSE que fueron evaluadas por la SubCMSE fueron finalmente aprobadas. Sin embargo, en el 6% de los episodios (n=151) (3,3% de HEM y 7,8% de las solicitudes de ONC), el comité no aprobó el tratamiento solicitado. Entre de los tratamientos aprobados, el 5,3% de los tratamientos de enfermedad hematológica (n=40) y el 6,4% de los tratamientos de tumor sólido (n=94) finalmente no se iniciaron, la mayoría debido a la rápida progresión de la enfermedad. En el 2,8% de las solicitudes para enfermedad hematológica y en el 12,8% de los de tumor sólido, el paciente falleció antes de iniciar el tratamiento. Los motivos de la exclusión y los números detallados se muestran en el diagrama de flujo de los pacientes (Figura 6). Son objeto de análisis y descripción en profundidad en esta tesis los pacientes para los que se solicitó y se inició un MSE.

Figura 6. Flow chart de solicitudes revisadas y pacientes



## 9.2 Resultados relativos a la descripción de la población de estudio

Se incluyen para el análisis en profundidad los 2.092 episodios de MSE, correspondientes a 1.930 pacientes a los que se les inició un MSE dentro del período de estudio. Las características de los pacientes incluidos se muestran en la Tabla 2

La mediana de edad al inicio del MSE fue de 61,3 años (rango: 17,1-92,2), el 17,4% de los episodios correspondieron a pacientes  $\geq 75$  años y la mitad de los tratamientos fueron para pacientes mujeres. El 16% de las solicitudes de oncología y el 30% de las solicitudes de hematología fueron para pacientes con un ECOG PS  $\geq 2$  (para oncología, el 3% y para hematología el 1,5% presentaban un ECOG PS  $> 2$ ).

El 38% de los episodios había recibido al menos dos líneas previas de tratamiento oncológico antes del inicio del MSE, pero el 45% no había recibido ninguna línea previa de tratamiento sistémico.

Las solicitudes de MSE fueron principalmente para neoplasias malignas hematológicas refractarias/recidivantes (R/R) (83%) o estadios de tumores sólidos avanzados/metastásicos (A/M) (86%).

	Total			Cáncer hematológico			Tumor sólido		
	Global N=2.092	I/D N=278	E.A/A N=1814	Global N=715	I/D N=121	R/R N=594	Global N=1377	N(ady) N=157	A/M N=1220
Sexo, n (%):									
Femenino	1.051 (50,2%)	155 (55,8%)	896 (49,4%)	315 (44,1%)	51 (42,1%)	264 (44,4%)	736 (53,4%)	104 (66,2%)	632 (51,8%)
Masculino	1.041 (49,8%)	123 (44,2%)	918 (50,6%)	400 (55,9%)	70 (57,9%)	330 (55,6%)	641 (46,6%)	53 (33,8%)	588 (48,2%)
Edad, Mediana [Min-Max]									
Edad al diagnóstico (a)	58,2 [1,0;89,4]	57,5 [17,0;85,2]	58,3 [1,0;89,4]	56,4 [17,0;87,7]	60,7 [17,0;85,2]	55,7 [17,5;87,7]	59,0 [1,0;89,4]	54,4 [20,3;83,9]	59,5 [0,98;89,4]
Edad al inicio de MSE (a)	61,3 [17,1;92,2]	58,7 [17,1;85,8]	61,5 [18,8;92,2]	60,0 [17,1;92,2]	63,2 [17,1;85,8]	59,4 [18,8;92,2]	61,8 [19,7;89,8]	55,8 [25,3;84,5]	62,4 [19,7;89,8]
Edad de inicio de MSE, n (%):									
< 75 a	1.727 (82,6%)	229 (82,4%)	1498 (82,6%)	597 (83,5%)	91 (75,2%)	506 (85,2%)	1.130 (82,1%)	138 (87,9%)	992 (81,3%)
≥ 75 a	365 (17,4%)	49 (17,6%)	316 (17,4%)	118 (16,5%)	30 (24,8%)	88 (14,8%)	247 (17,9%)	19 (12,1%)	228 (18,7%)
ECOG PS, n (%):									
0	330 (15,8%)	87 (31,3%)	243 (13,4%)	68 (9,5%)	19 (15,7%)	49 (8,25%)	262 (19,0%)	68 (43,3%)	194 (15,9%)
1	1.327 (63,4%)	160 (57,6%)	1.167 (64,3%)	434 (60,7%)	74 (61,2%)	360 (60,6%)	893 (64,9%)	86 (54,8%)	807 (66,1%)
≥ 2	435 (20,8%)	31 (11,2%)	404 (22,3%)	213 (29,8%)	28 (23,1%)	185 (31,1%)	222 (16,1%)	3 (1,91%)	219 (18,0%)
Número de líneas de tratamiento sistémico previas a la solicitud, n (%)									
0	944 (45,1%)	153 (55,0%)	783 (43,2%)	204 (28,5%)	90 (74,3%)	114 (19,2%)	740 (53,7%)	71 (45,2%)	669 (54,8%)
1	360 (17,2%)	89 (32,0%)	271 (14,9%)	209 (29,2%)	31 (25,6%) <sup>‡</sup>	178 (30,0%)	151 (11,0%)	58 (36,9%)	93 (7,62%)
≥ 2	788 (37,7%)	36 (12,9%)	760 (41,9%)	302 (42,2%)	-	302 (50,8%)	486 (35,3%)	28 (17,8%)	458 (37,5%)

Tabla 2. Características de los episodios que inician tratamiento con un MSE



MSE: medicamento en situación especial; N: número de episodios; a: años; ¥Tratamientos previos corresponden a tratamiento de enfermedad hematológica previa (pero primer tratamiento para enfermedad por la que se solicitó MSE) o tratamientos de reinducción. R/R: refractario/recidivante; para oncología: A/M: avanzado/metastásico; I/D: tratamiento de inducción/debut para hematología. N(Ady): (neo)adyuvante o enfermedad localizada para oncología.

Globalmente, se solicitaron y administraron 268 esquemas de medicamentos diferentes a los 1.930 pacientes incluidos para más de 50 enfermedades oncohematológicas diferentes. En general, los fármacos se administraron como monoterapia en dos tercios de los episodios y la administración oral exclusiva representó el 40% de los episodios.

En el caso de oncología, las localizaciones tumorales más frecuentes fueron la torácica [incluyendo tumores de pulmón de célula no pequeña (mayoritariamente), célula pequeña y algún caso de mesotelioma], genitourinaria (próstata, renal y vejiga), mama, piel (melanoma y no melanoma) y ginecológica (cérvix, endometrio y ovario). En el caso de hematología, las patologías más frecuentes fueron el linfoma no Hodgkin, el linfoma de Hodgkin, la leucemia mieloide aguda y los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos. En la Tabla 3, se contempla el detalle de la distribución de episodios por tipo de tumor para enfermedad hematológica y oncológica. en el apartado relativo a resultados de supervivencia por tumor, se describen los subtipos de localizaciones tumorales para un análisis con mayor profundidad.

*Tabla 3. Distribución tipo de tumor global y ordenado por frecuencia de los episodios que inician tratamiento con un MSE*

<b>Cáncer hematológico N=715</b>		<b>Tumor sólido N=1377</b>	
<b>Tipos de cáncer</b>	<b>n (%)</b>	<b>Tipos de cáncer</b>	<b>n (%)</b>
Linfoma No-Hodgkin	199 (27,8%)	Torácico	361 (26,2%)
Leucemia mieloide aguda	86 (12,0%)	Genitourinario	211 (15,3%)
Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo	79 (11,0%)	Mama	227 (16,5%)
Linfoma de Hodgkin	57 (8,0%)	Piel	137 (9,9%)
Mieloma múltiple	47 (6,6%)	Ginecológico	133 (9,7%)
Leucemia linfoblástica aguda	46 (6,4%)	Sarcoma	84 (6,1%)
Leucemia linfática crónica	43 (6,0%)	Gastrointestinal	82 (6,0%)
Leucemia mieloide crónica	43 (6,0%)	Cabeza y cuello	57 (4,1%)
Otras enfermedades hematológicas	36 (5,0%)	Neuroendocrino	45 (3,3%)
Macroglobulinemia de Waldenström	27 (3,8%)	Sistema nervioso central	33 (2,4%)
Púrpura trombocitopénica	19 (2,7%)	Otro tumor sólido	7 (0,5%)
Aplasia celular	17 (2,4%)		
Amiloidosis	16 (2,2%)		

En la Tabla 4 y Tabla 5, se describen de forma resumida los medicamentos solicitados como MSE para los tipos de neoplasias de hematología y oncología. Puesto que la variabilidad de combinaciones e indicaciones es elevada, se muestran los fármacos agrupados solicitados al menos 25 veces en el conjunto de indicaciones, y aquellas indicaciones cuya frecuencia de solicitud era de al menos el 10% del total atribuible a cada fármaco.

Para enfermedades hematológicas, rituximab, brentuximab y ruxolitinib tanto en combinación como en monoterapia fueron los fármacos más habitualmente solicitados. Para tumores sólidos, nivolumab, pembrolizumab y osimertinib encabezan la lista de fármacos más frecuentes.

Tabla 4. Medicamentos (utilizados en monoterapia o en combinación) por tipos de cáncer (para medicamentos solicitados  $\geq 25$  veces y frecuencia de tipo de cáncer  $> 10\%$ ) para cáncer hematológico.

Medicamento solicitado (n)	Tipos de cáncer	n (%)
<b>Rituximab (n = 114)</b>	Linfoma no-Hodgkin	57 (50%)
	Púrpura trombocitopénica	14 (12,28%)
	Macroglobulinemia de Waldenström	13 (11,4%)
	Otro cáncer hematológico	13 (11,4%)
<b>Brentuximab vedotin (n = 70)</b>	Linfoma no-Hodgkin	38 (54,29%)
	Linfoma de Hodgkin	31 (44,29%)
<b>Ruxolitinib (n = 46)</b>	Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo	28 (60,87%)
	Leucemia linfoblástica aguda	6 (13,04%)
	Linfoma no-Hodgkin	5 (10,87%)
<b>Ibrutinib (n = 36)</b>	Leucemia linfática crónica	17 (47,22%)
	Linfoma no-Hodgkin	13 (36,11%)
	Macroglobulinemia de Waldenström	6 (16,67%)
<b>Bortezomib (n = 34)</b>	Linfoma no-Hodgkin	17 (50%)
	Amilosis	8 (23,53%)
	Mieloma múltiple	7 (20,59%)
<b>Venetoclax (n = 33)</b>	Leucemia mieloide aguda	25 (75,76%)
	Leucemia linfática crónica	7 (21,21%)
<b>Eltrombopag (n = 28)</b>	Aplasia celular	14 (50%)
	Otro cáncer hematológico	6 (21,43%)
	Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo	5 (17,86%)
	Púrpura trombocitopénica	3 (10,71%)
<b>Lenalidomida (n = 27)</b>	Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo	13 (48,15%)
	Mieloma múltiple	7 (25,93%)
	Linfoma no-Hodgkin	3 (11,11%)

*Tabla 5. Medicamentos (usados en monoterapia o en combinación) por tipos de cáncer (para medicamentos solicitados  $\geq 25$  veces y frecuencia de tipo de cáncer  $> 10\%$ ) para cáncer sólido.*

<b>Medicamento solicitado (n)</b>	<b>Localización tumoral</b>	<b>n (%)</b>
<b>Nivolumab (n = 142)</b>	Torácico	57 (40,14%)
	Piel	38 (26,76%)
	Genitourinario	22 (15,49%)
	Cabeza y cuello	20 (14,08%)
<b>Pembrolizumab (n = 128)</b>	Torácico	78 (60,94%)
	Piel	28 (21,88%)
<b>Osimertinib (n = 60)</b>	Torácico	59 (98,33%)
<b>Olaparib (n=57)</b>	Ginecológico	46 (80,7%)
	Mama	9 (15,79%)
<b>Abiraterona (n = 55)</b>	Genitourinario	55 (100%)
<b>Palbociclib (n = 50)</b>	Mama	48 (96%)
<b>Niraparib (n = 45)</b>	Ginecológico	45 (100%)
<b>Dabrafenib (n = 41)</b>	Piel	40 (97,56%)
<b>Trastuzumab emtansina (n = 39)</b>	Mama	37 (94,87%)
<b>Carboplatino (n = 36)</b>	Ginecológico	11 (30,56%)
	Torácica	8 (22,22%)
	Mama	8 (22,22%)
	Genitourinario	5 (13,89%)
<b>Atezolizumab (n = 35)</b>	Genitourinario	21 (60%)
	Torácica	6 (17,14%)
<b>Bevacizumab (n = 34)</b>	Sistema nervioso central	15 (44,12%)
	Ginecológico	11 (32,35%)
<b>Enzalutamida (n = 29)</b>	Genitourinario	29 (100%)
<b>Durvalumab (n = 28)</b>	Torácico	28 (100%)
<b>Regorafenib (n = 28)</b>	Gastrointestinal	14 (50%)
	Sarcoma	14 (50%)
<b>Everolimus (n = 27)</b>	Mama	12 (44,44%)
	Neuroendocrino	11 (40,74%)

### 9.3 Resultados relativos a la supervivencia global

La mediana de SG (IC para la población global (2.092 episodios) fue de 21,1 meses (IC 95%:19,4-22,7). En cuanto al tipo de neoplasia, la mediana de SG fue estadísticamente significativamente diferente para los episodios de enfermedad hematológica (715 episodios), con 34,2 (26,6-40,2) meses respecto a 18,1 (16,6-20) meses para los pacientes afectados de tumores sólidos (1.377 episodios);  $p < 0,0001$ .

En la Figura 7 y Figura 8 se presentan las curvas de supervivencia para la población global y por separado para la enfermedad hematológica (izquierda) y oncológica (derecha), respectivamente.

Tabla 6 y Tabla 7, se reportan las probabilidades de supervivencia anual hasta los cinco años para la población global, y para hematología-oncología, respectivamente. La probabilidad de supervivencia a los 5 años para la población global fue del 28%, siendo del 40% en el caso de hematología y del 20% para oncología.

Figura 7. SG población global

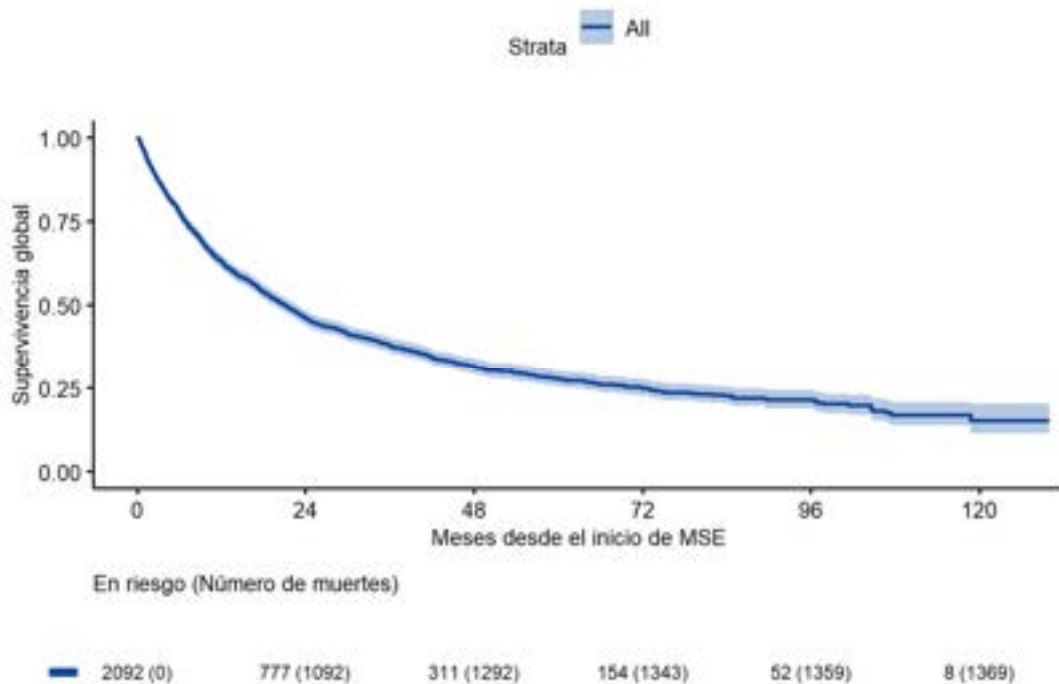


Tabla 6. Probabilidad anual de supervivencia para la población global

Tiempo (meses)	Probabilidad de supervivencia (IC 95%)
12	63% (61-65)
24	46% (44-48)
36	38% (36-40)
48	31% (29-34)
60	28% (25-30)

Figura 8. SG para enfermedad hematológica y oncológica

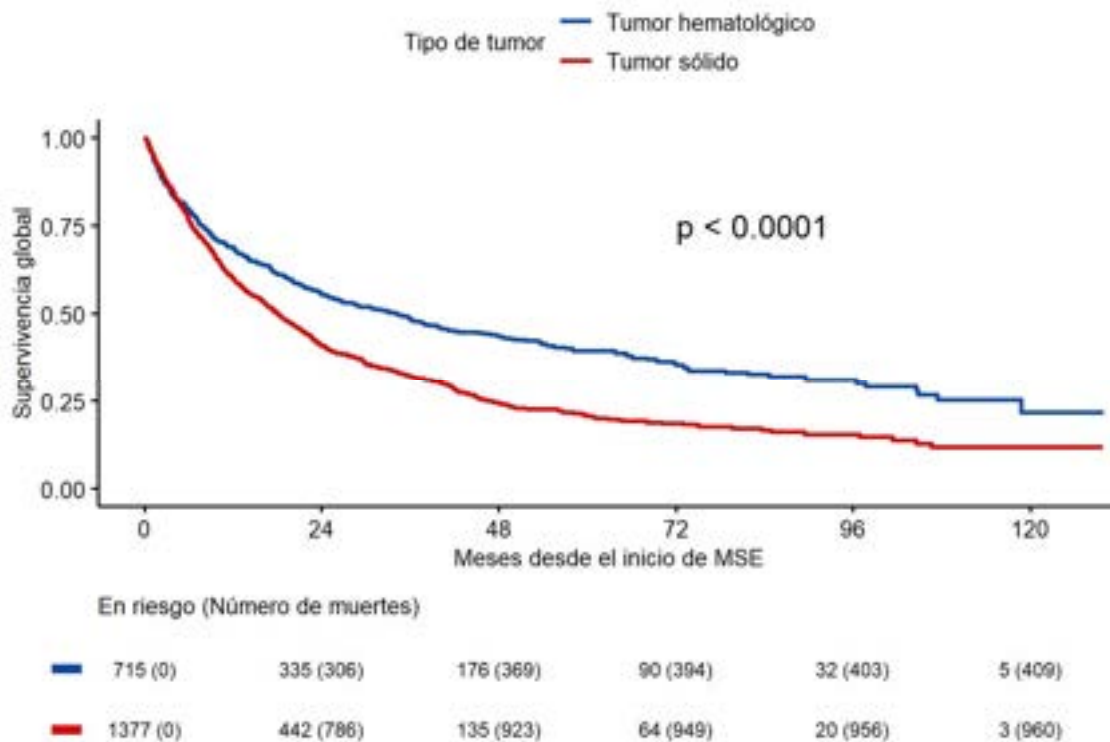


Tabla 7. Probabilidad anual de SG para la población hematológica y oncológica

	Cáncer hematológico	Tumor sólido
Tiempo (meses)	Probabilidad de supervivencia (IC 95%)	
12	69% (66-73)	60% (58-63)
24	56% (52-60)	41% (38-44)
36	48% (45-52)	32% (30-35)
48	44% (40-48)	24% (22-27)
60	40% (36-44)	21% (18-24)

## 9.4 Resultados relativos a la supervivencia libre de evento

La mediana de SLE (IC 95 %) para la población global fue de 5,6 (5,1-6) meses. En cuanto al tipo de neoplasia, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre hematología y oncología, con una SLE para los episodios de enfermedad hematológica de 4,9 (4,2-5,6) meses respecto a los 5,8 (5,5-6,4) meses para los pacientes afectados de tumores sólidos;  $p=0,54$ .

En la Figura 9 y en la Figura 10 se contemplan las curvas de SLE para la población global y para la enfermedad hematológica (izquierda) y oncológica (derecha), respectivamente. En la Tabla 8 y en la Tabla 9, se reportan las probabilidades de SLE anual hasta los cinco años para la población global, y para hematología-oncología, respectivamente. La probabilidad de supervivencia sin evento a los 5 años para la población global fue del 12%, siendo del 15% en el caso de hematología y del 11% para oncología.

Figura 9: SLE para la población global

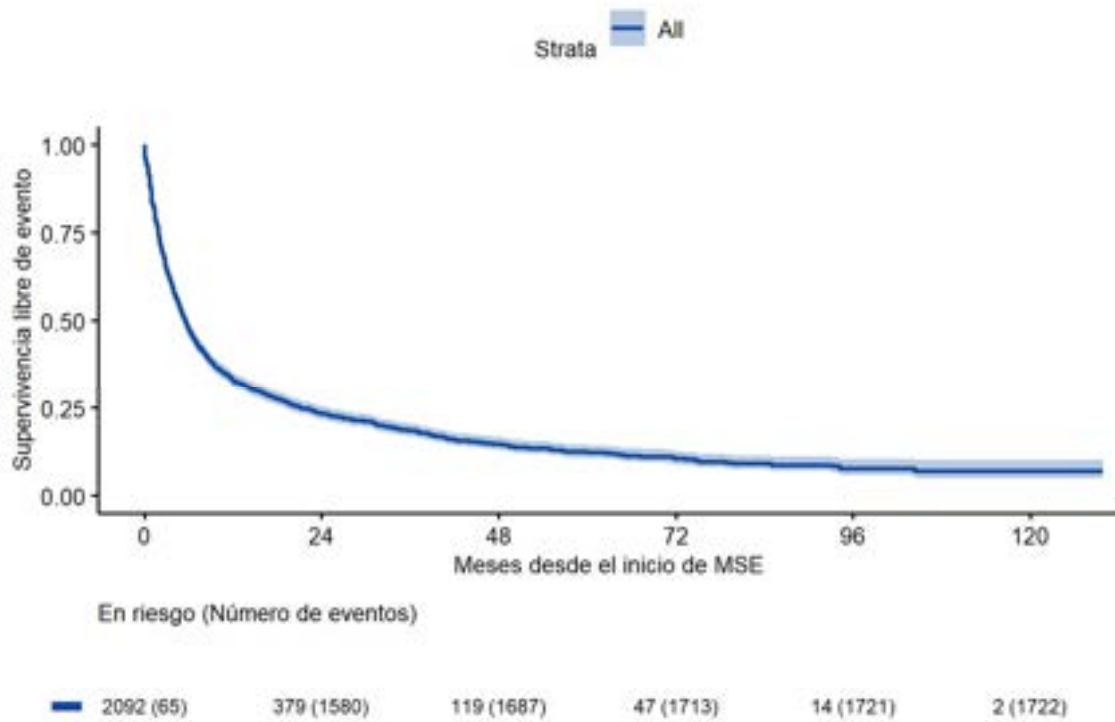


Tabla 8. Probabilidad de SLE anual

Tiempo (meses)	Probabilidad de SLE (IC 95%)
12	33% (31-35)
24	23% (22-25)
36	19% (17-20)
48	15% (13-17)
60	12% (11-14)



Figura 10. SLE desglosada para hematología y oncología

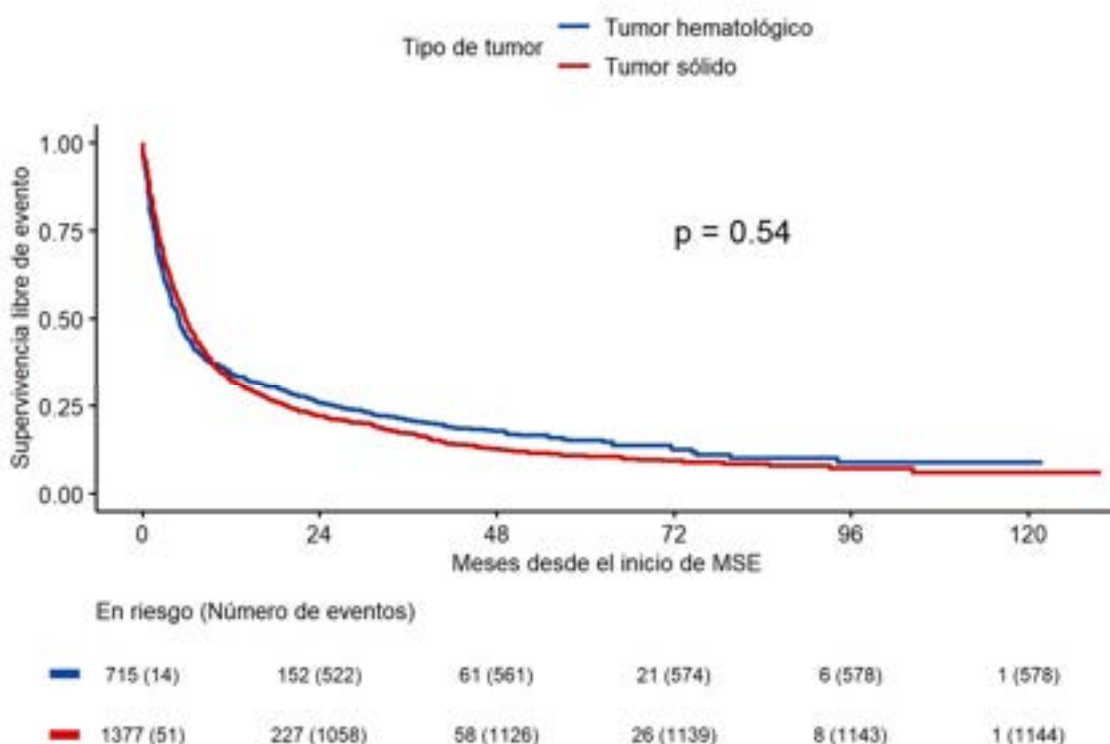


Tabla 9. Probabilidad de SLE anual para hematología y oncología

	Cáncer hematológico	Tumor sólido
<b>Tiempo (meses)</b>	<b>Probabilidad de SLE (IC 95%)</b>	
<b>12</b>	35% (31-38)	32% (30-35)
<b>24</b>	26% (23-29)	22% (20-24)
<b>36</b>	21% (18-24)	17% (15-20)
<b>48</b>	18% (15-21)	13% (11-15)
<b>60</b>	15% (12-19)	11% (9-13)

## 9.5 Resultados relativos al análisis de la duración de tratamiento y causas de suspensión

Los episodios fueron seguidos durante una mediana de 17,4 meses (<0,1; 129,9). La mediana de DT fue de 4,5 meses (0,0; 115,3) y el tratamiento con MSE se mantuvo más de 3 meses en dos tercios de los episodios (n=1.369), mientras que en 1 tercio la DT fue inferior a 3 meses. Al final del período de estudio, el 91% de los tratamientos habían sido discontinuados principalmente por progresión de la enfermedad (65,6%), seguido por finalización definida del tratamiento (19%) y toxicidad (13,7%). En la Tabla 10 se resumen los principales hallazgos en relación con la duración del tratamiento para la población global, y por tipo de enfermedad hematológica y cáncer sólido.

*Tabla 10. DT y motivos de suspensión*

	<b>Total N=2.092</b>	<b>Cáncer hematológico N=715</b>	<b>Tumor sólido N=1377</b>
Duración del tratamiento MSE (meses), Mediana [Min-Max]	4,5 [<0,1;115,3]	3,0 [<0,1;103,3]	5,3 [<0,1;115,3]
Duración del tratamiento con MSE ≥ 3 meses, n (%)	1369 (65,4%)	456 (63,8%)	913 (66,3%)
Suspensión del tratamiento al final del estudio, n (%)	1904 (91,0%)	644 (90,1%)	1260 (91,5%)
Motivo de la suspensión del MSE, n (%):			
- Progresión	1240 (65,1%)	330 (51,2%)	910 (72,2%)
- Duración restringida del tratamiento	354 (18,6%)	188 (29,2%)	166 (13,2%)
- Toxicidad	283 (14,9%)	118 (18,3%)	165 (13,1%)
- Otras razones	27 (1,4%)	8 (1,2%)	19 (1,5%)
Duración del seguimiento (meses), Mediana [Min-Max]	17,4 [<0,1; 129,9]	21,2 [0,1; 129,9]	16,2 [<0,1; 129,8]
Pacientes vivos al final del estudio, n (%)	701 (33,5%)	290 (40,6%)	411 (29,8%)

En 211 episodios (5%) de la población de estudio el tratamiento con MSE se mantuvo durante más de dos años (78 hematológicos, 133 oncológicos) y en 34 (1,6%) pacientes el tratamiento duró más de 5 años (14 hematológicos, 20 oncológicos). Entre estos respondedores prolongados, no se identificó ninguna característica clara del paciente o del cáncer que fuera más frecuente frente a otras, exceptuando el tipo de fármaco usado, que comúnmente era tratamiento dirigido tanto oral como endovenoso. En la Tabla 11 se incluye el listado de fármacos con duración de tratamiento mayor o igual a 5 años.

*Tabla 11. Medicamentos con episodio de MSE de duración mayor a 5 años*

<b>Total</b>	<b>N=34</b>
<b>Fármaco, n (%):</b>	
<b>Dabrafenib + Trametinib</b>	5 (14.7%)
<b>Nivolumab</b>	5 (14.7%)
<b>Ibrutinib</b>	4 (11.8%)
<b>Ruxolitinib</b>	3 (8.8%)
<b>Vandetanib</b>	3 (8.8%)
<b>Bosutinib</b>	2 (5.9%)
<b>Alectinib</b>	1 (2.9%)
<b>Azacitidina</b>	1 (2.9%)
<b>Bevacizumab</b>	1 (2.9%)
<b>Ceritinib</b>	1 (2.9%)
<b>Enzalutamida</b>	1 (2.9%)
<b>Everolimus</b>	1 (2.9%)
<b>Interferón pegilado</b>	1 (2.9%)
<b>Osimertinib</b>	1 (2.9%)
<b>Ponatinib</b>	1 (2.9%)
<b>Rituximab</b>	1 (2.9%)
<b>Sunitinib</b>	1 (2.9%)
<b>Trastuzumab emtansina</b>	1 (2.9%)

Adicionalmente se analizó la DT según el motivo de finalización para poder identificar las diferencias entre ellos, contemplada en la Tabla 12, observándose que los tratamientos suspendidos por toxicidad tuvieron una mediana de

tratamiento próxima a los 3 meses, mientras que la mediana de DT de los tratamientos suspendidos por progresión fue de 3,7 meses.

*Tabla 12. DT según motivo de fin de MSE*

	<b>Progresión</b>	<b>Tratamiento activo</b>	<b>Duración limitada</b>	<b>Toxicidad</b>	<b>Otros motivos</b>
<b>mDT (m)</b>	<i>N=1240</i>	<i>N=188</i>	<i>N=354</i>	<i>N=283</i>	<i>N=27</i>
	3,7 [0,0;104,3]	25,4 [10,3;115,3]	4,9 [<0,1;39,9]	2,8 [<0,1;93,1]	2,3 [<0,1;44,9]

m: meses; mDT: mediana de duración de tratamiento, [Mín-Máx]

Por otra parte, se analizó la distribución de tratamiento según el sexo y la duración de tratamiento según el tipo de tumor, para los cinco tumores oncológicos y hematológicos más frecuentes en el estudio (Tabla 13 y Tabla 14, respectivamente).

*Tabla 13. Distribución por sexo y DT según tipo de enfermedad hematológica (5 más frecuentes)*

	<b>LHN</b>	<b>LMA</b>	<b>SMD</b>	<b>LH</b>	<b>MM</b>
<b>Sexo, n (%)</b>	<i>N=199</i>	<i>N=86</i>	<i>N=79</i>	<i>N=57</i>	<i>N=47</i>
<b>mDT (m) global</b>	2,8 [<0,1;75,0]	1,9 [<0,1;74,0]	10,5 [0,2;83,9]	2,4 [0,5;79,5]	3,7 [<0,1;45,8]
<b>Sexo masculino</b>	117 (58,8%)	47 (54,7%)	42 (53,2%)	30 (52,6%)	26 (55,3%)
<b>mDT (m)</b>	2,58 [0,03;36,3]	1,79 [0,03;44,4]	10,8 [0,17;83,9]	2,15 [0,46;79,5]	4,05 [0,03;45,8]
<b>Sexo femenino</b>	82 (41,2%)	39 (45,3%)	37 (46,8%)	27 (47,4%)	21 (44,7%)
<b>mDT (m)</b>	3,20 [0,03;75,0]	2,02 [0,03;74,0]	9,26 [0,69;62,5]	2,91 [0,66;19,2]	3,01 [0,50;44,2]
<b>P (H vs M)</b>	0,047	0,927	0,727	0,424	0,898

m: meses; mDT: mediana de duración de tratamiento, [Mín-Máx]; SMD: síndrome mielodisplásico; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma de no Hodgkin; LMA: leucemia mieloide aguda; MM: Mieloma múltiple.

Tabla 14. Distribución por sexo y DT según tipo de tumor oncológico (5 más frecuentes)

	<b>Torácico</b>	<b>Mama</b>	<b>GU</b>	<b>Piel</b>	<b>Ginecológico</b>
<b>Sexo, n (%)</b>	N=361	N=227	N=211	N=137	N=133
<b>mDT (m) global</b>	6,5 [<0,1;80,6]	6,0 [<0,1;93,4]	4,6 [<0,1;67,1]	6,6 [<0,1;100,8]	7,0 [<0,1;42,2]
<b>Sexo masculino</b>	205 (56,8%)	1 (0,4%)	179 (84,8%)	80 (58,4%)	0 (0,0%)
<b>mDT (m)</b>	4,79 [0,3;80,6]	8,53 [8,53;8,53]	4,63 [0,03;67,1]	6,42 [0,03;101]	-
<b>Sexo femenino</b>	156 (43,2%)	226 (99,6%)	32 (15,2%)	57 (41,6%)	133 (100,0%)
<b>mDT (m)</b>	9,65 [0,03;71,1]	5,96 [0,03;93,4]	2,54 [0,03;45,6]	7,40 [0,23;86,8]	
<b>p</b>	<0,001	0,680	0,254	0,808	7,0 [<0,1;42,2]

m: meses; mDT: mediana de duración de tratamiento, [Mín-Máx]; GU: genitourinario

### 9.5.1 Análisis suspensión de MSE por toxicidad

Respecto a los tratamientos suspendidos por efectos adversos (EA) del fármaco, se analizaron los EA causantes de la suspensión del tratamiento. Fruto de este análisis se observó que las interrupciones del tratamiento por eventos hematológicos, gastrointestinales, neurológicos, hepáticos y renales fueron las más frecuentes. Los EA relacionados con la interrupción del tratamiento, junto con sus correspondientes grados de toxicidad (en los casos en los que estaba reportado el grado en la historia clínica) y la clasificación de EA por fármaco se presentan en las Tabla 15, Tabla 16 y Tabla 17, respectivamente.

Tabla 15. Eventos adversos (EA) que causaron la interrupción del tratamiento

<b>EA que causan la interrupción del tratamiento</b>	<b>Número de veces reportado N=313 (261 pacientes)</b>	<b>%</b>
<b>Evento hematológico</b>	58	18,53%
<b>Evento gastrointestinal</b>	36	11,50%
<b>Evento neurológico</b>	30	9,58%

EA que causan la interrupción del tratamiento	Número de veces reportado N=313 (261 pacientes)	%
Insuficiencia hepática	29	9,27%
Insuficiencia renal	28	8,95%
Afección dermatológica	19	6,07%
Astenia	17	5,43%
Enfermedad infecciosa	17	5,43%
Insuficiencia pulmonar	17	5,43%
Insuficiencia cardíaca	13	4,15%
Circulatorio	7	2,24%
Hipersensibilidad-Alergia	6	1,92%
Dolor	6	1,92%
Evento cardíaco	4	1,28%
Alteración de electrolitos	3	0,96%
Mucositis	3	0,96%
Embolia pulmonar	3	0,96%
Hiper glucemia	2	0,64%
Neurológico	2	0,64%
Evento hemorrágico	2	0,64%
Anorexia	1	0,32%
Artralgia	1	0,32%
Artritis	1	0,32%
Ataque psicótico	1	0,32%
Coagulación	1	0,32%
Discapacidad auditiva	1	0,32%
Hipotiroidismo	1	0,32%
Micosis	1	0,32%
Osteonecrosis	1	0,32%
Proctitis	1	0,32%
Síndrome de Cushing	1	0,32%

Respecto al grado de EA, este sólo constaba documentado en la historia clínica en un tercio de los episodios. Los EA de grado 3 fueron los más frecuentemente reportados, seguidos de los de grado 2.

*Tabla 16. Tipo de eventos adversos por grado (según reportado en las historias clínicas)*

Grado de evento adverso	Número de veces reportado
<b>Grado EA informado</b>	<b>119 (36%)</b>
<b>Grado EA no informado</b>	<b>194 (64%)</b>
<b>Grado 2</b>	<b>30 (9,6%)</b>
Astenia	9
Circulatorio: edema	2

<b>Grado de evento adverso</b>	<b>Número de veces reportado</b>
<b>Dermatológico: erupción</b>	1
<b>Gastrointestinales: diarrea</b>	8
<b>Hematológicos: anemia</b>	4
<b>Insuficiencia hepática</b>	1
<b>Neumonitis pulmonar</b>	1
<b>Mucositis</b>	1
<b>Neurológico</b>	3
<b>Afonía</b>	1
<b>Grado 3</b>	<b>65 (20,8%)</b>
<b>Astenia</b>	3
<b>Cardíaco</b>	1
<b>Circulatorio: hipertensión</b>	1
<b>Síndrome de Cushing</b>	1
<b>Dermatológico</b>	6
<b>Gastrointestinales: diarrea, vómitos</b>	15
<b>Hematológicos: neutropenia, anemia</b>	17
<b>Insuficiencia hepática</b>	11
<b>Neumonitis pulmonar</b>	1
<b>Mucositis</b>	2
<b>Neurológico</b>	3
<b>Dolor</b>	3
<b>Insuficiencia renal</b>	1
<b>Grado 4</b>	<b>22 (7,0%)</b>
<b>Anorexia</b>	1
<b>Astenia</b>	1
<b>Circulatorio: vasculopatía arterial</b>	1
<b>Alteración de electrolitos: hipopotasemia</b>	1
<b>Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia</b>	12
<b>Insuficiencia hepática</b>	2
<b>Pulmón: neumonitis</b>	1
<b>Neurológico: parestia</b>	1
<b>Insuficiencia renal</b>	2
<b>Grado 5</b>	<b>1 (0,3%)</b>
<b>Insuficiencia renal</b>	1

Los fármacos más comúnmente asociados con la suspensión del tratamiento por EA fueron los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 pembrolizumab y nivolumab (11,8%), en los que, de acuerdo con su perfil de seguridad conocido, destacan los EA relacionados con la inmunidad (5%). En la Tabla 17 del presente documento se incluye una lista detallada de los EA reportados por fármaco.

Tabla 17. Frecuencia de discontinuación de medicamentos debido a toxicidades de medicamentos y eventos adversos (EA) relacionados

Fármaco y EA	Número de pacientes (N) que informaron EA; n=261
<b>Pembrolizumab (n=15)</b>	
Astenia	2
Cardíaco: pericarditis cardíaca inmunomediada	1
Dermatológico: toxicodermia	1
Alteración de electrolitos-hipopotasemia	1
Enfermedad infecciosa	1
Insuficiencia hepática	2
Insuficiencia pulmonar: derrame pleural	1
Pulmón: neumonitis	2
Neurológico- Inmunomediada	1
Insuficiencia renal inmunomediada	2
Insuficiencia renal	1
<b>Nivolumab (n=16)</b>	
Astenia	1
Insuficiencia cardíaca	1
Insuficiencia cardíaca-miocardopatía	1
Condición dermatológica	2
Gastrointestinales inmunomediados: diarrea	1
Gastrointestinales inmunomediados: colitis	1
Hematológicas: anemia hemolítica	1
Enfermedad infecciosa	1
Insuficiencia hepática: inmunomediada	2
Neurológico: paresia inmunomediada	1
Neurológico: polimialgia	1
Insuficiencia renal inmunomediada	1
Insuficiencia renal	2
<b>Regorafenib (n=10)</b>	
Astenia	1
Circulatorio: vasculopatía arterial	1
Gastrointestinales: diarrea	1
Gastrointestinal: perforación intestinal	1
Hematológico: anemia	1
Insuficiencia hepática	5
<b>Brentuximab vedotin (n=9)</b>	
Hematológico: neutropenia	1
Hipersensibilidad: alergia	1
Neurológico: neuropatía	6
Insuficiencia renal	1
<b>Rituximab (n=8)</b>	
Hematológico: neutropenia febril	1
Hematológico: neutropenia	2



<b>Fármaco y EA</b>	<b>N que informaron EA</b>
<b>Hematológico: neutropenia, trombocitopenia, anemia</b>	1
<b>Mucositis</b>	1
<b>Neurológico: encefalitis</b>	1
<b>Neurológico: neuropatía</b>	1
<b>Embolia pulmonar</b>	1
<b>Carboplatino (n=7)</b>	
<b>Hematológico: neutropenia febril</b>	1
<b>Hematológico: neutropenia</b>	1
<b>Discapacidad auditiva</b>	1
<b>Hipersensibilidad: alergia</b>	2
<b>Neurológico: neuropatía</b>	2
<b>Eltrombopag (n=7)</b>	
<b>Astenia</b>	1
<b>Gastrointestinales: diarrea</b>	1
<b>Hiperglucemia</b>	1
<b>Enfermedad infecciosa</b>	1
<b>Insuficiencia hepática</b>	1
<b>Neurológico: dolor de cabeza</b>	1
<b>Insuficiencia renal</b>	1
<b>Lenalidomida (n=7)</b>	
<b>Astenia</b>	1
<b>Gastrointestinales: diarrea</b>	3
<b>Hematológico: neutropenia, trombocitopenia, anemia</b>	1
<b>Hematológico: trombocitopenia, anemia</b>	1
<b>Enfermedad infecciosa</b>	1
<b>Niraparib (n=7)</b>	
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	2
<b>Circulatorio: hipertensión</b>	1
<b>Hematológico: anemia</b>	1
<b>Hematológico: trombocitopenia</b>	2
<b>Neurológicos: mareos</b>	1
<b>Alpelisib (n=6)</b>	
<b>Dermatológico: erupción</b>	2
<b>Gastrointestinales: diarrea</b>	1
<b>Hiperglucemia</b>	1
<b>Neumonitis pulmonar</b>	1
<b>osteonecrosis</b>	1
<b>Bosutinib (n=6)</b>	
<b>Circulatorio: edema</b>	1
<b>Gastrointestinales: diarrea</b>	2
<b>Hematológico: neutropenia, trombocitopenia, anemia</b>	1
<b>Insuficiencia hepática</b>	1
<b>Insuficiencia renal</b>	1

Fármaco y EA	N que informaron EA
<b>Daratumumab (n=6)</b>	
Alteración de electrolitos-hiperamonemia	1
Gastrointestinales: colitis	1
Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, anemia	1
Enfermedad infecciosa	2
Insuficiencia renal	1
<b>Ruxolitinib (n=6)</b>	
Circulatorio: edema	1
Dermatológico: úlcera	1
Hematológico: trombocitopenia	1
Evento hemorrágico: hemorragia cerebral	1
Enfermedad infecciosa	1
Neurológicos: mareos	1
<b>Atezolizumab (n=5)</b>	
Enfermedad infecciosa	1
Insuficiencia hepática: inmunomediada	1
Pulmón: neumonitis	1
Insuficiencia renal	2
<b>Dabrafenib (n=5)</b>	5
Dermatológico: erupción	3
Hematológico: trombocitopenia	1
Enfermedad infecciosa	1
<b>Enzalutamida (n=5)</b>	
Astenia	2
Síndrome neurológico de piernas inquietas	1
Dolor	1
Ataque psicótico	1
<b>Olaparib (n=5)</b>	5
Astenia	1
Hematológicos: trombocitopenia, anemia	2
Neurológico: dolor de cabeza	1
Insuficiencia renal	1
<b>Palbociclib (n=5)</b>	
Gastrointestinales: diarrea, anorexia	1
Hematológico: neutropenia	1
Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, anemia	1
Insuficiencia renal	2
<b>Ponatinib (n=5)</b>	
Insuficiencia cardíaca: accidente cerebrovascular	1
Insuficiencia cardíaca: angina de pecho	1
Gastrointestinales: diarrea	1
Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, anemia	1
Neurológico: neuropatía	1

<b>Fármaco y EA</b>	<b>N que informaron EA</b>
<b>Trastuzumab emtansina (n=5)</b>	<b>1</b>
Insuficiencia cardíaca: miocardiopatía	1
Insuficiencia cardíaca: pericarditis	1
Hematológico: trombocitopenia	2
Neurológico: neuropatía	1
<b>Venetoclax (n=5)</b>	<b>5</b>
Hematológicos: trombocitopenia	1
Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, anemia	1
Enfermedad infecciosa	1
Insuficiencia hepática: colestasis	1
Insuficiencia renal	1
<b>Azacitidina (n=4)</b>	
Hematológico: neutropenia	2
Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, anemia	1
Hematológico: trombocitopenia	1
<b>Bortezomib (n=4)</b>	
Hematológicos: neutropenia febril	1
Hematológico: trombocitopenia	2
Neurológico: neuropatía	1
<b>Durvalumab (n=4)</b>	
Neumonitis pulmonar	3
Neurológico: encefalitis	1
<b>Everolimus (n=4)</b>	
Gastrointestinal: diarrea	2
Hematológico: anemia	1
Pulmón: neumonitis	1
<b>Interferón (n=4)</b>	
Astenia	1
Dermatológico	1
Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, anemia	1
Hipersensibilidad; alergia	1
<b>Afatinib (n=3)</b>	
Insuficiencia cardíaca: alteración enzimática	1
Gastrointestinal: diarrea	2
<b>Crizotinib (n=3)</b>	
Gastrointestinal: diarrea	1
Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, anemia	1
Insuficiencia renal	1
<b>Dasatinib (n=3)</b>	
Gastrointestinal: diarrea	1
Enfermedad infecciosa	1
Insuficiencia pulmonar: derrame pleural	1

<b>Fármaco y EA</b>	<b>N que informaron EA;</b>
<b>Fluorouracilo (n=3)</b>	
Gastrointestinal: vómitos	1
Hematológico: neutropenia	1
Mucositis	1
<b>Ibrutinib (n=3)</b>	
Condición dermatológica: bultos	1
Enfermedad infecciosa	2
<b>Idelalisib (n=3)</b>	
Gastrointestinales: diarrea, vómitos	1
Insuficiencia pulmonar	1
Insuficiencia pulmonar: bronquitis	1
<b>Lenvatinib (n=3)</b>	
Circulatorio: hipertensión	1
Trastorno de la coagulación: sangrado	1
Alteración de electrolitos: hipocalcemia	1
<b>Nintedanib (n=3)</b>	
Astenia	1
Gastrointestinales: diarrea	1
Hematológico: neutropenia	1
<b>Midostaurina (n=3)</b>	
Dermatológico	1
Gastrointestinales: náuseas, vómitos	1
Insuficiencia hepática	1
<b>Sunitinib (n=3)</b>	
Insuficiencia cardíaca	1
Gastrointestinal: diarrea	1
Hipotiroidismo	1
<b>Alectinib (n=2)</b>	
Insuficiencia hepática	1
Insuficiencia renal	1
<b>Bendamustina (n=2)</b>	
Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, anemia	1
Neurológico: delirio	1
<b>Bevacizumab (n=2)</b>	
Condición dermatológica: fístula	1
Embolia pulmonar	1
<b>Blinatumomab (n=2)</b>	
Insuficiencia hepática	1
Neurológico: afasia	1
<b>Cabazitaxel (n=2)</b>	
Hematológicos: trombocitopenia, anemia	1
Dolor	1
<b>Cetuximab (n=2)</b>	
Evento hemorrágico: hemoptisis	1

Hematológico: trombocitopenia	1
<b>Fármaco y EA</b>	<b>N que informaron EA;</b>
<b>Clofarabina (n=2)</b>	
Insuficiencia hepática: colestasis	1
<b>Docetaxel (n=2)</b>	
Condición dermatológica-erupción	1
Neurológico: neuropatía	1
<b>Gemtuzumab ozogamicina (n=2)</b>	
Insuficiencia hepática	2
<b>Imatinib (n=2)</b>	
Condición dermatológica: fístula	1
Gastrointestinal: diarrea	1
<b>Ipilimumab (n=2)</b>	
Insuficiencia hepática	2
<b>Obinutuzumab (n=2)</b>	
Insuficiencia hepática	1
Neurológico	1
<b>Sorafenib (n=2)</b>	
Condición dermatológica: erupción	1
Insuficiencia hepática	1
<b>Trastuzumab (n=2)</b>	
Pulmón: neumonitis	1
Insuficiencia renal	1
<b>Vandetanib (n=2)</b>	
Proctitis	1
Insuficiencia renal	1
Abemaciclib: Gastrointestinal: diarrea	1
Abiraterona + prednisona: Insuficiencia cardíaca: isquemia	1
Asciminib: Insuficiencia pulmonar: derrame pleural	1
Axitinib: Astenia	1
Brigatinib: Pulmón: neumonitis	1
Cabozantinib: Gastrointestinales: diarrea, anorexia	1
Capecitabina: Condición dermatológica: erupción	1
Carfilzomib: Hematológico: anemia	1
Ceritinib: Gastrointestinal: diarrea	1
Cladribina: Dolor	1
Decitabina: Insuficiencia renal	1
Doxorrubicina: Hipersensibilidad: alergia	1
Eribulina: Neurológico: neuropatía	1
Erdafitinib: Hematológico: trombocitopenia	1
Gilteritinib: Insuficiencia cardíaca: elongación del intervalo QT	1
Ivosidenib: Hematológico: síndrome de diferenciación	1
Lapatinib: Insuficiencia hepática	1

<b>Fármaco y EA</b>	<b>N que informaron EA;</b>
<b>Lorlatinib: Gastrointestinal Inmunomediado: colitis</b>	1
<b>Lutecio: Insuficiencia renal</b>	1
<b>Nelarabina: Neurológico: mielopatía</b>	1
<b>Olaratumab: Neurológico</b>	1
<b>Osimertinib: Hematológico: neutropenia</b>	1
<b>Polatuzumab: Insuficiencia renal</b>	1
<b>Dicloruro de radio: Hematológico: anemia</b>	1
<b>Ribociclib: Hematológico: neutropenia febril</b>	1
<b>Rucaparib: Insuficiencia hepática</b>	1
<b>Selpercatinib: Insuficiencia renal</b>	1
<b>Siltuximab: Insuficiencia hepática</b>	1
<b>Temozolomida: Insuficiencia renal</b>	1
<b>Topotecán: Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, anemia</b>	1
<b>Vemurafenib: Condición dermatológica: erupción</b>	1

EA: eventos adversos; n=número de pacientes

## 9.6 Resultados relativos a la supervivencia global y supervivencia libre de evento según factores

Se analizaron los resultados de supervivencia tanto para la población global como por separado, para los pacientes con enfermedad hematológica y oncológica, para observar si existían diferencias en los resultados obtenidos según los factores potencialmente influyentes en la supervivencia predeterminados en el diseño del estudio. Éstos fueron, el sexo, la edad al inicio del tratamiento con el MSE, el ECOG-PS, el tipo de tumor y el mecanismo de acción /familia del fármaco objeto de estudio. A continuación, se resume en la Tabla 18 el análisis de SG según dichos factores, y en la Tabla 19 el análisis de SLE. Los resultados se analizan en detalle para cada factor en apartados independientes del texto.

Tabla 18. Análisis de SG según características del paciente, fármaco y enfermedad

		Población global (n=2.092)			Cáncer hematológico N=715			Tumor sólido N=1.377		
		n	Mediana de SG en meses (IC 95%)	p	n	Mediana de SG en meses (IC 95%)	p	n	SG mediano en meses (95% IC)	p
<b>Sexo</b>	<b>Femenino</b>	1.051	25,5 (22,9-30)	0.0001	315	37,9 (26,9-56,9)	0.22	736	23,3 (20,4-26,1)	<0.0001
	<b>Masculino</b>	1.041	17,1 (15,1-19,5)		400	29 (23,6-40)		641	13,8 (11,7-15,8)	
<b>Edad al inicio de MSE</b>	<b>&lt; 75 años</b>	1.727	20 (18,4-22)	0,56	597	34,9 (26,6-46,1)	0.2	1.130	17,3 (15,8-18,9)	0.78
	<b>≥ 75 años</b>	365	23,3 (21,6-28,4)		118	32,7 (21,8-53,7)		247	22,7 (20,8-25,9)	
<b>ECOG PS</b>	<b>0</b>	330	41,6 (34,6-48,8)	0.0001	68	53,7 (40-68,2)	<0.0001	262	36,3 (32,1-45,9)	<0.0001
	<b>1</b>	1.327	23,6 (21,6-26)		432	48,7 (37,6-65,3)		393	18,7 (17,1-21,1)	
	<b>≥2</b>	435	5.9 (4.7-7)		213	8.6 (6.6-12.3)		222	4.4 (3.7-5.6)	
<b>Familia de fármaco</b>	<b>mAb (par)</b>	785	22,6 (18,7-28,4)	0.0001	287	45,3 (34-63,8)	<0.0001	498	17,3 (13,9-20)	0.01
	<b>TT (or)</b>	746	22,5 (19,7-25)		169	34,2 (23,1-53,7)		577	21 (17,9-23,6)	
	<b>QT</b>	86	13,8 (11,8-18,1)		175	17,6 (13,4-24)		199	12 (9-17.2)	
	<b>HT</b>	86	20,9 (13,8-23)		-	-		86	20,9 (13,8-23)	
	<b>IM</b>	54	65,3 (34,9-NA)		53	65,3 (34,9-NR)		-	-	
	<b>Otros</b>	47	29,1 (16,2-NA)		31	21,5 (16,1-NR)		16	NR (8.8-NR)	
<b>Contexto de tratamiento/ de la enfermedad</b>					121	I/D: 53,7 (26,6-NR)	0.08	22	Neoadyuvante NR (NR-NR)	<0.0001
								105	Adyuvante: NR (NR - NR)	
					594	R/R: 31,9 (24,9-38,8)		30	Loc: 42.1 (23.1-NR)	
								1.220	A/M: 14,3 (13,1-16,3)	

N: número; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; MSE: medicamentos en situaciones especiales; iv: intravenoso, Or: oral; NR: no alcanzado; mAb: anticuerpo monoclonal; IM: inmunomodulador; HT: Terapia hormonal; QT: quimioterapia; TT: terapia dirigida; Loc: localizada, R/R: recaída/refractario; I/D: inducción/debut; A/M: avanzado/metastático

Tabla 19. Análisis de SLE según las características del paciente, del fármaco y de la enfermedad

		Población global			Cáncer hematológico			Tumor sólido		
		n	SLE mediana en meses (95% IC)	p	n	SLE mediana en meses (95% IC)	p	n	SLE mediana en meses (95% IC)	p
<b>Sexo</b>	<b>Femenino</b>	1.051	6,6 (5,8-7,4)	0.0001	315	5,1 (4-6,4)	0,92	736	7,4 (6,4-8,6)	<0.0001
	<b>Masculino</b>	1.041	4,6 (4,1-5,3)		400	4,9 (3,9-5,8)		641	4,6 (3,9-5,4)	
<b>Edad al inicio de MSE</b>	<b>&lt; 75 años</b>	1.727	5,3 (4,9-5,8)	0.1	597	4,8 (3,9-5,3)	0.1	1.130	5,7 (5,3-6,2)	0.1
	<b>≥ 75 años</b>	365	7,4 (5,7-9,9)		118	7.1 (5-14,4)		247	7,4 (5,6-10,2)	
<b>ECOG PS</b>	<b>0</b>	330	11,6 (9,3-16,1)	0.0001	68	13,1 (7,6-30,9)	<0.0001	262	11,6 (9,3-16,1)	<0.0001
	<b>1</b>	1.327	6,4 (5,8-7,1)		432	6,6 (5,4-8,9)		1,371	6,7 (6-7,4)	
	<b>≥2</b>	435	2 (1,8-2,5)		201	2,4 (1,9-3,1)		193	2,5 (1,9-2,9)	
<b>Tipo de fármaco</b>	<b>mAb (par)</b>	785	5,1 (4,5-6)	<0.0001	287	4,5 (3,7-5,2)	<0.0001	498	5,8 (4,7-6,9)	0.01
	<b>TT (o)</b>	746	7,6 (6,6-8,9)		169	11,1 (5,8-20,4)		577	7,2 (6,3-8,5)	
	<b>CHT</b>	86	3,5 (2,9-3,9)		175	3,3 (2,8-4,4)		199	3,5 (2,8-4,2)	
	<b>HT</b>	86	7,6 (4,6-11,3)		-	-		86	7,6 (4,6-11,3)	
	<b>IM</b>	54	11,7 (7,7-24,6)		53	14,1 (7,7-24,6)		-	-	
	<b>Otros</b>	47	5,8 (4,1-12,3)		31	4,2 (1,9-12,3)		16	10 (4,8-NR)	
<b>Contexto de tratamiento/ de la enfermedad</b>					121	I/D: 7,7 (5,1-19,2)	0.08	22	Neoadyuvante 5,1 (3,3-NR)	<0.0001
								105	Adyuvante: NR (NR -NR)	
					594	R/R: 4,7 (3,9-5,3)		30	Loc: 16,8 (6,2-NR)	
							1.220	A/M: 5,1 (4,6-5,6)		

N: número; m: meses; IC: intervalo de confianza; SLE: supervivencia libre de eventos; MSE: medicamentos en situaciones especiales; NR: no alcanzado; mAb: anticuerpo monoclonal; HT: Terapia hormonal; QT: quimioterapia; TT: Terapia dirigida.



## 9.6.1 Análisis de la supervivencia por contexto de la enfermedad

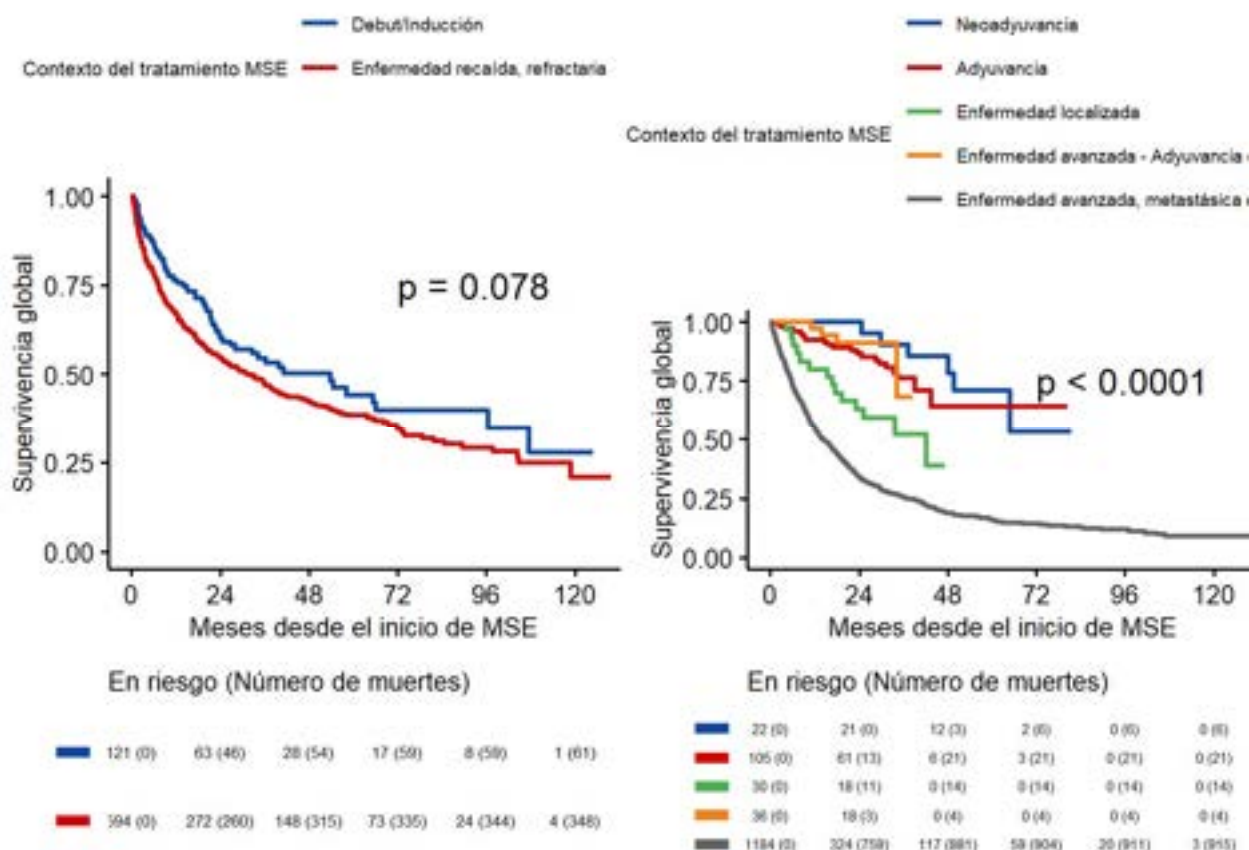
### A. Supervivencia Global

En lo que respecta al entorno de tratamiento y el contexto de enfermedad, se observó que, tanto para los episodios de hematología como oncología, los resultados en SG eran más favorables para los episodios cuyo tratamiento tenía finalidad curativa (en etapas más tempranas de la enfermedad) respecto a la paliativa (en situaciones de enfermedad recidivada (HEM) o metastásica (ONC)). Sin embargo, estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en el caso de los tumores sólidos (Tabla 20, Figura 11)

Tabla 20. SG según contexto del tratamiento

Contexto del tratamiento MSE	Tumor hematológico	n	SG Mediana en meses (IC 95%)	Tumor sólido	n	SG Mediana en meses (IC 95%)
<b>Curativo</b>	Debut/Inducción	121	53,7 (26,6-NA)	Enfermedad localizada	30	42,1 (23,1-NA)
<b>Paliativo</b>	Enfermedad recaída, refractaria o resistente	594	31,9 (24,9-38,8)	Enfermedad avanzada, metastásica o recurrente	1.220	14,3 (13-16,3)
	p		0.078	p		<0.0001

Figura 11. SG según el contexto de la enfermedad para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha)



En la Figura 12 se incluye la información sobre la probabilidad de SG según contexto de tratamiento para la enfermedad hematológica y en la Figura 13 la de los tumores sólidos.

Figura 12. Probabilidad de SG según contexto de tratamiento para tumor hematológico

Contexto del tratamiento MSE	Tiempo (meses)	Supervivencia (IC 95%)
Debut/Inducción	12	77% (69-85)
	24	60% (52-70)
	36	55% (46-65)
	48	50% (41-61)
	60	44% (35-57)

Contexto del tratamiento MSE	Tiempo (meses)	Supervivencia (IC 95%)
<b>Enfermedad recaída, refractaria o resistente</b>	12	67% (64-71)
	24	55% (51-59)
	36	47% (43-52)
	48	42% (38-47)
	60	39% (34-43)

Figura 13. Probabilidad de SG según contexto de tratamiento para tumor sólido

Contexto del tratamiento MSE	Tiempo (meses)	Supervivencia (IC 95%)
<b>Adyuvancia</b>	12	92% (87-98)
	24	87% (80-94)
	36	76% (67-87)
	48	64% (48-85)
	60	64% (48-85)
<b>Neoadyuvancia</b>	12	100% (100-100)
	24	100% (100-100)
	36	90% (79-100)
	48	85% (71-100)
	60	71% (52-97)
<b>Enfermedad avanzada - Adyuvancia</b>	12	97% (92-100)
	24	91% (82-100)
	36	68% (38-100)
	48	68% (38-100)
	60	68% (38-100)
<b>Enfermedad localizada</b>	12	80% (67-96)
	24	63% (48-83)
	36	52% (35-77)
	48	39% (20-78)
	60	39% (20-78)

Contexto del tratamiento MSE	Tiempo (meses)	Supervivencia (IC 95%)
Enfermedad avanzada, metastásica o recurrente	12	55% (52-58)
	24	34% (31-37)
	36	26% (23-29)
	48	19% (16-22)
	60	16% (13-19)

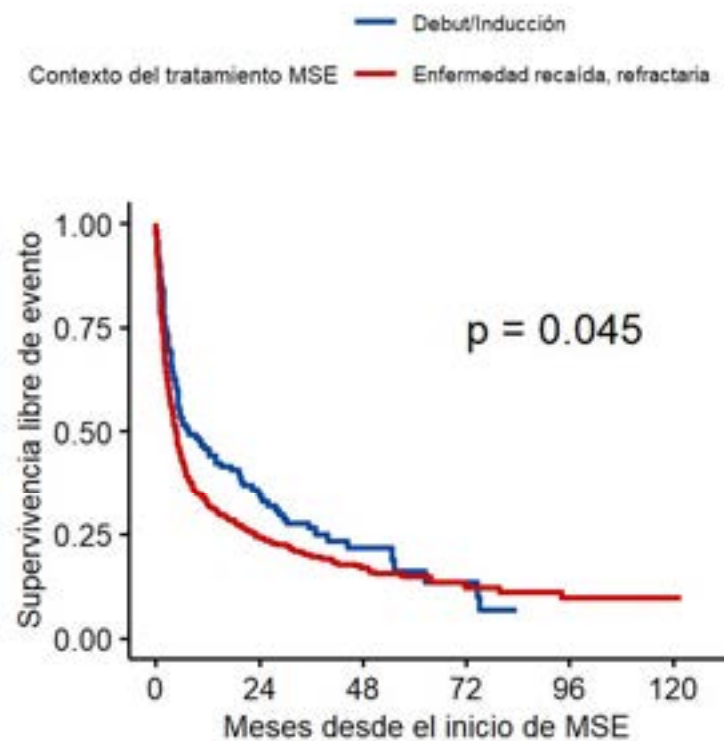
### B. Supervivencia Libre de Evento

De igual modo, en relación con la SLE, las medianas de supervivencia eran favorables a los episodios en contexto más precoz de la enfermedad, y se observó que las diferencias fueron estadísticamente significativas sólo para los episodios de oncología (Tabla 21, Figura 14).

Tabla 21. SLE según contexto de tratamiento

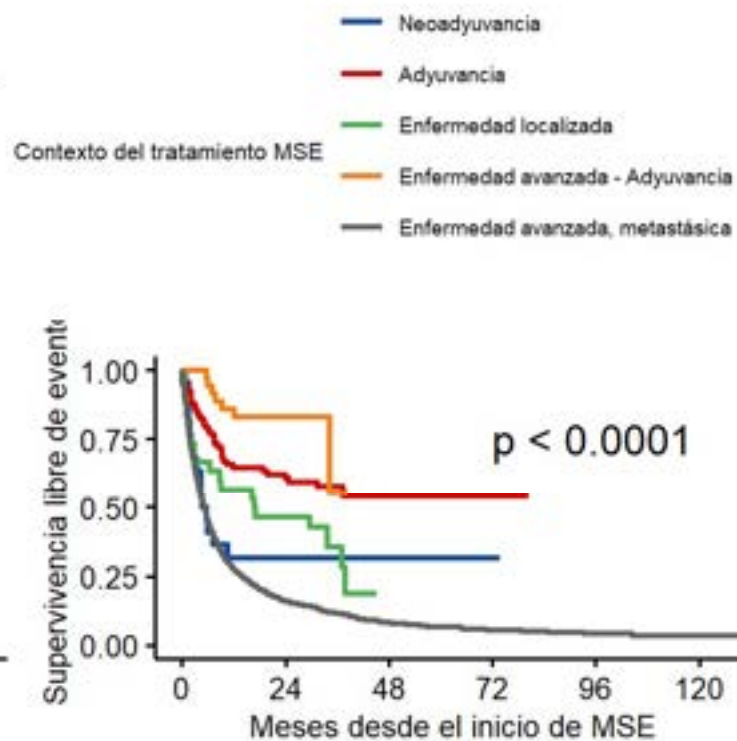
Contexto del tratamiento MSE	Tumor hematológico	n	Mediana en meses (IC 95%)	Tumor sólido	n	Mediana en meses (IC 95%)
<b>Curativo</b>	Debut/Inducción	121	7,7 (5,1-19,2)	Neoadyuvancia	22	5,1 (3,3-NA)
				Enfermedad localizada	30	16,8 (6,2-NA)
<b>Paliativo</b>	Enfermedad recaída, refractaria o resistente	594	4,7 (3,9-5,3)	Enfermedad avanzada, metastásica o recurrente	1.220	5,1 (4,6-5,6)
	p		0.045	p		<0.0001

Figura 14. SLE según contexto de tratamiento



En riesgo (Número de eventos)

■	121 (2)	36 (77)	10 (88)	5 (91)	0 (93)	0 (93)
■	94 (12)	116 (445)	51 (473)	16 (483)	6 (485)	1 (485)



En riesgo (Número de eventos)

■	22 (0)	6 (15)	5 (15)	1 (15)	0 (15)	0 (15)
■	106 (1)	42 (40)	5 (43)	3 (43)	0 (43)	0 (43)
■	30 (0)	13 (16)	0 (20)	0 (20)	0 (20)	0 (20)
■	36 (0)	16 (6)	0 (7)	0 (7)	0 (7)	0 (7)
■	184 (50)	150 (581)	48 (1041)	22 (1054)	8 (1058)	1 (1058)

## 9.6.2 Análisis de la supervivencia según el ECOG-PS

### A. SG según ECOG PS

El análisis de supervivencia de la población global del estudio según el ECOG PS mostró que los episodios relacionados con un ECOG PS de 2 o superior obtenían resultados de SG más desfavorables que los episodios con ECOG 0-1, con diferencias estadísticamente significativas. Este resultado se observó tanto para los episodios de enfermedad hematológica como la oncológica (Tabla 22, Figura 15 y Figura 16)

Tabla 22. Resultados en SG según ECOG PS

ECOG	SG Mediana en meses (IC 95%)					
	n	Población global	n	Enfermedad hematológica	n	Tumor sólido
0	330	41,6 (34,6-48,8)	68	ND	262	36,3 (32,1-45,9)
1	1.327	23,6 (21,6-26)	432	48,7 (37,6-65,3)	393	18,7 (17,1-21,1)
≥ 2	435	5,9 (4,7-7)	213	8,6 (6,6-12,3)	222	4,4 (3,7-5,6)
p		<0.0001		<0.0001		<0.0001

ND: no disponible

En concordancia, la probabilidad de estar vivo al año y hasta los cinco años fue más baja para los episodios con ECOG PS ≥2 que, para episodios con mejor ECOG PS, con diferencias especialmente relevantes en los tumores sólidos (Tabla 23).

Tabla 23. Probabilidad de SG según ECOG PS por tipo de tumor

ECOG	Tiempo (meses)	Probabilidad de SG (IC 95%)	
		Enfermedad hematológica	Tumor sólido
0	12	81% (72-91)	82% (77-87)
	24	76% (66-87)	64% (58-70)
	36	65% (54-79)	50% (44-58)
	48	58% (45-75)	40% (33-48)
	60	58% (45-75)	32% (25-42)

ECOG	Tiempo (meses)	Probabilidad de SG (IC 95%)	
		Enfermedad hematológica	Tumor sólido
1	12	79% (76-83)	63% (60-66)
	24	65% (61-70)	41% (38-45)
	36	56% (52-62)	33% (29-36)
	48	51% (46-56)	24% (21-28)
	60	46% (41-51)	21% (18-25)
≥2	12	44% (38-52)	23% (18-29)
	24	30% (24-37)	12% (8-17)
	36	27% (21-34)	10% (6-15)
	48	25% (19-32)	8% (5-13)
	60	22% (16-29)	6% (3-12)

Figura 15. SG según ECOG PS para la población global

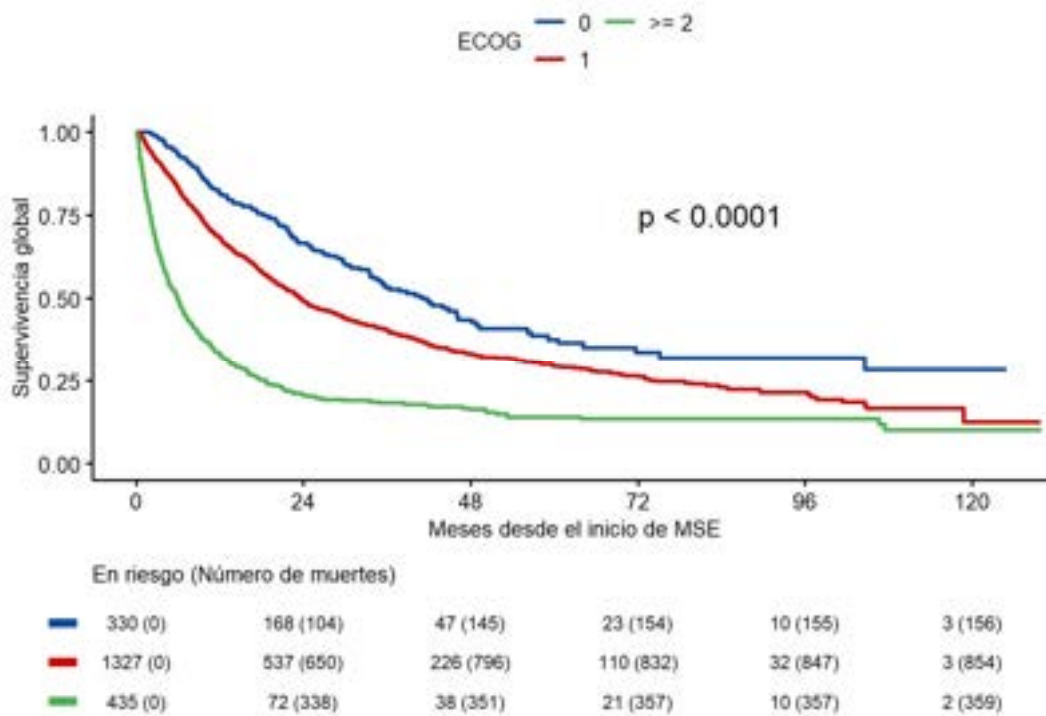
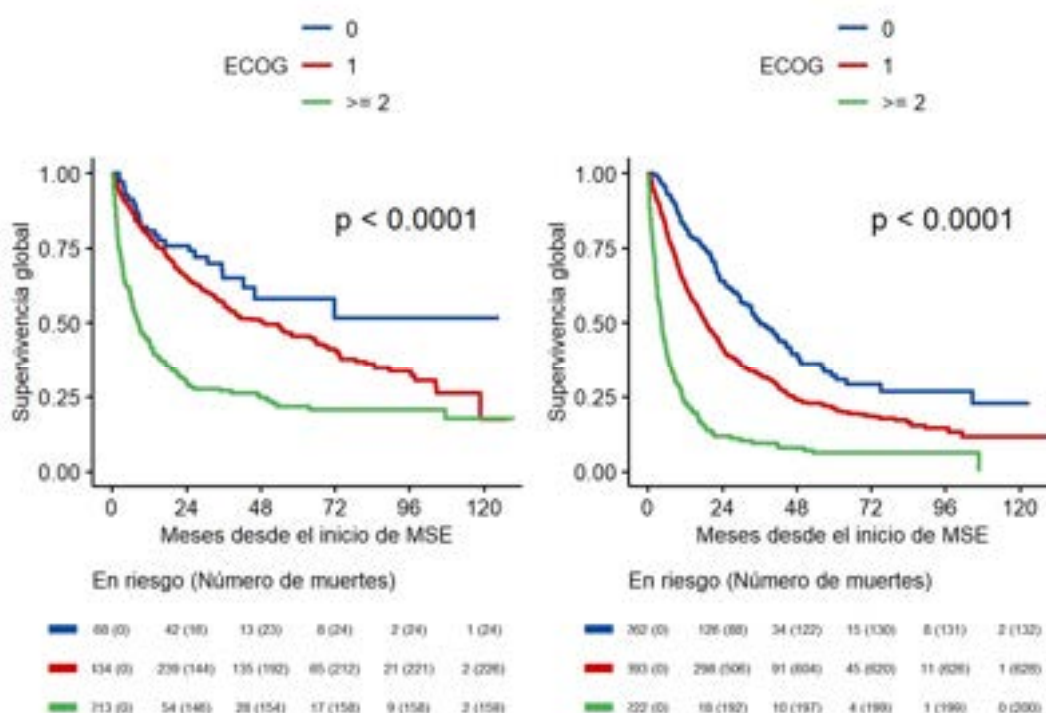


Figura 16. SG según ECOG PS por tipo de enfermedad, hematológica (izquierda) y sólida (derecha)



### B. SLE según ECOG PS

El análisis de SLE para la población global del estudio según el ECOG PS mostró que los episodios relacionados con un ECOG PS de 2 o superior obtenían peores resultados de SLE que los episodios con ECOG 0-1. Este resultado se observó tanto para los episodios de enfermedad hematológica como oncológica (Tabla 24, Figura 17 y Figura 18).

Tabla 24. SLE según ECOG PS

ECOG PS	SLE, Mediana en meses (IC 95%)					
	n	Población global		Enfermedad Hematológica		Tumor sólido
0	330	11,6 (9,3-16,1)		13,1 (7,6-30,9)		11,6 (9,3-16,1)
1	1.327	6,4 (5,8-7,1)		6,6 (5,4-8,9)		6,7 (6-7,4)
≥ 2	435	2 (1,8-2,5)		2,4 (1,9-3,1)		2,5 (1,9-2,9)
p		<0.0001		<0.0001		<0.0001



Figura 17. SLE según ECOG PS para la población global

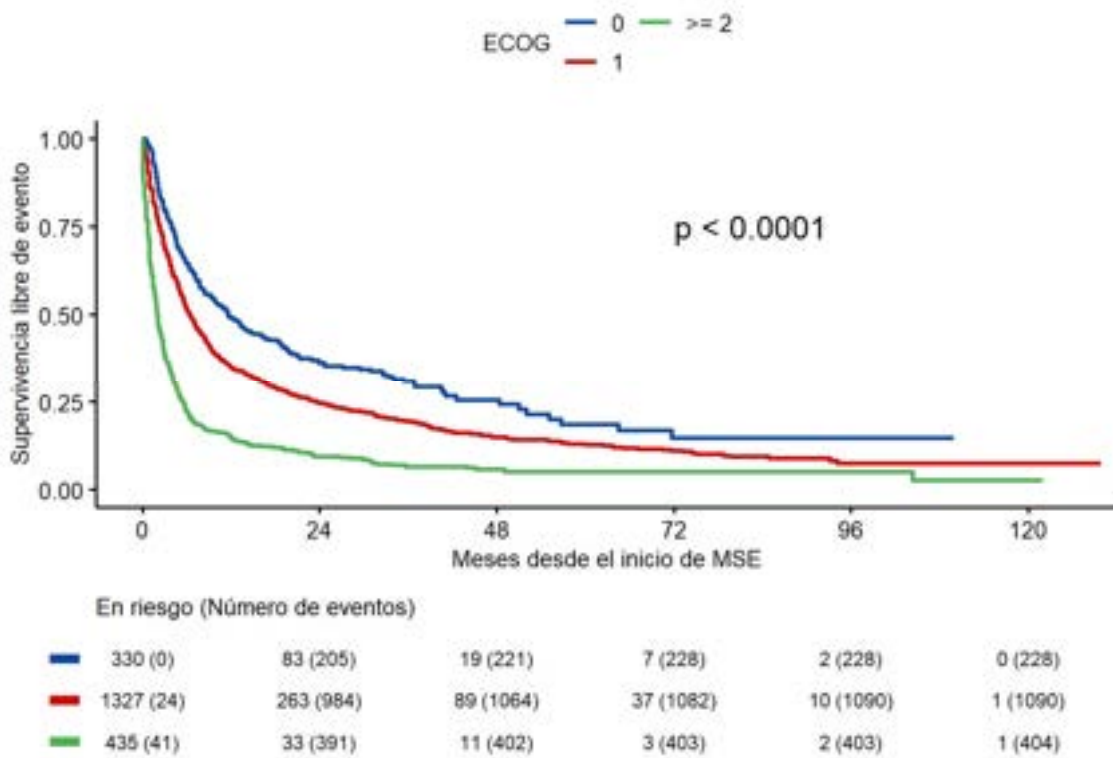
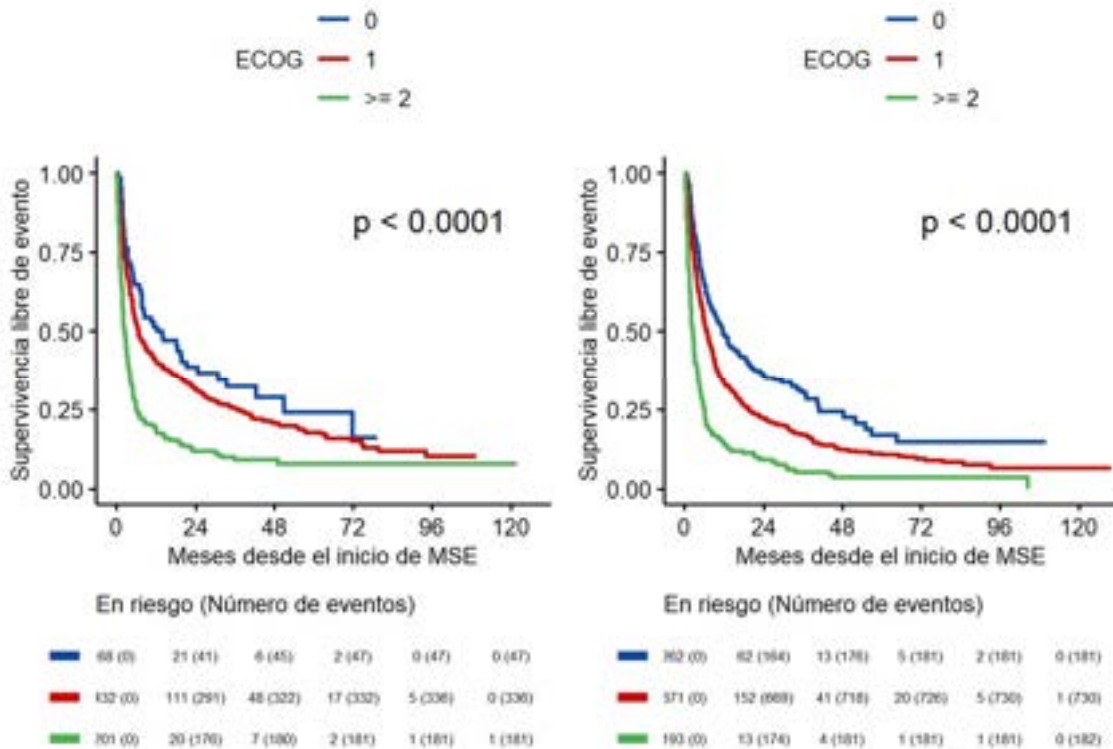


Figura 18. SLE según ECOG PS por tipo de enfermedad, hematológica (izquierda) y sólida (derecha)



### 9.6.3 Análisis de la supervivencia según sexo

#### A. SG según sexo

En cuanto al sexo, la SG fue más favorable de forma estadísticamente significativa a las mujeres. Sin embargo, con respecto al sexo según el tipo de tumor, sólo se observaron diferencias de supervivencia estadísticamente significativas en los episodios de tumores sólidos (Tabla 25, Figura 19 y Figura 20).

Tabla 25. Resultados SG según sexo

Sexo	Mediana en meses (IC 95%)					
	n	Global	n	Enfermedad hematológica	n	Tumor sólido
Hombre	1.041	17,1 (15,1-19,5)	400	29 (23,6-40)	641	13,8 (11,7-15,8)
Mujer	1.051	25,5 (22,9-30)	315	37,9 (26,9-56,9)	736	23,3 (20,4-26,1)
p		<0,0001		0,22		<0,0001

Figura 19. SG según sexo para población global

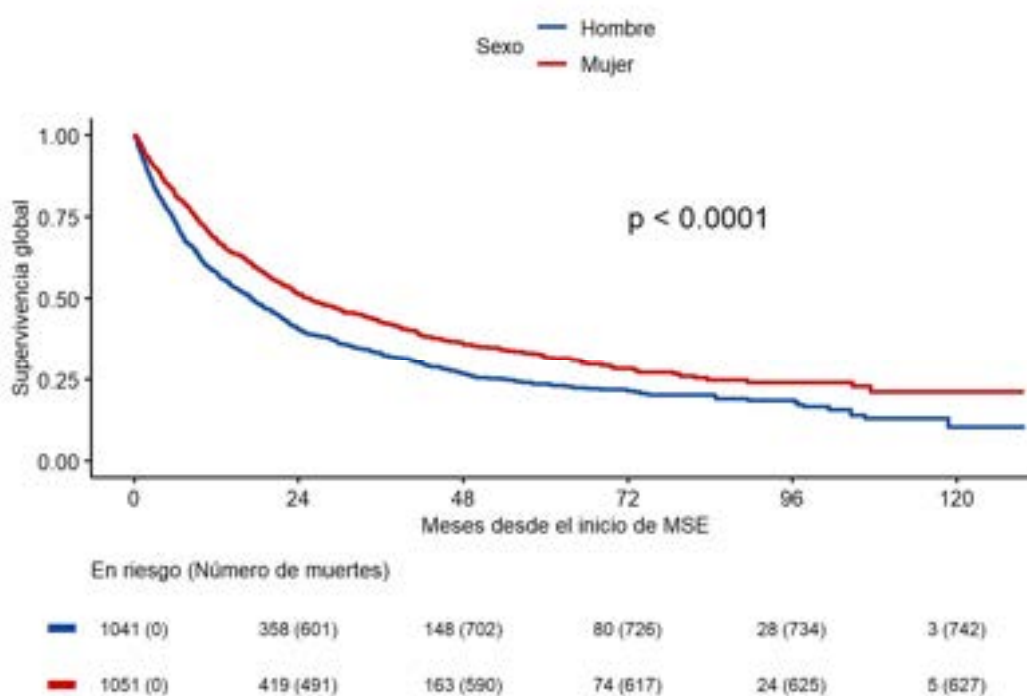


Figura 20. SG según sexo para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y con tumor sólido (derecha)

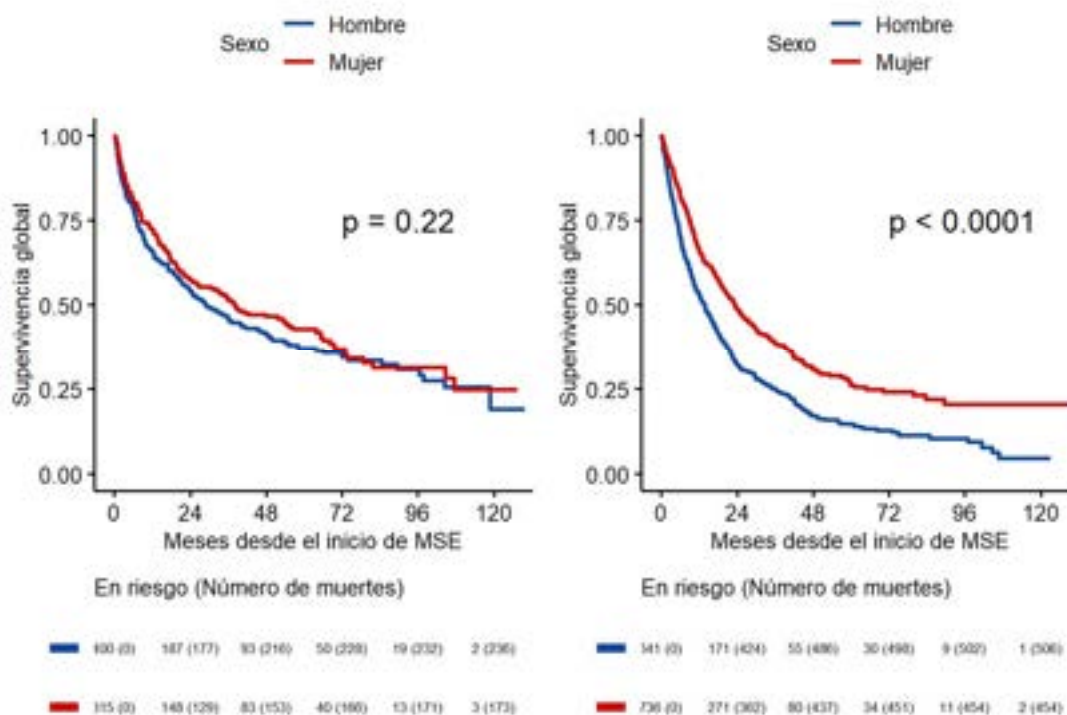


Tabla 26 se reportan las probabilidades de SG según el sexo.

Tabla 26. Probabilidad de SG por sexo

Sexo	Tiempo (meses)	Población global	Enfermedad hematológica	Tumor sólido
		Probabilidad de supervivencia (IC 95%)		
Hombre	12	58% (55-61)	66% (62-71)	53% (49-57)
	24	41% (38-44)	54% (50-60)	32% (29-36)
	36	33% (30-36)	46% (41-51)	25% (22-29)
	48	27% (24-30)	41% (36-47)	17% (14-21)
	60	24% (21-27)	37% (32-43)	15% (12-19)
Mujer	12	68% (65-71)	73% (68-78)	66% (63-70)
	24	52% (49-55)	58% (52-64)	49% (45-53)
	36	43% (40-46)	52% (46-58)	39% (35-43)
	48	36% (33-40)	47% (41-53)	31% (27-35)
	60	32% (28-36)	43% (37-50)	26% (22-31)

### B. SLE según sexo

De la misma forma, la SLE fue más favorable de forma estadísticamente significativa para las mujeres. Sin embargo, con respecto al sexo según el tipo de tumor, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas de SLE en los episodios de tumores sólidos (Tabla 27, Figura 21, Figura 22)

Tabla 27. Resultados SLE según sexo y tumor

Sexo	Mediana en meses (IC 95%)					
	n	Global	n	Enfermedad hematológica	n	Tumor sólido
Hombre	1.041	4,6 (4,1-5,3)	400	4,9 (3,9-5,8)	641	4,6 (3,9-5,4)
Mujer	1.051	6,6 (5,8-7,4)	315	5,1 (4-6,4)	736	7,4 (6,4-8,6)
p		<0,0001		0,92		<0,0001

Figura 21. SLE según sexo para la población global

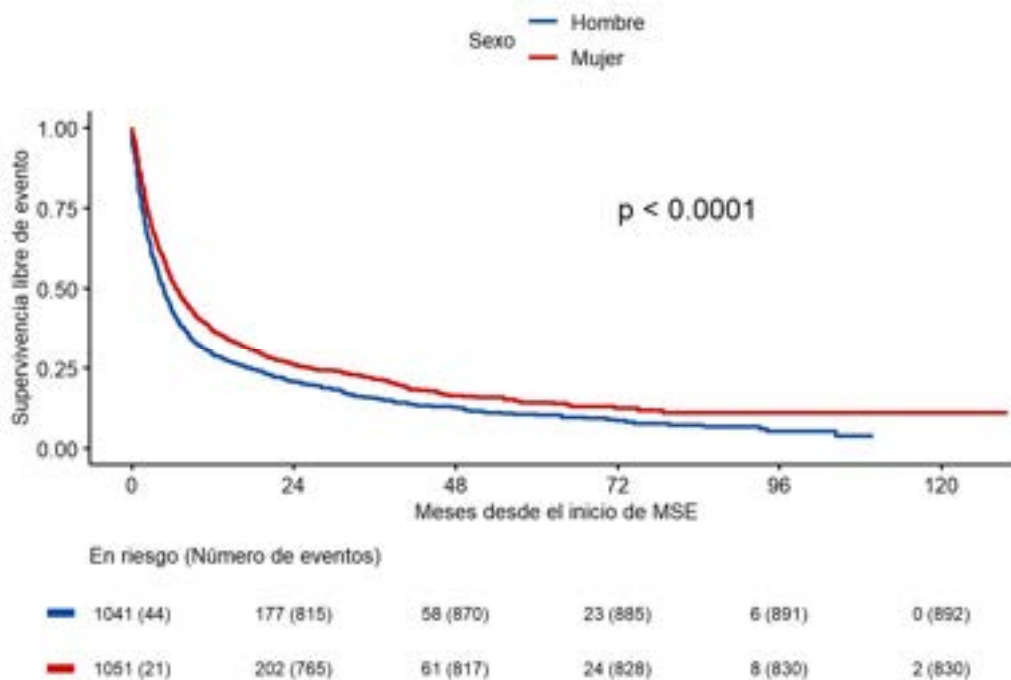
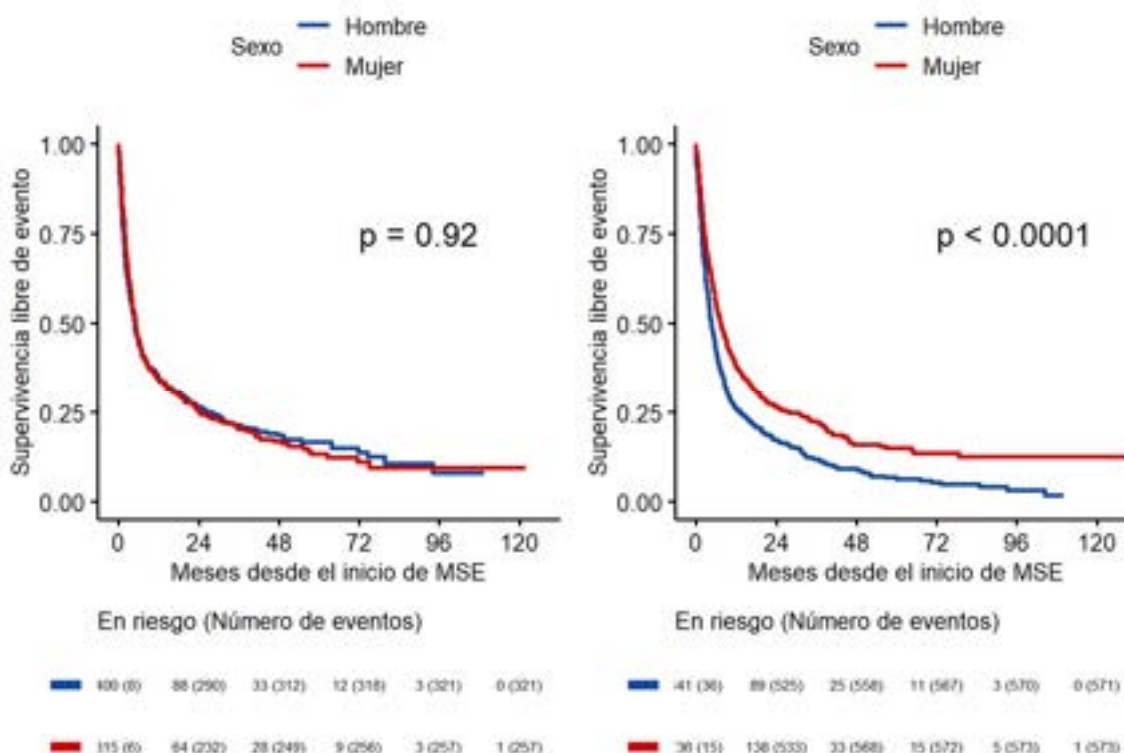


Figura 22. SLE según sexo para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y con tumor sólido (derecha)



#### 9.6.4 Análisis de la supervivencia según edad

##### A. SG según edad

En el análisis, si bien la mayoría de los pacientes tenían menos de 75 años, no se detectaron diferencias en la supervivencia con respecto a la edad, de modo que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG para episodios de pacientes mayores de 75 años frente a pacientes más jóvenes (Tabla 28, Figura 23, Figura 24).

Tabla 28. SG según edad al inicio del MSE

Sexo	Mediana en meses (IC 95%)					
	n	Global	n	Enfermedad hematológica	n	Tumor sólido
<75 años	1.727	20 (18,4-22)	597	34,9 (26,6-46,1)	1.130	17,3 (15,8-18,9)
≥ 75 años	365	23,3 (21,6-28,4)	118	32,7 (21,8-53,7)	247	22,7 (20,8-25,9)
p		0,56		0,2		0,78

Figura 23. Supervivencia global según la edad al inicio de MSE

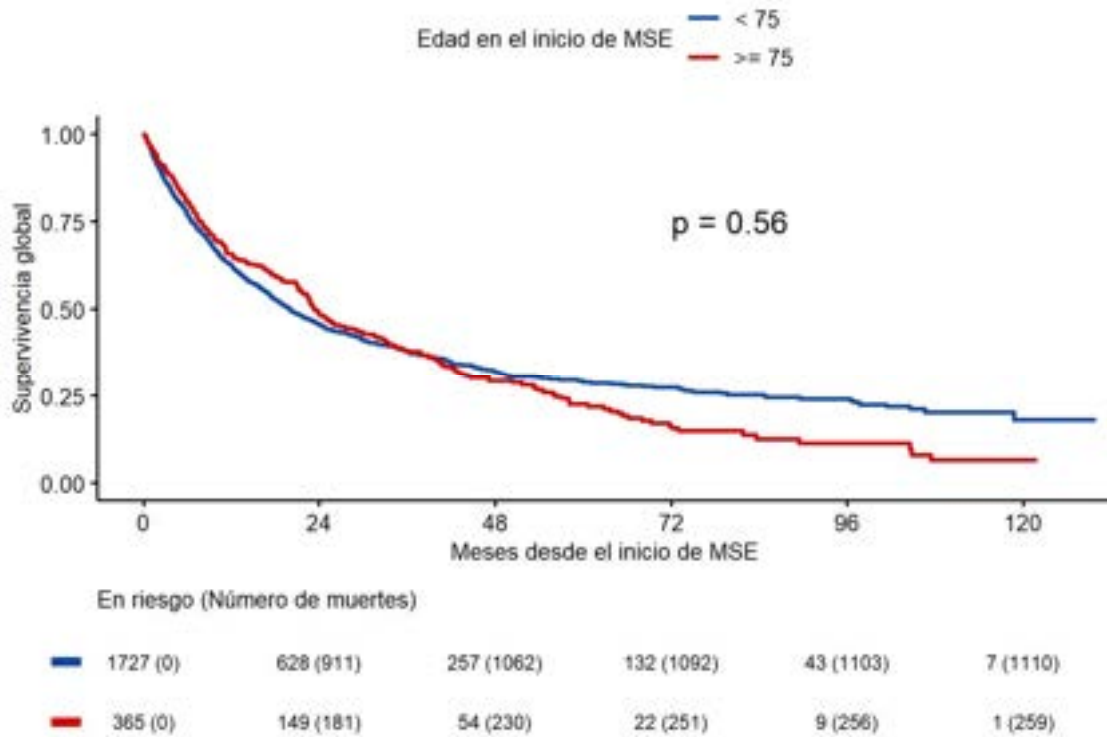


Figura 24. SG según edad al inicio para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y con tumor sólido (derecha)

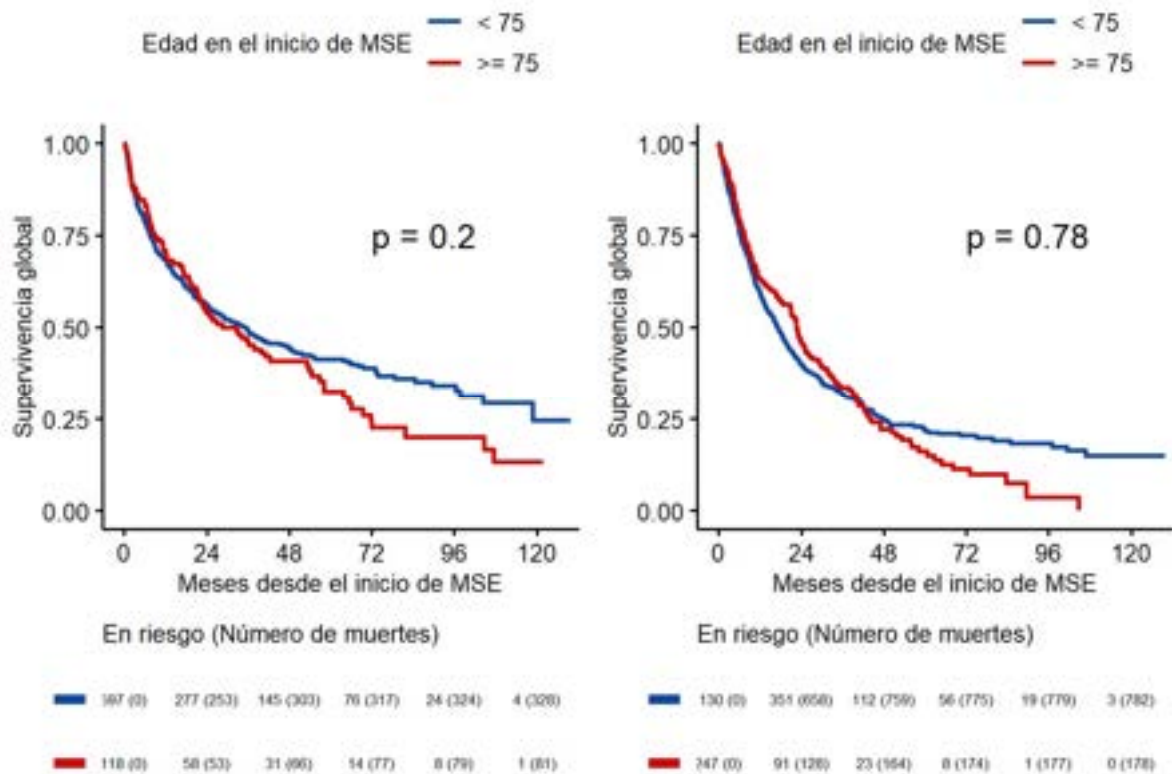


Figura 25. Probabilidad de SG según edad

		Población global	Enfermedad hematológica	Tumor sólido
Edad	Tiempo (meses)	Probabilidad de supervivencia (IC 95%)		
<75	12	63% (60-65)	69% (65-72)	59% (57-62)
	24	46% (43-48)	56% (52-61)	40% (37-43)
	36	38% (36-41)	49% (45-53)	32% (29-35)
	48	32% (30-35)	44% (40-49)	25% (22-28)
	60	29% (27-32)	41% (37-46)	22% (19-25)
>75	12	66% (61-71)	71% (63-80)	63% (57-69)
	24	49% (44-54)	54% (45-64)	46% (40-53)
	36	38% (33-44)	46% (38-56)	34% (28-41)
	48	29% (25-35)	41% (33-51)	22% (17-30)
	60	23% (18-29)	33% (24-44)	16% (11-24)

### B. SLE según edad

Tampoco se observaron diferencias significativas en la SLE entre las dos franjas de edad en ninguno de los escenarios, ni a nivel global ni por tipo de tumor (Figura 26 y Figura 27).

Tabla 29. SLE según la edad al inicio de MSE

Edad (años)	Mediana en meses (IC 95%)					
	n	Global	n	Enfermedad hematológica	n	Tumor sólido
<75	1.727	5,3 (4,9-5,8)	597	4,8 (3,9-5,3)	1.130	5,7 (5,3-6,2)
≥ 75	365	7,4 (5,7-9,9)	118	7,1 (5-14,4)	247	7,4 (5,6-10,2)
p		0,1		0,1		0,1

Figura 26. SLE según la edad al inicio de MSE

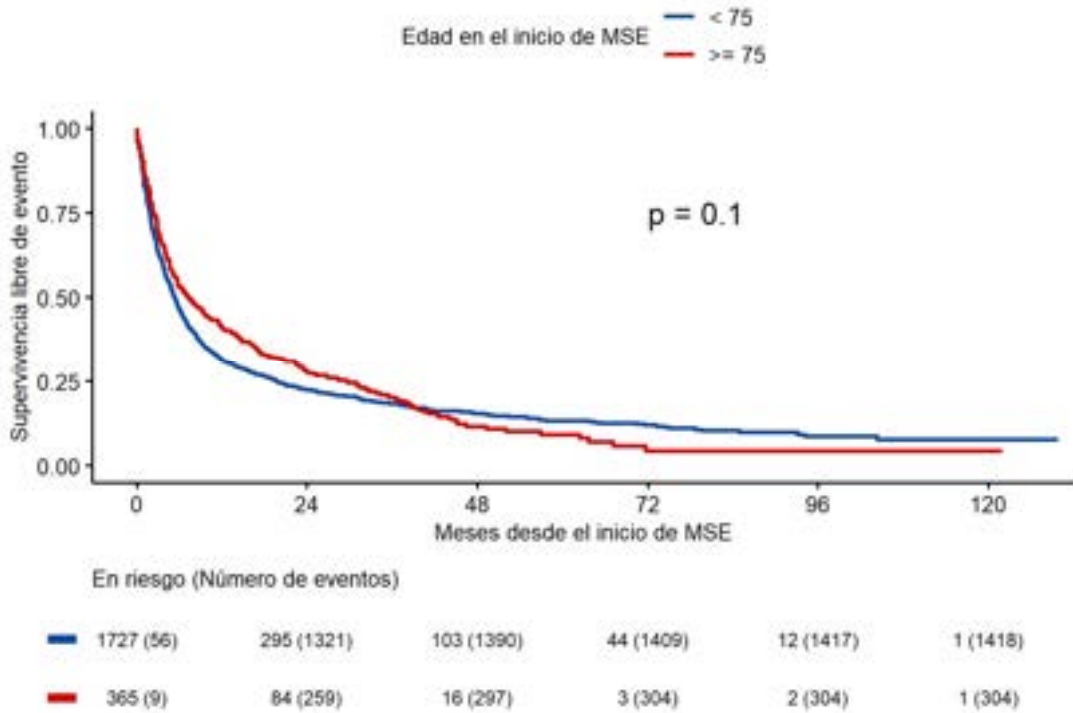
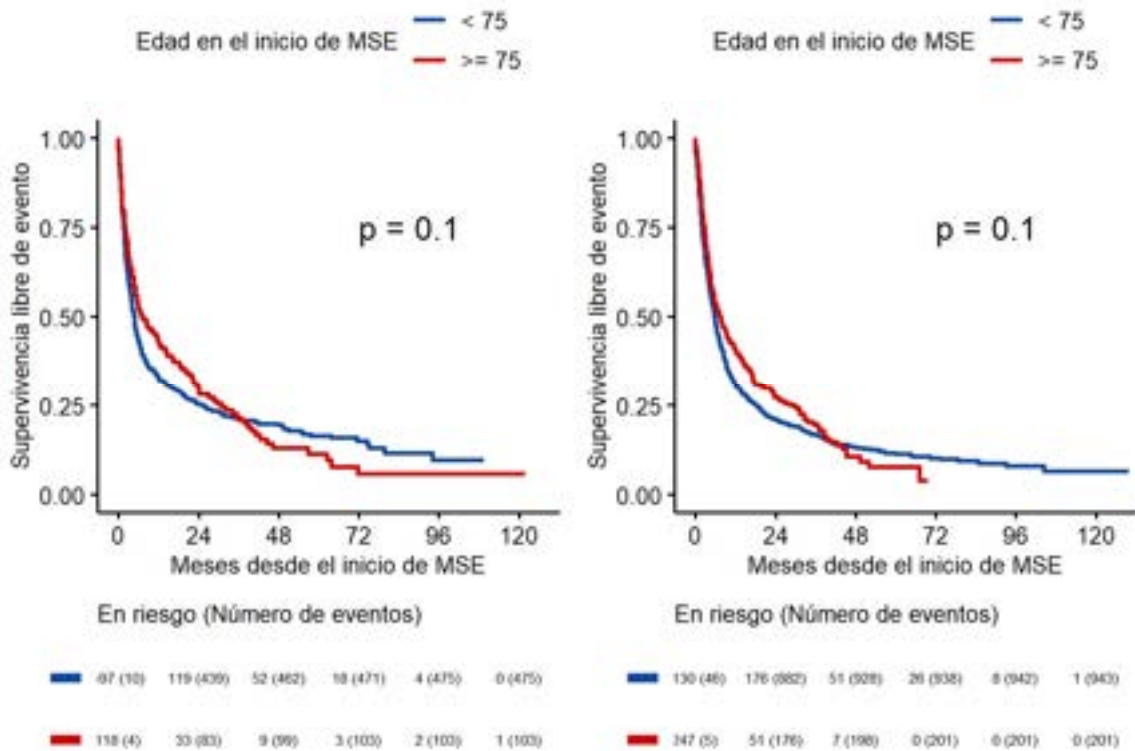


Figura 27. SLE según edad para pacientes con cáncer hematológico (izquierda) y con tumor sólido (derecha)





### 9.6.5 Análisis de la supervivencia según localización de tumor

Las neoplasias malignas hematológicas con más solicitudes de MSE fueron el linfoma no Hodgkin (NH) (n=199) y de Hodgkin (n=57), la leucemia mieloide aguda (LMA) (n=86), los síndromes mielodisplásicos (SMD) (n=79) y el mieloma múltiple (MM) (n=47).

Las neoplasias sólidas más frecuentes fueron la torácica (n=361), genitourinaria (n=211), mamaria (n=227), cutánea (n=137) y ginecológica (n=133).

Los resultados de supervivencia entre las cinco localizaciones tumorales para los cuales se solicitó con mayor frecuencia el uso de MSE, para hematología y para oncología, fueron diferentes. La SG y la SLE mediana, así como las probabilidades de supervivencia a los 12 y 36 meses para los tumores más frecuentes están disponibles en la Tabla 30 y Figura 28 para SG, Tabla 31 y Figura 29 para SLE.

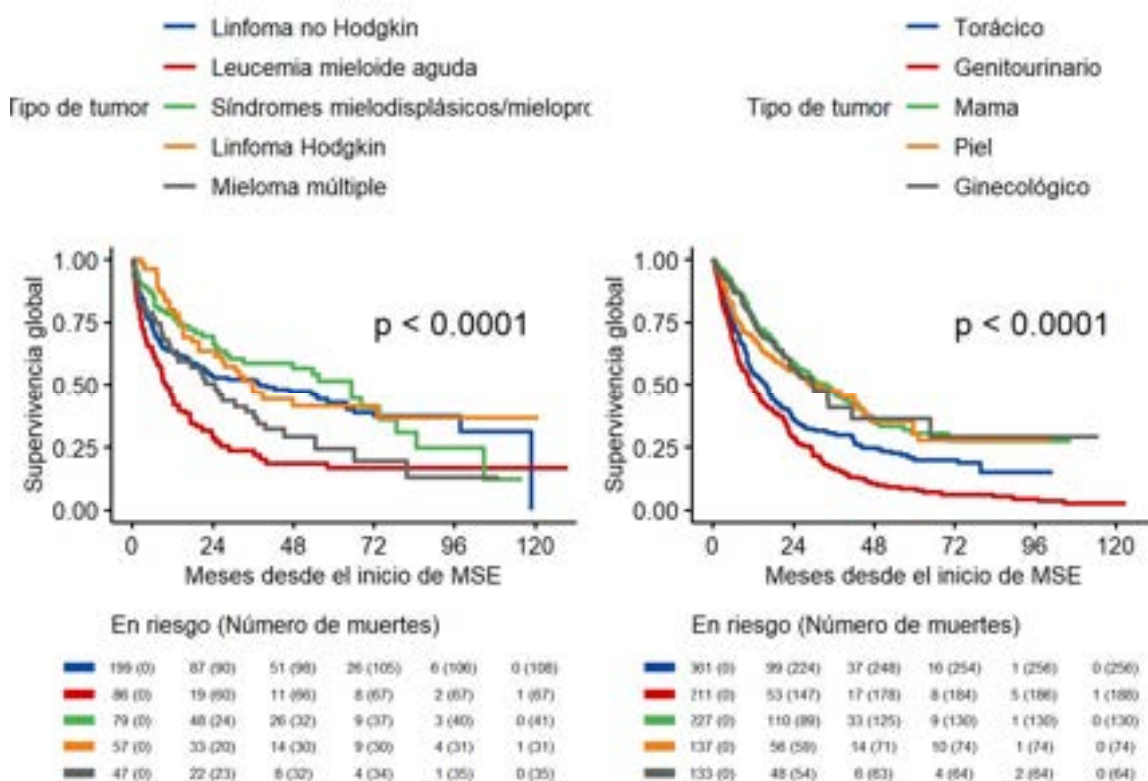
A. SG según localización tumoral

Tabla 30. SG para los 5 tumores más frecuentes en el estudio, en enfermedad hematológica y tumor sólido

Tipos de cáncer	n	Mediana de SG, meses (IC 95 %)	Probabilidad de SG a los 12 meses (IC 95%)	Probabilidad de SG a los 36 meses (IC 95%)
<b>Enfermedad hematológica</b>				
Linfoma no-Hodgkin	199	37,8 (21,2-63,8)	64% (57-71)	52% (46-60)
Leucemia mieloide aguda	86	10,0 (7,2-17,1)	45% (36-57)	24% (16-36)
Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo	79	65,2 (33,2-84,6)	78% (70-88)	59% (48-71)
Linfoma de Hodgkin	57	35,8 (24,7-NR)	80% (70-91)	47% (35-63)
Mieloma múltiple	47	24,6 (13,3-39,6)	64% (51-79)	39% (27-56)
<b>Tumor sólido</b>				
Torácico	361	15,9 (11,9-17,5)	55% (50-60)	30% (26-36)
Genitourinario	211	11,2 (8,8-15,2)	49% (43-57)	17% (12-23)
Mama	227	33,5 (26-41,6)	78% (72-83)	47% (40-54)
Piel	137	31,4 (20,8-47,1)	68% (60-76)	48% (39-58)
Ginecológico	133	29,9 (22,9-NR)	76% (69-84)	41% (30-55)

SG: supervivencia global; IC: Intervalo de confianza; NR: no alcanzado

Figura 28. SG para los 5 tumores más frecuentes en el estudio, en enfermedad hematológica y tumor sólido



### B. SLE según localización tumoral

Tabla 31. SLE para los 5 tumores más frecuentes en el estudio de enfermedad hematológica

Tipo de enfermedad hematológica	n	Mediana de SLE, m (IC 95%)	Probabilidad de SLE a los 12 m (IC 95%)	Probabilidad de SLE a los 36 m (IC 95%)
Linfoma no-Hodgkin	199	4,2 (3,3-5)	30% (24-37)	20% (15-27)
Leucemia mieloide aguda	86	2,4 (1,8-3,8)	15% (9-25)	6% (2-14)
SMD	79	11,3 (5,9-22,4)	47% (37-59)	33% (24-46)
Linfoma de Hodgkin	57	3,5 (2,4-4,9)	21% (13-35)	16% (9-29)
Mieloma múltiple	47	4,4 (2,8-5,8)	26% (16-42)	11% (5-26)

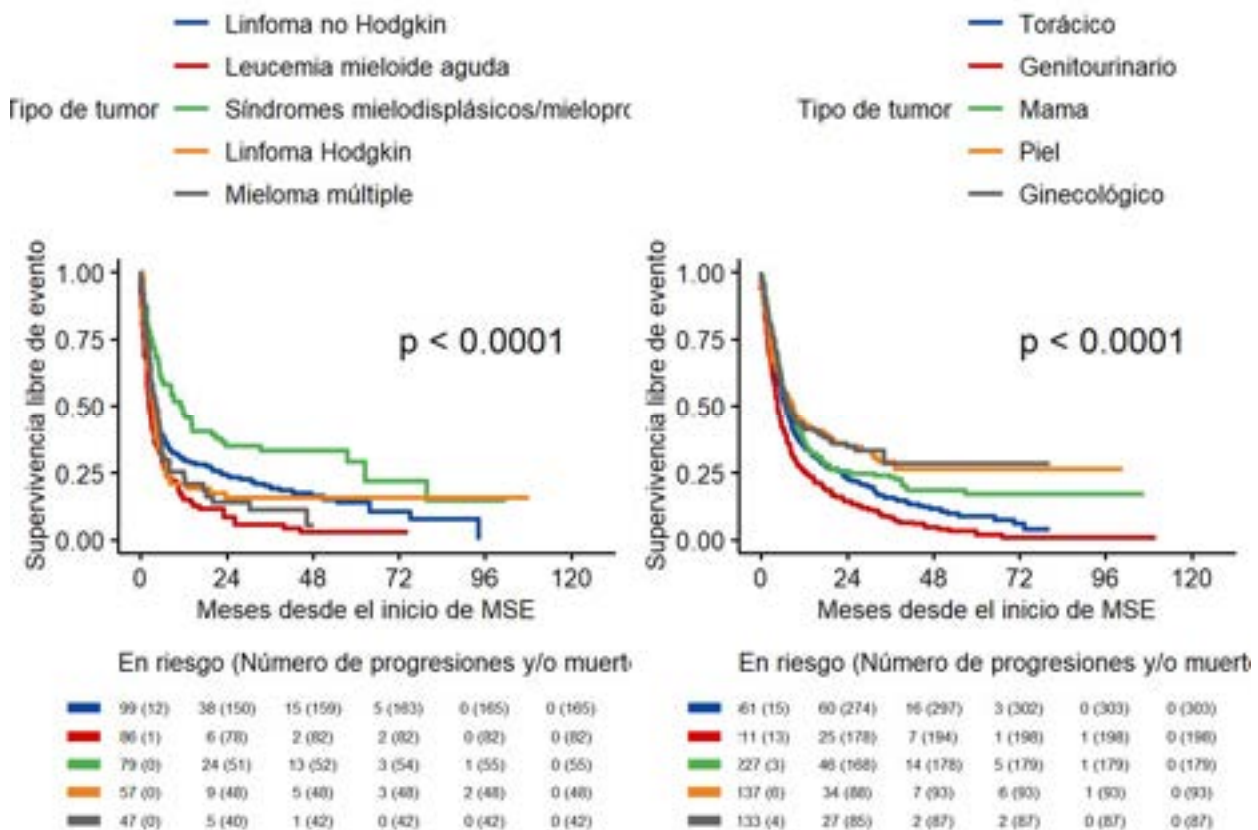
SG: supervivencia global; IC: Intervalo de confianza; NR: no alcanzado; SMD: síndrome mielodisplásico; m: meses

Tabla 32. SLE para los 5 tumores más frecuentes en el estudio de tumor sólido

Tipos de cáncer sólido	n	Mediana de SLE, m (IC 95%)	Probabilidad de SLE a los 12 m (IC 95%)	Probabilidad de SLE a los 36 m (IC 95%)
Torácico	361	6,6 (5,7-8,1)	34% (30-40)	16% (12-21)
Genitourinario	211	4,6 (3,9-5,6)	26% (20-32)	8% (5-14)
Mama	227	7,7 (6,2-9,9)	37% (31-43)	23% (18-30)
Piel	137	8,9 (5,8-14,8)	43% (36-52)	29% (22-39)
Ginecológico	133	7,6 (6-14,8)	42% (34-51)	29% (19-43)

SG: supervivencia global; IC: Intervalo de confianza; NR: no alcanzado m: meses

Figura 29. SLE para los 5 tumores más frecuentes en el estudio de enfermedad hematológica y tumor sólido



### 9.6.6 Análisis de la supervivencia por subtipo de tumor

Se incluye a continuación, para un mayor detalle de los resultados obtenidos en la muestra estudiada, el análisis de los resultados de SG y SLE desglosando cada localización tumoral en tipo de tumor, globalmente y por contexto (Tabla 33, Tabla 34).

Tabla 33. SG y SLE para los subtipos de neoplasias malignas hematológicas (a nivel global y por contexto de enfermedad y ordenado por frecuencia de subtipo tumoral)

Subtipo tumoral	Contexto	n	Mediana SG (IC95%)	Mediana SLE (IC95%)
<b>Amiloidosis</b>	R/R	16	69,6 (34,9-NR)	40,7 (6,6-NR)
<b>Aplasia medular</b>	I/D	3	NR (NR-NR)	12,3 (4,2-NR)
	R/R	14	29,1 (16,1-NR)	4,8 (1,9-NR)
	GLOBAL	17	NR (18,05 - NR)	5,8 (1,9 - NR)
<b>Leucemia linfática crónica</b>	I/D	11	32,7 (19,4-NR)	22,4 (2,5-NR)
	R/R	31	26,9 (21,6-71,7)	11,8 (6,2-26,9)
	GLOBAL	42	31,2 (21,8 - 53,6)	11,8 (6,2 - 26,9)
<b>Leucemia mieloide crónica</b>	R/R	43	72,9 (35,7-NR)	30,9 (9,7-NR)
<b>Leucemia linfoblástica aguda</b>	I/D	8	20,2 (8,6-NR)	1,5 (1,3-NR)
	R/R	32	7,3 (5,5-13,1)	2,1 (1,7-3,9)
	GLOBAL	40	8,8 (5,98 - 46,08)	1,9 (1,62 - 3,7)
<b>Leucemia mieloide aguda</b>	I/D	20	8,8 (6,4-23,8)	2,9 (1,7-9,9)
	R/R	69	11,1 (7,2-15,7)	2,5 (1,8-4,4)
	GLOBAL	89	9,8 (7,3 - 13,8)	2,5 (1,8 - 3,9)
<b>Linfoma de células T</b>	I/D	19	NR (NR-NR)	19,2 (5,1-NR)
	R/R	22	19,1 (6,4-NR)	2,1 (1,4-4,8)
	GLOBAL	41	55,4 (21,2 - NR)	4,5 (2,8 - 6,8)
<b>Linfoma del manto</b>	I/D	8	54,5 (18,9-NR)	4,8 (2,8-NR)
	R/R	23	9,2 (5,7-NR)	3,3 (0,9-6,9)
	GLOBAL	31	14,1 (7,8 - NR)	3,5 (1,5 - 6,1)
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	I/D	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	R/R	54	35,8 (26,6-NR)	3,3 (2,2-5,3)
	GLOBAL	55	35,8 (26,6 - NR)	3,5 (2,41 - 4,9)
<b>Linfoma de la zona marginal</b>	I/D	4	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	R/R	9	36,3 (22-NR)	36,3 (24-NR)
	GLOBAL	13	37,8 (36,3 - NR)	36,3 (36,3 - NR)

<b>Subtipo tumoral</b>	<b>Contexto</b>	<b>n</b>	<b>Mediana SG (IC95%)</b>	<b>Mediana SLE (IC95%)</b>
<b>Linfoma difuso de célula B</b>	GLOBAL	36	6,5 (3,4 - 37,6)	2,2 (1,4 - 3,9)
<b>Linfoma folicular</b>	R/R	30	63,7 (42,5-NR)	4,7 (4,2-19,9)
<b>Linfoma no Hodgkin-otros</b>	I/D	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	R/R	18	6 (2,5-NR)	1,4 (0,6-7,8)
	GLOBAL	19	6,6 (2,64 - NR)	1,8 (0,7 - NR)
<b>Mieloma múltiple</b>	I/D	11	65,9 (26,6-NR)	17,4 (5-NR)
	R/R	36	13,4 (8,3-34)	3 (2,3-5,4)
	GLOBAL	47	24,6 (13,3 - 39,6)	4,4 (2,8 - 5,8)
<b>Otros tumores hematológicos</b>	I/D	11	NR (NR-NR)	7,7 (5,1-NR)
	R/R	61	32 (9,3-NR)	3,4 (1,9-6,9)
	GLOBAL	72	32 (14,4 - NR)	4,9 (2,8- 7,7)
<b>Púrpura trombocitopénica autoinmune</b>	I/D	8	96,5 (21,5-NR)	19,4 (7,4-NR)
	R/R	11	29,6 (16,2-NR)	20,4 (6,9-NR)
	GLOBAL	19	49,5 (24,9- NR)	19,44 (6,9 - NR)
<b>Síndrome mielodisplásico</b>	R/R	33	24,0 (17-73,6)	5,06 (3,3-11,7)
<b>Síndrome mieloproliferativo - trombocitemia esencial</b>	R/R	12	68,2 (68,2-NR)	57,6 (57,6-NR)
<b>Síndrome mieloproliferativo - mielofibrosis</b>	I/D	9	53,7 (28,1-NR)	23,5 (9,1-NR)
	R/R	3	72 (65,3-NR)	11,3 (4,9-NR)
	GLOBAL	12	65,2 (53,7 - NR)	21,6 (9,1 - NR)
<b>Síndrome mieloproliferativo - policitemia vera</b>	R/R	13	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)

I/D: inducción, debut; R/R: refractario/recidivante; NR: no alcanzado, n: número de pacientes. curativo (CUR): I/D: inducción o debut, para enfermedad hematológica; (neo)adyuvancia-enfermedad localizada para tumor sólido; paliativo (PAL): R/R: recaída o refractaria para enfermedad hematológica; A/M: avanzado o metastásico para tumor sólido. Para neoplasias con solicitudes para ambos estadios de la enfermedad, se agrega una fila adicional para la suma de ambos estadios y sus resultados de SG. En algunos subtipos el tamaño tumoral es pequeño o bien la mediana no había sido alcanzada.

Tabla 34. SG y SLE para subtipos de tumores sólidos (a nivel global y por contexto de enfermedad y ordenado por frecuencia de subtipo tumoral)

Subtipo tumoral	Contexto	n	Mediana SG (IC95%)	Mediana SLE (IC95%)
<b>Cabeza y cuello</b>	PAL	31	9,6 (6,5-19,4)	3,0 (1,4-5,1)
<b>Cabeza y cuello - tiroides</b>	PAL	26	13,7 (4,4-23,3)	4,5 (2-13,4)
<b>Carcinoma de células de Merkel-No melanoma</b>	PAL	10	59,7 (7,1-NR)	9,0 (2-NR)
<b>Carcinoma de células escamosas no melanoma</b>	PAL	9	4,7 (2,6-NR)	1,4 (0,6-NR)
<b>Carcinoma de origen desconocido</b>	PAL	3	4 (2,7-NR)	1,8 (1,8-NR)
<b>Carcinoma tímico</b>	PAL	4	13,6 (3,6-NR)	12,8 (2,6-NR)
<b>Colorrectal</b>	PAL	33	5,7 (4,1-8,6)	1,8 (1,1-3,7)
<b>Endometrio</b>	PAL	11	10,2 (1,6-NR)	5,6 (0,3-NR)
<b>Esófago</b>	CUR	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	PAL	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	GLOBAL	2	4,3 (4,0 - NR)	1,0 (0,5 - NR)
<b>Gástrico</b>	CUR	2	NR (NR-NR)	4,2 (4,2-NR)
	PAL	6	10,5 (7,5-NR)	4,9 (2,1-NR)
	GLOBAL	8	19,9 (8,7 - NR)	5,11 (3,8 - NR)
<b>Hígado</b>	PAL	16	9,4 (6-NR)	2,8 (1,9-10,9)
<b>Mama</b>	CUR	61	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	PAL	162	22,6 (18,7-29)	6,3 (5,3-8,1)
	GLOBAL	223	34,9 (27,5 - 43,3)	7,7 (6,2 - 10)
<b>Melanoma</b>	CUR	38	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)

<b>Subtipo tumoral</b>	<b>Contexto</b>	<b>n</b>	<b>Mediana SG (IC95%)</b>	<b>Mediana SLE (IC95%)</b>
<b>Melanoma</b>	PAL	37	17,4 (10,5-42)	4,1 (2,4-11,9)
	GLOBAL	75	38,0 (28,0 - NR)	11,47 (6,1 - 30,7)
<b>Melanoma: terapia dirigida</b>	CUR	16	NR (NR-NR)	19,8 (9,3-NR)
	PAL	27	9 (6,6-22)	6,2 (4,6-10,6)
	GLOBAL	43	21,9 (13,5 - NR)	8,6 (5,7 - 19,8)
<b>Mesotelioma</b>	PAL	1	3,0 (NR-NR)	1,6 (NR-NR)
<b>Ovario: Terapia no dirigida</b>	CUR	5	64,7 (34,3-NR)	4,7 (4,5-NR)
	PAL	21	13,1 (8,6-NR)	5,1 (3,6-8,5)
	GLOBAL	26	14,2 (11,1 - 64,7)	4,9 (3,7 - 7,2)
<b>Ovario: Terapia dirigida</b>	PAL	92	34,0 (29,9-NR)	15,9 (8,8-NR)
<b>Páncreas</b>	CUR	4	29,8 (24,5-NR)	2,3 (1,4-NR)
	PAL	17	9,8 (6-29,4)	3,9 (1,4-13,5)
	GLOBAL	21	13,5 (7,3 - 29,8)	3,7 (1,4 - 13,5)
<b>Próstata</b>	PAL	120	13,9 (11-20,9)	5,1 (4,3-7,2)
<b>Pulmón de células no pequeñas - terapia dirigida</b>	PAL	148	20,1 (15,7-25,9)	10,1 (7,6-14,1)
<b>Pulmón de células no pequeñas - terapia no dirigida</b>	CUR	28	42,1 (23,1-NR)	16,8 (6,2-NR)
	PAL	166	11,7 (10,2-16,6)	5,5 (3,9-6,6)
	GLOBAL	194	14,8 (11,1 - 18,3)	5,8 (4,2 - 7,2)
<b>Pulmón de células pequeñas</b>	PAL	10	3,7 (2,3-NR)	0,6 (0,2-NR)
<b>Riñón</b>	PAL	59	10,4 (5,7-22,7)	3,7 (2,5-7,9)



<b>Subtipo tumoral</b>	<b>Contexto</b>	<b>n</b>	<b>Mediana SG (IC95%)</b>	<b>Mediana SLE (IC95%)</b>
<b>Sarcoma</b>	CUR	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	PAL	82	16,6 (11,1-21,7)	3,3 (2,5-5,3)
	GLOBAL	83	16,6 (11,1 - 21,7)	3,6 (2,5 - 5,8)
<b>Sistema nervioso central</b>	PAL	34	30,6 (9,1-NR)	6,2 (4,2-20)
<b>Tracto biliar</b>	CUR	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	PAL	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	GLOBAL	2	15,3 (7,27 - NR)	2,7 (1,39 - NR)
<b>Tumor neuroendocrino</b>	PAL	45	21,3 (12,8-40,9)	8,5 (4,9-16,1)
<b>Útero</b>	PAL	4	7,2 (3,3-NR)	3,8 (0,9-NR)
<b>Vejiga</b>	PAL	32	7,1 (3,7-11,8)	2,9 (1,4-6,5)

PAL=Paliativo; A/M: avanzado/metastásico; CUR=Curativo: (neo)adyuvante o enfermedad localizada

### 9.6.7 Análisis de la supervivencia según familia de fármaco-mecanismo de acción

En el diseño del estudio se clasificaron los fármacos según su clasificación ATC en seis grandes familias: terapias dirigidas con anticuerpos monoclonales endovenosos (mAbTT), terapias dirigidas orales (orTT), quimioterapia (QT), hormonoterapia (HT), inmunomoduladores (IM) y otros.

Según su mecanismo de acción, los más frecuentemente administrados fueron los mAbTT parenterales (37,5%) y las terapias dirigidas orales (35,7%), ya sea como agente único o en combinación, mientras que la QT representó el 17,9% de los episodios globales de MSE. Mientras que, en hematología, la tasa de uso de mAbTT casi duplicó el uso de TT oral, para oncología la proporción de uso fue similar para ambas familias.

#### A. Descriptiva de fármacos según familia

A continuación, se indican los fármacos considerados en cada familia (Tabla 35)

Tabla 35. Fármacos considerados para cada familia

orTT	Abemaciclib	HT	Abiraterona	QT	Aflibercept
	Afatinib		Apalutamida		Asparaginasa
	Alectinib		Degarelix		Azacitidina
	Alpelisib		Enzalutamida		Bendamustina
	Asciminib		Exemestano		Bortezomib
	Axitinib		Fulvestrant		Cabazitaxel
	Binimetinib		Letrozol		Capecitabina
	Bosutinib		Octeotride		Carboplatino
	Brigatinib		Talimogene laherparhepvec		Carfilzomib
	Cabozantinib	<b>Otros</b>	Dicloruro de radio		Carmustina
	Capmatinib		Eltrombopag		Ciclofosfamida
	Ceritinib		Epoetina		Cisplatino
	Cobimetinib		Lutecio		Citarabina
	Crizotinib		Romiplostim		Citarabina liposomal
	Dabrafenib		Zidovudina		Cladribina
	Dacomitinib	<b>IM</b>	Dexametasona		Clofarabina
	Dasatinib		Inmunoglobulinas inespecíficas		Clorambucilo
	Enasidenib		Interferón pegilado		Dacarbazina
	Encorafenib		Interferón		Daunorubicina
	Erdafitinib		Lenalidomida		Decitabina

Erlotinib		Pomalidomida	Docetaxel
Everolimus		Prednisona	Doxorubicina
Gefitinib		Sirolimus	Doxorubicina liposomal
Gilteritinib		Talidomida	Epirubicina
Ibrutinib		Timoglobulina	Eribulina
Idelalisib	<b>mAbTT</b>	Alemtuzumab	Etoposido
Imatinib		Atezolizumab	Fluorouracilo
Ivosidenib		Avelumab	Fotemustina
Lapatinib		Begelomab	Gemcitabina
Lenvatinib		Belantamab mafodotin	Idarubicina
Lorlatinib		Bevacizumab	Ifosfamida
Midostaurina		Blinatumomab	Irinotecan
Mobocertinib		Brentuximab vedotin	Irinotecan liposomal
Nilotinib		Cemiplimab	Lomustina
Nintedanib		Cetuximab	Melfalan
Niraparib		Daratumumab	Metotrexato
Olaparib		Depatuxizumab	Mitomicina
Osimertinib		Dostarlimab	Nelarabina
Palbociclib		Durvalumab	Oxaliplatino
Pazopanib		Gemtuzumab ozogamicina	Paclitaxel
Ponatinib		Inotuzumab ozogamicina	Paclitaxel unido a albúmina
Pozotinib		Ipilimumab	Pegaspargasa
Pralsetinib		Mogamulizumab	Pemetrexed
Quizartinib		Nivolumab	Pentostatina
Regorafenib		Obinutuzumab	Pevonedistat
Ribociclib		Olaratumab	Pixantrona
Rociletinib		Pembrolizumab	Romidepsin
Rucaparib		Pertuzumab	Temozolomida
Ruxolitinib		Polatuzumab	Tiotepa
Selinexor		Ramucirumab	Topotecan
Selpercatinib		Rituximab	Trabectedina
Selumetinib		Siltuximab	Trifluridina tipiracil
Sorafenib		Trastuzumab	Trióxido de arsénico
Sunitinib		Trastuzumab deruxtecan	Venetoclax
Tazemetostat		Trastuzumab emtansina	Vinblastina
Temsirolimus			Vincristina
Tivozanib			Vinflunina
Trametinib			Vinorelbina
Tucatinib			
Vandetanib			
Vemurafenib			

orTT: terapia dirigida oral; mAbTT: terapia dirigida anticuerpos monoclonales; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; IM: inmunomoduladores; O: otros

### B. SG según familia de fármaco-mecanismo de acción

En el análisis de supervivencia según la familia del fármaco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre las distintas familias (orTT, mAbTT, QT, HT, IM u otros,  $p < 0,001$ ). Ver Tabla 36, Figura 30 y Figura 31.

Tabla 36. SG según la familia de fármaco-mecanismo de acción del MSE

Familia fármacos	Mediana en meses (IC 95%)					
	n	Población global	n	Enfermedad hematológica	n	Tumor sólido
TT_Anticuerpo monoclonal	785	22,6 (18,7-28,4)	287	45,3 (34-63,8)	498	17,3 (13,9-20)
TT oral	746	22,5 (19,7-25)	169	34,2 (23,1-53,7)	577	21 (17,9-23,6)
Quimioterapia	86	13,8 (11,8-18,1)	175	17,6 (13,4-24)	199	12 (9-17,2)
Hormonoterapia	86	20,9 (13,8-23)	-	-	86	20,9 (13,8-23)
Inmunomodulador	54	65,3 (34,9-NR)	53	65,3 (34,9-NR)	-	ND
Otros	47	29,1 (16,2-NR)	31	21,5 (16,1-NR)	16	NR (8,8-NR)
<b>p</b>		<0,0001		<0,0001		

NR: no alcanzada; ND: no disponible

También se exploró si la familia estaba potencialmente relacionada con resultados de supervivencia más prolongados. En el estudio, aunque la SG difirió estadísticamente según el mecanismo de acción ( $p < 0,001$ ) tanto para los episodios de hematología como de oncología, se observaron patrones diferentes. Entre las enfermedades hematológicas, se observó una mediana de SG más larga con el tratamiento con inmunomoduladores (65,3 meses), seguido del tratamiento con mAbTT parenterales (45,3 meses) y TT oral (34,2 meses). Para los episodios de cáncer sólido, las orTT mostraron resultados de SG similares a la HT (21,0 frente a 20,9 meses).

Figura 30. SG según el mecanismo de acción de MSE

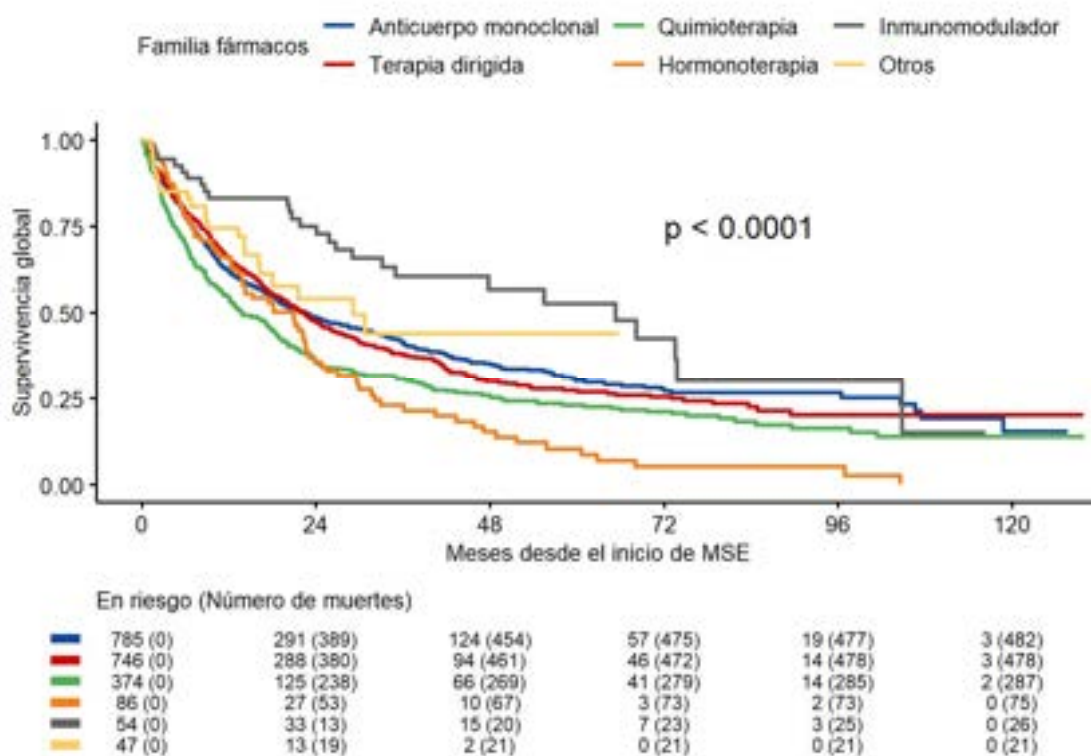
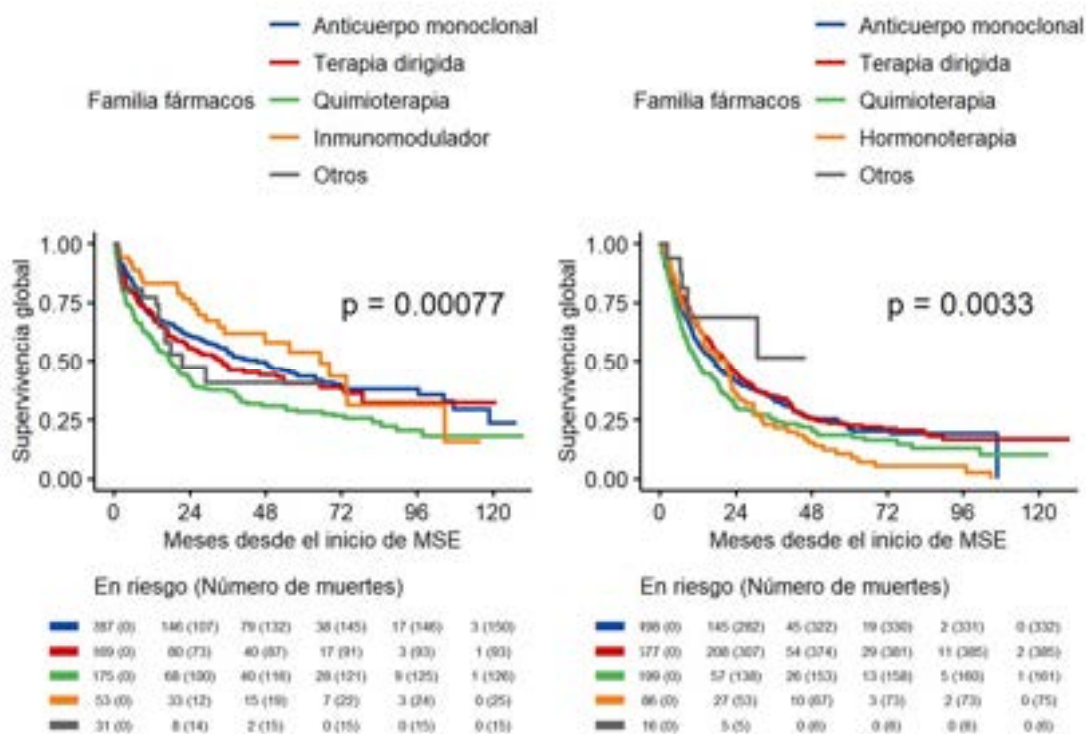


Figura 31. SG según familia del fármaco de MSE para pacientes con tipo de enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido(derecha)



\*En rojo, terapia dirigida oral

### C. SLE según familia del fármaco-mecanismo de acción

De manera concordante, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las familias de fármaco para la SLE, con resultados muy variables entre familias y tipos de tumor. Ver Tabla 37, Figura 32 y Figura 33.

Tabla 37. SLE según familia de fármaco

Familia fármacos	Mediana en meses (IC 95%)					
	n	Población global	n	Enfermedad hematológica	n	Tumor sólido
TT Anticuerpo monoclonal	785	5,1 (4,5-6)	287	4,5 (3,7-5,2)	498	5,8 (4,7-6,9)
TT oral	746	7,6 (6,6-8,9)	169	11,1 (5,8-20,4)	577	7,2 (6,3-8,5)
Quimioterapia	86	3,5 (2,9-3,9)	175	17,6 (13,4-24)	199	3,5 (2,8-4,2)
Hormonoterapia	86	7,6 (4,6-11,3)	-	3,3 (2,8-4,4)	86	7,6 (4,6-11,3)
Inmunomodulador	54	11,7 (7,7-24,6)	53	14,1 (7,7-24,6)	-	NR
Otros	47	5,8 (4,1-12,3)	31	4,2 (1,9-12,3)	16	10 (4,8-NR)
<b>p</b>		<0,0001		<0,0001		

NR: no alcanzada

Figura 32. SLE según familia del fármaco de MSE

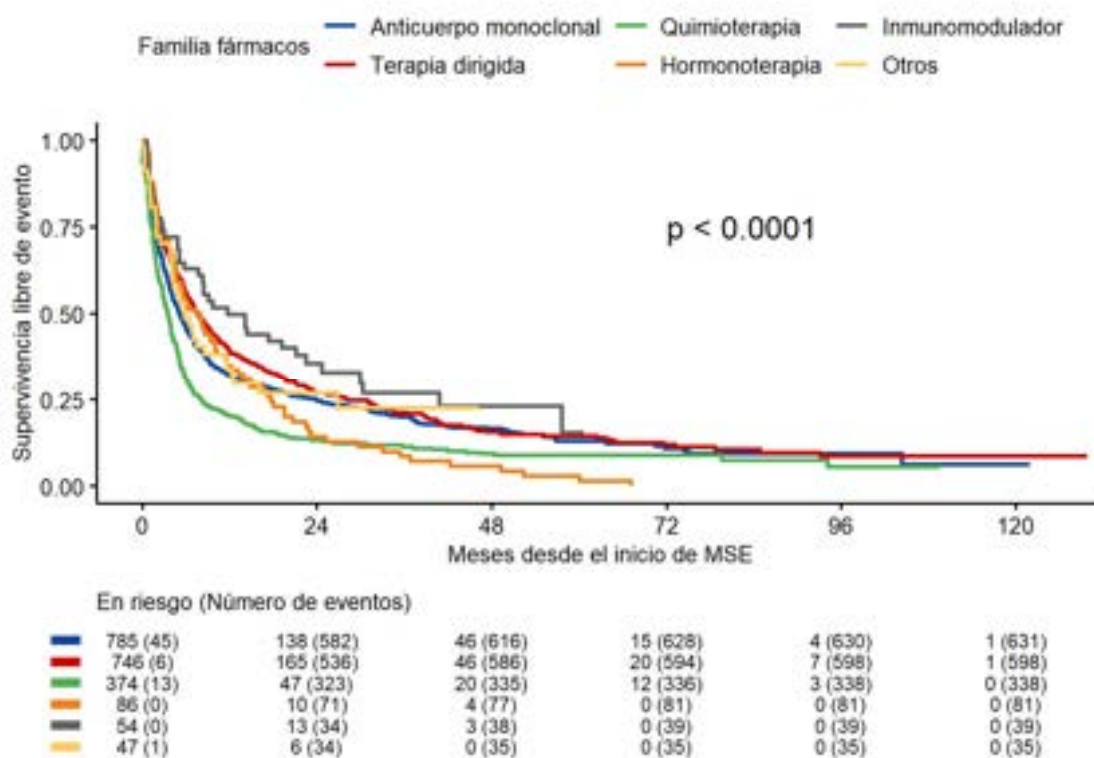
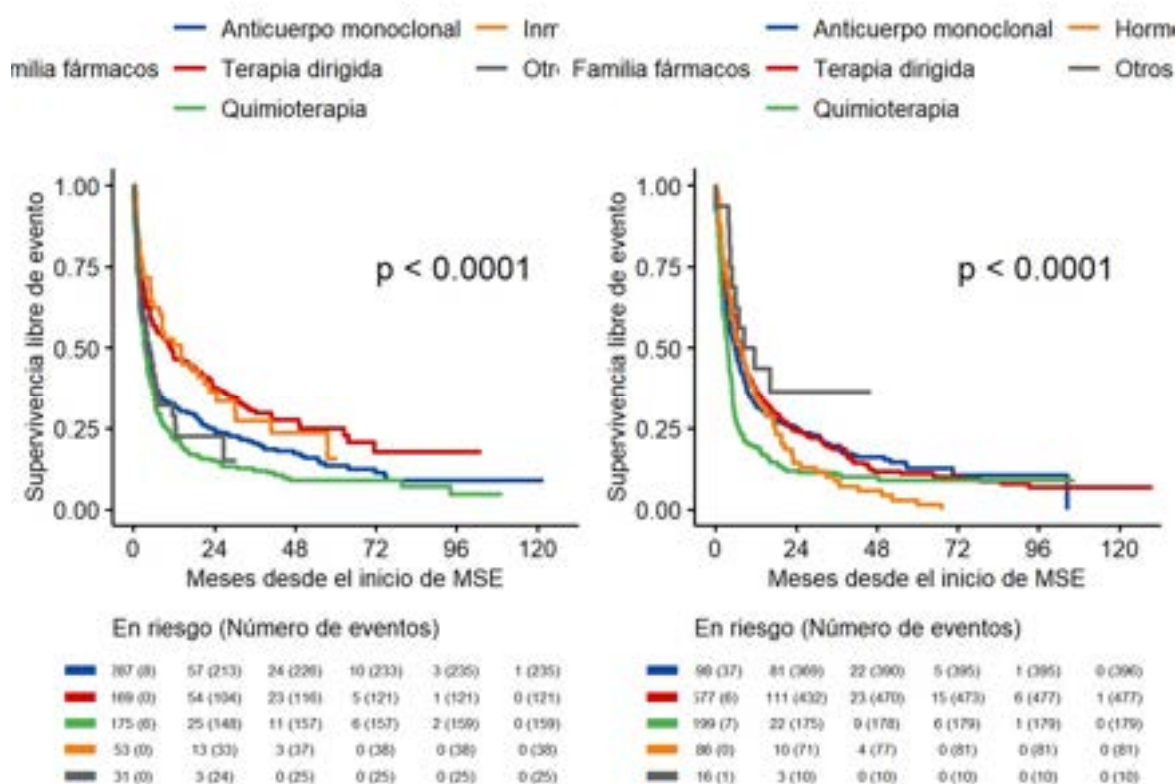


Figura 33. SLE según familia del fármaco de MSE para pacientes con tipo de Enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tipo de tumor sólido (derecha)



En rojo, terapia dirigida oral

### 9.6.8 Análisis de la supervivencia según dianas moleculares en agentes TT orales y mAb

#### A. Descriptiva de fármacos según diana

Para obtener un conocimiento específico sobre los fármacos involucrados en estas categorías, se realizó una subclasificación de los fármacos según su diana molecular específica.

En la Tabla 38 se describen para cada familia, la frecuencia de solicitudes para cada diana molecular.

Tabla 38. Descripción detallada de todas las solicitudes según familia de fármaco, subclasificación de familia (diana molecular) y frecuencia.

Familia fármacos	Subclasificación familias	n (%)
<b>Anticuerpo monoclonal (n = 785)</b>	ANTIPD-L1/PD-1	363 (46.24%)
	ANTICD20	126 (16.05%)
	ANTIHER2	77 (9.81%)
	ANTICD30	70 (8.92%)
	ANTIVEGF	34 (4.33%)
	ANTICD38	24 (3.06%)
	ANTICTLA-4	18 (2.29%)
	ANTIEGFR	11 (1.4%)
	ANTICD19	11 (1.4%)
	ANTICD22	11 (1.4%)
	ANTIPDGFR	12 (1.53%)
	ANTICD52	10 (1.27%)
	ANTICD79	9 (1.15%)
	ANTICD33	5 (0.64%)
	ANTIIL6	2 (0.25%)
	ANTIBCMA	1 (0.13%)
ANTICCR4	1 (0.13%)	
<b>Terapia dirigida (n = 746)</b>	IPARP	104 (13.94%)
	IK-EGFR	99 (13.27%)
	IK-VEGF/PDGFR	78 (10.46%)
	IK-BTK	82 (10.99%)
	IK-BCR/ABL	70 (9.38%)
	IK-CDK	67 (8.98%)
	IK-ALK	57 (7.64%)
	IK-BRAF	50 (6.7%)
	IK-mTOR	27 (3.62%)
	IK-VEGF, KIT, RET, BRAF	28 (3.75%)
	IK-PI3K	20 (2.68%)
	IK-HER2	13 (1.74%)
	IK-FLT3/KIT	9 (1.21%)
	IK-VEGF, MET, RET, ROS	9 (1.21%)
	IK-MEK	9 (1.21%)
	IK-VEGF, RET	7 (0.94%)
	IK-FLT3	5 (0.67%)
	IK-RET	5 (0.67%)
	EZH2	1 (0.13%)
	IDH1	2 (0.27%)
	IDH2	1 (0.13%)
	IK-FGFR, FLT4, KIT, VEGFR2, RET	2 (0.27%)
	SINE	1 (0.13%)
<b>Quimioterapia (n = 374)</b>		374 (100%)
<b>Hormonoterapia (n = 86)</b>		86 (100%)
<b>Inmunomodulador (n = 54)</b>		54 (100%)
<b>Otros (n = 47)</b>		47 (100%)

IK:inhibidor de quinasas



Como resultado, se observó que los fármacos utilizados con mayor frecuencia para oncología fueron los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs) dirigidos al ligando de muerte programada L1/1 (antiPD-L1/PD-1, n=346), el tratamiento con fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF, n=156), los inhibidores de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (IK-EGFR, n=99), los inhibidores de poliadenosina difosfato (ADP)-ribosa polimerasa) (IPARP, n=104) y los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (anti-HER2 (n=77); para hematología, los más frecuentes fueron los mAb anti-CD20 (n=126), los mAb anti-CD30 (n=70), los inhibidores de la quinasa BCR/ABL (n=56) los inhibidores de la quinasa Global Janus (iJAK, n=46) y los inhibidores de la quinasa Bruton (iBK, n= 36). En las Tabla 39 y Tabla 40 se describen los principios activos correspondientes a cada diana molecular.

*Tabla 39. Frecuencia de los fármacos y dianas más frecuentes para cáncer hematológico dentro de las categorías de anticuerpos monoclonales y terapias dirigidas.*

	<b>Medicamento solicitado</b>	<b>n (%)</b>
<b>Anticuerpo monoclonal (par) (mAbTT)</b>		
<b>ANTICD20 (n = 126)</b>	Rituximab	114 (90,48%)
	Obinutuzumab	12 (9,52%)
<b>ANTICD30 (n = 70)</b>	Brentuximab vedotin	70 (100%)
<b>Terapia dirigida oral (orTT)</b>		
<b>IK-BCR/ABL (n = 56)</b>	Ponatinib	16 (28,57%)
	Bosutinib	16 (28,57%)
	Dasatinib	10 (17,86%)
	Asciminib	9 (16,07%)
	Imatinib	4 (7,14%)
	Nilotinib	1 (1,79%)
<b>IK-BTK (n = 36)</b>	Ibrutinib	36 (100%)
<b>IK-JAK (n = 46)</b>	Ruxolitinib	46 (100%)
<b>IK-mTOR (n = 27)</b>	Everolimus	27 (100%)

*IK = Inhibidor de Quinasa; I: inhibidor; JAK: Janus quinasa global; BK: quinasa de Bruton;*

Tabla 40. Frecuencia de los fármacos y dianas más frecuentes para tumor sólido dentro de las categorías de anticuerpos monoclonales y terapia dirigida.

	Medicamento solicitado	n (%)
<b>Anticuerpo monoclonal (parenteral)</b>		
<b>ANTIPD-L1/PD-1 (n = 346)</b>	Nivolumab	142 (41,04%)
	Pembrolizumab	128 (36,99%)
	Atezolizumab	35 (10,12%)
	Durvalumab	28 (8,09%)
	Avelumab	5 (1,45%)
	Cemiplimab	7 (2,02%)
	Dostarlimab	1 (0,29%)
<b>ANTIHER2 (n = 77)</b>	Trastuzumab emtansina	39 (50,65%)
	Pertuzumab + trastuzumab	22 (28,57%)
	Trastuzumab	15 (19,48%)
	Trastuzumab deruxtecán	1 (1,3%)
<b>ANTIGF (n = 34)</b>	Bevacizumab	34 (100%)
<b>Terapia dirigida (oral)</b>		
<b>VEGF-1K (n = 122)</b>	Regorafenib	28 (22,95%)
	Nintedanib	17 (13,93%)
	Pazopanib	18 (14,75%)
	Sunitinib	15 (12,3%)
	Axitinib	16 (13,11%)
	Lenvatinib	11 (9,02%)
	Cabozantinib	9 (7,38%)
	Vandetanib	7 (5,74%)
	Tivozanib	1 (0,82%)
<b>IPARP (n = 104)</b>	Olaparib	57 (54,81%)
	Niraparib	45 (43,27%)
	Rucaparib	2 (1,92%)
<b>1K-EGFR (n = 99)</b>	Osimertinib	60 (60,61%)
	Afatinib	14 (14,14%)
	Lorlatinib	10 (10,1%)
	Sorafenib	9 (9,09%)
	Rociletinib	2 (2,02%)
	Dacomitinib	1 (1,01%)

	Erlotinib	1 (1,01%)
	Gefitinib	1 (1,01%)
	Mobocertinib	1 (1,01%)
<b>IK-CDK (n = 67)</b>	Palbociclib	50 (74,63%)
	Abemaciclib	11 (16,42%)
	Ribociclib	6 (8,96%)
<b>IK-ALK (n = 57)</b>	Alectinib	21 (36,84%)
	Crizotinib	20 (35,09%)
	Brigatinib	9 (15,79%)
	Ceritinib	7 (12,28%)
<b>IK-BRAF (n = 46)</b>	Dabrafenib	41 (89,13%)
	Vemurafenib	3 (6,52%)
	Binimetinib + Encorafenib	2 (4,35%)
<b>IK-mTOR (n = 27)</b>	Everolimus	27 (100%)

*IK = Inhibidor de Quinasa; I: inhibidor; jAK: Janus quinasa global; BK: quinasa de Bruton; CDK:quinasas dependientes de ciclina; ALK: quinasa de linfoma anaplásico; mTor: diana de rapamicina en mamíferos;PD-L1/PD-1: ligando de muerte programada L1/1; VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular; EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico; PARP: poliadenosina difosfato (ADP)-ribosa polimerasa; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.*

### *B. Análisis por diana y según patología hematológica vs oncológica*

Adicionalmente se realizó un análisis de la supervivencia según las dianas moleculares sobre las que actúan los fármacos, pero solamente para los agentes TT orales y TT mAb parenterales, que fueron las familias más solicitadas, y para aquellas dianas para las cuales hubo más de 25 solicitudes (para identificar aquellas subpoblaciones con un tamaño suficiente para el análisis de supervivencia).

Éste mostró que los mAb Anti-CD20 y los inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl se relacionaron con los mejores resultados de SG en hematología (69,3 y 72,9 meses, respectivamente), mientras que los anti-HER2, los inhibidores de PARP y los inhibidores de ALK-quinasa tuvieron la mayor supervivencia en oncología (36,2, 34,0 y 32,1 meses, respectivamente). Los resultados de supervivencia según la subclasificación del fármaco están disponibles en la Tabla 41.

Tabla 41. Supervivencia obtenida para los mAbTT y orTT más frecuentes en el estudio para cáncer hematológico y tumor sólido (terapia dirigida y anticuerpos monoclonales)

	n	mSG en meses (IC 95%)	mSLE en meses (IC 95%)
<b>ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA</b>			
<b>Anticuerpo monoclonal (par)</b>			
ANTICD20	126	69,3 (56,9-NR)	6,7 (4,5-19,4)
ANTICD30	70	55,4 (33,2-NR)	4,5 (3,4-6,8)
<b>Terapia dirigida (or)</b>			
IK-BCR/ABL	56	72,9 (46,1-NR)	16,5 (5,8-40,8)
IK-JAK	46	65,2 (25-NR)	19,6 (4,9-NR)
IK-BTK	36	26,9 (16,3-NR)	15,6 (6,9-36,3)
<b>TUMOR SÓLIDO</b>			
<b>Anticuerpo monoclonal (par)</b>			
ANTIPD-L1/PD-1	346	15,4 (11,6-18,6)	5,1 (3,7-6,5)
ANTIHER2	77	36,2 (30,1-59)	9 (6-17,6)
ANTIVEGF	34	16,6 (13,1-34,3)	7,8 (4,4-11,6)
<b>Terapia dirigida (or)</b>			
IK-EFGR	122	9,8 (8,4-14,9)	3,9 (2,8-5,6)
IPARP	104	34 (26,1-NR)	11 (7,9-26,1)
IK-VEGF	99	16,2 (11,3-23,3)	9,5 (7,4-14,1)
IK-CDK	67	29 (24,1-44,6)	10,2 (7,1-12,8)
IK-ALK	57	32,1 (16,2-58)	8,1 (5,5-22,6)
IK-BRAF	46	21,4 (14,1-NR)	8,4 (5,7-18,8)
IK-mTOR	27	24,2 (12,8-64,1)	6 (3,7-13,1)

mSG: mediana de supervivencia global; mSLE: mediana de supervivencia libre de evento; or: oral; par: parenteral (endovenoso o subcutáneo); NR: no alcanzado; IK: Inhibidor de Quinasa; I: inhibidor; jAK: Janus quinasa global; BK: quinasa de Bruton; CDK: quinasas dependientes de ciclina; ALK: quinasa de linfoma anaplásico; mTor: diana de rapamicina en mamíferos; PD-L1/PD-1: ligando de muerte programada L1/1; VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular; EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico; PARP: poliadenosina difosfato (ADP)-ribosa polimerasa; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano;

### C. Terapia dirigida oral

A continuación, se incluyen las gráficas de SG y SLE para la terapia dirigida oral y sus dianas accionadas (Figura 34 y Figura 35). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para las terapias orales analizadas según las dianas en hematología, y sí para oncología.

Figura 34. SG para los fármacos de terapia dirigida oral para pacientes con enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha)

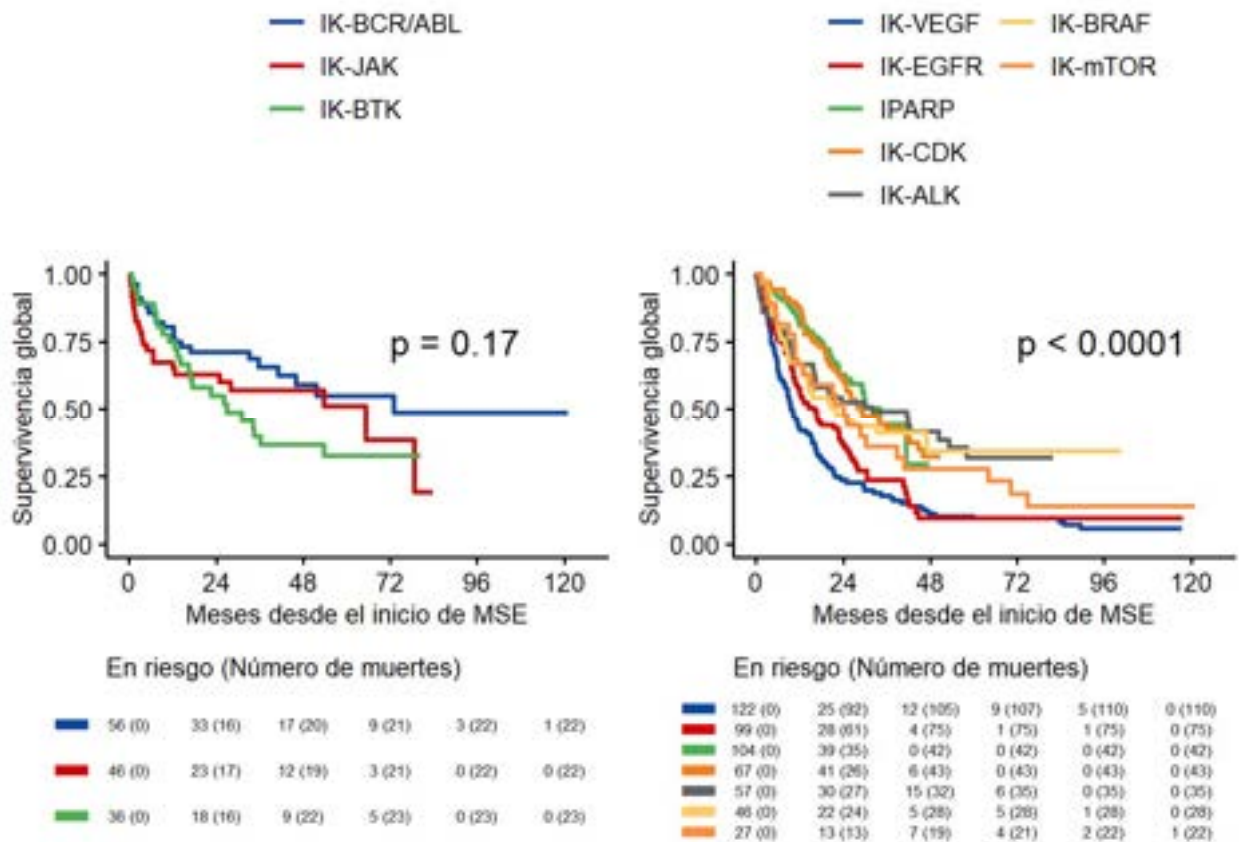
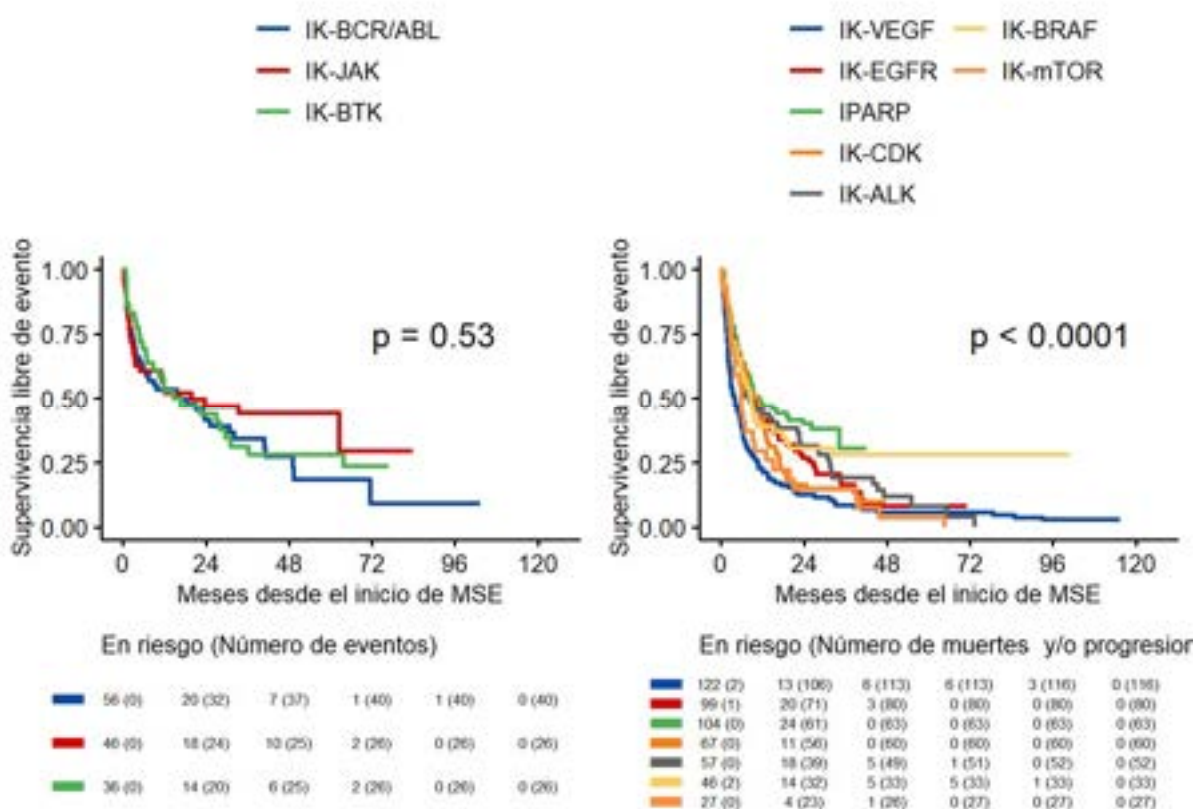


Figura 35. SLE para los fármacos de terapia dirigida oral para pacientes con enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha)



#### D. Anticuerpos monoclonales

A continuación, se incluyen las gráficas de SG y SLE para los anticuerpos monoclonales (Figura 36 y Figura 37).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para los anticuerpos monoclonales analizados según las dianas en hematología, pero sí para oncología.

Figura 36. SG para los anticuerpos monoclonales para pacientes con enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha)

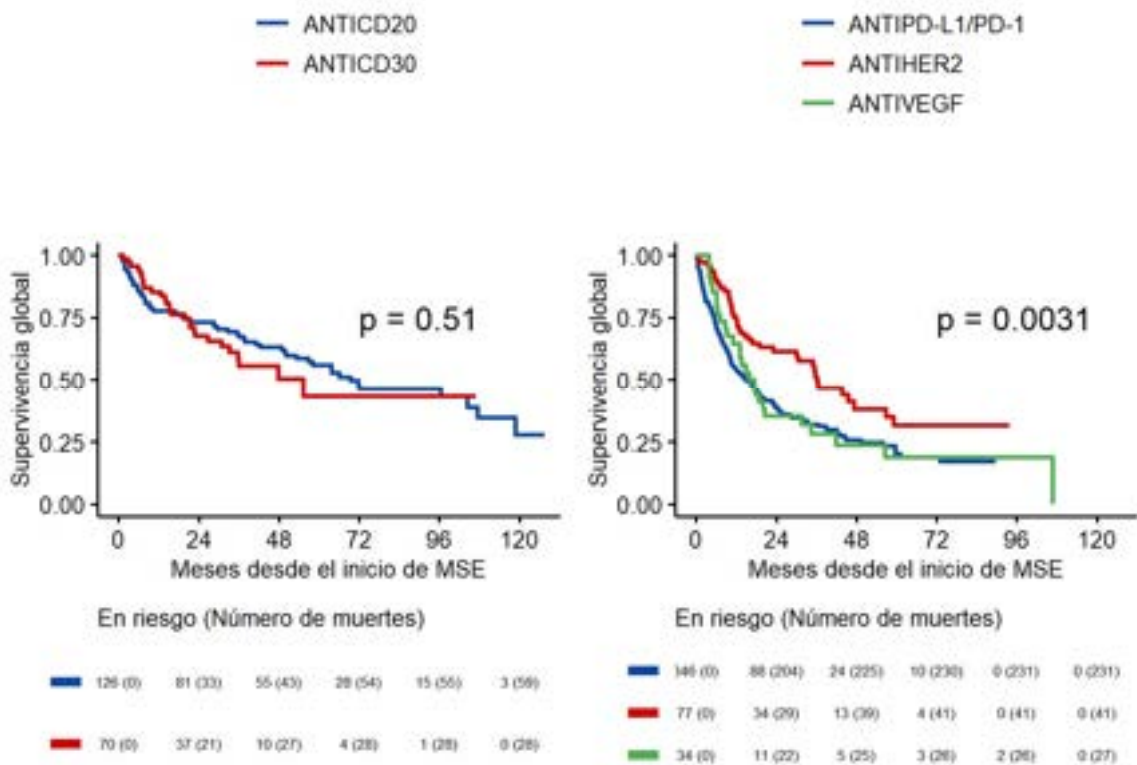
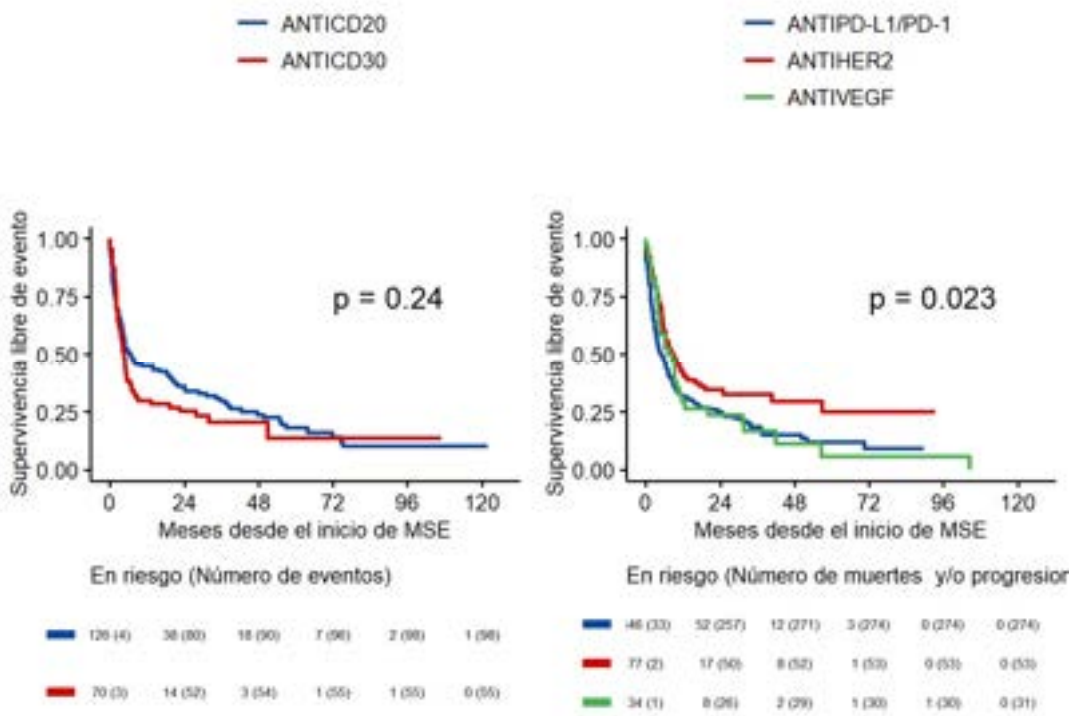


Figura 37. SLE para los anticuerpos monoclonales para pacientes con enfermedad hematológica (izquierda) y para pacientes con tumor sólido (derecha)

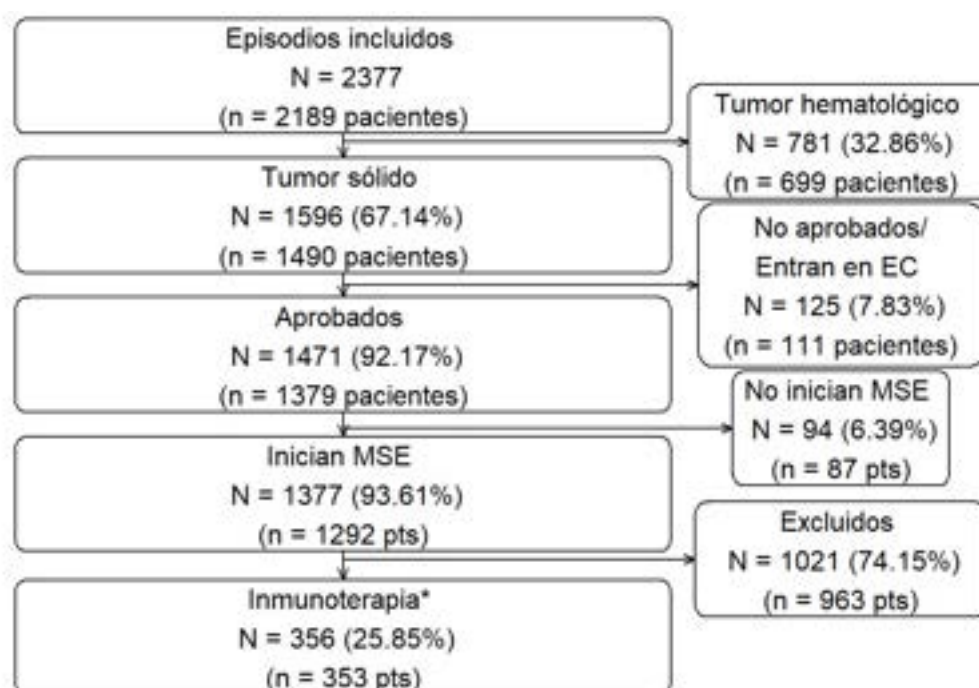


### E. Resultados en la población oncológica con inmunoterapia

Se ha realizado un análisis en mayor profundidad centrado en una de las familias de fármacos más frecuentes en oncología, los agentes inmunoterápicos denominados los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), con agentes AntiPD1: cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab; agentes AntiPDL1: avelumab, atezolizumab, durvalumab; y agentes AntiCTLA4: ipilimumab.

A continuación, se incluye el diagrama de flujo específico para esta población tratada con ICIs como MSE, de 356 episodios (Figura 38). Los resultados descritos se han descrito en un manuscrito que está aceptado para su publicación.

Figura 38. Flow-chart población inmunoterapia en tumor oncológico



Se han analizado un total de 356 episodios en 353 pacientes. La mediana de edad fue de 64,4 años (rango: 21,5 a 89,8 años), el 14,3% tenía  $\geq 75$  años y el 36,2% eran mujeres. Aproximadamente el 15% de los pacientes tenían un ECOG-PS  $\geq 2$ . Casi la mitad (47%) de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento previo contra el cáncer antes de iniciar OLU. La mayoría de las solicitudes fueron para etapas avanzadas/metastásicas de tumores sólidos (80,9%) y el ICI se administró en monoterapia mayoritariamente (80,2%). Tres pacientes recibieron más de un ICI para diferentes etapas del cáncer (melanoma



adyuvante y metastásico, y cáncer de pulmón no microcítico localizado y metastásico). Las neoplasias más frecuentes fueron las torácicas (47.4%), de piel (24.7%), genitourinarias (13.8%), y de cabeza y cuello (6.2%). Los fármacos solicitados fueron ICI dirigidos contra el ligando de muerte celular programada L1/1 (antiPD-L1/PD-1, n=277/68) y CTLA-4 (n=11).

En la Tabla 42 se describen las características de los pacientes tratados con estos agentes en el estudio.

*Tabla 42. Características de los pacientes que inician tratamiento con un ICI como MSE*

<b>Características de la población estudiada</b>	<b>Total N=356</b>
<b>Contexto del tratamiento MSE, n (%):</b>	
<b>Neoadyuvancia</b>	1 (0.3%)
<b>Adyuvancia</b>	38 (10.7%)
<b>Enfermedad localizada</b>	29 (8.1%)
<b>Enfermedad avanzada, metastásica o recurrente</b>	288 (80.9%)
<b>Combinación de ME, n (%):</b>	
<b>Monoterapia</b>	293 (82.3%)
<b>Combinación</b>	63 (17.7%)
<b>Vías de los fármacos recibidos, n (%): Endovenosa</b>	356 (100.0%)
<b>Motivo de fin de MSE, n (%):</b>	N=328
<b>Progresión</b>	222 (67.7%)
<b>Duración limitada</b>	62 (18.9%)
<b>Toxicidad</b>	39 (11.9%)
<b>Decisión del paciente</b>	5 (1.5%)
<b>Tratamiento activo, n (%):</b>	
<b>Sí</b>	28 (7.9%)
<b>No</b>	328 (92.1%)
<b>Duración MSE (meses), Mediana [Mín-Máx]</b>	4.2 [<0.1;80.6]
<b>Anticuerpo monoclonal, n (%): Sí</b>	356 (100.0%)
<b>Familia fármacos, n (%): Anticuerpo monoclonal</b>	356 (100.0%)
<b>Exitus antes o a los 3 meses tras el inicio de MSE, n (%):</b>	
<b>No</b>	291 (81.7%)
<b>Sí</b>	65 (18.3%)

Los resultados de supervivencia obtenidos para la población estudiada, de manera global y también según los mismos factores analizados para el estudio completo (ECOG PS, sexo, edad, contexto tumoral) se describen a continuación. La mediana de la SG en meses fue de 15,7 (IC95% 11,9-18,7), y la mediana de la supervivencia libre de evento (SLE) fue de 5,4 meses (IC95% 3,8-6,6).

Los episodios relacionados con un ECOG-PS  $\geq 1$  mostraron peores resultados de SG estadísticamente significativos en comparación con los episodios de ECOG-PS 0.

Las pacientes mujeres tuvieron una mejor SG y SLE en comparación con los pacientes hombres ( $p < 0,048$ ), mientras que no se observaron diferencias de supervivencia entre los pacientes con  $\geq 75$  años. La SG y SLE para la enfermedad localizada fueron cuatro veces mayores que para la enfermedad metastásica ( $p < 0,001$ ).

Se encontraron diferencias de supervivencia dentro de los tumores más frecuentes ( $p < 0,001$ ). El 12% de los pacientes fallecieron durante los primeros 3 meses de IT. Los resultados de supervivencia a corto y largo plazo variaron según el ECOG-PS y el estadio de la enfermedad.

La mediana del tiempo de tratamiento (DT) fue de 4,2 meses ( $< 0,1-80,6$ ) y varió según el fármaco, el sexo y el estadio del cáncer, favoreciendo a las mujeres y siendo más corta en la enfermedad metastásica. La progresión de la enfermedad fue la principal razón para la discontinuación del tratamiento en el 67,7% de los casos, mientras que la finalización del tratamiento, la toxicidad y la decisión del paciente representaron el 18,9%, 11,9% y 1,5%, respectivamente. Estos resultados se muestran en la Tabla 44 y en la Figura 39.

**Tabla 43. Análisis supervivencia según factores para los fármacos ICI**

		n (%)	SG Mediana (m) (IC95%)	p	Probabilidad de SG-3 m	Probabilidad de SG-60 m	SLE-Mediana (m) (IC95%)	p
<b>Episodios ICI-OLU</b>		356 (100%)	15,7 (11,9-18,7)	-	82% (78-86)	20% (15-28)	5,4 (3,8-6,6)	-
<b>ECOG-PS</b>	<b>0</b>	67 (18,8%)	56,1 (25,3-NR)	0,0001	97% (93-100)	35% (14-82)	17,2 (10,9-NA)	0,0001
	<b>1</b>	232 (65,1%)	16,4 (12,1-19,4)		87% (83-91)	19% (13-28)	5,5 (3,7-7)	
	<b>≥2</b>	52 (14,6%)	2,2 (1,4-4,6)		38% (27-54)	9% (4-24)	0,6 (0-1,7)	
<b>Sexo</b>	<b>Mujer</b>	129 (36,2%)	20,2 (13,1-38,9)	0,04	86% (80-92)	18% (8-41)	7,4 (4,5-11,7)	0,04
	<b>Hombre</b>	227 (63,8%)	13,8 (10,2-17,5)		79% (74-85)	20% (14-28)	4,1 (3,2-6)	
<b>Edad</b>	<b>&lt; 75 a</b>	305 (85,7%)	9,4 (7,3-39)	0,77	81% (77-86)	22% (16-31)	5,4 (3,7-7)	0,41
	<b>≥ 75 a</b>	51 (14,3%)	16,1 (12,3-18,7)		84% (75-95)	12% (4-37)	5,1 (3-17,2)	
<b>Contexto</b>	<b>AD/L</b>	68 (19,1%)	42,1 (42,1-NA)	0,0001	97% (93-100)	48% (26-89)	33,5 (16,7-NA)	0,0001
	<b>A/M</b>	288 (80,9%)	10,7 (9,5-13,9)		78% (73-83)	15% (11-22)	3,8 (3,2-5,3)	
<b>Tumor</b>	<b>Torácico</b>	169 (47,4%)	16,4 (11,8-20)	0,0001	85% (80-91)	22% (15-33)	6,6 (4,4-8,5)	0,0001
	<b>Piel</b>	88 (24,7%)	38 (25,6-59,7)		88% (81-95)	28% (16-49)	10,2 (5,6-28)	
	<b>GU</b>	49 (13,8%)	6,8 (4,6-10,2)		65% (53-80)	8% (3-23)	2,4 (1,4-4,5)	
	<b>C&amp;C</b>	22 (6,18%)	9,9 (7,4-28,6)		82% (67-100)	22% (10-49)	2,8 (1,4-6,2)	

AD/L: neo(adyuvante)-enfermedad localizada; A/M: avanzado/metastásico; C&C: cabeza y cuello; GU: genitourinario

Figura 39. SG en ICIs por tipo de tumor e intención de tratamiento

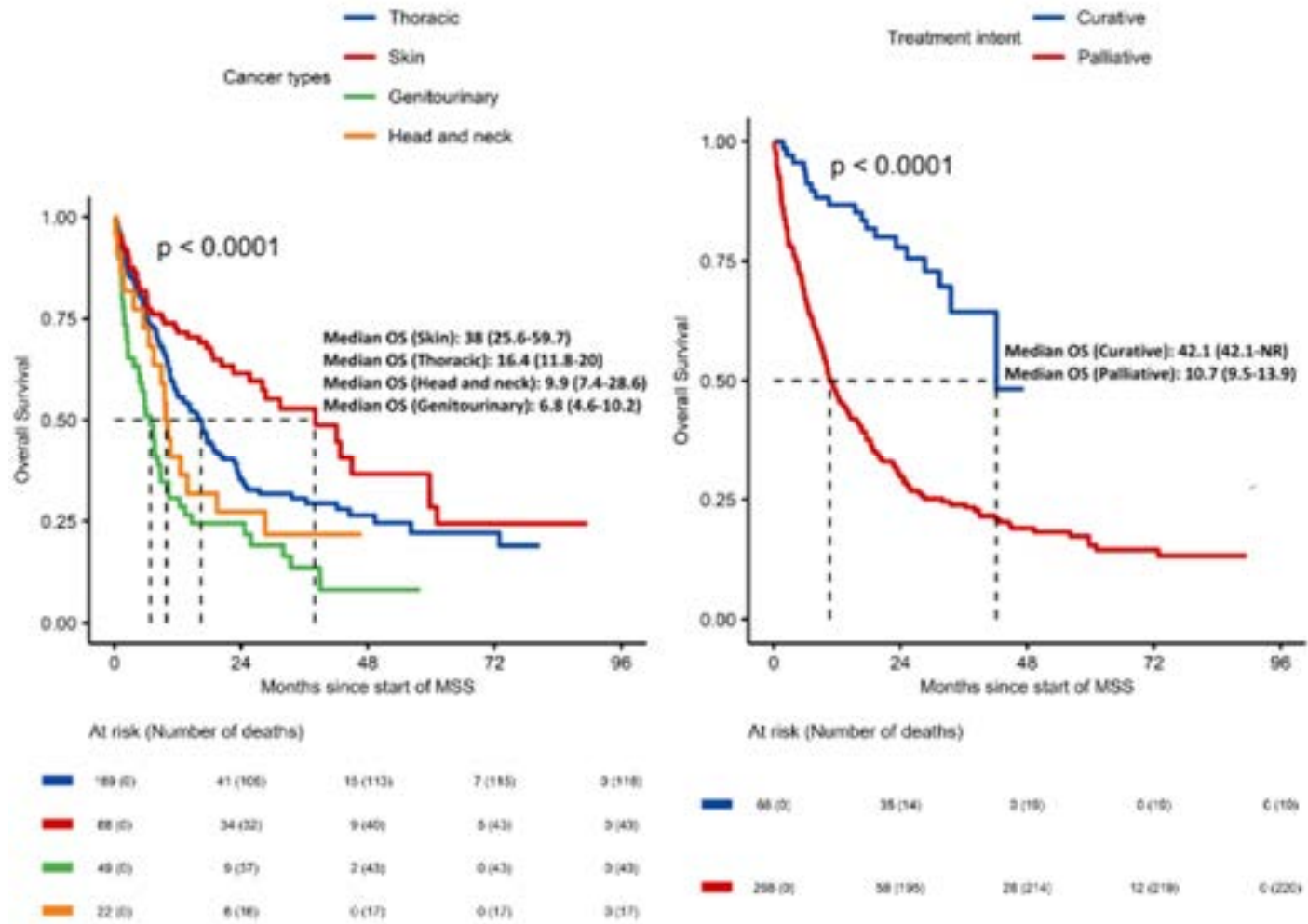


Tabla 44. SG y DT por fármaco ICI

Fármaco	n pts, %	SG Mediana (m) (95% CI)	DT (meses (min;max) (n, %))	DT Contexto curativo: AD/L (n, %))	DT Contexto paliativo: A/M (n, %))
<b>Global</b>	n=356; 100%	15,7 (11,9-18,7)	4,2 [<0,1;80,6]	11,3 [0,5;17,9] (n=68; 8,1%)	3,4 [<0,1;80,6] (n=288; 80,9%)
<b>Cemiplimab<sup>a</sup></b>	n=7; 2%	4,7 (2,6-NR)	1,4 [<0,1;20,5]	-	1,4 [<0,1;20,5] (n=7; 2%)
<b>Nivolumab<sup>a</sup></b>	n=142; 39,8%	12,2 [9,7-18,7]	3,5 [<0,1;80,6]	11,3 [0,46;13,0] (n=30; 8,43%)	3,0 [<0,1;80,6] (n=112; 31,5%)
<b>Pembrolizumab<sup>a</sup></b>	n=128; 35,9%	17,4 (14,3- 24,7)	7,0 [<0,1;32,7]	12,1 [0,99;13,0] (n=9; 2,53%)	6,5 [<0,1;32,7] (n=119; 33,4%)
<b>Atezolizumab<sup>b</sup></b>	n=35; 9,8%	7,3 (5,4-9,3)	2,5 [<0,1;42,8]	17,9 [17,9;17,9] (n=1; 0,28%)	2,3 [<0,1;42,8] (n=34; 9,6%)
<b>Avelumab<sup>b</sup></b>	n=5; 1,4%	NR (NR-NR)	13,5 [1,4;29,7]	-	13,5 [1,4;29,7] (n=5; 1,4%)
<b>Durvalumab<sup>b</sup></b>	n=28; 3,1%	42,1 (23,1- NR)	2,1 [<0,1;2,6]	-	2,1 [<0,1;2,6] (n=11; 3,1%)
<b>Ipilimumab<sup>c</sup></b>	n=11; 7,9%	25,6 (11,9; NR)	11,2 [0,5;12,1]	-	11,2 [0,5;12,1] (n=28; 7,9%)

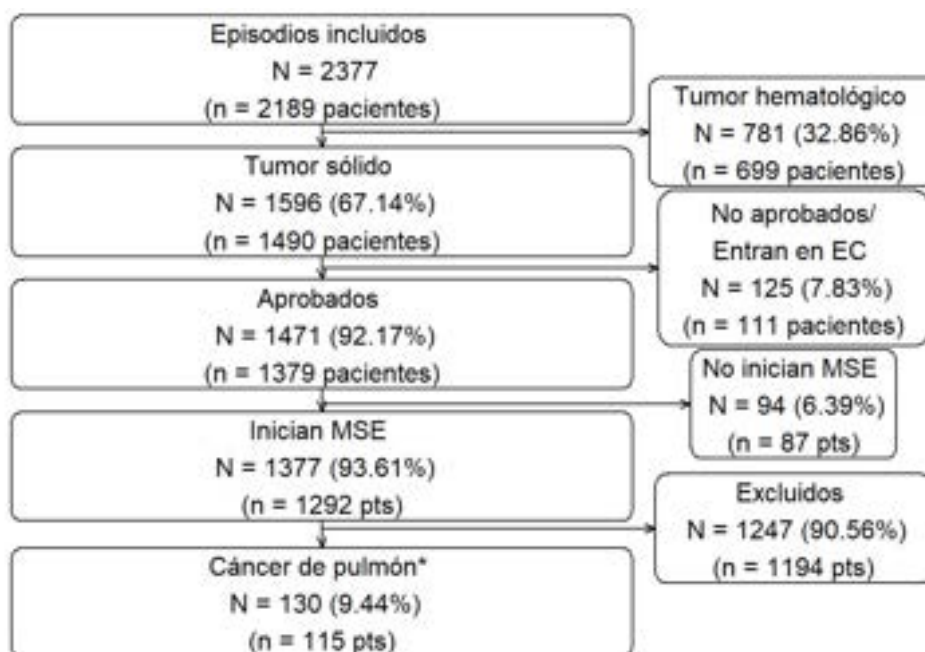
<sup>a</sup>AntiPD1: Cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab; <sup>b</sup>AntiPDL1: avelumab, atezolizumab, durvalumab; <sup>c</sup>AntiCTLA4: ipilimumab;

## F. Resultados de la terapia dirigida oral en cáncer de pulmón

Por otra parte, se analizaron los resultados de manera independiente para la subpoblación del estudio global con cáncer de pulmón, al ser el tumor oncológico más frecuente, tratados con terapia dirigida como MSE.

A continuación, en la Figura 40, se incluye el flujo de pacientes correspondiente a esta subpoblación, de 130 episodios (115 pacientes).

Figura 40. Flow-chart pacientes con cáncer de pulmón tratados con ITK



De los 130 episodios incluidos, todos se correspondían a enfermedad metastásica o recurrente. La progresión fue el motivo mayoritario de suspensión de tratamiento, aunque el 10,5% de los pacientes experimentaron toxicidad. La duración mediana del tratamiento fue inferior a un año, aunque con un rango amplio (10,4 [ $<0,1;73,2$ ] meses). La DT para las mujeres fue mayor, con variabilidad en función de la línea de tratamiento que suponía el ITK como MSE. El análisis de la DT por fármaco reveló que alectinib presentó una mediana de DT superior a los dos años 28,1 [ $1,3;73,2$ ] seguida de osimertinib, que superaba el año y fue el fármaco además el fármaco más frecuentemente empleado. Las características de la muestra estudiada se resumen en la Tabla 45.

Tabla 45. Características de la subpoblación con cáncer de pulmón y terapia dirigida

Características de la población estudiada	N (%)
<b>Contexto Enfermedad avanzada, metastásica o recurrente</b>	130 (100,0%)
<b>Monoterapia</b>	130 (100,0%)
<b>Motivo de fin de MSE, n (%):</b>	
<b>Progresión</b>	91 (86,7%)
<b>Duración limitada</b>	1 (1,0%)
<b>Toxicidad</b>	11 (10,5%)
<b>Decisión del paciente</b>	1 (1,0%)
<b>Otros motivos</b>	1 (1,0%)
<b>Tratamiento activo, n (%):</b>	
<b>Sí</b>	25 (19,2%)
<b>No</b>	105 (80,8%)
<b>DT MSE (meses), Mediana [Mín-Máx]</b>	10,4 [<0,1;73,2]
<b>DT según sexo</b>	
<b>Hombre</b>	7,5 [<0,1;73,2] (n=48)
<b>Mujer</b>	11,8 [0,2;71,1] (n=82)
<b>DT según líneas de tratamiento previas</b>	
<b>0</b>	12,8 [0,2;55,1] (n=48)
<b>1</b>	8,0 [0,2;43,8] (n=30)
<b>&gt;1</b>	10,2 [0,0;73,2] (n=52)
<b>Duración según fármaco</b>	
<b>Afatinib</b>	4,3 [0,9;11,5] (n=13)
<b>Alectinib</b>	28,1 [1,3;73,2] (n=21)
<b>Brigatinib</b>	7,2 [0,2;47,0] (n=9)
<b>Crizotinib</b>	3,5 [0,2;55,1] (n=18)
<b>Lorlatinib</b>	14,1 [2,6;26,0] (n=10)
<b>Osimertinib</b>	14,1 [<0,1;71,1] (n=59)

Se realizó un análisis de los resultados de supervivencia para la población estudiada, de manera global y también según los mismos factores analizados para el estudio completo. Éstos son, ECOG PS, sexo y edad. Estos resultados se muestran en la Tabla 46 y en las Figura 41, Figura 42 y Figura 43. Tan sólo

se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al ECOG PS de los pacientes, en concordancia con los hallazgos previos según los cuales la SG y SLE era mayores en pacientes con mejor estado funcional.



Tabla 46. Análisis de supervivencia según factores para la población de cáncer de pulmón-ITK

		n (%)	SG Mediana (m) (IC95%)	p	Probabilidad de SG-12 m	Probabilidad de SG-60 m	SLE-Mediana (m) (IC95%)	p
<b>Episodios ITK</b>		130	17,82 (14,6-26,6)	-	62% (54-70)	20% (12-32)	10,36 (7,7-15,7)	-
<b>ECOG- PS</b>	<b>0</b>	19	27,5 (20,4-NA)	<0,0001	89% (77-100)	13% (2-75)	18,6 (11,5-NA)	0,0075
	<b>1</b>	75	23,9 (16,5-58)		69% (60-81)	30% (18-48)	12 (7,7-22,1)	
	<b>≥2</b>	36	9,5 (4-11,9)		31% (19-50)	6% (2-24)	5,1 (2,6-10,4)	
<b>Sexo</b>	<b>Mujer</b>	82	16,7 (10,7-42)	0,98	63% (54-75)	18% (10-33)	11,8 (8,3-21,2)	0,46
	<b>Hombre</b>	48	16,7 (10,7-42)		58% (46-74)	23% (12-47)	8,1 (5,8-16,7)	
<b>Edad</b>	<b>&lt; 75 a</b>	113	17,8 (13,2-27,5)	0,89	61% (53-71)	21% (13-34)	10,4 (7,6-16,4)	0,7
	<b>≥ 75 a</b>	17	23,9 (9,7-NA)		65% (46-92)	15% (3-74)	10,3 (2,5-NA)	
<b>Diana</b>	<b>EGFR mutado</b>	50	16,5 (11,5-26,6)	0,1	62% (50-77)	21% (10-43)	9,4 (5,8-15,7)	0,89
	<b>ALK traslocado</b>	48	23,6 (16,3-NA)		69% (57-83)	29% (16-52)	13,9 (6,1-22,8)	
	<b>EGFR- t790 mutado</b>	23	14,1 (8-41,7)		52% (35-77)	10% (3-36)	14,1 (7,4-27,4)	
	<b>ROS 1 mutado</b>	6	41,9 (9,7-NA)		67% (38-100)	33% (7-100)	20,7 (6,9-NA)	

Figura 41. SG según ECOG PS -ITK pulmón

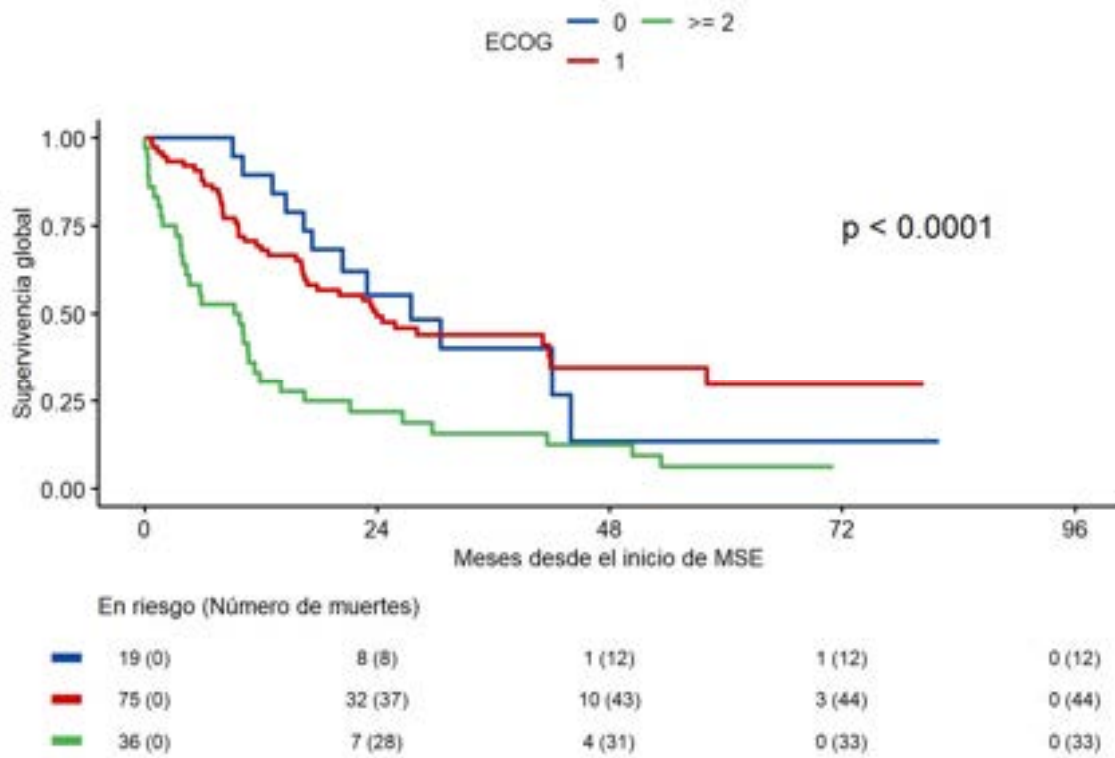


Figura 42. SG según sexo-ITK pulmón

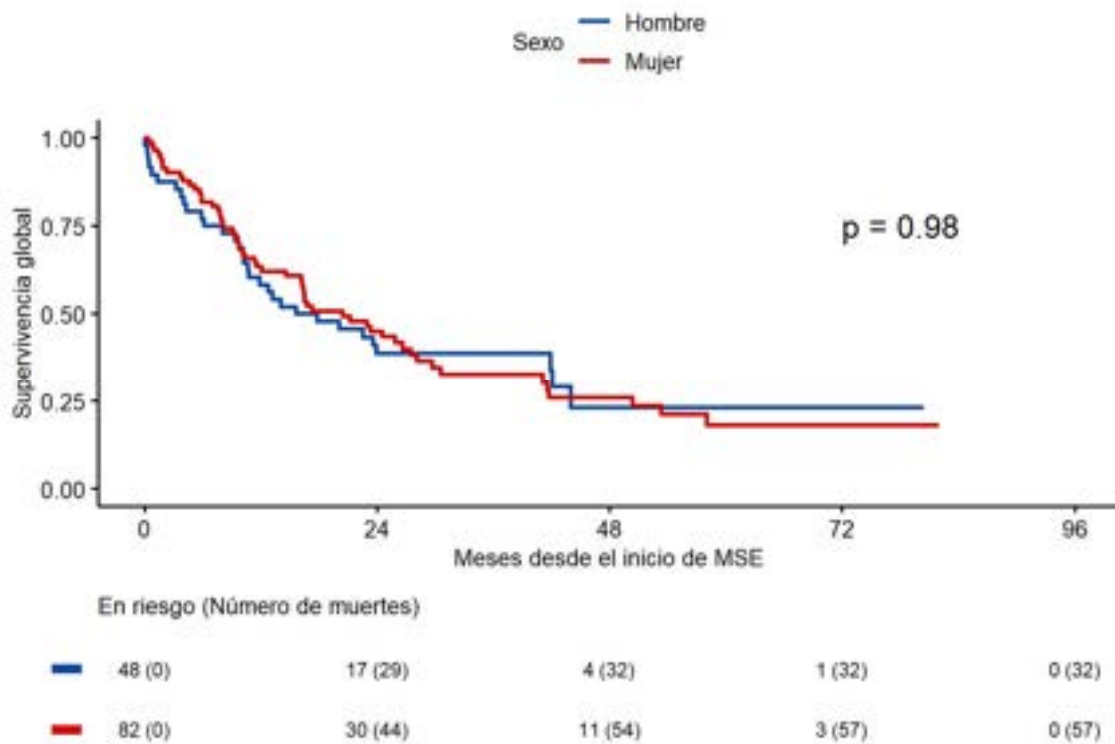
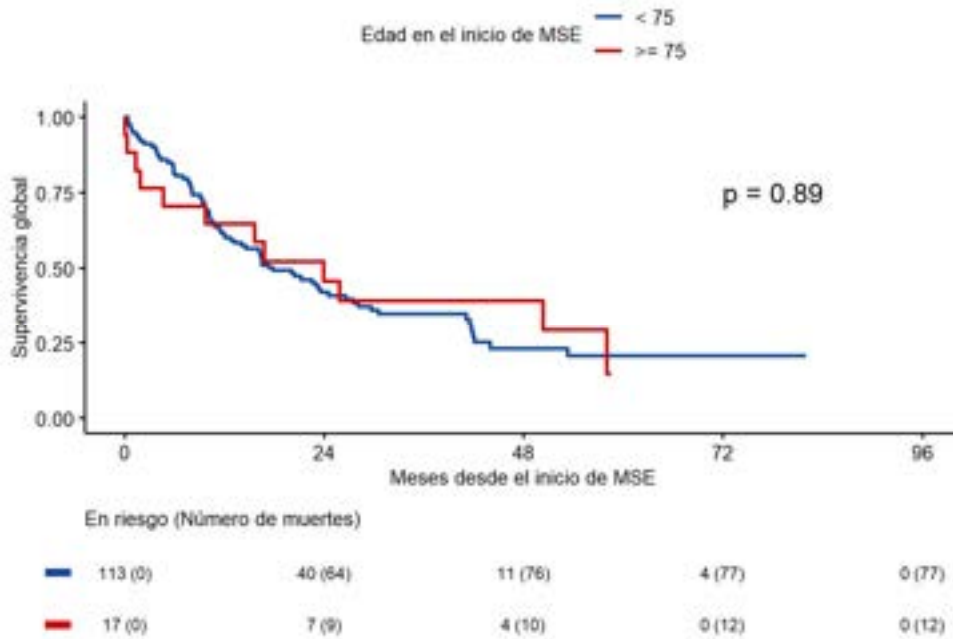


Figura 43. SG según edad- ITK pulmón



Además, se analizó la supervivencia según el número de líneas previas al MSE recibidas por los pacientes y para cada diana molecular, como se muestra en la Figura 44, Figura 45 y Tabla 47.

Figura 44. SG según el número de líneas previas a la solicitud de ITK para cáncer de pulmón

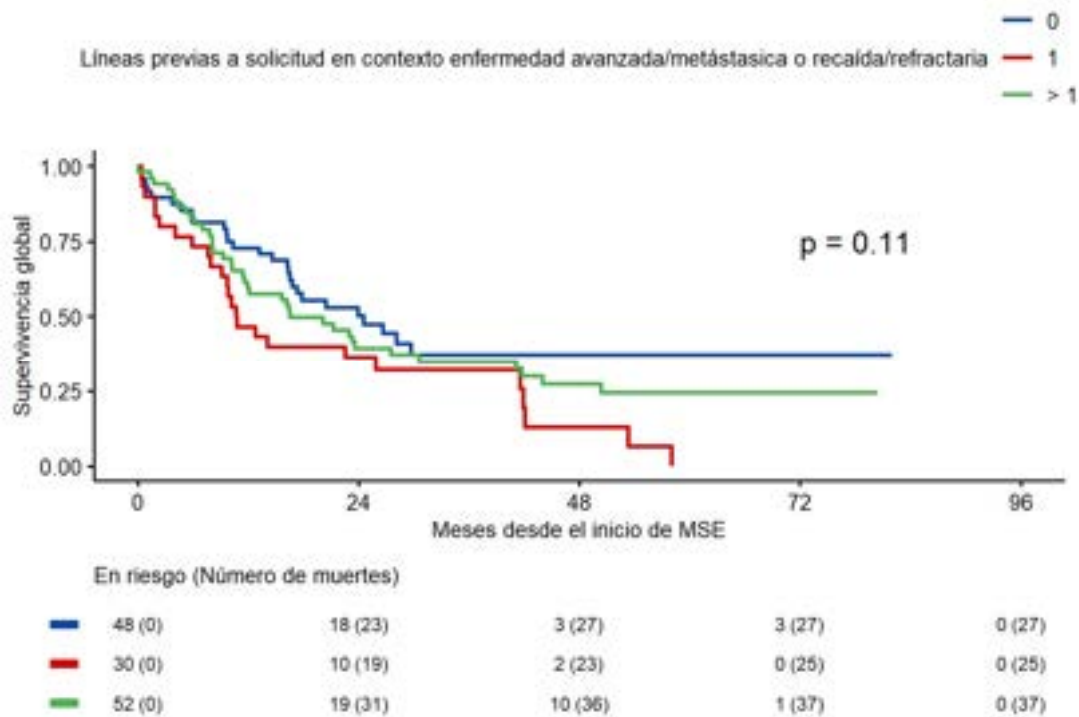
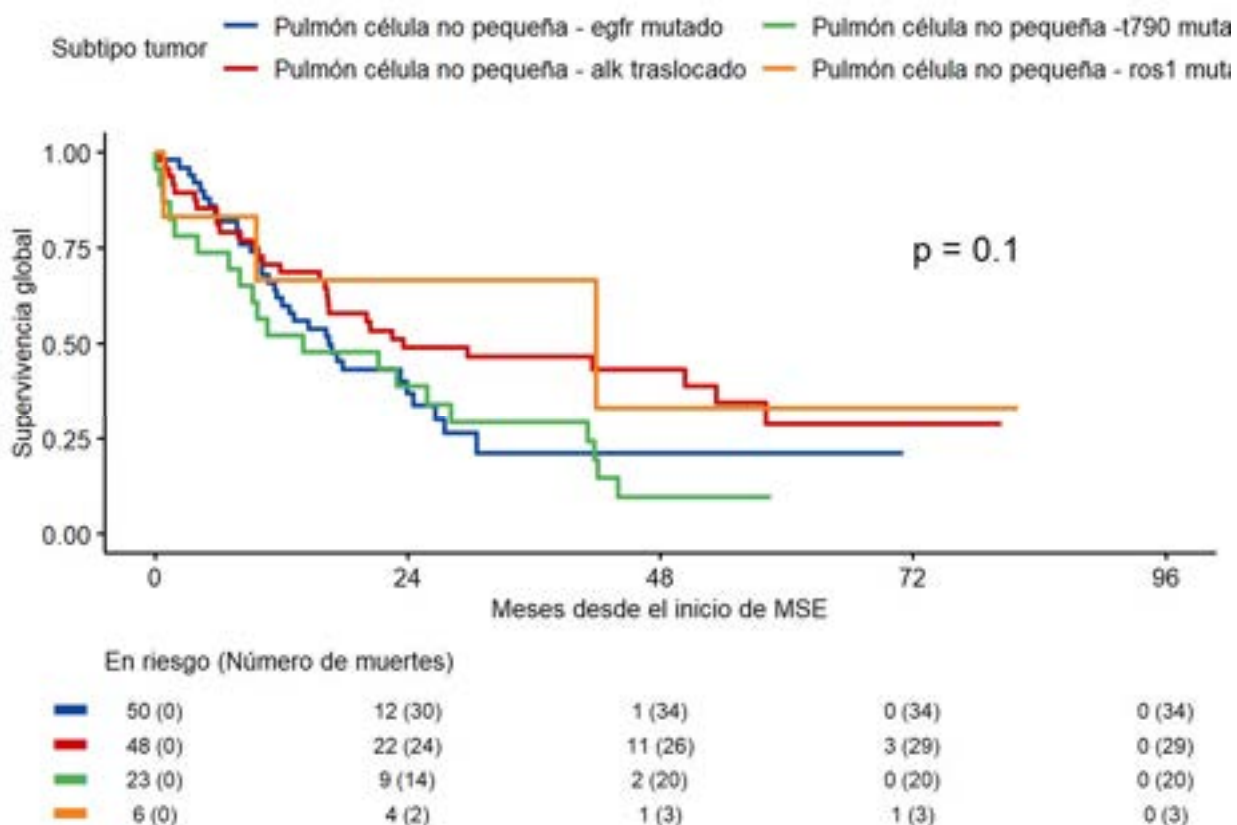


Figura 45. SG según tipo de tumor /diana-ITK pulmón



En verde, EGFR-T790 mutado; en amarillo, Ros-1 mutado

Tabla 47. Descripción de los fármacos de cáncer de pulmón ITK

	Fármaco	n (%)
<b>IK-EGFR (n = 82)</b>	Afatinib	13 (15,85%)
	Lorlatinib	10 (12,2%)
	Osimertinib	59 (71,95%)
<b>IK-ALK (n = 48)</b>	Alectinib	21 (43,75%)
	Brigatinib	9 (18,75%)
	Crizotinib	18 (37,5%)

## 9.7 Resultados relativos a la evolución de las solicitudes y resultados comparativos con datos publicados

Adicionalmente, de manera exploratoria se realizó una revisión al respecto del tipo de solicitud como MSE, de acuerdo con la situación regulatoria del fármaco y la evidencia subyacente en el momento de la solicitud.

El 74% del total de solicitudes como MSE (1.542 solicitudes: 1.141 de oncología y 401 de hematología) correspondieron a medicamentos que, si bien no habían finalizado su proceso regulatorio en el momento de la solicitud, las indicaciones solicitadas estaban respaldadas por evidencia más sólida. En esta situación confluyeron fármacos en proceso de evaluación por la EMA, y otros ya aprobados por EMA, pero pendientes de la decisión de precio y financiación estatal. Estas indicaciones, fueron posteriormente aprobadas por la EMA y la AEMPs, y obtuvieron decisión de reembolso positiva para el estado español, a fecha de mayo de 2023. En cambio, las 550 solicitudes restantes correspondieron a usos FFT de medicamentos cuyas indicaciones no estaban siendo revisadas por las agencias de medicamentos ni había interés por parte del laboratorio en que lo fueran (518 solicitudes) o bien a solicitudes de fármacos e indicaciones disponibles a través de programas de acceso compasivo ampliado (32 solicitudes) de medicamentos que finalmente no tuvieron aprobación regulatoria y/o reembolso decisión positiva en nuestro país.

A pesar de que la mayoría de las solicitudes como MSE fueron en contexto de enfermedad avanzada, cabe destacar que, en nuestro estudio, hubo 261 solicitudes en estadio temprano (para enfermedad neo/adyuvante, localizada en oncología o como debut/ primera línea de enfermedad para hematología). En esta situación temprana, 194 de ellas (67 para hematología y 127 para oncología), correspondían a escenarios soportados por evidencia más sólida que eventualmente fueron aprobados por parte de la EMA. Estos fármacos se utilizaron de forma anticipada a la aprobación, considerando que el nuevo fármaco ofrecería mejores resultados que el tratamiento estándar. Sin embargo, para el 30% de las solicitudes (84) en situación temprana, las razones para su

uso fueron variables, incluyendo el uso de fármacos extranjeros, situaciones clínicas de contraindicación del uso del tratamiento estándar o solicitudes basados en evidencia proveniente de ensayos clínicos o protocolos de grupos cooperativos, pero para indicaciones sin interés por parte de las compañías farmacéuticas en obtener la indicación por parte de la EMA.

Además, con fines informativos, se incluye, para los fármacos con más de diez solicitudes con indicaciones finalmente aprobadas por la EMA, los resultados obtenidos en sus estudios pivotaes, yuxtapuestos a la información obtenida en nuestro estudio. La información está disponible en la Tabla 48 para fármacos oncológicos y en la Tabla 49 para los hematológicos. Para los medicamentos oncológicos, también se registra la puntuación de la escala clínica de beneficios de la ESMO. No se ha registrado la puntuación de la escala ESMO para hematología en tanto que su publicación coincidió justo con la finalización del presente estudio. Es importante señalar que las características de las solicitudes individuales pueden variar ligeramente de la indicación aprobada, y el diseño del estudio no pretende ni permite comparar los resultados de vida real respecto los del ensayo clínico. Sin embargo, consideramos que es una información valiosa para obtener más información respecto a la población evaluada y como objetivo exploratorio para futuros estudios.

Tabla 48. SG y SLE para fármacos oncológicos solicitada más de diez veces, para una indicación finalmente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y resultados obtenidos para el fármaco en ensayos pivotaes

Fármaco	Indicación aprobada	N= 887	mSG (m) (CI 95%) estudio	mSLE (m) (CI 95%) estudio	mSG (m) Fármaco (pivotal)	mSG control (m) (pivotal)	mSLP (m) Fármaco (pivotal)	mSLP control (m) (pivotal)	ESMO-MCBS score Cards- (57)
<b>Abiraterona + prednisona</b> (58)	2ª línea castración-refractario tras docetaxel	55	18,1 (13,1-22,6)	6,2 (5,3-10)	15,8	11,2	5,6	3,6	4
<b>Afatinib</b> (59)	Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico que no hayan recibido TKI del EGFR con mutaciones activadoras del EGFR	13	11,5 (5,7-NR)	4,3 (1,9-NR)	23	23	11,1	6,9	4
<b>Alectinib</b> (60)	Como monoterapia está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado ALKpositivo tratados previamente con crizotinib	21	50,3 (23,6-NR)	28,1 (13,9-NR)	NR	NR	10,9	1,4	4
<b>Alpelisib</b> (61)	En combinación con fulvestrant en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, con una mutación PIK3CA después de la progresión de la enfermedad después de la ET como monoterapia	11	19,4 (13,7-NR)	5,5 (0,9-NR)	39,3	31,4	11	5,7	2

Fármaco	Indicación aprobada	N	mSG (m) (IC 95%) estudio	mSLE (m) (CI 95%) estudio	mSG (m) Fármaco (pivotal)	mSG control (m) (pivotal)	mSLP (m) Fármaco (pivotal)	mSLP control (m) (pivotal)	ESMO-MCBS score Cards-(57)
<b>Atezolizumab</b> (62)	Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que se consideran no elegibles para cisplatino y cuyos tumores tienen una expresión de PD-L1 $\geq 5$ %	21	3,7 (1,9-8,3)	1,4 (0-4,5)	15,2	13,3	NA	4,1	3
<b>Axitinib</b> (63)	Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado después del fracaso del tratamiento previo con sunitinib o citoquinas	16	13,3 (6,4-29,8)	4,5 (2,5-13,6)	20,1	19,2	6,7	4,7	4
<b>Bevacizumab</b> (64)	En combinación con paclitaxel, topotecan o doxorubicina liposomal pegilada para el epitelio ovárico recurrente resistente al platino	10	12,1 (6,3-NR)	5,2 (3,6-NR)	16,6	13,3	6,7	3,4	4
<b>Cabazitaxel</b> (65)	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tras docetaxel e inhibidor de AST	18	6,6 (4,3-12,1)	3,3 (2,5-5,1)	13,6	11	8	3,7	3
<b>Dabrafenib+/- trametinib</b> (66,67)	Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600	19	14,1 (8,8-NR)	8,3 (5,7-NR)	25,1	18,7	11	8,8	4
	tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con una mutación BRAF V600, después de una resección completa	16	NR (NR-NR)	19,8 (9,3-NR)	NR	16,6	NA	NA	A



Fármaco	Indicación aprobada	N	mSG (m) (CI 95%) estudio	mSLE (m) (IC 95%) estudio	mSG (m) Fármaco (pivotal)	mSG control (m) (pivotal)	mSLP (m) Fármaco (pivotal)	mSLP control (m) (pivotal)	ESMO-MCBS score Cards-(57)
<b>Durvalumab (68)</b>	CPCNP no resecable localmente avanzado en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 en $\geq 1$ % de las células tumorales y cuya enfermedad no ha progresado después de la QT basada en platino	28	42,15 (23,1-NR)	16,8 (6,2-NR)	47,5	29,1	17,2	5,6	4
<b>Enzalutamida (69)</b>	2ª línea castración-refractario tras docetaxel	29	23,0 (12,3-51,7)	8,4 (2,7-22,8)	18,4	13,6	8,3	2,9	4
<b>Everolimus(70)</b>	Cáncer de mama metastásico tras fracaso del inhibidor de la aromatasas	12	26,4 (10,5-NR)	5,5 (2,7-NR)	31	26	10,6	4,1	2
	Tumores neuroendocrinos bien diferenciados de origen gastrointestinal o pulmonar irresecables o metastásicos en adultos con enfermedad progresiva	11	21,7 (15,2-NR)	13,1 (3,9-NR)	44,02	37,68	11	3,9	3
<b>Fluorouracilo + irinotecan liposomal (71)</b>	El adenocarcinoma de páncreas metastásico progresó después de la terapia basada en gemcitabina	10	7,7 (5,8-NR)	3,8 (0,9-NR)	6,1	4,2	3,1	1,5	3
<b>Imatinib</b>	Kit (CD 117) GIST maligno irresecable y/o metastásico positivo	13	40,1 (17,4-NR)	7,6 (2,8-NR)	NR	-	NA	-	NA
<b>Ipilimumab (72)</b>	Tratamiento de segunda línea en melanoma avanzado (irresecable o metastásico)	10	22,9 (11,5-NR)	10,2 (2,4-NR)	10,1	6,4	NA	NA	4

Fármaco	Indicación aprobada	N	mSG (m) (IC 95%) estudio	mSLE (m) (IC 95%) estudio	mSG (m) Fármaco (pivotal)	mSG control (m) (pivotal)	mSLP (m) Fármaco (pivotal)	mSLP control (m) (pivotal)	ESMO- MCBS score Cards- (57)
<b>Lenvatinib</b> (73)	Carcinoma tiroideo diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo	11	4,4 (3,9- NR)	3,9 (3- NR)	4,77	2,07	18,3	3,6	2
<b>Lorlatinib</b> (74)	ALK+ CPCNP avanzado después de la terapia con TKI	10	16,5 (10,2- NR)	14,4 (5,6- NR)	NA	-	6,9	6,9	4
<b>Lutecio</b> (75)	Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEPNET),	12	NR (30,7- NR)	16,1 (8,5- NR)	61,2	-	28,5	-	4
<b>Nintedanib</b> (76)	Con docetaxel para CPCNP localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente después de la QT de primera línea,	17	9,5 (6,9- 20)	2,1 (1,9- 5,6)	12,6	10,3	4,2	2,8	NA
<b>Niraparib</b> (77)	Cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado recidivante sensible al platino que responde a la QT basada en platino	45	26,1 (21,4- NR)	4,8 (3,7- 9,3)	40,9 (mut)- 31	38,1 (mut)- 34,8	9,3-21	3, 9(mut)- 5,5	3
<b>Nivolumab</b> (78)	SCCHN recurrente o metastásico	20	9,6 (6,5- 28,6)	2,5 (1,4- 4,2)	9,2	6,01	3,5	2,8	5
	Melanoma avanzado (no resecable o metastásico)	30	NR (NR- NR)	31,4 (10,6-NR)	16,8	10,8	5,1	2,2	4-A
	2ª línea después de la terapia basada en platino CPCNP avanzado de células no escamosas estratificado para PD-L1	57	9,9 (5,8- 13,9)	3,3 (2,4- 6,5)	12,2	9,4	NA	NA	5

Fármaco	Indicación aprobada	N	mSG (m) (IC 95%) estudio	mSLE (m) (IC 95%) estudio	mSG (m) Fármaco (pivotal)	mSG control (m) (pivotal)	mSLP (m) Fármaco (pivotal)	mSLP control (m) (pivotal)	ESMO- MCBS score Cards- (57)
<b>Nivolumab (78) (continuación)</b>	Carcinoma de células renales avanzado después de una terapia previa en adultos	21	5,6 (2,6-24,7)	2,3 (1,4-12,2)	25,0	19,6	4,6	4,4	5
<b>Olaparib (79)I</b>	Tratamiento de mantenimiento para el cáncer de ovario epitelial de alto grado recidivante sensible al platino que responde a la quimioterapia basada en platino	45	41,3 (34-NR)	34,1 (34-NR)	34,9	30,2	11,2	4,3	2
<b>Osimertinib (80)</b>	EGFR mutado sin tratamiento previo (delección del exón 19 o L858R)	36	17,8 (14,6-NR)	13,9 (8,3-NR)	38,6	31,8	18,9	10,2	4
	Segunda línea para CPCNP mutado en EGFR después de TKI con nueva mutación T790M	23	14,1 (8-41,7)	14,1 (7,4-27,4)	26,8	22,5	10,1	4,4	4
<b>Palbociclib (81)</b>	Cáncer de mama HER2-negativo, HR+ avanzado o metastásico tratado previamente con terapia endocrina	35	33,8 (24,1-NR)	11,3 (8,1-13,8)	34,9	28	9,5	4,6	4
<b>Palbociclib(81)</b>	Cáncer de mama metastásico localmente avanzado posmenopáusico, ER positivo, HER2 negativo de primera línea	14	41,6 (29-NR)	11,7 (4,4-NR)	53,9	51,2	24,8	14,5	3
<b>Pazopanib (82)</b>	Sarcoma de tejido blando metastásico no GIST tratado previamente	14	5,9 (4,9-NR)	1,8 (1-6,4)	12,6	10,7	4,6	1,6	3

Fármaco	Indicación aprobada	N	mSG (m) (IC 95%) estudio	mSLE (m) (IC 95%) estudio	mSG (m) Fármaco (pivotal)	mSG control (m) (pivotal)	mSLP (m) Fármaco (pivotal)	mSLP control (m) (pivotal)	ESMO-MCBS score Cards(57)
<b>Pembrolizumab (83)</b>	Melanoma avanzado (no resecable o metastásico)	22	42,0 (4,6-NR)	11,0 (2,2-NR)	13,4	11	2,9	2,7	3
	Melanoma avanzado (no resecable o metastásico)	22	42,0 (4,6-NR)	11,0 (2,2-NR)	13,4	11	2,9	2,7	3
	2da línea después de la terapia basada en platino o TKI (para EGFR/ALK mutado) CPCNP avanzado > 1% de expresión de células tumorales PD-L1	25	16,6 (10,1-NR)	7,3 (2,8-23,9)	10,4	8,4	3,9	4,1	5
<b>Pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed (83)</b>	Cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico de primera línea	52	16,6 (11,9-NR)	8,6 (6-15,7)	15,9	11,3	6,4	4,8	4
<b>Regorafenib (84)</b>	GIST avanzado	14	18,9 (13,8-49,2)	10,5 (6,7-38,4)	NR	NR	4,8	0,9	3
<b>Trastuzumab emtansina(85)</b>	Cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado o metastásico tratado previamente con trastuzumab y un taxano	19	30,1 (14,7-56,7)	6,2 (3-17,6)	30,9	25,1	9,6	6,4	4
<b>Trastuzumab emtansina(85)</b>	Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2+ con enfermedad invasiva residual tras terapia neoadyuvante	18	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	NR	NR	14,2	9,2	A

mSG: mediana de supervivencia global; mSLE: mediana de supervivencia libre de evento; mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión; m: meses; NA: no disponible; NR: no alcanzado; Mut: BRCA mutado; TKI: inhibidor de la tirosina cinasa; RE: receptor de estrógenos; ALK: quinasa de linfoma anaplásico; CPCNP: CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas; QT: quimioterapia; SCCHN: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; terapia endocrina; FU: fluorouracilo; GEPNET: tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos; EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico; CDK: quinasas dependientes de ciclina; AST: Tratamiento de supresión de andrógenos.

Tabla 49. SG y SLE para medicamentos hematológicos solicitados más de diez veces, para una indicación finalmente aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y resultados obtenidos para el medicamento

Fármaco	Indicación aprobada	N estudio	mSG (m) (IC 95%) estudio	mSLE (m) (IC 95%) estudio	mSG (m) Fármaco (pivotal)	mSG control (m)(pivotal)	mSLP (m) Fármaco (pivotal)	mSLP control (m) (pivotal)
<b>Bosutinib (86)</b>	Leucemia mieloide crónica (LMC) tratada previamente	16	NA (72,9-NA)	41,1 (7,3-NA)	83,5	-	NA	-
<b>Brentuximab vedotin(87)</b>	Con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona para el linfoma anaplásico de células grandes sistémico no tratado previamente	12	55,4 (NA - NA)	16,5 (5,1-NA)	NR	NR	55,6	54,1
	Linfoma de Hodgkin en recaída	27	35,9 (26,6-NA)	3,5 (2,2-7,7)	40,5	-	NA	-
	Linfoma cutáneo de células T CD30+ después de al menos un tratamiento previo	15	NA (22,6 - NA)	5,2 (1,7-NA)	NA	NA	16,7	3,5
<b>Daratumumab(88)</b>	Mieloma múltiple recidivante, como monoterapia	14	14,25 (7-45,3)	2,8 (2,3-12)	17,5	NA	NA	NA
<b>Decitabina(89)</b>	AML de novo o secundaria, que no son candidatos para la quimioterapia de inducción convencional	10	6,6 (2,5-NA)	2,8 (1,7-NA)	7,7	5	NA	NA
<b>Eltrombopag (90)</b>	Anemia aplásica grave adquirida refractaria a terapia inmunosupresora previa o fuertemente pretratada	11	29,1 (16,1-NA)	3,8 (1,9-NA)	NA	NA	NA	NA
<b>Ibrutinib</b>	LLC en pacientes previamente tratados	13	26,9 (17-NA)	14,6 (6,6-NA)	58,8	NA	21,1	NA

Fármaco	Indicación aprobada	N estudio	mSG (m) (IC 95%) estudio	mSLE (m) (IC 95%) estudio	mSG (m) Fármaco (pivotal)	mSG control (m)(pivotal)	mSLP (m) Fármaco (pivotal)	mSLP control (m) (pivotal)
<b>Inotuzumab ozogamicina</b> (91)	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de linfocitos B positivos para CD22 en recaída o refractaria	11	8,8 (7-NA)	2,1 (1,7-NA)	7,7	6,2	NA	NA
<b>Lenalidomida</b> (92)	Anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio 1	13	55,4 (29-NA)	9,1 (5,1-NA)	NA	NA	NA	NA
<b>Nivolumab</b> (78)	Linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario después de TACM y tratamiento con brentuximab vedotin,	12	31,9 (19,6-NA)	6,3 (4,9-NA)	NR	90 (82, 94)	NA	NA
<b>Obinutuzumab-Bendamustina</b> (93)	Linfoma folicular que no respondió o que progresó durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab	10	63,7 (58,1-NA)	18 (4,7-NA)	NR	NR	NR	13,8
<b>Ponatinib</b> (94)	CML resistente o intolerante a dasatinib o nilotinib, imatinib no es clínicamente apropiado; o que tienen la mutación T315I	12	NA (16,9-NA)	28,6 (8,9-NA)	NR	-	NA	-
<b>Ruxolitinib</b> (95)	Enfermedad de injerto contra huésped con respuesta inadecuada a los corticosteroides u otras terapias sistémicas	23	6,7 (2,6-NA)	3 (1,3-NA)	NA	-	NA	-
	Policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea,	10	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)	NA	-	NA	-

Fármaco	Indicación aprobada	N	mSG (m) (IC 95%) estudio	mSLE (m) (IC 95%) estudio	mSG (m) Fármaco (pivotal)	mSG control (m)(pivotal)	mSLP (m) Fármaco (pivotal)	mSLP control (m) (pivotal)
<b>Venetoclax (96)+ azacitidina</b>	En combinación con un agente hipometilante, para el tratamiento de LMA recién diagnosticada	14	89,0 (2,2- NA)	2,4 (1,7- NA)	14,7	9,6	9,8	7





## 10 DISCUSIÓN



## 10.1 Valoración de las aportaciones de la investigación en relación con la literatura

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. Según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en el año 2023 se estima que el número de cánceres diagnosticados en España alcance los 279.260 casos. Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en 2023 serán los de colon y recto (42.721 nuevos casos), mama (35.001), pulmón (31.282), próstata (29.002) y vejiga urinaria (21.694).(3)

El tratamiento del cáncer se ha basado históricamente en tres abordajes, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. No obstante, la irrupción durante los últimos años de los tratamientos dirigidos orales y anticuerpos monoclonales, que permiten bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral de manera más selectiva que la quimioterapia, para múltiples patologías oncológicas y hematológicas ha supuesto sin duda un giro en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, con impacto en la supervivencia de los pacientes. La inmunoterapia como estrategia terapéutica ha supuesto otro gran cambio de paradigma del tratamiento del cáncer, y gran esfuerzo investigador en los últimos años se ha centrado en el desarrollo de anticuerpos con capacidad de actuar sobre la regulación del sistema inmunológico de manera dirigida al tumor, logrando mejorar la supervivencia con respuestas duraderas en los pacientes respondedores.

Habitualmente, el foco en el desarrollo de fármacos se ha orientado al abordaje de nuevas estrategias dirigidas a los tumores más prevalentes, siendo menor el interés investigador en patologías menos prevalentes, enfermedades huérfanas o raras. No obstante, el mayor conocimiento de biología molecular del cáncer ha permitido un avance notable en la identificación de nuevas dianas moleculares accionables, a menudo expresadas en porcentajes pequeños de pacientes, para las cuales se han diseñado nuevos fármacos dirigidos que han conseguido mejorar notablemente las expectativas de supervivencia de los pacientes.

En cualquier caso, es bien conocida la complejidad implícita al desarrollo e investigación de los fármacos, y a la que le siguen los procesos necesarios para la autorización y comercialización de éstos y su incorporación en la práctica clínica, que son complejos e implican plazos temporales largos. En el transcurso de estas fases, puede suceder que exista la necesidad por parte de pacientes y médicos del uso anticipado de los medicamentos en estudio, evaluación por parte de la EMA o pendientes de decisión sobre su financiación y precio.

Por otra parte, en fármacos ya comercializados, puede surgir la necesidad de uso en condiciones distintas a las contempladas en la ficha técnica del producto. Por ejemplo, puede resultar adecuado recurrir a la extrapolación de resultados de ensayos clínicos realizados en poblaciones restringidas, para ampliar su uso a situaciones no contempladas en la ficha técnica del medicamento, o al uso de fármacos o combinaciones en indicaciones para los que existe evidencia disponible, aunque, a menudo, de menor calidad.

En este sentido, la investigación de la efectividad de fármacos ya comercializados en nuevas indicaciones no sólo es liderada por el laboratorio comercializador. De hecho, atendiendo de nuevo a la complejidad normativa, el interés de los laboratorios farmacéuticos para regular nuevas indicaciones de fármacos “antiguos” o “tradicionales” es muy bajo. En estos casos, el balance entre el esfuerzo (económico, en tiempo y recursos) que deben dedicar respecto al rédito que esperan obtener es desfavorable. Por ello, en estas situaciones la investigación clínica suele ser promovida por grupos cooperativos y por el propio colectivo médico.

A nivel español, los escenarios en los que, para el tratamiento de los pacientes, existe la necesidad de uso de nuevas moléculas en desarrollo o que todavía no hayan terminado su proceso regulatorio completo de manera anticipada, o bien del uso fuera de las condiciones establecidas en la ficha técnica, se engloban en el paraguas del uso de medicamentos en situaciones especiales, según regula el Real Decreto 2015/2009.

Esta situación puede darse en un gran abanico de patologías y fármacos, y conlleva también diferencias en el nivel de evidencia que soporta su uso. Ésta puede variar desde el uso de tratamientos cuya eficacia esté bien respaldada por

datos de ensayos clínicos aleatorizados, hasta el extremo contrario, con evidencia muy escasa sobre su beneficio.

En este sentido, E. de Vries y cols.(97) sugirieron una taxonomía muy interesante para la clasificación de los usos fuera de ficha técnica en función de su situación en relación con el proceso regulatorio y el nivel de evidencia que respalda su uso. En la situación más robusta, considera los nuevos enfoques con evidencia convincente de un fuerte beneficio pero que todavía no han sido aprobados. Incluye por ejemplo aquellos fármacos o indicaciones que están en proceso de revisión regulatoria o para los que se prevé en breve que soliciten la evaluación por parte de las agencias regulatorias. Incluye en este escenario los programas de acceso expandido. En este caso, la solicitud de uso del fármaco implicado se considera justificada, puesto que existe una evaluación experta de los datos que constatan un beneficio importante para los pacientes y se anticipa que serán aprobados por las agencias. En segundo lugar, encontramos las solicitudes de fármacos que, habiendo sido aprobados por la autoridad reguladora, por ejemplo, no contemplaban en la solicitud el uso en el subgrupo concreto para el que se requiere. En este caso podría estar justificada la extrapolación de la evidencia disponible. En un escenario de menor conveniencia, se encuentran los usos farmacológicos respaldados por datos adecuados, pero que no han sido revisados regulatoriamente y que probablemente no lo serán nunca (por ejemplo, enfermedades raras, medicamentos genéricos o evidencia que no cumple con los requisitos regulatorios). Por último, en el caso de menor justificación, encontramos las solicitudes que, si bien podrían ser beneficiosas para el paciente, se dispone de poca evidencia de beneficio del fármaco en ese escenario, y para los que no se prevé su revisión ni aprobación por las agencias reguladoras.

La gradación de la evidencia en la que se sustentan los fármacos solicitados como medicamentos en situaciones especiales, de acuerdo con las categorías previamente comentadas, podría ser un buen punto de partida en la valoración de estas solicitudes, puesto que permite transparentar el grado de incertidumbre al que se expone cada caso.

Sin embargo, en todas estas situaciones es inherente la incertidumbre acerca de la respuesta real que los pacientes presentarán al tratamiento, por lo que disponer del retorno de los resultados en salud obtenidos, y generar evidencia sobre los resultados de los tratamientos en práctica clínica real se considera de interés. Así mismo, la evaluación de los resultados obtenidos debería tenerse en cuenta para corroborar si, como fuera esperable, los enfoques con mayor evidencia son los que obtienen mejores resultados.

El conocimiento y la orientación de decisiones en base a resultados es una de las líneas estratégicas del Institut Català d'Oncologia y en esta premisa se basa su política del medicamento.

Las solicitudes evaluadas por la SubcMSE incluyen fármacos de todos los niveles de evidencia descritos previamente, asociados a distinto grado de incertidumbre respecto a la evidencia disponible acerca de su uso. En este sentido, se promueve que la toma de decisiones se sustente en la mejor evidencia disponible, con el objetivo de maximizar el beneficio clínico esperado para los tratamientos. (98) A su vez, el conocimiento de los resultados eventualmente obtenidos tras la aprobación por parte de la SubcMSE, suponen la generación de nueva evidencia que permite ampliar el conocimiento y reducir la incertidumbre acerca de su uso.

La metodología relativa a la evaluación de MSE pretende una evaluación cuidadosa de cada solicitud, pero a la vez busca la equidad en la toma de decisiones en base a los criterios acordados para su funcionamiento. Dado que el tratamiento del cáncer se considera un escenario cambiante, y como parte de un proceso de mejora continua, se requiere de una evaluación periódica del funcionamiento de la SubcMSE, de los criterios de valoración de los casos, así como del seguimiento de los resultados obtenidos. En este objetivo se enmarca también el presente estudio, con la intención de que el conocimiento y el análisis de los resultados obtenidos contribuya a la revisión de los criterios definidos y permita avanzar en registro de datos y en el análisis de resultados de manera más automatizada y uniforme entre los distintos hospitales de la red ICO.

Según la literatura, el uso de MSE en oncología es elevado, si bien los porcentajes reportados son muy variables, entre el 17 y el 71% (32,44). Sin embargo, debe destacarse que la incidencia y la prevalencia de los usos de MSE está influenciada por múltiples factores que dificultan disponer de datos con exactitud. En primer lugar, la consideración de un fármaco como MSE puede ser temporal y, a su vez, el nivel de evidencia que soporte su uso puede variar a lo largo del tiempo. Por otro lado, las cifras actualmente disponibles provienen de estudios pequeños, a menudo realizados a nivel local y que presentan variabilidad respecto a la definición de MSE, por lo que las cifras sobre su incidencia o prevalencia son poco precisas.

En el presente estudio, teniendo en cuenta la cifra de pacientes que recibieron tratamiento en alguno de los tres centros ICO incluidos en el estudio durante el período evaluado, la proporción de pacientes para los que se les solicitó un MSE sobre el total de pacientes fue del 5%, inferior a las cifras reportadas. Sin embargo, son varios los factores propios influyentes en el bajo número de solicitudes. Por una parte, se excluyeron del análisis las solicitudes de MSE para tratamientos de soporte, los tratamientos previstos para su administración como una dosis única, así como aquellas solicitudes para las que había algún error en la identificación del paciente o su tratamiento a partir del registro de MSE.

Por otra, deben conocerse algunos aspectos relativos a los procedimientos propios de la SubcMSE del ICO y que influyen en la consideración de un uso como MSE.

En primer lugar, tal como se ha comentado previamente, para la solicitud de un MSE, los médicos deben completar un formulario predefinido en el que deben justificar la solicitud de tratamiento de su paciente y, en su caso, los tratamientos alternativos disponibles (incluidos los ensayos clínicos). La solicitud debe ser respaldada por el/la jefe/a de su departamento médico para proceder a la evaluación del comité. Además, la solicitud debe tener el visto bueno por parte del médico referente de la patología, es decir, un/a profesional designado/a por la dirección como el/la máximo/a experto/a en su manejo de la institución, con quien deberán discutirse los casos complejos o que requieran ser solicitados a

la SubcMSE. Acerca de esta condición, debe tenerse en cuenta que, en el recuento de solicitudes de la SubcMSE, de aquellas que no hayan sido respaldadas por el/la jefe/a de servicio o el/la referente de patología y no se hayan llegado a presentar al comité no se mantiene registro y no se han considerado en el recuento de solicitudes.

Una vez la solicitud médica está firmada, un/a farmacéutico/a de hospital elabora un informe de revisión de la evidencia de apoyo a la solicitud, así como la información económica relativa al coste del tratamiento.

Ambos documentos servirán de base para la presentación del caso, en la que está presente el/la médico solicitante, para la discusión colegiada por parte del grupo multidisciplinario y multicéntrico, que finalmente aceptará o denegará el tratamiento. En definitiva, las etapas de este procedimiento pretenden una cuidadosa selección de las solicitudes.

Por otra parte, aquellas solicitudes de indicaciones solicitadas con mayor frecuencia se priorizan para su evaluación posterior por parte de la Comisión Farmacoterapéutica. En este caso, en la CFT se presenta la solicitud de uso del fármaco no a nivel de paciente individual si no en forma de protocolo asistencial, y se prosigue a discutir los datos disponibles para consensuar, en caso de que se considere adecuado, los criterios para su uso y el perfil de pacientes candidatos. En caso de aprobación, ésta exime de la necesidad de realizar una solicitud individualizada por paciente en las solicitudes posteriores, con lo que se minimizan los trámites burocráticos con respecto a su uso.

Sin embargo, no serán objeto de evaluación precoz por la CFT aquellos fármacos solicitados frecuentemente a la SubcMSE pero que estén en una fase avanzada de evaluación y/o pendientes de decisión por parte de la agencia reguladora europea o pendientes de decisión estatal o autonómica. En estos casos se supeditaría la presentación en la CFT a la decisión del organismo correspondiente, para no interferir en el proceso y evitar decisiones que pudieran contradecir las directrices que estos organismos marquen y que serán de obligado cumplimiento.



Por otro lado, otra ruta de implementación de nuevos tratamientos en el ICO es a través de las Guías de Práctica Clínica del ICO para el tratamiento del cáncer, en las que, desde 2016, participan también profesionales de Hospitales del Instituto Catalán de la Salud (ICS) por lo que se denominan ICO-ICS Praxis. En caso de que, durante el proceso de elaboración y revisión de una guía de tratamiento del cáncer, los expertos de la patología participantes consideren que los datos de eficacia y seguridad respaldan la inclusión de un medicamento considerado MSE uso en las recomendaciones de tratamiento institucionales, podrá ser discutido y si se considera justificado, aprobado por la CFT, obviando también el requisito de solicitud individualizada a partir de entonces. Como en el caso previo, en caso de estar pendiente de decisión por alguno de los organismos competentes, no se incluirá el fármaco en las recomendaciones de tratamiento establecidas en el documento hasta que finalice el proceso.

Por último, cabe destacar que el papel de los ensayos clínicos en el ICO. En 2022, aproximadamente el 20% de los tratamientos sistémicos correspondieron a fármacos pertenecientes a un ensayo clínico, con 1267 estudios abiertos, 763 de ellos en reclutamiento. De ellos, en 2022, aproximadamente un 42% fueron ensayos de fase III, un 33% de fase II, un 12% de fase I/I, un 11% de fase I y un 2% de fase IV. El acceso a fármacos en investigación supone una opción de elección en la institución, que apuesta claramente por los ensayos clínicos como elemento clave para el avance en la terapéutica del cáncer. De este modo, de no ser por los ensayos clínicos, probablemente estos pacientes serían potencialmente tributarios de un MSE.

Consideramos que estas circunstancias pueden haber influido en la baja incidencia de MSE encontrada en nuestro estudio con respecto al informe de la EMA(32).

Por otra parte, cabe destacar que, en nuestro estudio, el 6% de los tratamientos solicitados y aprobados por la SubcMSE, no llegaron a iniciarse. Los motivos para ello son variados, pero destaca mayoritariamente la progresión o empeoramiento del paciente como causa subyacente. Además, entorno al tres por ciento de las solicitudes hematológicas y casi en el 13% de las de tumor

sólido que finalmente no se iniciaron fue debido al fallecimiento del paciente. Estas cifras, si bien pueden parecer pequeñas respecto el global de solicitudes, consideramos que deben favorecer la reflexión al respecto de la evaluación real del estado del paciente en el momento de la solicitud, así como la estimación de la evolución prevista de su enfermedad y esperanza de vida, así como la valoración de iniciar una nueva línea de tratamiento versus el inicio de cuidados paliativos.

Si bien existe abundante literatura sobre el uso de fármacos fuera de indicación, existe gran variabilidad sobre el enfoque de los estudios disponibles y son pocos los datos en la literatura con respecto a los resultados de efectividad de MSE en la práctica del mundo real en oncología.

Hasta el momento, no existen recopilaciones de datos clínicos estructurados sobre los resultados de los fármacos fuera de indicación a nivel estatal, ni europeo. Destaca una iniciativa interesante de los Países Bajos, en la que se pretende recopilar información sobre la eficacia y la toxicidad de los medicamentos anticancerígenos dirigidos disponibles en el mercado utilizados como fuera de ficha técnica ('Protocolo de redescubrimiento de fármacos' (acrónimo DRUP) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02925234) con fecha estimada de obtención de resultados en el año 2027. (99)

La mayoría de los estudios disponibles describen el uso de los medicamentos en situaciones especiales de manera retrospectiva, en un solo centro, durante un período corto de tiempo, o con poca representatividad de la oncología en la muestra estudiada. Por otro lado, las publicaciones centradas en los MSE en el entorno oncológico o hematológico a menudo abordan una patología específica, o un fármaco, con un tamaño de muestra pequeño. Existen también publicaciones focalizadas en pediatría, donde el uso de medicamentos en situaciones especiales es también más habitual que en otras especialidades médicas, si bien existen cifras muy dispares en cuanto a su prevalencia estimada, pudiendo oscilar entre el 10% y hasta el 90% de las prescripciones según los datos disponibles (100,101). Los objetivos de los estudios publicados también son muy variables, muchos de ellos con fines puramente descriptivos, centrados en aspectos económicos y diversos estudios orientados a revisar el

estudio del beneficio clínico esperable en los usos de MSE en función de la evidencia que soporta su recomendación de uso (48,49,102,103). En este sentido, en entorno español, Blanco-Reina (102) en su estudio hallaron que aproximadamente la mitad de las solicitudes, el 52,4%, se basaban en algún ensayo clínico, mientras que para el resto se disponía de un nivel de evidencia bajo (estudios observacionales y series de casos).

Por otro lado, el coste asociado a estos MSE y su reembolso, especialmente en países con un sistema de salud sin cobertura pública y completa del coste de los tratamientos, ha despertado el interés científico en tanto que el elevado coste de estos tratamientos tiene un impacto considerable en el gasto farmacéutico a nivel local, autonómico, estatal e incluso mundial (104). Sin embargo, el presente estudio no tuvo como objetivo el análisis económico del uso de MSE.

Por el contrario, el estudio abordó aspectos relativos a los resultados en supervivencia de los tratamientos con MSE con el objetivo de generar evidencia en este ámbito. Para analizar el papel de los MSE en el presente estudio se evaluó la supervivencia global, siendo una variable poco sujeta a subjetividad y, en definitiva, el máximo exponente de eficacia.

Si bien, la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) se consideran los objetivos finales fundamentales para evaluar la efectividad de los fármacos, puesto que el diseño de este estudio era descriptivo, se consideró adecuado establecer otros criterios de valoración adicionales, como la supervivencia libre de evento, SLE, que permite considerar la toxicidad como un evento, o medir la duración del tratamiento como variable que puede correlacionarse con la SG y ofrecer información valiosa en entornos oncológicos.

En definitiva, el análisis descriptivo proporciona datos del mundo real en una cohorte de pacientes tratados con MSE para el cáncer en una institución oncológica integral y multicéntrica, aportando datos de SG y SLE y analizando los factores que potencialmente pueden influir en los resultados de supervivencia de los pacientes.

Nuestros hallazgos sugieren que el uso de MSE, teniendo en cuenta las consideraciones previamente descritas, es poco frecuente, pero puede darse en la mayoría de los tipos de cáncer, con solicitudes en una gran variabilidad de tipos y subtipos de tumores, tanto sólidos como hematológicos. La revisión de las solicitudes con fines exploratorios reveló que aproximadamente el 75% de las solicitudes correspondían a fármacos o combinaciones de fármacos para los que se disponía de datos más robustos de eficacia, que estaban pendientes o en proceso de aprobación por parte de la EMA, en ocasiones en programas de acceso expandido, o en proceso de establecimiento de condiciones de financiación y precio estatal o pendientes de posicionamiento a nivel autonómico. Es posible, sin embargo, que la indicación solicitada en su momento como MSE no fuera exactamente la que se eventualmente se aprobó a nivel estatal/autonómico.

En este sentido, debe tenerse en cuenta que, en el momento actual, los plazos del proceso de aprobación de la EMA pueden demorarse más de un año. Posteriormente, el laboratorio comercializador debe solicitar la comercialización de su fármaco en ese país para iniciar el proceso de reembolso estatal, que agrega meses de espera hasta que el medicamento esté disponible en el mercado. Este hecho repercute en un número creciente de solicitudes de medicamentos pendientes de decisiones de precio y financiación en nuestro país, teniendo la consideración de MSE hasta la aprobación de inclusión en la cartera de servicios del SNS.

Por otra parte, en relación con la finalidad del MSE, cabe destacar que, aunque algunos pacientes recibieron agentes MSE como tratamiento en etapas tempranas del cáncer, a menudo con intención curativa, (primera o segunda línea de tratamiento), la mayoría los recibió con finalidad paliativa, como tratamiento para la enfermedad recidivante o avanzada. En este sentido, es bien sabido que los pacientes con cáncer metastásico, que han agotado las líneas de tratamiento estándar anteriores, tienen más probabilidades de recibir fármacos utilizados como MSE(7). A pesar de que los cánceres metastásicos son, en general, incurables, a medida que evolucionan el arsenal y el conocimiento del cáncer, los pacientes pueden mantener un buen estado funcional después de la

progresión de la enfermedad con los regímenes de tratamiento aprobados y ser elegibles para recibir un medicamento MSE.

Sin embargo, en nuestro estudio, aunque los pacientes accedieron a MSE en una etapa avanzada de la enfermedad, éstos no habían recibido muchos tratamientos previos, ya que sólo aproximadamente en dos tercios de los episodios el número de líneas previas fue de al menos dos.

En este sentido, Schmitt y colaboradores, reportan en su estudio resultados similares, en tanto que el 45% de las solicitudes de reembolso de OLU de un total de 519 pacientes de tres centros suizos, fueron para fármacos empleados como primera línea de tratamiento. (105)

Este hallazgo puede reflejar cómo, en la última década, el desarrollo de estrategias de nuevos tratamientos, impulsado principalmente por el estudio de nuevas dianas moleculares accionables farmacológicamente y la inmunoterapia (106–115), se ha centrado en líneas de tratamiento más precoces, incluso en entorno metastático, con el objetivo de mejorar la supervivencia esperada de muchos de los tumores evaluados. En línea con esta evolución en los tratamientos, a lo largo de los 10 años que abarca el estudio, mientras que el uso tradicional de quimioterapia intravenosa como MSE ha disminuido, los tratamientos dirigidos contra el cáncer de administración oral han aumentado de manera considerable. Sin embargo, encontramos pocos datos sobre la literatura sobre el uso de estos agentes como MSE.

En el presente estudio, ante el abanico de escenarios de MSE previamente expuestos, los resultados clínicos con el tratamiento, en un entorno de datos del mundo real, era esperable que fueran extremadamente variables. Cabe destacar que la mediana de SG obtenida para la población global se considera relevante, teniendo en cuenta que el contexto de la solicitud de MSE era mayoritariamente en enfermedad avanzada, en recaída o metastásica.

Los análisis de supervivencia en nuestra cohorte en función de diversos factores potencialmente influyentes en los resultados como el ECOG PS, el sexo, la edad o el tipo de tumor mostraron hallazgos interesantes. Respecto el estado funcional de los pacientes, éste mostró estar relacionado con la supervivencia de los

pacientes tanto para la población total del estudio como en los análisis diferenciados por enfermedad hematológica respecto la oncológica, de manera que los pacientes que presentaban un ECOG PS de 2 o superior, presentaron peores resultados en supervivencia, con significación estadística, respecto aquellos con ECOG  $\leq 1$ . En este sentido, el estado funcional del paciente puede considerarse como un factor predictor de supervivencia potencial para un MSE. Arroyo y cols. (116) encontraron resultados comparables con respecto al estado funcional y menor duración del tratamiento en su estudio, en el que se analizaron 168 pacientes con cáncer tratados con MSE.

También observamos diferencias de SG con respecto al sexo de los pacientes, aunque el hallazgo sólo se observó para los tumores sólidos y no para los hematológicos. En oncología, se observaron resultados más favorables para las mujeres. Esto podría deberse a la diferencia en la supervivencia esperada y los resultados del fármaco en los tumores cuyas solicitudes fueron más frecuentes, ya que el cáncer de mama y el ginecológico fueron dos de los tumores femeninos más frecuentes con una SG más favorable que los resultados obtenidos con el cáncer genitourinario o torácico, por ejemplo, como cánceres masculinos.

Sin embargo, las diferencias de sexo y género observadas en la incidencia del cáncer, en la mortalidad y la respuesta a la terapia han sido objeto de estudio por parte de la comunidad científica. Conceptualmente, el sexo se refiere a las diferencias biológicas entre hombres y mujeres, mientras que el género se refiere a los roles e identidades socialmente construidos de los individuos.(117–120)

Al respecto de la respuesta inmunitaria, se han estudiado las potenciales diferencias atribuidas al sexo en la respuesta al tratamiento e incluso se apunta a la potencialidad de las hormonas sexuales como el estrógeno y la testosterona en modular la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, Irelli y cols. (117) estudiaron cómo las diferencias de sexo y género afectan el sistema inmunológico y a la respuesta a la inmunoterapia contra el cáncer. Los autores describen que las mujeres tienden a tener respuestas inmunitarias más fuertes en comparación con los hombres, lo que puede explicar por qué las mujeres responden mejor a ciertas inmunoterapias. Además, los autores apuntan que los roles de género y los factores sociales, como el acceso a la atención médica y el estatus

socioeconómico, pueden también afectar la respuesta a la inmunoterapia contra el cáncer. Constatan también que históricamente han existido diferencias en la participación de mujeres y hombres en los ensayos clínicos, hecho que puede sesgar el análisis.

Por su parte, Ye y cols. (120) analizaron cómo las diferencias moleculares asociadas con el sexo pueden afectar el sistema inmunitario y la respuesta a la inmunoterapia. Por una parte, concluyen que los metaanálisis disponibles presentan conclusiones divergentes al respecto. Por otra parte, sugieren un sesgo de género divergente de las características inmunes en diferentes tipos de cáncer. En este sentido, observaron una distinta expresión de biomarcadores y carga molecular del tumor por ejemplo en melanoma o en cáncer renal de células papilares en hombres, mientras que en mujeres afectas de carcinoma de pulmón escamoso observaron mayor expresión de estimuladores del punto de control inmunitario.

La complejidad del sistema inmunitario es muy elevada y la variabilidad en los puntos de control inmunitarios estimuladores o inhibidores de la activación inmunitaria puede claramente interferir en el resultado clínico de la inmunoterapia. El análisis de la subpoblación del presente estudio de los pacientes con tumores sólidos tratados con inhibidores del punto de control inmunitario (ICIs) mostró diferencias significativas en supervivencia entre sexos, favoreciendo a las mujeres, si bien se trata de una muestra de tamaño pequeño y un análisis retrospectivo, que dificulta extraer conclusiones al respecto.

También se ha estudiado el distinto perfil de seguridad en los tratamientos debido a las diferencias entre sexo. En este sentido, Unger y cols. (121) analizaron el impacto de las diferencias de sexo en los eventos adversos graves en pacientes con cáncer, a partir de la evidencia proveniente de ensayos clínicos, en la incidencia de eventos adversos graves en hombres y mujeres que reciben inmunoterapia, terapia dirigida o quimioterapia. Los autores hallaron que las mujeres presentaban un mayor riesgo de eventos adversos graves con ciertos tratamientos contra el cáncer, en concreto, con la inmunoterapia. Destaca que las mujeres experimentaron eventos adversos autoinmunes más graves, como

hipotiroidismo y neumonitis, mientras que los hombres experimentaron eventos adversos hepáticos más graves.

Si bien la seguridad del tratamiento no era objetivo para el presente estudio, sí que se analizaron las toxicidades que ocasionaron la interrupción del tratamiento. En este sentido, los EA hematológicos, gastrointestinales, neurológicos y hepáticos fueron los más frecuentemente destacados como causantes de la suspensión del tratamiento. Cabe destacar que el registro de EA y toxicidades relativas a los tratamientos solicitados como MSE en la historia clínica es claramente un ámbito en el que avanzar para mejorar su registro para favorecer el seguimiento de las toxicidades del paciente. En la gran mayoría de casos la información relativa al grado de toxicidad presentado estaba ausente a pesar de ser tratamientos que a menudo comportan una mayor incertidumbre al respecto de su toxicidad. En este sentido, el papel de los “patient reported outcomes” (PROMs), instrumentos que miden las percepciones del paciente acerca de su estado de salud, sus síntomas, su nivel de autonomía o de capacidades, su bienestar o la calidad de vida relacionada con la salud pueden ser valorados como fuente de valiosa información.

La supervivencia también fue evaluada en relación con la edad. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la supervivencia en función de la edad en el momento del inicio del MSE entre los mayores y menores de 75 años. No obstante, a partir de las gráficas se aprecia como la SG en la subpoblación mayor de 75 años es inferior a la obtenida para la menor de 75 años. Sin embargo, esta tendencia no se observa en la SLE, siendo más larga la SLE para los pacientes más añosos. Este hallazgo podría indicar la aplicación de criterios más estrictos en la valoración de la idoneidad del uso de MSE en los pacientes mayores de 75 años, en tanto que se les requiere la escala de valoración y por el contrario una mayor laxitud en los pacientes menores de 75 años.

En este sentido, a pesar de que la mayoría de los pacientes evaluados tenían menos de 75 años, consideramos que el uso de la escala de valoración onco-geriátrica en pacientes de 75 años o más, previamente a la consideración del tratamiento con un MSE(122), permite valorar objetivamente la idoneidad del tratamiento en el contexto del paciente con independencia de su edad.



La duración del tratamiento con MSE en nuestro estudio fue corta, de menos de 5 meses, incluso menor para las neoplasias malignas hematológicas. Sin embargo, se observó un amplio intervalo de DT. Cabe destacar que para un tercio de los episodios el tratamiento duró menos de tres meses, obteniendo dudosamente un beneficio clínicamente relevante del tratamiento. Por otro lado, si bien es difícil concluir a partir de este estudio que estas terapias proporcionen un beneficio a largo plazo, encontramos algunos episodios con una duración prolongada del tratamiento: en el 5% de los episodios el tratamiento duró más de dos años y en el 1,6 % de los episodios duró más de cinco años. El conocimiento de esta información por parte de los médicos contribuye a ajustar las expectativas previas al inicio del tratamiento y generar la evidencia del uso del fármaco en condiciones reales, mucho menos estrictas que en los ensayos clínicos.

En nuestro estudio, también observamos diferencias en la supervivencia según el mecanismo de acción de MSE. Si bien se podrían esperar mejores resultados en términos de SG para la terapia dirigida oral y para los anticuerpos monoclonales debido a su mecanismo de acción más específico, los mejores resultados se observaron con los tratamientos de hormonoterapia (abiraterona, enzalutamida, por ejemplo) en oncología y con los agentes inmunomoduladores para hematología (lenalidomida, pomalidomida por ejemplo). Ciertamente este hallazgo viene influido por la patología y su pronóstico, así como por el contexto del tratamiento y factores relativos al paciente y su histórico de tratamientos previos.

En este sentido, los datos obtenidos pueden considerarse un punto de partida para la generación de nuevos análisis que permitan profundizar en los resultados de patologías o fármacos concretas, como se ha realizado por ejemplo el análisis realizado en los fármacos inhibidores del punto de control o bien el análisis de los agentes dirigidos en cáncer de pulmón. En ambos subanálisis, destaca nuevamente la importancia del estado funcional ECOG-PS en la supervivencia, favoreciendo claramente a aquellos con ECOG-PS 0. En línea de los hallazgos generales del estudio, tampoco se observaron diferencias en cuanto a la edad y

en cambio sí se identificaron diferencias significativas en la supervivencia según el sexo en el caso de la inmunoterapia, con mejores resultados en mujeres con el tratamiento con ICIs. No obstante, tal y como se ha comentado previamente, aunque se reconoce la influencia del sexo en la respuesta inmunológica, su impacto en la efectividad de los ICI aún requiere de mayor investigación.

Por último, para la inmunoterapia, la duración mediana del tratamiento MSE fue variable según los fármacos, siendo más prolongada en etapas tempranas de la enfermedad. Algunos pacientes lograron remisiones duraderas y la probabilidad de vivir más de 5 años fue del 15%. Entre los pacientes metastásicos, mientras que un 15% superó los 5 años desde el inicio de MSE, pero en muchos casos la duración fue inferior a cuatro meses. Estos hallazgos reafirman que el beneficio con el tratamiento con ICI puede ser relevante, aunque se requiere avanzar en el desarrollo de nuevas estrategias inmunoterapéuticas y en la identificación de biomarcadores predictivos para determinar qué pacientes son los más propensos a beneficiarse de los ICI.(123,124).

## 10.2 Limitaciones del estudio

- El estudio tiene un diseño retrospectivo descriptivo, y no dispone de grupo control. Esto impide determinar la efectividad de los fármacos evaluados, pero no por ello reduce la relevancia de los datos reportados. No obstante, cabe tener en cuenta que en el contexto de uso de MSE, a menudo las opciones terapéuticas disponibles son escasas o inexistentes, por lo que disponer de un grupo control en ausencia del uso del MSE, o con características de patología y paciente similares y con un histórico de tratamientos previos similar, reviste especial complejidad y probablemente debería recurrirse a resultados de cohortes históricas, no exentas de sesgo en su interpretación.
- El sistema informático de registro de la historia clínica y el aplicativo relativo al tratamiento antineoplásico no están completamente integrados. La falta de interconexión entre sistemas impide la compartición eficiente

de información. En este sentido, en el estudio, a excepción de los datos demográficos, el registro y revisión de los datos fue manual, no estando exenta de la posibilidad de errores. Para minimizarlos, se realizaron múltiples controles a lo largo del estudio para revisar los datos y detectar incongruencias o errores en la cumplimentación de los registros que pudieran interferir en la validez de los datos.

- Respecto a los tratamientos previos recibidos, no se tuvieron en consideración ni la cirugía ni la radioterapia. Tampoco los tratamientos hormonales orales con indicación para el tratamiento de determinados cánceres (mama y próstata principalmente) que no se dispensan en la farmacia hospitalaria, para los que no existe registro en el aplicativo de quimioterapia. Por ello, a pesar de constar en la historia clínica, su información es incompleta e inexacta respecto la fecha de inicio y suspensión. Por estos motivos, no se han tenido en consideración, suponiendo una limitación del estudio la carencia de información exhaustiva acerca de estos tratamientos.
- Respecto las líneas de tratamiento posteriores al MSE, si bien se registró la fecha de inicio y finalización, no se registró el fármaco o combinación de fármacos implicado/s, por lo que no se evaluó el impacto que estas líneas posteriores pudieron tener en la supervivencia de los pacientes y no se han tenido en consideración para el análisis.
- Respecto a las variables de estudio, para el análisis de la SLE se revisaron manualmente las historias clínicas, considerando la fecha en la que el médico confirmaba la progresión de la enfermedad o del evento de toxicidad. La fecha de muerte se cruzó con el registro de defunciones. Sin embargo, en los casos de progresión radiológica, en tanto que puede existir algo de decalaje entre la realización de la prueba y la disponibilidad del informe hasta la visita médica, puede existir cierto sesgo en la fecha de progresión registrada.

- En los tratamientos orales, no se ha tenido en cuenta la adherencia de los pacientes al tratamiento, esto es, la adecuación de la toma de la medicación a la pauta prescrita y durante todo el tratamiento. Se han considerado las fechas de inicio y finalización del tratamiento reportadas en el aplicativo de quimioterapia, pudiendo existir sesgo en la valoración de duración de tratamiento en caso de pacientes no adherentes al tratamiento.
- El estudio contempla un gran abanico de patologías y escenarios tanto de hematología como de oncología, algunos de ellos con escasa representatividad para obtener conclusiones sólidas. La potencia del estudio podría incrementarse realizando un estudio multicéntrico a nivel español. Sin embargo, los sistemas sanitarios descentralizados se enfrentan un desafío significativo en la gestión de datos. La falta de estandarización y estructura en la recopilación de información médica dificulta la interoperabilidad entre diferentes aplicativos y plataformas. Por ello, la recogida de datos reviste especial complejidad siendo de entrada manual de datos de forma habitual.

### 10.3 Fortalezas del estudio

- El estudio aporta información relativa a una cohorte de más de 2.000 pacientes durante un periodo de diez años que hasta ahora no habían sido analizados.
- El estudio ha permitido constituir una base de datos estructurada para los pacientes evaluados por la SubcMSE, aunando los datos provenientes de distintos aplicativos y fuentes de información. De este modo, para el periodo 2011-2020 se dispone de la información ordenada que permite la estimación de los resultados y a su vez permite la posibilidad de realizar subanálisis adicionales de manera ágil.

- A su vez, la conceptualización de esta base de datos puede contribuir a la mejora de la estructura y de la recogida de prospectiva de resultados y datos, con ayuda de los sistemas de información
- Los resultados reflejan la experiencia de tres centros pertenecientes a una misma institución. Aunque los resultados pueden no ser representativos de las prácticas de tratamiento en otros centros ajenos a la red de hospitales con los que el ICO trabaja en red, debe tenerse en cuenta que el ICO presta atención clínica oncológica y hematológica aproximadamente a la mitad de la población adulta de Cataluña.
- Tras la realización del trabajo, la información acerca de los resultados obtenidos con los medicamentos definidos como MSE, así como el análisis de posibles determinantes de los resultados obtenidos en la población estudiada consideramos que es valiosa y puede contribuir a una mejor toma de decisiones con respecto al uso de MSE.
  - Se dispone del análisis de resultados en supervivencia y duración de tratamiento de los MSE de manera global y desglosada por tumores oncológicos y enfermedad hematológica.
  - Las patologías para las cuales las solicitudes de MSE fueron más frecuentes coinciden con las neoplasias más prevalentes (pulmón, mama, genitourinario, leucemia/linfoma, etc.) y se correlacionan con patologías para las cuales la investigación ha sido más activa durante el período estudiado. El disponer del análisis desglosado por patología y por mecanismo de acción, permite conocer más en el detalle los resultados de supervivencia en vida real de los tumores considerados.
  - Respecto los factores influyentes, a pesar del diseño descriptivo del estudio, el ECOG PS se reafirma como un factor para tener en cuenta antes de iniciar cualquier tratamiento como MSE, atribuyéndose peores resultados a los pacientes con ECOG PS  $\geq 2$ .

Asimismo, respecto a la edad de los pacientes, se concluye que una evaluación cuidadosa del estado del paciente previo al inicio contribuye a una adecuada selección de los pacientes, con independencia de su edad.

- Las diferencias observadas en cuanto al sexo se erigen como posibles hipótesis de estudios posteriores.
- Los datos permiten constatar un cambio de tendencia en el uso de MSE en etapas más tempranas de la enfermedad, que a menudo comportan respuestas más duraderas al tratamiento.
- Por otra parte, nuestros hallazgos permiten la discusión dentro de la CFT sobre los criterios clínicos que deben cumplirse, antes de solicitar el uso de MSE, y a su vez, reafirman la utilidad de la discusión precisa de las solicitudes de MSE para maximizar las posibilidades de beneficio del tratamiento.
- Los resultados obtenidos en nuestra cohorte nos permiten continuar avanzando en el conocimiento de los fármacos y nos ofrecen datos del mundo real, con el objetivo de mejora continua de la atención a nuestros pacientes. Además, nos permiten desarrollar líneas de investigación relacionadas a este ámbito, con abordaje multidisciplinar y multicéntrico.
- Por otra parte, atendiendo a la variabilidad relativa a los MSE y la incertidumbre asociada a su uso, creemos que nuestra experiencia y procedimientos con respecto a los MSE pueden ser de interés para otros colegas y ser extrapolables a otros países.

## 10.4 Líneas futuras

Los datos provenientes del presente estudio serán analizados de manera multidisciplinar en el seno de la comisión farmacoterapéutica y contribuirán a la revisión de la metodología relativa a la evaluación de MSE y sus resultados en el ICO. Como se ha comentado previamente, el análisis de resultados es un objetivo estratégico de la institución que se pretende consolidar como línea de investigación.

En este sentido, hay que indicar que actualmente se dispone en la institución de una gran cantidad de datos no estructurados y en aplicativos no interconectados (o no completamente), por los que la revisión de datos para un volumen elevado de pacientes requiere de un esfuerzo considerable de revisión manual de historias clínica y el aplicativo de quimioterapia. Esto dificulta la obtención de datos sobre resultados en vida real de manera ágil.

Es evidente que los sistemas informáticos desempeñan un papel fundamental en la gestión y análisis de datos en el ámbito de la salud. Su importancia radica en su capacidad para procesar grandes volúmenes de información de manera eficiente y precisa, permitiendo extraer datos relevantes y permitiendo un análisis rápido y detallado. La inteligencia artificial (IA) se presenta como un aliado invaluable en este proceso. Al aplicar algoritmos de aprendizaje automático a conjuntos de datos clínicos, la IA podría identificar patrones y correlaciones que pueden pasar desapercibidas, agilizando el proceso de análisis.

Aunque la automatización de los datos, así como la implementación de herramientas de IA requiere un abordaje macro y son muchos los actores implicados y los recursos necesarios, en 2021 se creó en el ICO un grupo de trabajo multidisciplinar y multicéntrico para avanzar en la evaluación de resultados. Éste tiene como objetivos analizar y favorecer la implementación de mejoras en la calidad del registro de los datos, formular y/o evaluar preguntas de investigación y, en definitiva, promover la evaluación de resultados del tratamiento farmacológico mediante la herramienta ESPOQ. Como se ha comentado previamente, ésta permite la creación prospectiva de formularios vinculados a la prescripción de los fármacos y con el objetivo de generar

conocimiento, facilitar la toma de decisiones y promover la mejora continua en la asistencia al paciente con cáncer, la creación de formularios se implementará la creación de formularios también para los fármacos aprobados por la CFT y en los MSE del ICO. Con ello se pretende avanzar en la automatización de la evaluación de resultados.

Por otra parte, cabe destacar la iniciativa multidisciplinar, liderada por oncología médica, que se ha desarrollado en paralelo a esta tesis, para mejorar la selección de pacientes con MSE mediante el desarrollo de una escala pronóstica, denominada "ICOMEScore" (125). Su objetivo es, a partir de variables clínicas, y analíticas fácilmente disponibles en la práctica clínica, ser una herramienta útil como modelo pronóstico y de predicción de respuesta, para identificar pacientes con tumores sólidos y con mal pronóstico que no se beneficiarían del tratamiento con agentes dirigidos o inmunoterapia. Para ello, se ha elaborado un nomograma partir de la misma cohorte retrospectiva de pacientes, con revisión de parámetros adicionales según los objetivos y variables de su protocolo. El modelo pronóstico multivariable final incluye 8 factores de riesgo: ECOG  $\geq 1$ , índice de masa corporal  $< 25$ , localización tumoral (tumores no mamarios/torácicos), hemoglobina  $< 10,5$  g/dl, proporción de neutrófilos/ linfocitos  $> 3$ , proporción de plaquetas/ linfocitos  $< 150$ ,  $\geq 2$  sitios de metástasis y  $\geq 3$  líneas previas (125). De acuerdo con sus resultados, se definieron cuatro grupos pronósticos para la supervivencia: bajo riesgo, riesgo intermedio-bajo, riesgo intermedio-alto y alto riesgo. Además, en colaboración con la unidad de nutrición, también se ha evaluado el impacto del índice de masa corporal, el índice de músculo esquelético y el índice de tejido adiposo total para la valoración de la sarcopenia como factores pronósticos potenciales en la supervivencia.

El desarrollo de ambos estudios de forma sinérgica ha permitido la colaboración multidisciplinar (oncología-nutrición-análisis estadístico-farmacia hospitalaria) generando diversas comunicaciones a congresos (ESMO 2021 y 2023, ESPEN 2023) y la elaboración de diversos manuscritos para su publicación en revista, y con perspectiva de continuidad con proyectos de investigación conjuntos en el ámbito de los MSE para la validación del modelo pronóstico de manera prospectiva.



## 11 CONCLUSIONES



Tras el desarrollo del presente trabajo de investigación se concluye:

1. La recopilación, descripción y evaluación de una cohorte de pacientes que recibieron Medicamentos en Situaciones Especiales en una institución oncológica multicéntrica, ha contribuido a estimar sus resultados en salud, y podrá optimizar los criterios de presentación y evaluación de nuevos casos.
2. Los Medicamentos en Situaciones Especiales en oncohematología son el tratamiento de elección en una variedad de tumores sólidos y hematológicos, principalmente en pacientes menores de setenta y cinco años y con buen estado general.
3. Aunque el uso predominante de estos medicamentos es en etapas avanzadas, su papel en etapas tempranas es relevante y creciente en algunas patologías.
4. Las familias de fármacos y medicamentos más utilizados reflejan los cambios en el paradigma de tratamiento oncohematológico, destacando terapias dirigidas orales y anticuerpos monoclonales, incluyendo inhibidores del punto de control inmunitario.
5. La supervivencia global varía entre pacientes con tumores hematológicos y sólidos tratados con Medicamentos en Situaciones Especiales, aunque la supervivencia libre de evento es similar entre ambos.
6. El tratamiento se mantiene generalmente durante un período corto, aunque se identifica un subgrupo de pacientes que responden de manera prolongada.
7. El estado general (ECOG-PS) y el contexto del tratamiento (enfermedad avanzada) afectan negativamente los resultados, independientemente de la edad.

8. La mayoría de los Medicamentos en Situaciones Especiales del estudio culminaron su proceso regulatorio en España, estando respaldados por evidencia robusta, y los resultados aportados contribuyen al avance del conocimiento sobre su uso en condiciones de vida real.

## 12 BIBLIOGRAFÍA



1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. [citado 24 de abril de 2023]. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
2. European Cancer Information System: 21% increase in new cancer cases by 2040 [Internet]. [citado 22 de abril de 2023]. Disponible en: [https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news/european-cancer-information-system-21-increase-new-cancer-cases-2040-2022-03-16\\_en](https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news/european-cancer-information-system-21-increase-new-cancer-cases-2040-2022-03-16_en)
3. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2023 [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Sociedad Española de Oncología Médica; 2023. Disponible en: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
4. Global Oncology Trends 2022 - IQVIA [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2022>
5. Cancer Therapy Editor. Advancing Cancer Therapy. *Nat Cancer.* 2021; 2:245-6. [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35121963/>
6. Krzyzanowska MK. Off-label use of cancer drugs: A benchmark is established. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(9):1125-7. [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423744/>
7. Rusz CM, Ósz BE, Jítcă G, Miklos A, Bătrînu MG, Imre S. Off-label medication: From a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19). [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34639747/>
8. Drogovoz SM, Starikov VI, Ivantsyk LB, Shchokina KG. Experience and prospects for the use of off-label drugs in oncology. *Exp Oncol.* 2021;43(1):1-5. [citado 23 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785726/>
9. Parlamento Europeo. Reglamento 726/2004 del parlamento europeo [Internet]. 2004 [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605&rid=1>
10. Ministerio de Sanidad SS e I. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. 2015 [citado 8 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>
11. CatSalut. Instrucció 04/2010. Creació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (PHFMHDA) del CatSalut [citado 3 de julio de 2023]. p. 1-7 Disponible en:

[https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1343/catsalut\\_instruccio\\_04\\_2010.pdf?sequence=1%26isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1343/catsalut_instruccio_04_2010.pdf?sequence=1%26isAllowed=y)

12. CatSalut. Instrucció 14/2012: Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) [Internet]. 2012. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1318/catsalut\\_instruccio\\_14\\_2012.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1318/catsalut_instruccio_14_2012.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
13. CatSalut. Instrucció 05/2014: Procediment per a la integració als programes d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut de les funcions que desenvolupaven diversos consells assessors. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1253/catsalut\\_instruccio\\_05\\_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1253/catsalut_instruccio_05_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
14. Catsalut. Instrucció 05/2017: Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut [Internet]. 2017 [citado 8 de julio de 2023]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2965/catsalut\\_instruccio\\_05\\_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2965/catsalut_instruccio_05_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
15. CatSalut. Criteris i condicions per a l'adequació de la indicació i les condicions d'utilització de medicaments d'acord amb els informes dels comitès d'experts. Registre i seguiment clínic. Verificació i acreditació de les condicions de provisió i finançament de Ca [Internet]. 2011 [citado 8 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/normativa/instruccio-01-2011-criteris-condicions-utilitzacio-registre-condicions-provisio-financament-medicaments.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/normativa/instruccio-01-2011-criteris-condicions-utilitzacio-registre-condicions-provisio-financament-medicaments.pdf)
16. Agencia Española del medicamento acceso a medicamentos especiales [Internet]. [citado 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/instrucctramitacion/?lang=ca>
17. Guies i protocols. Institut Català d'Oncologia [Internet]. [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies\\_i\\_protocols/](https://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/)
18. Comissió farmacoterapèutica. Institut Català d'Oncologia [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: [http://ico.gencat.cat/ca/professionals/politica\\_del\\_medicament/comissio\\_farmacoterapeutica/](http://ico.gencat.cat/ca/professionals/politica_del_medicament/comissio_farmacoterapeutica/)
19. Institut Català d'Oncologia. Medicaments especials. Institut Català d'Oncologia [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: [http://ico.gencat.cat/ca/professionals/politica\\_del\\_medicament/comissio\\_farmacoterapeutica/medicaments\\_especials/](http://ico.gencat.cat/ca/professionals/politica_del_medicament/comissio_farmacoterapeutica/medicaments_especials/)
20. Jefatura del Estado. Vol. 178, Boletín Oficial del Estado. 2006. p. 1-99 Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/07/26/29/con>



21. OncoGuía de pulmón. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. [Internet]. 2008 [citado 7 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/oncoguia\\_pulmon.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/oncoguia_pulmon.pdf)
22. Centres de referència per a la reordenació de l'atenció oncològica d'alta especialització. Salut Integral Barcelona [Internet]. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://salutintegralbcn.gencat.cat/ca/ambits/terciarisme/centres-de-referencia-per-a-la-reordenacio-de-latencio-oncologica-dalta-especializacio/index.html>
23. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology statement: A conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(23):2563-77. [citado 7 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101248/>
24. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015;26(8):1547-73. [citado 10 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26026162/>
25. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. ESMO [Internet]. [citado 10 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Articles/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-1.1>
26. ESMO-MCBS:H Evaluation Forms [Internet]. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-haematological-malignancies/esmo-mcbs-h-evaluation-forms>
27. Kiesewetter B, Cherny NI, Boissel N, Cerisoli F, Dafni U, De Vries EGE, et al. EHA evaluation of the ESMO—Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) for haematological malignancies. *ESMO Open*. 2020;5(1):611. [citado 3 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958292/>
28. Kiesewetter B, Dafni U, Vries EGE de, Barriuso J, Curigliano G, González-Calle V, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies (ESMO-MCBS:H) Version 1.0. *Ann Oncol* [Internet]. [citado 3 de julio de 2023]; 2023; 7534(23):729. Disponible en: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753423007299/fulltext>
29. The European Medicines Agency - EMA. Compassionate use definition. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>

30. Sanidad M DE, Sociales Igualdad SE. Disposición 8343 del BOE núm. 177 de 2015 [Internet]. 2015 [citado 7 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
31. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Diario Oficial de las Comunidades Europeas ES. [citado 7 de septiembre de 2023] Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf>
32. Weda M, Hoebert J, Moltó Puigmartí C, Damen N, Marchange S, Langedijk J, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. European Union. 2017;(February):1-185. [citado 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ecf85518-d376-11e9-b4bf-01aa75ed71a1/language-en>
33. Trotta F, Leufkens HGM, Schellens JHM, Laing R, Tafuri G. Evaluation of oncology drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: When differences have an impact on clinical practice. J Clin Oncol 2011;29(16):2266-72. [citado 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537038/>
34. Ministerio de Sanidad y Política Social. RD 1015/2009 BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO [Internet]. 2009. [citado 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
35. Estado J. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. 2002;1-14. [citado 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2002/BOE-A-2002-22188-consolidado.pdf>
36. CatSalut. Resolució per la qual es crea el Consell Assessor de Medicaments en Situacions Especials (CAMSE) [Internet]. 2018 [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/normatives\\_instruccions/2019/resolucio-camse.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/normatives_instruccions/2019/resolucio-camse.pdf)
37. CatSalut. Instruccio\_01-2004. Procediment per a la prescripció, la sol·licitud, la dispensació, el seguiment i la facturació dels medicaments estrangers als pacients en règim ambulatori en l'àmbit del CatSalut [Internet]. 2004. [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/instruccio-01-2004>
38. CatSalut. Instruccio\_05\_2010. Utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica [Internet]. [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/instruccio-05-2010>
39. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: First evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol. 2012;23(8):2166-72. [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250183/>

40. Institut Català d'Oncologia. Medicaments especials. Institut Català d'Oncologia [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: [http://ico.gencat.cat/ca/professionals/politica\\_del\\_medicament/comissio\\_farmacoterapeutica/medicaments\\_especials/](http://ico.gencat.cat/ca/professionals/politica_del_medicament/comissio_farmacoterapeutica/medicaments_especials/)
41. Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1102-7. [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19012859/>
42. Leveque. Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy. *Bull Cancer.* 2005;92:495-500. [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15932813/>
43. Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol.* 2016;7(2):253-7. [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v7/i2/253.htm>
44. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):251-8. [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164359/>
45. Peñ EGH, Ferrández MA, Bafalluy IM, López NA, Fuentes MDF, Gil RM, et al. Off-label use of oncology drugs: National survey results. *Farm Hosp.* 2015;39(5):275-87. [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164359/>
46. Zarkavelis G, Amylidi AL, Verbaanderd C, Cherny NI, Metaxas Y, de Vries EGE, et al. Off-label despite high-level evidence: a clinical practice review of commonly used off-patent cancer medicines. *ESMO Open.* 2023;8(1). [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36870739/>
47. Herbrand AK, Schmitt AM, Briel M, Diem S, Ewald H, Hoogkamer A, et al. Contrasting evidence to reimbursement reality for off-label use (OLU) of drug treatments in cancer care: Rationale and design of the CEIT-OLU project. *ESMO Open.* 2019;4(6):382-90. [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702920300958>
48. Herbrand AK, Schmitt AM, Briel M, Ewald H, Goldkuhle M, Diem S, et al. Association of Supporting Trial Evidence and Reimbursement for Off-Label Use of Cancer Drugs. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e210380. [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776927>
49. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: A multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(11):1385-93. [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196202/>
50. Fernandez MH, Villaverde RM, Yustos MA, Expósito FN, Gonzalez JLL, Infantes MRL, et al. The off-label use of antineoplastics in oncology is limited but has notable scientific support in a university hospital setting. *Front Pharmacol.*

- 2019;10. [citado 25 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820060/>
51. Marin-Pozo JF, Duarte-Pérez JM, Sánchez-Rovira P. Safety, effectiveness, and costs of bevacizumab-based therapy in Southern Spain: A real world experience. *Medicine (United States)*. 2016;95(19):1-7. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27175672/>
  52. Medicines. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
  53. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
  54. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos BIFIMED [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
  55. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status [Internet]. [citado 23 de junio de 2023]. Disponible en: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
  56. Fontanals S, Esteve A, González A, Ibáñez C, Martínez J, Mesía R, et al. Real-world treatment outcomes of medicines used in special situations (off-label and compassionate use) in oncology and hematology: A retrospective study from a comprehensive cancer institution. *Cancer Med*. 2023;12(16):17112-25. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.6360>
  57. ESMO-MCBS for Solid Tumours [Internet]. [citado 25 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours>
  58. Zytiga assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>
  59. Giotrif assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/giotrif>
  60. Alecensa assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>
  61. Piqray assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piqray>
  62. Tecentriq assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>

63. Inlyta assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inlyta>
64. Avastin assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>
65. Jevtana assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jevtana>
66. Mekinist assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist>
67. Tafinlar assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>
68. Imfinzi assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
69. Xtandi assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
70. Afinitor assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afinitor>
71. Onivyde pegylated liposomal assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onivyde-pegylated-liposomal>
72. Yervoy assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
73. Kispalyx assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kispalyx>
74. Lorviqua assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>
75. Lutathera assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera>

76. Vargatef assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vargatef>
77. Zejula assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>
78. Opdivo assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
79. Lynparza assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
80. Tagrisso assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>
81. Ibrance assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>
82. Votrient assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votrient>
83. Keytruda assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
84. Stivarga assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stivarga>
85. Kadcylla assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 24 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
86. Bosulif Assessment report European Medicines Agency. [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bosulif-h-c-002373-ii-0050-gepar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bosulif-h-c-002373-ii-0050-gepar-assessment-report-variation_en.pdf)
87. Adcetris assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0099-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

88. Darzalex assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>
89. Dacogen assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dacogen>
90. Revolade assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revolade>
91. Besponsa assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa>
92. Revlimid assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid>
93. Gazyvaro assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>
94. Iclusig assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iclusig>
95. Jakavi assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>
96. Venclyx assessment report. European Medicines Agency [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto>
97. De Vries E.G.E. When is off-label off-road? *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30(12):2018. [citado 10 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857611/pdf/mdz445.pdf>
98. Ibáñez C, Fontanals S, Mesia R, Clopés A. Comments on “Off-label despite high-level evidence: a clinical practice review of commonly used off-patent cancer medicines”. *ESMO Open*. 2023;8(3):101212. [citado 1 de julio de 2023]. Disponible en: [https://www.esmopen.com/article/S2059-7029\(23\)00438-6/fulltext](https://www.esmopen.com/article/S2059-7029(23)00438-6/fulltext)
99. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial) - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 14 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925234>
100. Piñeiro R, Núñez E, Rodríguez B, Escrig R, Gil MÁ, Manzano S, et al. Off-label pediatric medicines in Spain. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2021;94(3):188.e1-188.e9. [citado 14 de junio de 2023]. Disponible en:

<https://www.analesdepediatria.org/en-off-label-pediatric-medicines-in-spain-articulo-S2341287921000132>

101. Lim M, Shulman DS, Roberts H, Li A, Clymer J, Bona K, et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med* 2020;9(18):6658-66. [citado 14 de junio de 2023]. Disponible en: <https://oa.mg/work/10.1002/cam4.3349>
102. Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Del Prado-Llargo JR. Assessment of off-label prescribing: Profile, evidence and evolution. *Farm Hosp.* 2017;41(4):458-69. [citado 4 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432017000400458&script=sci\\_abstract](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432017000400458&script=sci_abstract)
103. Medina AA, Artiles-medina A, Sánchez-cuervo M, Santos VG dos, Sanz-álvarez EJ, Álvarez-díaz A, et al. Medicines in exceptional circumstances for solid tumours: focusing on evidence, effectiveness, and toxicity profiles. *Farm Hosp* 2022;46(3):133-45. [citado 4 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432022000300006&script=sci\\_abstract&tlng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432022000300006&script=sci_abstract&tlng=en)
104. Gordon N, Goldstein DA, Tadmor B, Stemmer SM, Greenberg D, Rajiah K, et al. Factors associated with off-label oncology prescriptions: the role of cost and financing in a universal healthcare system. *Front. Pharmacol.* 2021;12. [citado 4 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.754390/full>
105. Schmitt AM, Walter M, Herbrand AK, Jörger M, Moffa G, Novak U, et al. Characteristics and survival of patients with cancer with intended off-label use-a cohort study. *BMJ Open.* 2022;12(5). [citado 4 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613810/>
106. Seth R, Messersmith H, Funchain P. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. 2022; [citado 4 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01136>
107. Bentley TGK, Cohen JT, Elkin EB, Huynh J, Mukherjea A, Neville TH, et al. Measuring the value of new drugs: Validity and reliability of 4 value assessment frameworks in the oncology setting. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23: S34-48. [citado 20 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.jmcp.org/doi/full/10.18553/jmcp.2017.23.6-a.s34?role=tab>
108. Clinical Practice Guidelines on Lung Cancer [Internet]. [citado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours>
109. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2019;25(17):5191. [citado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923036/>
110. Chanana R, Noronha V, Joshi A, Patil V, Prabhash K. Evolving role of immunotherapy in head-and-neck cancers: A systemic review. *Journal of Head &*



- Neck Physicians and Surgeons. 2018;6(1):2. [citado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://journals.lww.com/jhns/Fulltext/2018/06010/Evolving\\_Role\\_of\\_Immunotherapy\\_in\\_Head\\_and\\_Neck.2.aspx](https://journals.lww.com/jhns/Fulltext/2018/06010/Evolving_Role_of_Immunotherapy_in_Head_and_Neck.2.aspx)
111. Tanda ET, d'Amato AL, Rossi G, Croce E, Boutros A, Cecchi F, et al. Merkel Cell Carcinoma: An Immunotherapy Fairy-Tale? Vol. 11, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2021. [citado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34631574/>
  112. Tan PS, Aguiar P, Haaland B, Lopes G. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer – A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer*. 2018; 115:84-8. [citado 12 de julio de 2023]. Disponible en: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/comparative-effectiveness-of-immune-checkpoint-inhibitors-for-pre>
  113. Popovic LS, Matovina-Brko G, Popovic M. Checkpoint inhibitors in the treatment of urological malignancies. *ESMO Open*. 2017;2(2): e000165. [citado 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761743/>
  114. Dwyer, Mary. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer NCCN Guidelines for Patients 2023*. Disponible en: [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients). [citado 9 de noviembre de 2023]
  115. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966–984 (2020) [Internet]. [citado 1 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
  116. Álvarez CA, Pérez LR, Mateos MER, Bautista MJM, Rodríguez EB, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp*. 2017;41(3):382-90. [citado 1 de agosto de 2023]; Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432017000300382&script=sci\\_abstract](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432017000300382&script=sci_abstract)
  117. Irelli A, Sirufo MM, D'Ugo C, Ginaldi L, De Martinis M. Sex and gender influences on cancer immunotherapy response. *Biomedicines*. 2020;8(7):1-23. [citado 1 de agosto de 2023]; Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/343129385\\_Sex\\_and\\_Gender\\_Influences\\_on\\_Cancer\\_Immunotherapy\\_Response](https://www.researchgate.net/publication/343129385_Sex_and_Gender_Influences_on_Cancer_Immunotherapy_Response)
  118. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):737-46. [citado 1 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29778737/>
  119. Gabriele L, Buoncervello M, Ascione B, Bellenghi M, Matarrese P, Carè A. Monographic section; The gender perspective in cancer research and therapy: novel insights and on-going hypotheses. *Ann Ist Super Sanità*. 2016;52(2):213-22.

[citado 10 de agosto de 2023]; Disponible en:  
[https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN\\_16\\_02\\_13.pdf](https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN_16_02_13.pdf)

120. Ye Y, Jing Y, Li L, Mills GB, Diao L, Liu H, et al. Sex-associated molecular differences for cancer immunotherapy. *Nat Commun* [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2023]; 11:1779. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15679-x>
121. Unger JM, Vaidya R, Albain KS, Leblanc M, Minasian LM, Gotay CC, et al. Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(13):1474-86. [citado 10 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://ohsu.elsevierpure.com/en/publications/sex-differences-in-risk-of-severe-adverse-events-in-patients-rece>
122. G8 Geriatric Screening Tool - MDCalc [Internet]. [citado 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.mdcalc.com/calc/10426/g8-geriatric-screening-tool>
123. Alahdal M, Elkord E, Hopkins J. Non-coding RNAs in cancer immunotherapy: Predictive biomarkers and targets. 13 (9) 2023 e1425; [citado 8 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctm2.1425?af=R>
124. Hu-Lieskovan S, Bhaumik S, Dhodapkar K, Grivel JCJB, Gupta S, Hanks BA, et al. SITC cancer immunotherapy resource document: a compass in the land of biomarker discovery. *J Immunother Cancer*. 2020; 8:705. [citado 8 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://providence.elsevierpure.com/en/publications/sitc-cancer-immunotherapy-resource-document-a-compass-in-the-land>
125. Notario Rincon L, Hierro C, Esteve A, Fontanals S, González A, Loureiro E, et al. 1508MO Rationalizing the use of off-label drugs (OLD) within a special medication (ME) program for cancer patients (pt): The Catalan Institute of Oncology (ICO) prognostic score (ICO MScore). *Annals of Oncology*. 2021;32: S1105. [citado 8 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/354746576\\_1508MO\\_Rationalizing\\_the\\_use\\_of\\_off-label\\_drugs\\_OLD\\_within\\_a\\_special\\_medication\\_ME\\_program\\_for\\_cancer\\_patients\\_pt\\_The\\_Catalan\\_Institute\\_of\\_Oncology\\_ICO\\_prognostic\\_score\\_ICO\\_MScore](https://www.researchgate.net/publication/354746576_1508MO_Rationalizing_the_use_of_off-label_drugs_OLD_within_a_special_medication_ME_program_for_cancer_patients_pt_The_Catalan_Institute_of_Oncology_ICO_prognostic_score_ICO_MScore)

## **13 ANEXO. Artículo Revista Cancer Medicine**



## RESEARCH ARTICLE

# Real-world treatment outcomes of medicines used in special situations (off-label and compassionate use) in oncology and hematology: A retrospective study from a comprehensive cancer institution

Sandra Fontanals<sup>1</sup>  | Anna Esteve<sup>2</sup>  | Andrea González<sup>3</sup>  | Cristina Ibáñez<sup>4</sup>  | Javier Martínez<sup>5</sup>  | Ricard Mesía<sup>3</sup>  | Ana Clopés<sup>6</sup> 

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Catalan Institute of Oncology (ICO)-Hospitalet, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), School of Medicine, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Research Management Unit (Unitat de Gestió de la recerca: UGR), Medical Oncology Department, Catalan Institute of Oncology (ICO), Badalona-Applied Research Group in Oncology (B-ARGO), Germans Trias I Pujol Research Institute (IGTP), Badalona, Spain

<sup>3</sup>Medical Oncology Department, Catalan Institute of Oncology (ICO), Badalona-Applied Research Group in Oncology (B-ARGO) Germans Trias I Pujol Research Institute (IGTP), Badalona, Spain

<sup>4</sup>Pharmacy Department, Catalan Institute of Oncology (ICO)-Hospitalet, School of Health Sciences, Blanquerna Ramon Llull University, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Pharmacy Department, Catalan Institute of Oncology (ICO)-Hospitalet, Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Pharmacy Department, Catalan Institute of Oncology (ICO)-Hospitalet, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), School of Health Sciences, Blanquerna Ramon Llull University, Barcelona, Spain

## Correspondence

Sandra Fontanals, Pharmacy Department, Catalan Institute of Oncology (ICO)-Hospitalet, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), School of Medicine, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, 08908, Spain.  
Email: [sfontanals@iconcologia.net](mailto:sfontanals@iconcologia.net)

## Abstract

**Purpose:** Medicines in special situations (MSS) refer to off-label or to unlicensed drugs under investigation (compassionate use). Our objectives were to evaluate characteristics and to estimate overall survival (OS), event-free survival (EFS), and the duration of treatment (DT) of MSS used for cancer treatment at a multi-centre comprehensive cancer institution.

**Methods:** Retrospective cohort study on adult cancer patients for whom an MSS treatment was requested (January 2011–December 2020). A descriptive analysis was performed and median OS and EFS and 95% confidence intervals (CIs) were estimated. Survival curves were stratified by type of tumor, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (PS), age, sex, treatment stage and type of drug (mechanism of action and target).

**Results:** Treatment was initiated in 2092 episodes (1930 patients) out of 2377 MSS episodes (2189 patients) requested, 33% for hematological treatment and 87% for advanced stage cancer. Median OS (months) was 21.1 (95% CI 19.4–22.7), median EFS was 5.6 (95% CI 5.1–6.0) months, and median DT was 4.5 [0.0; 115.3] months.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2023 The Authors. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

OS and EFS statistically significantly favored female patients, ECOG PS  $\geq 2$  episodes showed worse OS and EFS outcomes ( $p < 0.0001$ ). Statistically significant differences in survival were found within solid and hematological cancer, disease stage, drug mechanism of action, and type of cancer ( $p < 0.001$ ) but not for age. Survival outcomes by tumor subtype and drug are presented both globally and separately based on disease stage.

**Conclusion:** MSS uses are practiced across almost all cancer types, mostly for advanced disease. ECOG PS  $\geq 2$ , along with advanced disease, was related to worse survival. Information about real-world outcomes is valuable and contributes to better decision-making regarding MSS and our experience in this field could be of interest for other colleagues.

#### KEYWORDS

cancer, compassionate use, off-label use, survival, treatment outcomes

## 1 | INTRODUCTION

Innovation and research in cancer are extremely active and the incorporation of new medicinal products into the therapeutic armamentarium implies a challenging, cumbersome, and long process at a regulatory level for the drug to be marketed and used in clinical practice.<sup>1</sup> Briefly, all medicinal products need to be granted a marketing authorization by a regulatory body (European Medicines Agency [EMA] in European Union [EU], Food and Drug Administration [FDA] for United States of America [USA]). Afterwards, each member state decides about its own marketing reimbursement conditions for the drug within its National Health Service.<sup>2,3</sup> Since this process may take even longer than 18 months, the patient need for drug use may not be synchronized with the regulatory timeline.

Off-label use (OLU) generally refers to the use of drugs outside their indication, as approved by regulatory agencies, and are common in cancer care.<sup>3</sup> For some EU member states, OLU includes also compassionate use (CU) of investigational drugs regarding drugs that are being scientifically studied but are yet to be approved by the licensing authorities for clinical practice and are available through individual patient use request or expanded access programs. Nowadays, there is a lack of worldwide consensus on OLU definition and legislation. Indeed, even differences in labelling exist between USA and EU.<sup>4,5</sup> Moreover, in the EU, each member state has its own regulations for OLU prescribing and its use is frequently regulated by reimbursement restrictions since it is an economic challenge for healthcare systems.<sup>6</sup>

In 2009, Spain adopted a specific legislation ruled by the national Royal Decree No. 1015/2009<sup>7</sup> that regulates the use of Medicinal products in special situations (MSS), applied

to three scenarios: OLU, CU, and the use of drugs licensed in foreign countries but not authorized in Spain (Foreign drugs use). Health system is decentralized, and the budget is managed at a regional level. Thus, in Catalonia, a Spanish region with a population of 7.5 million (5.5 million adults) in 2022, the Catalan Health Service establishes specific drug use policies also affecting MSS use.<sup>8</sup>

According to the literature, oncology/hematology, psychiatry, and rheumatology are clinical areas of interest regarding OLU.<sup>3,9–12</sup> Based on an EMA report, 13%–71% of adult patients with cancer will receive at least one chemotherapy as OLU during their course of treatment.<sup>3,13</sup> However, data on OLU (or on MSS use as a wider concept) health outcomes in real-world practice in oncology are scarce and heterogenic, coming from small studies with wide variability in their design, sample size and pathologies involved, being extremely difficult to compare and extrapolate their results.<sup>3,4,6,9,12–17</sup> Moreover, few studies have evaluated the clinical outcomes of OLU of medicines in cancer treatment in terms of effectiveness, mostly based instead on cost and reimbursement issues.<sup>6,10,12,18–25</sup>

The Catalan Institute of Oncology (ICO) is a comprehensive multicentre cancer institution providing clinical oncology-hematology care for approximately 45% of adult cancer patients in Catalonia. In 2022, ICO provided tertiary level cancer coverage for an adult population of 3,203,000 inhabitants. Regarding MSS use, to provide equity within patients, criteria for MSS eligibility are agreed and all MSS requests are reviewed by a multidisciplinary and multicentre group delegated from the ICO Pharmacy and Therapeutics committee (P&T), focusing on the evidence supporting MSS and weighting the potential benefits and risks of its use.

According to our institution MSS approved procedures, requesting physicians have to submit an MSS application

form that includes clinical rationale and supporting evidence. This form has evolved through time to add relevant data such as patient performance, expected treatment benefit (according to ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale Score (ESMO-MCBS v1.1),<sup>26</sup> or expected overall response rate according to clinical trial. A favorable geriatric evaluation is required to accept a request for patients aged  $\geq 75$  years. Efficacy, safety, and cost are discussed individually by the committee in scheduled meetings, based on the clinical evidence and consideration of the available alternatives (including clinical trials). Safety and survival outcomes are collected subsequently.

In the present study, we retrospectively describe the cohort characteristics and report the results of real-world MSS data with the aim to determine the overall survival (OS) of patients for whom an approved MSS was initiated from 2011 to 2020 in our institution, globally and separately for hematology (HEM) and oncology (ONC) population as valuable information in cancer setting. We also sought to assess event-free survival (EFS), duration of MSS treatment (DT), and the reasons for discontinuation of MSS treatments.

## 2 | METHODS

We conducted a retrospective multicentre cohort study on adult cancer patients. Eligibility criteria were patients aged  $\geq 16$  years old, treated at one of 3 ICO centres; ICO Girona, ICO Badalona, or ICO Hospitalet (Catalonia, Spain), and for those whom an MSS use for cancer treatment was requested from January 2011 to December 2020.

MSS requests for supportive care or unique dose treatment were excluded from the study. Patients could be eligible for MSS use more than once during their treatment. Each request was considered as an “episode”.

Eligible patients were identified through the institutional clinical record and cancer treatment database, which is periodically cross-referenced with the public mortality register allowing to determine the mortality status of study subjects (up to June 2022). A relational database was created for the study, according to the law of Personal Data Protection and Digital Rights guarantee (EU 2016/679). Patients were followed up until April 8th, 2022.

Regarding descriptive variables, the retrieved information from each episode of MSS included: patient birth date, sex (female/male), tumor localization, date of diagnosis, treatment context (first line or induction treatment versus refractory or relapsed disease for HAEM episodes; (neo)adjuvant, localized stage, advanced or metastatic disease for ONC episodes) and ECOG performance status (PS) at MSS episode initiation (0–4).

Cancer treatment information collected included: the number of treatments previous to MSS (excluding

radiotherapy, surgery, or treatments not administered or dispensed at the Spanish hospital facilities such as hormone therapy [aromatase inhibitors, fulvestrant or exemestan]); the types of agents used as MSS (drugs were identified by their International non-proprietary name) and their mechanisms of action: targeted oral agents (TT), monoclonal antibodies (mAb), chemotherapy (CHT), hormone derivative therapy (HT), immunomodulatory agent, or other); the drug molecular target (for oral TT and mAb), monotherapy or combination treatment, and route of administration (oral, intravenous, subcutaneous or other); the MSS Initiation date; and the MSS stopping date for treatments discontinued within the study period.

Reason for MSS treatment discontinuation was registered (toxicity, progression, patient's decision, treatment completion, alternative treatment initiation, or other reasons). The adverse events (AE) related to treatment discontinuation due to toxicity were thoroughly reviewed. For those MSS eventually not administered, the reason for not starting MSS was recorded.

The study main endpoint was OS, defined as the time (in months) from the initiation of MSS until the date of death from any cause, lost to follow-up, or administrative censoring, whichever occurred first. As a secondary endpoint, EFS was defined as the time (in months) from the date of MSS initiation until the date of disease progression, discontinuation of treatment, death from any cause, lost to follow-up, or administrative censoring, whichever occurred first. DT was defined as the time (in months) from the date of MSS initiation until the date of the last administered dose of MSS (for discontinued treatment at the closing study date), the date of death from any cause, lost to follow-up, or administrative censoring, whichever occurred first.

DT, EFS, and OS were also analyzed according to ECOG PS (0–1 vs.  $\geq 2$ ), sex (female/male), age at the time of MSS request ( $< 75$  vs.  $\geq 75$  years), treatment context, and mechanism of action of MSS drug.

As an exploratory survival analysis, OS and EFS were analyzed according to tumor type (within the five most frequent HEM and ONC tumors) and according to molecular target (for oral TT and mAb requested frequently [more than 25 times]).

### 2.1 | Statistical analysis

A descriptive analysis of the study was performed, based on demographic, treatment, and pathology characteristics extracted from the patient's chemotherapy and medical records.

Characteristics were described using medians and interquartile ranges for continuous variables and frequencies

and percentages for categorical variables. Median OS and median EFS and 95% Confidence Intervals (CIs) were estimated with the Kaplan–Meier (KM) method, and survival curves were stratified by type of tumor, ECOG PS, age, sex, treatment stage and type of drug (mechanism of action and target) and were compared with the log-rank test. All statistical analyses were performed with the R v. 4.1.2 statistical software.

### 3 | RESULTS

From January 2011 to December 2020, 46,749 patients received cancer treatment across the three centers included in the study: 80% of them for solid neoplasm treatment.

Our search yielded 2189 patients that met inclusion criteria. The percentage of MSS requests for cancer treatment accounted for 5% of patients treated with systemic treatments at the 3 ICO sites. One third of the MSS requests were for hematological malignancies and two-thirds for solid neoplasms. MSS episodes per patient ranged between 1 and 4, although most patients (92.5%) had a unique episode of MSS use. Most MSS requests were

approved but for 6% of episodes ( $n=151$ ) (3.3% of HAEM and 7.8% of ONC requests), the committee denied MSS treatment. Within the approved treatments, 5.3% of hematologic cancer treatments ( $n=40$ ) and 6.4% of solid tumor treatments ( $n=94$ ) were not eventually initiated, most of them due to rapid disease progression. Reasons for the exclusion and detailed numbers are shown in the patients' flow-chart (Figure 1).

Here, we present the analysis of 2092 episodes of MSS, corresponding to 1930 patients for whom an MSS was initiated within the study period. Median age at MSS initiation was 61.3 years (range: 17.1–92.2), 17.4% of episodes corresponded to patients aged  $\geq 75$  years old and half of the treatments were for women patients. Sixteen percent of ONC and 30% of HEM requests were for patients with an ECOG PS of 2 or higher (for ONC, 3% and for HEM 1.5% had an ECOG PS  $>2$ ). Thirty-eight percent of the episodes had received at least two previous lines of cancer treatment before MSS initiation but 45% had not received a previous systemic treatment line. It must be acknowledged that previous interventions such as radiotherapy, surgery, or hormonal treatment for breast or prostate cancer (aromatase inhibitors, exemestane, or fulvestrant) were not

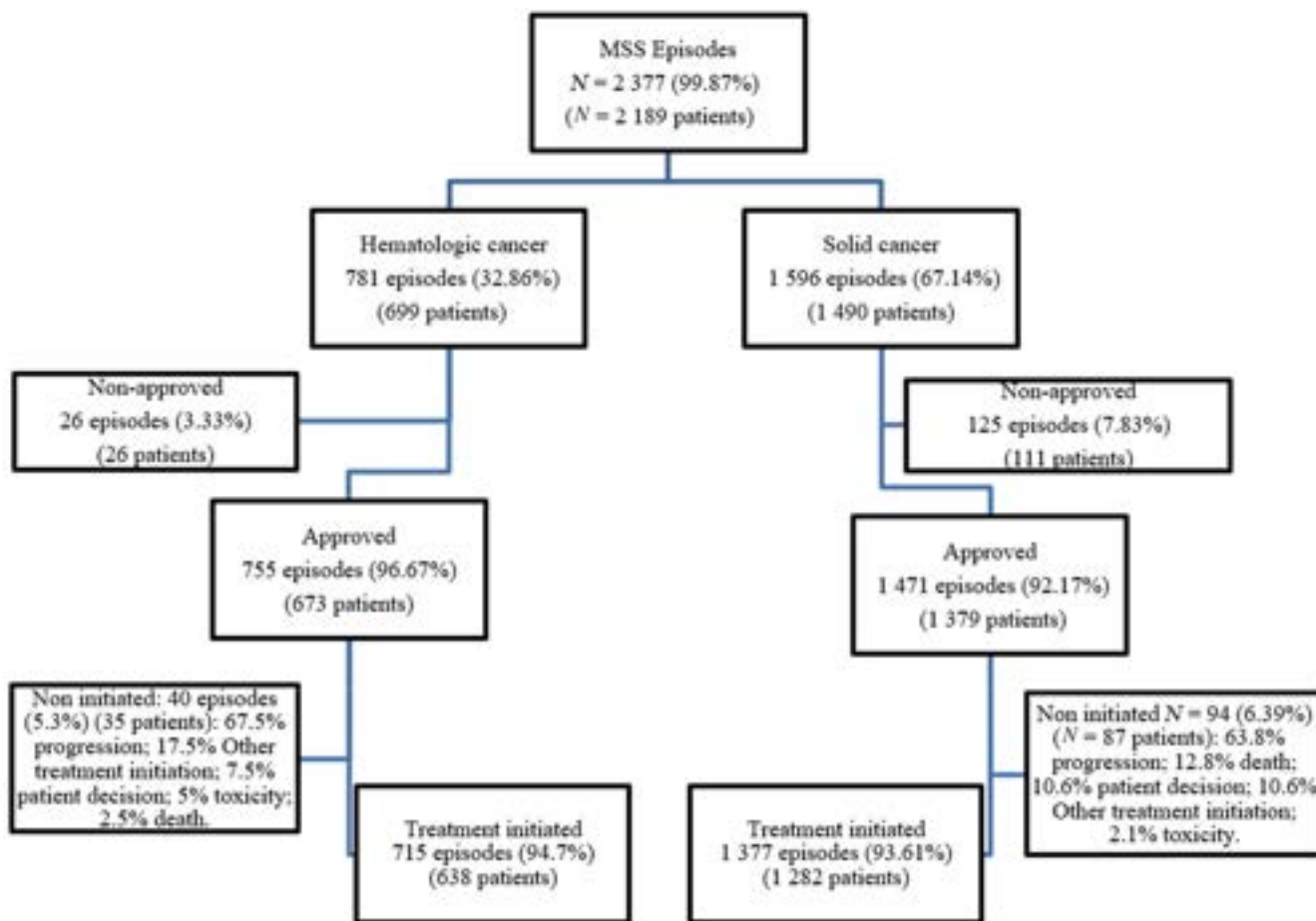


FIGURE 1 Flow chart.



counted as previous lines of treatment as they are not administered nor dispensed at the Spanish hospital facilities and not registered in the treatment application.

Characteristics of initiated MSS episodes are presented in [Table 1](#).

Globally, 268 different drug schemes were requested and administered to the 1930 patients included for 51 different onco-hematological diseases. MSS requests were mostly for refractory/relapsed (R/R) hematologic malignancies (83%) or advanced/metastatic (A/M) solid tumor stages (86%). Overall, drugs were administered as monotherapy in two-thirds of episodes and oral exclusive administration accounted for 40% of episodes. Seventy-four percent of the overall requests as MSS (1542 requests: 1141 for oncology and 401 requests for hematology) involved drugs and indications supported by stronger evidence, which were eventually approved by the EMA and the Spanish Medicines Agency, with a positive reimbursement decision within Spain up to May 2023. The remaining 550 requests were OL uses of drugs not reviewed by medicines agencies (518 requests) or through compassionate-expanded access programs (32 requests) of drugs that eventually did not have regulatory approval or/and reimbursement positive decision.

In our study, there were 261 early-stage requests (for neo/adjuvant, localized disease in oncology or first-line for hematology). For 194 of them (67 for hematology and 127 for oncology), stronger evidence supported the drugs, leading to their eventual approval by the EMA. These drugs were used in anticipation, considering that the new drug would offer better results than the standard treatment. However, for 30% of the requests (84), the reasons for their use varied, including foreign drugs, contraindication of the use of standard treatment, or evidence based on clinical trials or cooperative group protocols without interest from pharmaceutical companies to pursue indication review by the EMA.

According to their mechanism of action, the most frequently administered were mAbs (37.5%) and oral targeted therapies (35.7%), either as a unique agent or in combination, whereas CHT accounted for 17.9% of global MSS episodes. While in HEM, the rate of mAb use almost doubled the use of oral TT, for ONC, proportion of use was similar for both families. To gain specific knowledge about the drugs involved in these categories, a subclassification of drugs according to their specific molecular target was performed. As a result, most frequently used drugs for ONC were: immune checkpoint inhibitors targeting programmed death ligand L1/1 (antiPD-L1/PD-1,  $n = 346$ ), anti-vascular endothelial growth factor therapy (anti-VEGF,  $n = 156$ ), epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (IK-EGFR,  $n = 99$ ), poly adenosine diphosphate-ribose polymerase inhibitors (IPARP,

$n = 104$ ), and human epidermal growth factor receptor (HER2) inhibitors (anti-HER2  $n = 77$ ); for HCL, anti-CD20 mAbs ( $n = 126$ ), anti-CD30 mAbs ( $n = 70$ ), global Janus kinase inhibitors (iJAK,  $n = 46$ ), and Bruton Kinase inhibitors (iBK,  $n = 36$ ). Detailed information about the number of episodes by tumor type and drugs used by cancer types for HEM and ONC population can be found in [Tables S1–S3](#) in Supplementary Materials, respectively.

### 3.1 | Study endpoints

Median OS for the study global population ( $n = 2092$ ) was 21.1 (95% CI 19.4–22.7) months ([Figure S1](#)). Median EFS was 5.6 (95% CI 5.1–6.0) months. Median DT was 4.5 months (0.0; 115.3) and MSS treatment lasted more than 3 months in two-thirds of episodes ( $n = 1369$ ). Patients were followed up during a median of 17.4 months. At the end of the study period, 91% of treatments had been discontinued mainly due to disease progression (65.6%), followed by defined treatment completion (19%) and toxicity (13.7%).

Discontinuation of treatment due to hematologic, gastrointestinal, neurological, liver, and renal events were the most frequent. AE related to treatment discontinuation, along with their corresponding toxicity grades (when available in clinical records), and AE classification by drug are presented in [Tables S4–S6](#) in Supplementary Materials.

Outcomes in episodes initiating MSS for global population as well as separately for hematological cancer and solid tumor are reported in [Table 2](#).

Survival analysis of global population according to ECOG PS, sex, age at initiation of treatment, drug mechanism of action, and cancer stage retrieved interesting results. Figures are shown in Supplementary Materials ([Figures S2–S6](#)). Episodes related to an ECOG PS of 2 or higher showed worse OS outcomes (months) (ECOG 0: 41.6; ECOG 1: 23.6; ECOG  $\geq 2$ : 5.9;  $p < 0.0001$ ) and EFS (months) (ECOG 0: 11.6; ECOG 1: 6.4; ECOG  $\geq 2$ : 2;  $p < 0.0001$ ). Regarding sex, OS, and EFS statistically significantly favored female (OS: 25.5 versus 17.1 months [ $p < 0.001$ ]; EFS: 6.6 versus 4.6 months; [ $p < 0.001$ ]). Statistically significant differences in survival were also found within the type of drug (TT, mAb, CHT, HT, or other,  $p < 0.001$ ). However, no survival differences were detected within episodes of patients aged more than 75 years over younger patients.

As for type of neoplasm, median OS was statistically significantly different for HEM versus ONC episodes (34.2 vs. 18.1 months;  $p < 0.0001$ ), whereas no significant differences were found in EFS (4.9 vs. 5.8 months). Results are shown in [Figure 2](#). Median DT was 3.0 months for HEM episodes and 5.3 months for ONC. Both for HEM and ONC

TABLE 1 Characteristics of patients initiating treatment with an MSS.

	Total		Hematological cancer			Solid tumor			
	Global, N = 2092	Early disease, N = 278	Advanced disease, N = 1814	Global, N = 715	Induction/debut <sup>a</sup> , N = 121	R/R, N = 594	Global, N = 1377	Early stage, N = 157	A/M, N = 1220
Gender, n (%):									
Female	1051 (50.2%)	155 (55.8%)	896 (49.4%)	315 (44.1%)	51 (42.1%)	264 (44.4%)	736 (53.4%)	104 (66.2%)	632 (51.8%)
Male	1041 (49.8%)	123 (44.2%)	918 (50.6%)	400 (55.9%)	70 (57.9%)	330 (55.6%)	641 (46.6%)	53 (33.8%)	588 (48.2%)
Median age [Min-Max], years (y)									
mAge at diagn. (y)	58.2 [1.0; 89.4]	57.5 [17.0; 85.2]	58.3 [1.0; 89.4]	56.4 [17.0; 87.7]	60.7 [17.0; 85.2]	55.7 [17.5; 87.7]	59.0 [1.0; 89.4]	54.4 [20.3; 83.9]	59.5 [0.98; 89.4]
mAge at MSSi (y)	61.3 [17.1; 92.2]	58.7 [17.1; 85.8]	61.5 [18.8; 92.2]	60.0 [17.1; 92.2]	63.2 [17.1; 85.8]	59.4 [18.8; 92.2]	61.8 [19.7; 89.8]	55.8 [25.3; 84.5]	62.4 [19.7; 89.8]
Age at start of MSS, n (%)									
<75y	1727 (82.6%)	229 (82.4%)	1498 (82.6%)	597 (83.5%)	91 (75.2%)	506 (85.2%)	1130 (82.1%)	138 (87.9%)	992 (81.3%)
≥75y	365 (17.4%)	49 (17.6%)	316 (17.4%)	118 (16.5%)	30 (24.8%)	88 (14.8%)	247 (17.9%)	19 (12.1%)	228 (18.7%)
ECOG PS, n (%):									
0	330 (15.8%)	87 (31.3%)	243 (13.4%)	68 (9.5%)	19 (15.7%)	49 (8.25%)	262 (19.0%)	68 (43.3%)	194 (15.9%)
1	1327 (63.4%)	160 (57.6%)	1167 (64.3%)	434 (60.7%)	74 (61.2%)	360 (60.6%)	893 (64.9%)	86 (54.8%)	807 (66.1%)
≥2	435 (20.8%)	31 (11.2%)	404 (22.3%)	213 (29.8%)	28 (23.1%)	185 (31.1%)	222 (16.1%)	3 (1.91%)	219 (18.0%)
Number of chemotherapy lines prior to request, n (%):									
0	944 (45.1%)	153 (55.0%)	783 (43.2%)	204 (28.5%)	90 (74.3%)	114 (19.2%)	740 (53.7%)	71 (45.2%)	669 (54.8%)
1	360 (17.2%)	89 (32.0%)	271 (14.9%)	209 (29.2%)	31 (25.6%) <sup>b</sup>	178 (30.0%)	151 (11.0%)	58 (36.9%)	93 (7.62%)
≥2	788 (37.7%)	36 (12.9%)	760 (41.9%)	302 (42.2%)	-	302 (50.8%)	486 (35.3%)	28 (17.8%)	458 (37.5%)

Abbreviations: MSS, medicine in special situation; N, number of episodes; y, years; mAge, median age [Min-Max] mAge at diagn., median age [Min-Max] at diagnosis; mAge at MSSi, median age [Min-Max] at MSS initiation. R/R, refractory/relapsed; for oncology: Advanced/metastatic; Early disease, early stage for oncology treatments+ induction/debut treatment for hematology; Early stage, (neo)adjuvant or localized stage.

<sup>a</sup>For hematology: induction to remission treatment (debut of disease, first line of treatment).

<sup>b</sup>Previous treatments correspond to treatment of previous hematological disease (but first treatment for disease for whom an MSS was requested) or reinduction treatments.

TABLE 2 Outcomes in episodes initiating MSS.

	Total, N = 2092	Hematological cancer, N = 715	Solid tumor, N = 1377
Overall survival (months), median (95% CI)	21.1 (19.4–22.7)	34.2 (26.6–40.2)	18.1 (16.6–20)
Event free-survival (months), median (95% CI)	5.6 (5.1–6)	4.9 (4.2–5.6)	5.8 (5.5–6.4)
MSS treatment duration (months), median [Min-Max]	4.5 [0.0; 115.3]	3.0 [0.0; 103.3]	5.3 [0.0; 115.3]
MSS treatment duration ≥3 months, n (%)	1369 (65.4%)	456 (63.8%)	913 (66.3%)
Discontinued treatment at the end of the study, n (%)	1904 (91.0%)	644 (90.1%)	1260 (91.5%)
Reason for MSS discontinuation, n (%)			
Progression	1249 (65.6%)	334 (51.8%)	916 (72.7%)
Restricted treatment duration	362 (19.0%)	194 (30.1%)	168 (13.3%)
Toxicity	261 (13.7%)	107 (16.6%)	154 (12.2%)
Other reasons	32 (1.7%)	9 (1.4%)	22 (1.7%)
Follow-up time (months), median [Min-Max]	17.4 [<0.1; 129.9]	21.2 [0.1; 129.9]	16.2 [<0.1; 129.8]
Patients alive at the end of the study, n (%)	701 (33.5%)	290 (40.6%)	411 (29.8%)

Abbreviations: CI, confidence interval; MSS, medicines in special situations; n, number.

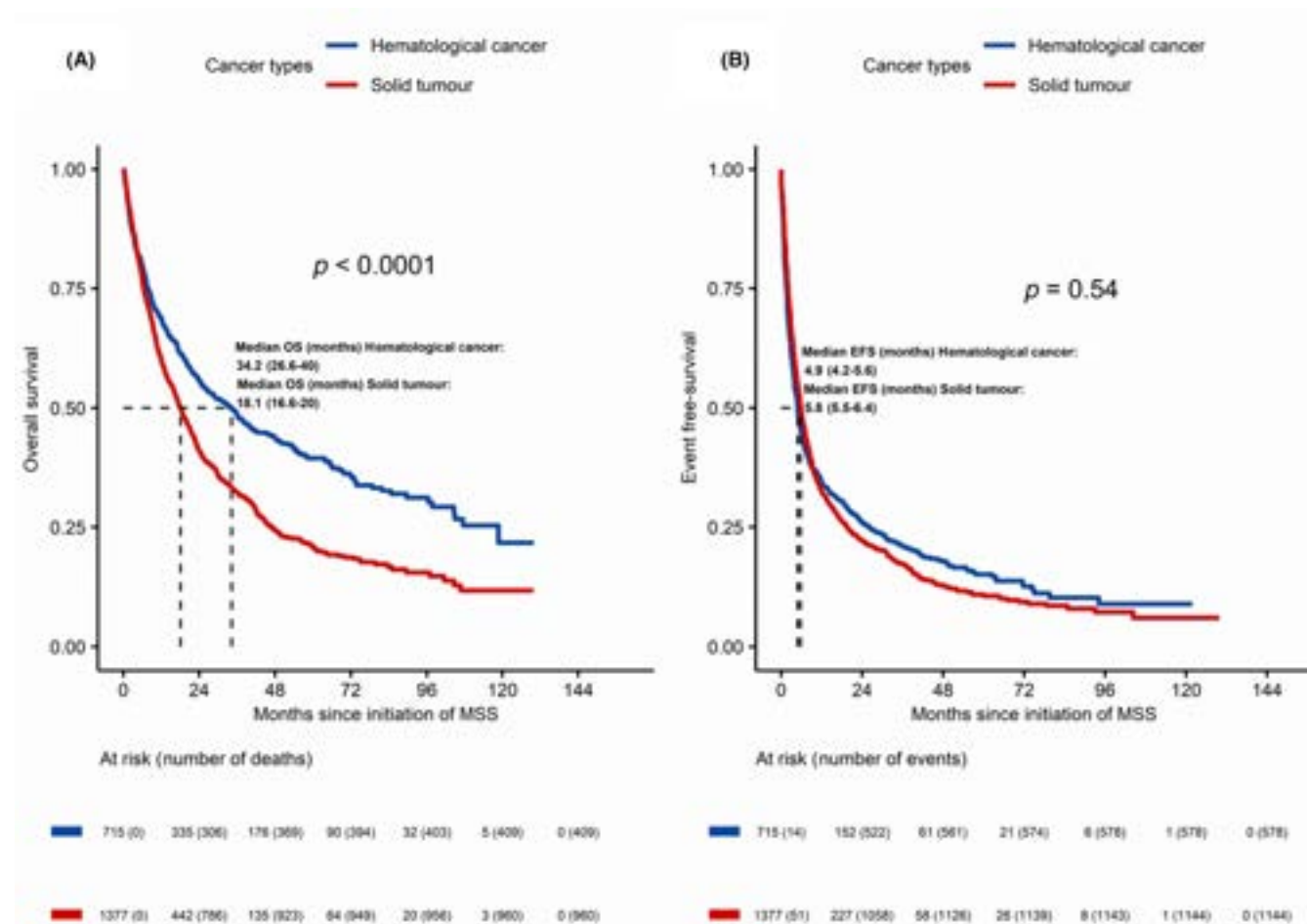


FIGURE 2 Overall survival (OS) (A) and event-free survival (EFS) (B) according to cancer type.

episodes, OS and EFS analysis according to ECOG PS showed statistically significant differences for ECOG 0–1 over ECOG ≥2 episodes (months) (HEM cancer: ECOG

0: 53.7; ECOG 1: 48.7; ECOG ≥2: 8.6;  $p < 0.0001$ ); ONC: ECOG 0: 36.3; ECOG 1: 18.7; ECOG ≥2: 4.4;  $p < 0.0001$ ). With respect to sex according to tumor type, statistically

significant survival differences were only observed within ONC episodes (23.3 vs. 13.8 months;  $p < 0.0001$ ).

As far as the treatment setting is concerned, for HEM episodes, median OS and EFS for induction/initial stage treatment were better than for refractory or resistant disease (OS: 53.7 vs. 31.9 months;  $p = 0.078$ ). However, the differences were statistically significant only for EFS (7.7 vs. 4.7 months;  $p < 0.001$ ). For ONC episodes, survival results clearly favored localized disease over advanced/metastatic treatment setting (OS: 42.1 vs. 14.3 months;  $p < 0.0001$ ; EFS: 16.8 vs. 5.1 months);  $p < 0.0001$ ).

We also explored whether the type of drug was potentially related to longer survival outcomes. In our study, although OS and EFS statistically differed by the mechanism of action ( $p < 0.001$ ) both for HEM and ONC episodes, different patterns were observed. Among HEM, the longest median OS was observed with immunomodulator treatment (65.3 months), followed by mAb treatment (45.3 months) and oral TT (34.2 months). For solid cancer episodes, TT showed similar OS results to HT (21.0 vs. 20.9 months).

Results from survival analysis for global population and separately for HEM and ONC episodes are shown in [Tables 3](#) (OS) and [4](#) (EFS).

Most frequent hematological malignancies were non-Hodgkin ( $n = 199$ ) and Hodgkin lymphoma ( $n = 57$ ), acute myeloid leukemia (AML) ( $n = 86$ ), myelodysplastic syndromes (MDS) ( $n = 79$ ) and multiple myeloma ( $n = 47$ ). Median OS observed for those pathologies ranged from the lowest 10.0 months for AML to the highest 65.2 months for MDS.

Most frequent solid neoplasms were thoracic ( $n = 361$ ), genitourinary ( $n = 211$ ), breast ( $n = 227$ ), skin ( $n = 137$ ), and gynecological ( $n = 133$ ). Skin cancer obtained the longest median OS, 31.4 months, and genitourinary the shortest, 11.2 months. To provide information on the most frequent tumor types, we conducted a survival outcomes analysis, revealing variations in survival outcomes amongst the top-five cancers for which MSS use was most frequently requested. Median OS, median EFS, as well as 12-months and 36-months survival rates for the most frequent tumors are available in [Table S7](#) and [Figure S7](#) in Supplementary Materials.

Given that the prognosis can vary depending on the tumor subtype and context, we conducted a survival analysis for each tumor subtype to describe the results within the included tumors. The corresponding analysis for hematology and oncology can be found in [Tables S8](#) and [S9](#) in Supplementary Materials.

Survival analysis according to molecular targets, within the oral TT and mAbs agents requested more than 25 times, showed that anti-CD20 mAbs and Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors were related to the best OS results

in HEM (69.3 and 72.9 months, respectively), while anti-HER2, PARP inhibitors, and ALK-kinase inhibitors had the longest survival in ONC (36.2, 34.0, and 32.1 months, respectively). Survival data according to drug subclassification is available in [Table S10](#) and details on frequency of mAb and TT according to subclassification for HEM and ONC are shown in [Tables S11](#) and [S12](#), respectively, in Supplementary Materials.

Interestingly, in 211 episodes (5%) from the global population, MSS treatment was maintained for more than 2 years, and in 34 (1.6%) patients, treatment lasted for more than 5 years. Within these long responders, no clear patient or cancer characteristic was identified except for the type of drug, which was commonly oral TT and mAb.

Finally, in the Supplementary Materials, specifically [Tables S13](#) and [S14](#), we provide a comprehensive description of survival results for drugs and indications that were eventually approved by regulatory agencies and requested at least 10 times. Furthermore, for informative purposes, we have included information from pivotal studies for those indications in columns juxtaposed with the study results. For oncology drugs, the score from the ESMO benefit clinical scale is also recorded. It is important to note that the characteristics of individual requests may vary slightly from the approved indication, and the study's design does not aim to compare results on a case-by-case basis.

## 4 | DISCUSSION

Few data can be found in the literature regarding MSS survival outcomes in real world practice in oncology, mostly focused on one specific drug or pathology or with a small sample size.<sup>18–25,27,28</sup> To our understanding, this is the first large study to provide real-world results in a cohort of patients treated with MSS for cancer in a multicentric comprehensive cancer institution, reporting overall and EFS and analyzing factors associated with survival outcomes. The proportion of patients for whom an MSS was requested over the global number of patients treated at ICO during the study period was 5%, which is smaller than reported (17%–71%).<sup>3,11</sup> However, it must be acknowledged that in our study supportive care MSS were excluded. Additionally, there are other factors that influence that finding. First, as stated before, at ICO, the procedure and analysis regarding the use of MSS depends on the P&T Committee. According to its procedures, clinicians must complete an MSS form to justify their patient's treatment request and, if applicable, their alternative available treatments (including clinical trials), which must be supported by the head of their medical department to proceed to committee evaluation. A hospital pharmacist elaborates a supporting evidence review report.

TABLE 3 Overall survival analysis according to patient, drug, and disease characteristics.

	Global population, (n = 2092)			Hematological cancer, N = 715			Solid cancer, N = 1377		
	n	Median OS in months (95% CI)	p	n	Median OS in months (95% CI)	p	n	Median OS in months (95% CI)	p
Sex									
Female	1051	25.5 (22.9–30)	0.0001	315	37.9 (26.9–56.9)	0.22	736	23.3 (20.4–26.1)	<0.0001
Male	1041	17.1 (15.1–19.5)		400	29 (23.6–40)		641	13.8 (11.7–15.8)	
Age at start of MSS									
<75y	1727	20 (18.4–22)	0.56	597	34.9 (26.6–46.1)	0.2	1130	17.3 (15.8–18.9)	0.78
≥75y	365	23.3 (21.6–28.4)		118	32.7 (21.8–53.7)		247	22.7 (20.8–25.9)	
ECOG PS									
0	330	41.6 (34.6–48.8)	0.0001	68	53.7 (40–68.2)	<0.0001	262	36.3 (32.1–45.9)	<0.0001
1	1327	23.6 (21.6–26)		432	48.7 (37.6–65.3)		393	18.7 (17.1–21.1)	
≥2	435	5.9 (4.7–7)		213	8.6 (6.6–12.3)		222	4.4 (3.7–5.6)	
Drug family									
mAb (iv)	785	22.6 (18.7–28.4)	0.0001	287	45.3 (34–63.8)	<0.0001	498	17.3 (13.9–20)	0.01
TT (or)	746	22.5 (19.7–25)		169	34.2 (23.1–53.7)		577	21 (17.9–23.6)	
CHT	86	13.8 (11.8–18.1)		175	17.6 (13.4–24)		199	12 (9–17.2)	
HT	86	20.9 (13.8–23)		–	–		86	20.9 (13.8–23)	
Immunomodulator	54	65.3 (34.9–NA)		53	65.3 (34.9–NR)		–	–	
Others	47	29.1 (16.2–NA)		31	21.5 (16.1–NR)		16	NR (8.8–NR)	
Disease stage									
Induction/initial stage	121	53.7 (26.6–NR)	0.08	22	Neoadjuvant setting NR (NR–NR)		22	Neoadjuvant setting NR (NR–NR)	<0.0001
Relapsed/refractory disease	594	31.9 (24.9–38.8)		105	Adjuvant setting: NR (NR–NR)		105	Adjuvant setting: NR (NR–NR)	
Advanced/metastatic disease	1220	14.3 (13.1–16.3)		30	Localized disease: 42.1 (23.1–NR)		30	Localized disease: 42.1 (23.1–NR)	
							1220	Advanced/metastatic disease: 14.3 (13.1–16.3)	

Abbreviations: CHT, chemotherapy; CI, confidence interval; HT, hormone-therapy; iv, intravenous; mAb, monoclonal antibody; MSS, medicines in special situations; N, number; NR, not-reached; or, oral; OS, overall survival; TT, targeted therapy; y, years.

TABLE 4 Event free-survival analysis according to patient, drug, and disease characteristics.

	Global population			Hematologic cancer			Solid cancer		
	<i>n</i>	Median EFS in months (95% CI)	<i>p</i>	<i>n</i>	Median EFS in months (95% CI)	<i>p</i>	<i>n</i>	Median EFS in months (95% CI)	<i>p</i>
Sex									
Female	1051	6.6 (5.8–7.4)	0.0001	315	5.1 (4–6.4)	0.92	736	7.4 (6.4–8.6)	<0.0001
Male	1041	4.6 (4.1–5.3)		400	4.9 (3.9–5.8)		641	4.6 (3.9–5.4)	
Age at start of MSS									
<75y	1727	5.3 (4.9–5.8)	0.1	597	4.8 (3.9–5.3)	0.1	1130	5.7 (5.3–6.2)	0.1
≥75y	365	7.4 (5.7–9.9)		118	7.1 (5–14.4)		247	7.4 (5.6–10.2)	
ECOG PS									
0	330	11.6 (9.3–16.1)	0.0001	68	13.1 (7.6–30.9)	<0.0001	262	11.6 (9.3–16.1)	<0.0001
1	1327	6.4 (5.8–7.1)		432	6.6 (5.4–8.9)		1371	6.7 (6–7.4)	
≥2	435	2 (1.8–2.5)		201	2.4 (1.9–3.1)		193	2.5 (1.9–2.9)	
Drug family									
mAb (iv)	785	5.1 (4.5–6)	<0.0001	287	4.5 (3.7–5.2)	<0.0001	498	5.8 (4.7–6.9)	0.01
TT (or)	746	7.6 (6.6–8.9)		169	11.1 (5.8–20.4)		577	7.2 (6.3–8.5)	
CHT	86	3.5 (2.9–3.9)		175	3.3 (2.8–4.4)		199	3.5 (2.8–4.2)	
HT	86	7.6 (4.6–11.3)		–	–		86	7.6 (4.6–11.3)	
Immuno modulator	54	11.7 (7.7–24.6)		53	14.1 (7.7–24.6)		–	–	
Others	47	5.8 (4.1–12.3)		31	4.2 (1.9–12.3)		16	10 (4.8–NR)	
Disease stage									
Induction/initial stage:	121	7.7 (5.1–19.2)	0.08	22	Neoadjuvant setting: 5.1 (3.3–NR)	<0.0001	105	Adjuvant setting: NR (NR–NR)	
Relapsed/refractory disease:	594	4.7 (3.9–5.3)		30	Localized disease: 16.8 (6.2–NA)		1220	Advanced/metastatic disease: 5.1 (4.6–5.6)	

Abbreviations: CHT, chemotherapy; CI, confidence interval; EFS, event-free survival; HT, hormone-therapy; m, months; mAb, monoclonal antibody; MSS, medicines in special situations; N, number; NR, not-reached; TT, targeted therapy; y, years.

Requests are then discussed collegiately by a multidisciplinary and multicentre group to eventually accept or deny them. This procedure implies an accurate selection of requests.<sup>29</sup> Besides, MSS frequently requested are prioritized for P&T evaluation, allowing to discuss and to agree criteria for their use, resigning from the need for a per-patient basis request and eventually minimizing bureaucratic procedures regarding their use once approved. Moreover, ICO develops Clinical Practice Guidelines (ICOPraxis) for cancer treatment.<sup>30</sup> During the review and elaboration process of a cancer treatment guideline, if efficacy and safety data support the inclusion of MSS drug use in institutional guidelines, it may be discussed and approved by the P&T Committee, also preventing from the individual basis request requirement. These circumstances may have influenced the low incidence of MSS found in our study with respect to EMA report.<sup>3</sup>

On the other hand, our findings suggest that MSS use is commonly practiced across most cancer types.

Over the last few years, the EMA approval process timelines have been lengthy. Furthermore, once medicines are granted marketing authorization, it is at the discretion of the company holding the authorization to determine in which EU countries the medicine will be marketed and when they will apply for pricing and reimbursement. This, along with the subsequent state reimbursement process, results in additional months before the drug becomes available on the market.<sup>31,32</sup> Consequently, this situation leads to an increasing number of requests for drugs pending price and funding decisions in our country, affecting MSS requests.

In our study, most episodes were for relapsed and advanced disease (87%). It is well-known that metastatic cancer patients, who have exhausted previous standard lines of treatment are most likely to receive drugs used as MSS. Despite metastatic cancers being, in general, incurable, as cancer armamentarium and knowledge evolve, patients may keep a good functional status following disease progression on approved treatment regimens and be eligible to receive an MSS drug.<sup>9,11,13</sup> However, in our study, even in patients with advanced stage disease, the level of prior treatment was not extensive, since only 38% of episodes received at least two previous lines of treatment, despite some differences amongst hematology and oncology episodes. It is important to highlight that previous interventions such as radiotherapy, surgery, or hormonal treatment (aromatase inhibitors) for cancer were considered as previous treatments since they were not included in the hospital treatment application records.

Nonetheless, this finding may reflect how new treatments strategies development, mainly driven by new molecular targets, have been focused on early lines of treatment, aiming to change expected cancer survival.

Consequently, novel drugs with positive results were used in anticipation as MSS, considering that the new drug would offer better results than the standard treatment.

During the 10-year period of the study, cancer treatments have evolved considerably, with the emergence of targeted therapies and immunotherapy that has contributed to increased survival expectancy of many of the tumors evaluated. While traditional intravenous chemotherapy use has diminished, oral cancer treatments have increased explosively during the last decade. However, little data can be found on the literature about the prevalence of targeted therapy as OLU since these studies are not easy to perform because of this rapid evolution.<sup>13</sup>

Our main goal was to describe our cohort and to estimate survival outcomes of cancer therapies used as MSS in a real-world setting. It must be considered that evidence compelling MSS may widely range from the use of therapies with evidence of strong benefits used in anticipation of their approval by regulatory agencies to the opposite of requests based on less or weak evidence of treatment benefits or that will neither be reviewed nor approved at a regulatory level.<sup>13,14,17</sup> While our study found that 75% of requests were for drugs that were eventually approved by the EMA, which provides a stronger rationale for their use, it should be acknowledged that the clinical or disease characteristics of the requests may slightly differ from the marketed label. Thus, clinical results expected with MSS in a real-world data setting may be extremely variable.

Survival analysis in our cohort showed interesting findings. ECOG PS 2 was statistically significant for OS and EFS over ECOG  $\leq 1$ , thus patient PS could be considered as a predictor of potential effectiveness of an MSS. Arroyo et al. found comparable results regarding EPS and short treatment duration in their study, in which 168 cancer patients treated with MSS were analyzed. However, the survival results obtained in their study were less favorable.<sup>33</sup>

Differences in OS were also observed between sexes but only for solid cancers, with more favorable outcomes observed in women. Although there is recognized sexual dimorphism in the immune system response, the impact of patients' sex on the outcomes of cancer treatments remains poorly understood cancers.<sup>34,35</sup> We hypothesize that this finding in oncology may be associated with the tumor's location, which exhibits different patterns according to sex for certain solid tumors, in contrast to hematology. Regarding age, in our study, no differences in survival were observed, which, to our understanding, reinforces the need for applying patient eligibility criteria to select patients that are in good condition to receive MSS treatment despite their age, as considered in ICO MSS procedures.

In our study, the reason for MSS treatment discontinuation was toxicity in 13.7% of patients, which correlates with well-known adverse safety profile of cancer drugs

with hematological and gastrointestinal as most frequent AE causing treatment discontinuation. The duration of MSS treatment was short, less than 5 months, even shorter for hematological malignancies. However, a wide range of DT was observed. It must be highlighted that for one third of episodes treatment lasted less than 3 months, doubtfully obtaining a favorable benefit of treatment. On the other side, while it is difficult to conclude from this study that these therapies provided long-term benefit, we found few episodes with prolonged DT, since for 5% of episodes treatment lasted more than 2 years and for 1.6% of episodes it lasted more than 5 years.

In our study, differences in survival according to the mechanism of action of MSS were also found. While better results in terms of OS for oral TT and mAbs could be expected due to their specific mechanism of action, interestingly, HT for ONC and immunomodulator agents for HEM showed improved survival results.

In order to provide a comprehensive understanding of the patient population and the tumor subtypes considered in our analysis, we provide data on survival outcomes according to tumor subtype. The pathologies for which MSS requests were more frequent were consistent with the prevalence of neoplasms and correlated with the pathologies that have been the focus of active research during the studied period.<sup>36–45</sup>

Furthermore, for informative purposes, we have included survival information stratified by drug, juxtaposed with results from pivotal studies for the corresponding indications. Upon a simple numerical comparison, we found that the results obtained within our population for hormone therapy in prostate cancer and for ovarian (olaparib), lung (alectinib, lorlatinib, durvalumab), thyroid (lenvatinib), breast (palbociclib after aromatase inhibitors), head and neck (nivolumab), and melanoma (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) were largely similar to the published results. However, it is important to note that for most hematological indications, data were lacking, and the results were not numerically comparable.

We acknowledge that our study has several limitations. First, it is an observational study prone to inherent limitations due to its retrospective nature. Second, a wide variety of cancers were included, some of which had limited representation, making it challenging to draw definitive conclusions. However, since we focused on describing the characteristics and outcomes of real-world in patients for whom an MSS use for cancer treatment was requested, the actual distribution of cancer types was informative in itself.

Third, the study is limited by its reliance on data from three centers in a single institution, which may not be representative of treatment practices at other centers. Nonetheless, it should be noted that the ICO provided

clinical oncology and hematology care for approximately half of the adult population in Catalonia.

Nevertheless, the main strength of our study lies in the assessment of survival and clinical outcomes in a cohort of more than 2000 patients with solid and hematological cancers, with a median follow-up of 17.4 months over a 10-year study period.

## 5 | CONCLUSION

Information obtained from the present study is valuable and contributes to better decision-making regarding MSS use. Our findings allow discussion within P&T Committee about clinical criteria that should be accomplished, previously to requesting an MSS use and reinforces the usefulness of MSS accurate discussion of requests to maximize chances of treatment benefit. The results obtained in our cohort helps us to increase knowledge about real world data results of treatments and, for the most frequent pathologies and drugs requested, allows us to benchmark them with those obtained in clinical trials and to increase knowledge about the drug. To conclude, we believe that our experience and procedures regarding OLU may be of interest to other colleagues and extrapolated to other countries.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Sandra Fontanals:** Conceptualization (equal); investigation (lead); project administration (lead); resources (supporting); supervision (lead); validation (lead); writing – original draft (lead). **Anna Esteve:** Conceptualization (equal); data curation (equal); formal analysis (lead); methodology (lead); validation (equal); visualization (supporting); writing – review and editing (equal). **Andrea González:** Data curation (equal); formal analysis (equal); methodology (supporting); validation (equal); visualization (equal). **Cristina Ibáñez:** Resources (supporting); validation (supporting); writing – review and editing (supporting). **Javier Martínez:** Resources (supporting); writing – review and editing (supporting). **Ricard Mesía:** Conceptualization (supporting); project administration (supporting); supervision (supporting); writing – review and editing (equal). **Ana Clopés:** Conceptualization (supporting); project administration (supporting); supervision (supporting); writing – review and editing (equal).

### ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support and Joan Muniesa, Eva Loureiro, José L. Pontón, Itziar Silva, Oscar Delgado, Josep Ramón Germà, ICO Pharmacy & Therapeutics Committee members, and the ICO Pharmacy team.



## FUNDING INFORMATION

No funding was received to assist with the study and the preparation of this manuscript.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The author(s) declare(s) that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT


The datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available due to reasons of sensitivity but are available from the corresponding author on reasonable request.

## ETHICS STATEMENT

The study protocol and statistical analysis plan were approved by the independent Ethics committee of the Bellvitge University Hospital (protocol code PR090/21-UB110321) with a waiver of informed consent, due to its retrospective nature. The study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice guidelines and the provisions of the Declaration of Helsinki.

## ORCID

Sandra Fontanals  <https://orcid.org/0000-0002-4450-2227>

Anna Esteve  <https://orcid.org/0000-0002-1962-971X>

Andrea González  <https://orcid.org/0009-0005-4236-0199>

Cristina Ibáñez  <https://orcid.org/0000-0002-6712-5428>

Ricard Mesia  <https://orcid.org/0000-0002-3785-3563>

Ana Clopés  <https://orcid.org/0000-0002-1857-362X>

## REFERENCES

- 2021 FDA approvals of drugs for cancer treatment—the ASCO post. 2021. <https://ascopost.com/issues/december-25-2021/2021-fda-approvals-of-drugs-for-cancer-treatment/>
- Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol*. 2007;18(12):1923-1925. doi:10.1093/annonc/mdm517
- Weda M, Hoebert J, Moltó Puigmartí C, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. *Eur Union*. 2017;1-185. [https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Report\\_OFF\\_LABEL\\_Nivel-RIVM-EPHA.pdf](https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Report_OFF_LABEL_Nivel-RIVM-EPHA.pdf)
- Trotta F, Leufkens HGM, Schellens JHM, Laing R, Tafuri G. Evaluation of oncology drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: when differences have an impact on clinical practice. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2266-2272. doi:10.1200/JCO.2010.34.1248
- Lee VC. Off-label drug information: regulation, distribution, evaluation, and related controversies. *P&T*. 2009;34(8):428-40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140107/>
- Herbrand AK, Schmitt AM, Briel M, et al. Association of Supporting Trial Evidence and Reimbursement for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651108/>
- Boletín Oficial del Estado. <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
- CatSalut. Resolució per la qual es crea el Consell Assessor de Medicaments en Situacions Especials (CAMSE). 2010; 1-4. [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors\\_professionals/normatives\\_instruccions/2019/resolucio-camse.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/normatives_instruccions/2019/resolucio-camse.pdf)
- Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol*. 2008;9(11):1102-1107. doi:10.1016/S1470-2045(08)70280-8
- Drogovoz SM, Starikov VI, Ivantsyk LB, Shchokina KG. Experience and prospects for the use of off-label drugs in oncology. *Exp Oncol*. 2021;43(1):1-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785726/>
- Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251-258.
- Peñ EGH, Ferrández MA, Bafalluy IM, et al. Off-label use of oncology drugs: national survey results. *Farm Hosp*. 2015;39(5):275-287.
- Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol*. 2016;7(2):253-257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27081648>
- de Vries EGE, Cherny NI, Voest EE. When is off-label off-road? *Ann Oncol*. 2019;30(10):1536-1538. doi:10.1093/annonc/mdz445
- Lim M, Shulman DS, Roberts H, et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med*. 2020;9:6658-6666.
- Medina AA, Artiles-medina A, Sánchez-cuervo M, et al. Medicines in exceptional circumstances for solid tumours: focusing on evidence, effectiveness, and toxicity profiles. *Farm Hosp*. 2022;46(3):133-145.
- Zarkavelis G, Amylidi AL, Verbaanderd C, et al. Off-label despite high-level evidence: a clinical practice review of commonly used off-patent cancer medicines. *ESMO Open*. 2022;8:100604.
- Eaton AA, Sima CS, Panageas KS. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older breast cancer patients: estimates from SEER-medicare data. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):57-65.
- Danés I, Agustí A, Vallano A, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(11):1385-1393.
- Marin-Pozo JF, Duarte-Pérez JM, Sánchez-Rovira P. Safety, effectiveness, and costs of bevacizumab-based therapy in Southern Spain: a real world experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):1-7.
- Wagner J, Marquart J, Ruby J, et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. *BMJ*. 2018;360:1-6.
- Piñeiro Pérez R, Núñez Cuadros E, Rodríguez Marrodán B, et al. Off-label pediatric medicines in Spain. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(3):188.e1-188.e9.
- Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Del Prado-Llargo JR. Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution. *Farm Hosp*. 2017;41(4):458-469.

24. Fernandez MH, Villaverde RM, Yustos MA, et al. The off-label use of antineoplastics in oncology is limited but has notable scientific support in a university hospital setting. *Front Pharmacol.* 2019;23(10):1210. doi:10.3389/fphar.2019.01210
25. Martín González A, Abajo Del Álamo C, Catalá Pindado MÁ, Godoy DM. Quality of off-label prescriptions in advanced oncologic diseases. *Med Clin.* 2015;145:178-179.
26. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547-1573. doi:10.1093/annonc/mdv249
27. Na Y, Lim SH, Yun MS, et al. The evaluation of the off-label use of anticancer drugs in Korea. *Ann Oncol.* 2014;25(Supplement 4):iv487.
28. González-Morcillo G, Calderón-Hernanz B, Rodríguez-Camacho JM. Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital. *Farm Hosp.* 2020;44(6):272-278.
29. Ibáñez C, Fontanals S, Mesia R, Clopés A. Comments on “off-label despite high-level evidence: a clinical practice review of commonly used off-patent cancer medicines”. *ESMO Open.* 2023;8(3):101212. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702923004386>
30. *Guies i protocols.* Institut Català d'Oncologia; 2023. [https://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies\\_i\\_protocols/](https://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/)
31. Rauh S, Mavroeidis L, Ntellas P, et al. Old drug, new clinical use, no man's land for the indication: an awareness call from European experts. *ESMO Open.* 2020;5(1):1-7.
32. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. *The Root Cause of Unavailability and Delay to Innovative Medicines: reducing the Time Before Patients have Access to Innovative Medicines.* Efpia; 2020:1-25.
33. Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez L, Eugenia Rodríguez Mateos M, et al. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study contribution to scientific literature. *Farm Hosp.* 2017;41(3):382-390. <http://www.aulamedica.es/fh/pdf/10745.pdf>
34. Irelli A, Sirufo MM, D'Ugo C, Ginaldi L, De Martinis M. Sex and gender influences on cancer immunotherapy response. *Biomedicine.* 2020;8(7):1-23.
35. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):737-746. doi:10.1016/S1470-2045(18)30261-4
36. Arora S, Narayan P, Osgood CL, et al. U.S. FDA drug approvals for breast cancer: a decade in review. *Clin Cancer Res.* 2022;28(6):1072-1086. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-2600
37. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: management of non-small cell lung cancer. *Lung.* 2020;198(6):897-907. doi:10.1007/s00408-020-00407-5
38. Adkins DR, Haddad RI. Clinical trial data of anti-PD-1/PD-L1 therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a review. *Cancer Treat Rev.* 2022;109:102428. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102428
39. Kayser S, Levis MJ. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2022;196(2):316-328.
40. Tanda ET, d'Amato AL, Rossi G, et al. Merkel cell carcinoma: an immunotherapy fairy-tale? *Front Oncol.* 2021;11:739006.
41. Broccoli A, Argnani L, Morigi A, et al. Long-term efficacy and safety of ibrutinib in the treatment of CLL patients: a real life experience. *J Clin Med.* 2021;10(24):5845. doi:10.3390/jcm10245845.
42. Patel H, Yacoub N, Mishra R, et al. Current advances in the treatment of BRAF-mutant melanoma. *Cancers.* 2020;12(2):482. doi: 10.3390/cancers12020482.
43. Chi SA, Yu H, Choi YL, et al. Trends in survival rates of non-small cell lung cancer with use of molecular testing and targeted therapy in Korea, 2010–2020. *JAMA Netw Open.* 2023;6(3):e232002.
44. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2014;372(1):30-39.
45. Tran J, Ornstein MC. Clinical review on the management of metastatic renal cell carcinoma. *JCO Oncol Pract.* 2022;18:187-196. doi:10.1200/OP.21.00419

## SUPPORTING INFORMATION

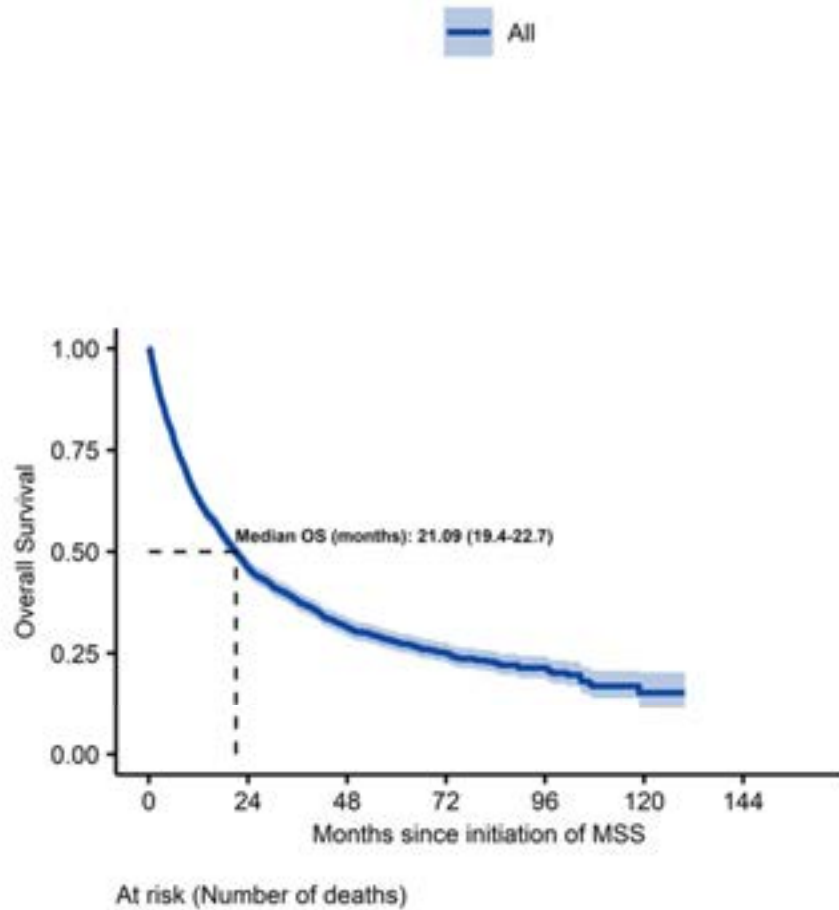
Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Fontanals S, Esteve A, González A, et al. Real-world treatment outcomes of medicines used in special situations (off-label and compassionate use) in oncology and hematology: A retrospective study from a comprehensive cancer institution. *Cancer Med.* 2023;12:17112-17125. doi:10.1002/cam4.6360

## SUPPLEMENTARY MATERIAL-FIGURES

Figure S1. A: Overall survival (OS) and B: Event Free-Survival (EFS) for overall population

A



B

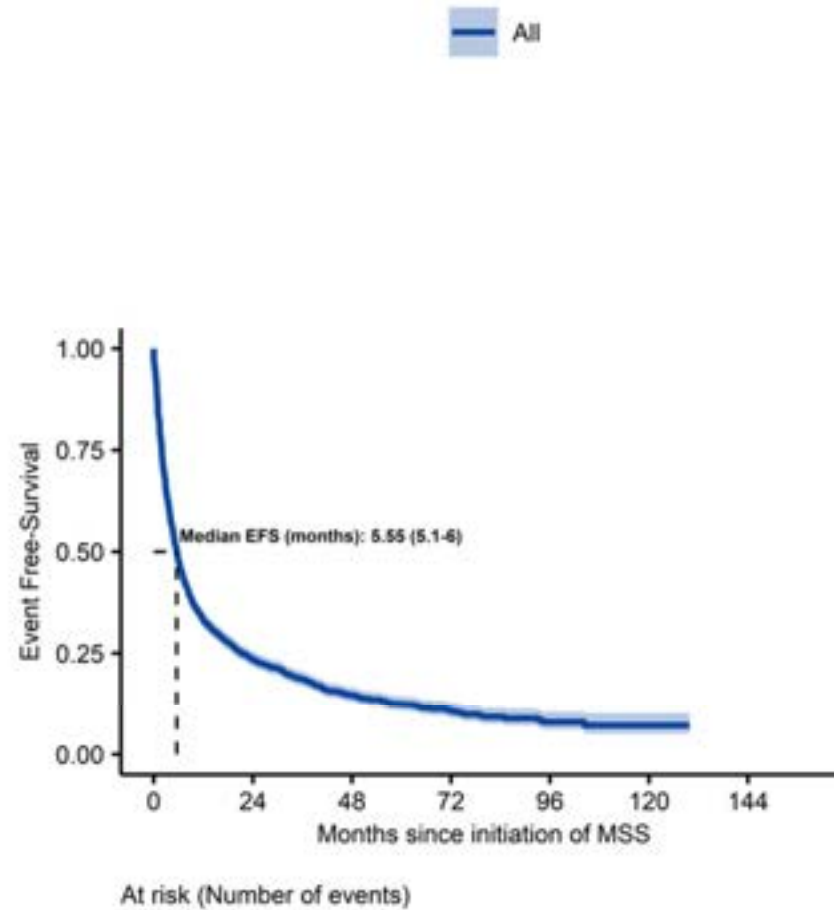


Figure S2. Overall survival according to ECOG PS for overall population (A), and for patients with hematologic cancer (B) and with solid tumour (C).

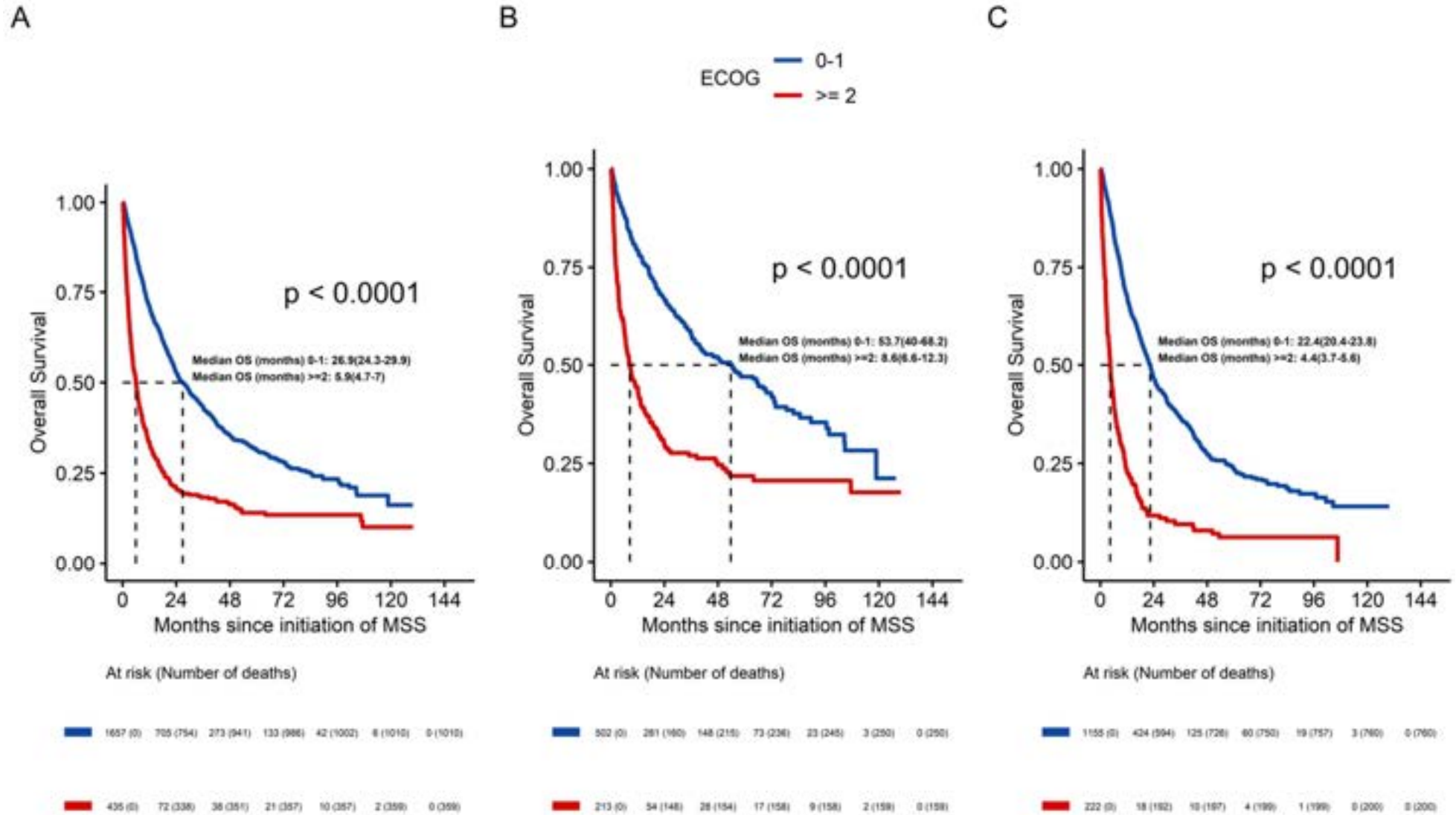


Figure S3. Overall survival according to sex for overall population (A), and for patients with hematological cancer (B) and with solid tumour (C).

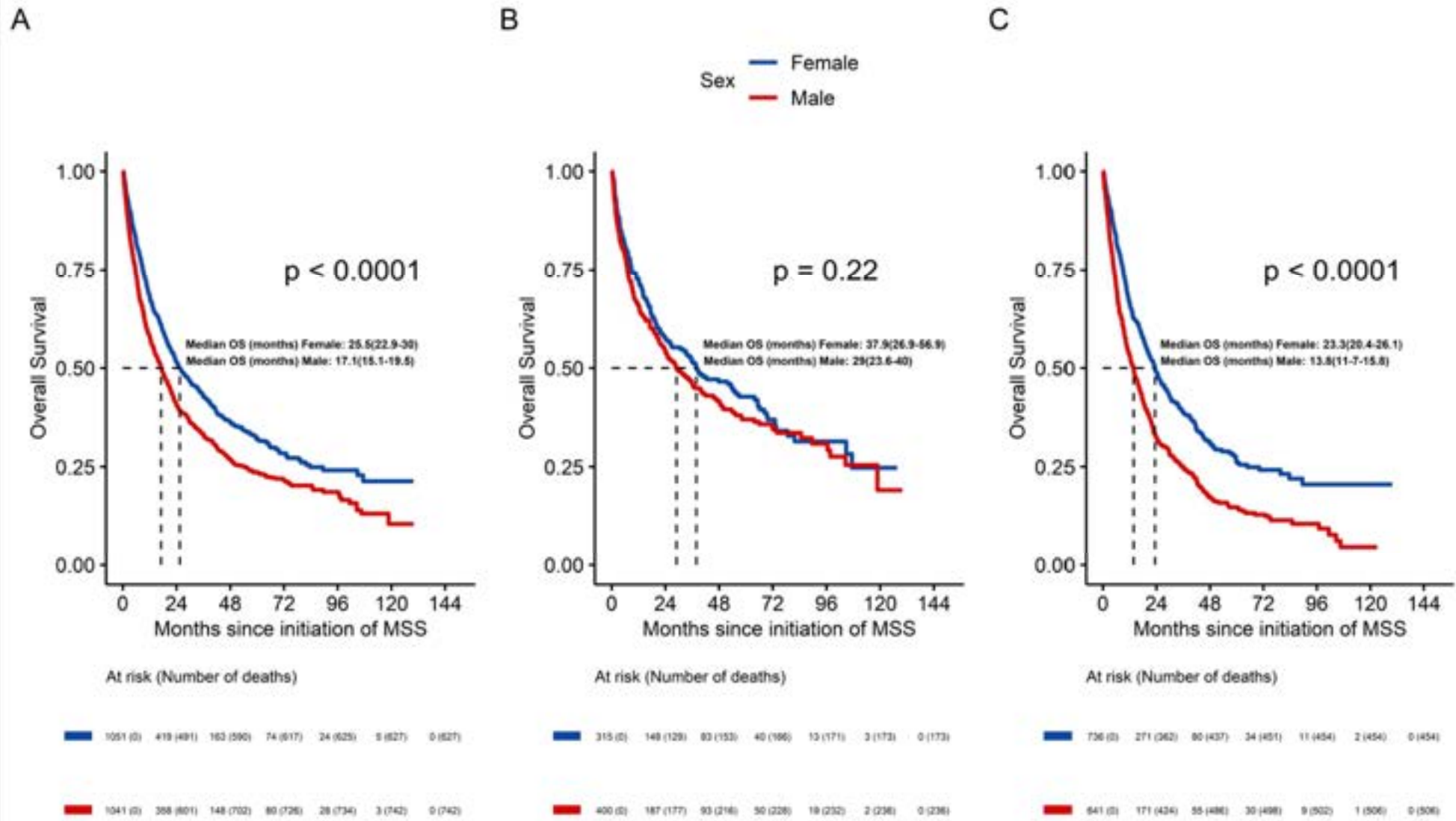


Figure S4. Overall survival according to age for overall population (A), and for patients with hematological cancer (B) and with solid tumour (C).

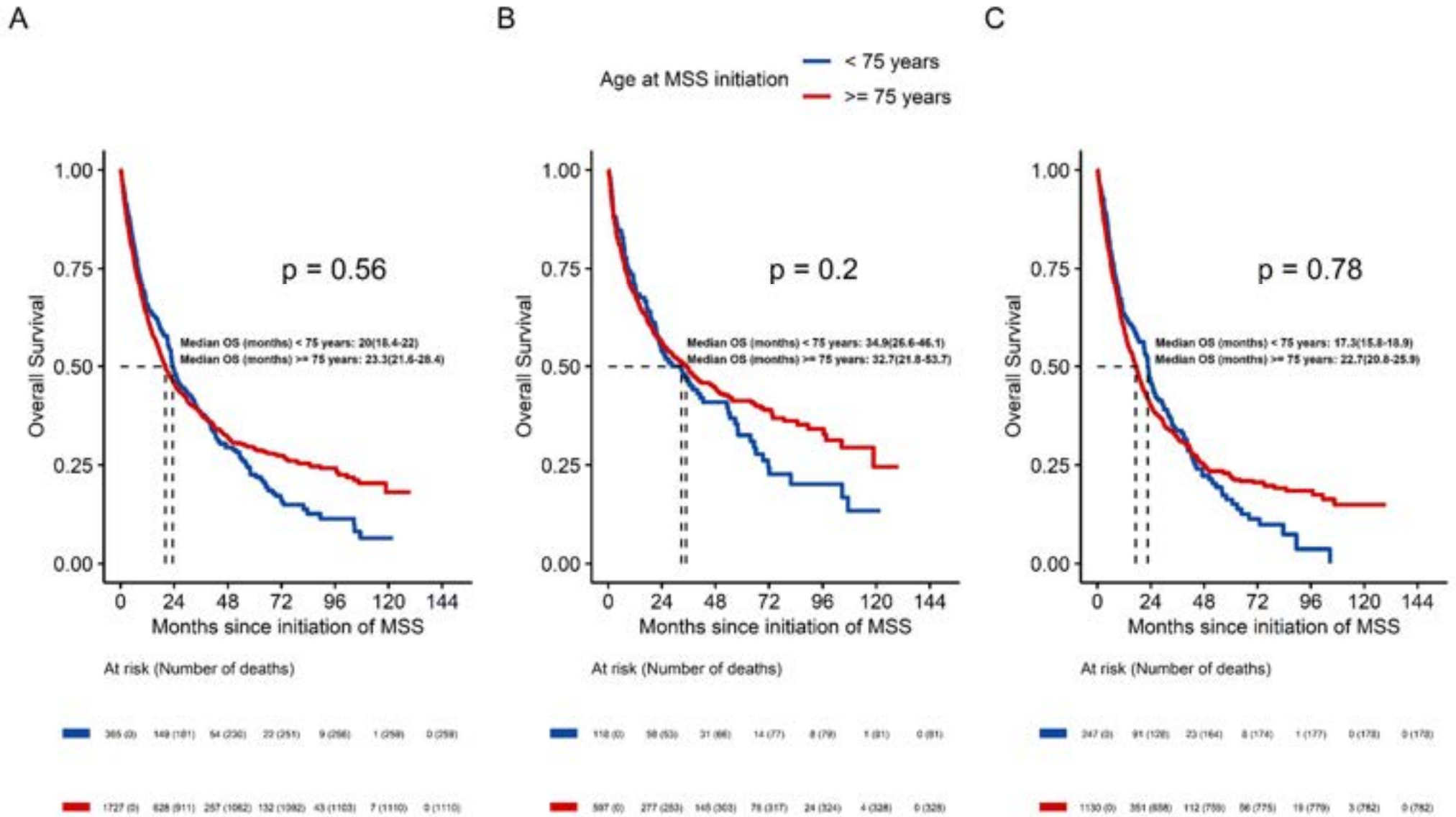
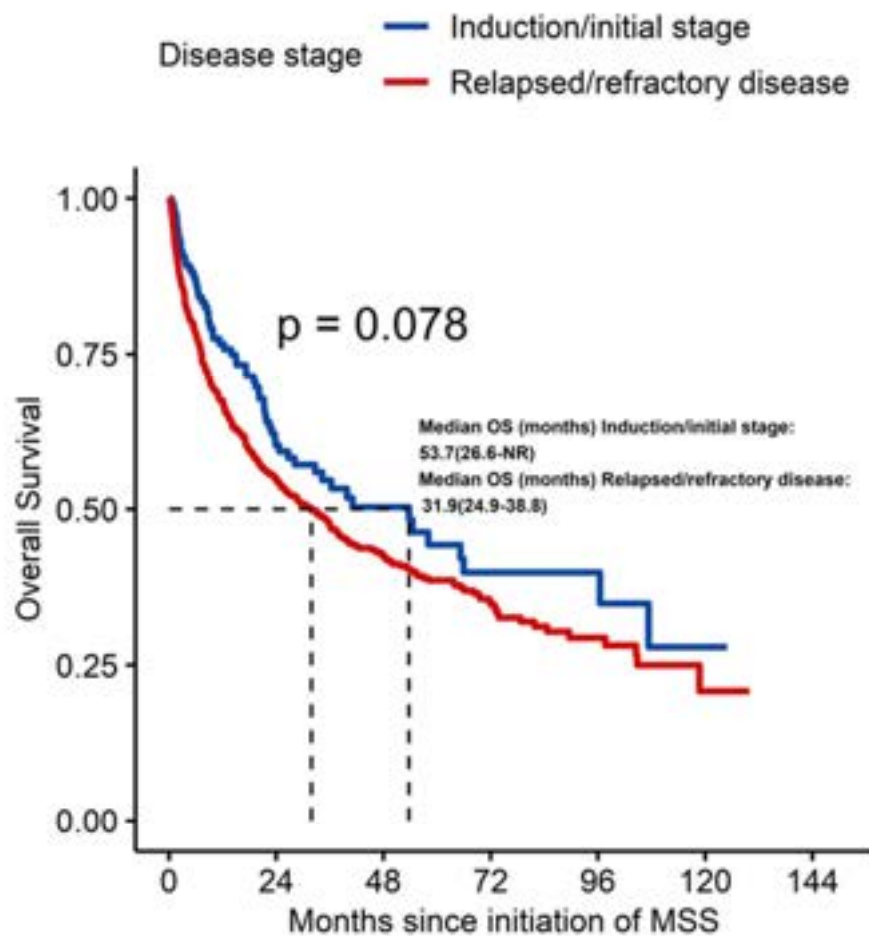


Figure S5. Overall survival according to disease stage for patients with hematological cancer (A) and for patients with solid tumour (B).

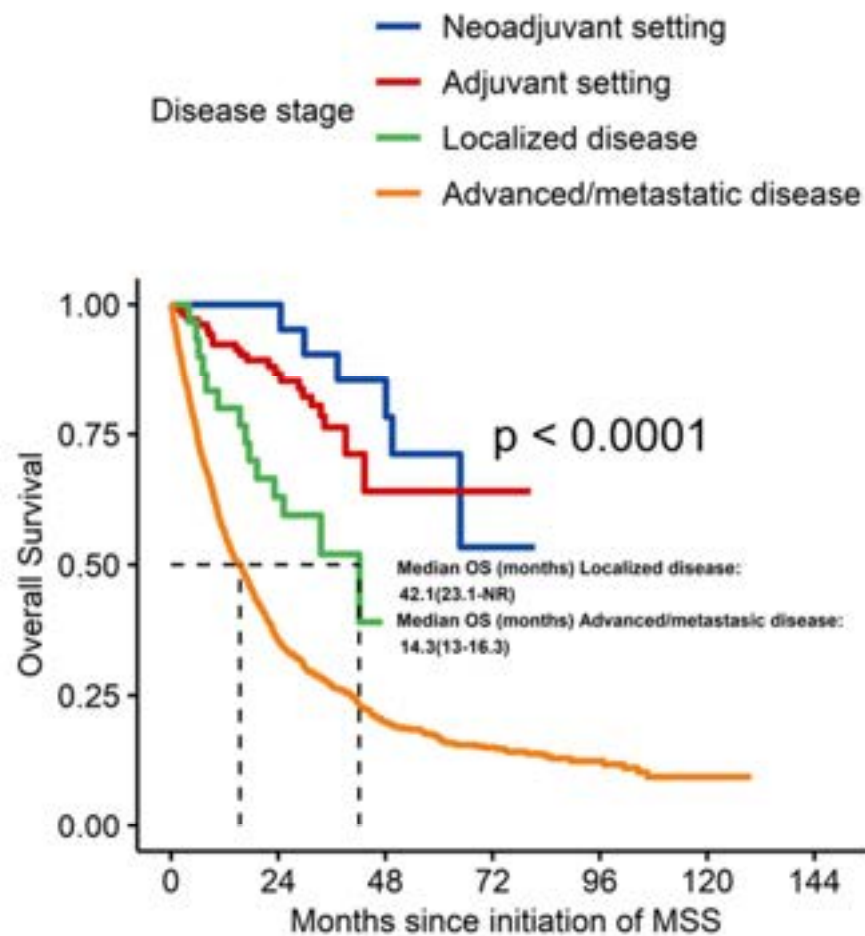
A



At risk (Number of deaths)

■	121 (0)	63 (46)	28 (54)	17 (59)	8 (59)	1 (61)	0 (61)
■	994 (0)	272 (260)	148 (315)	73 (335)	24 (344)	4 (348)	0 (348)

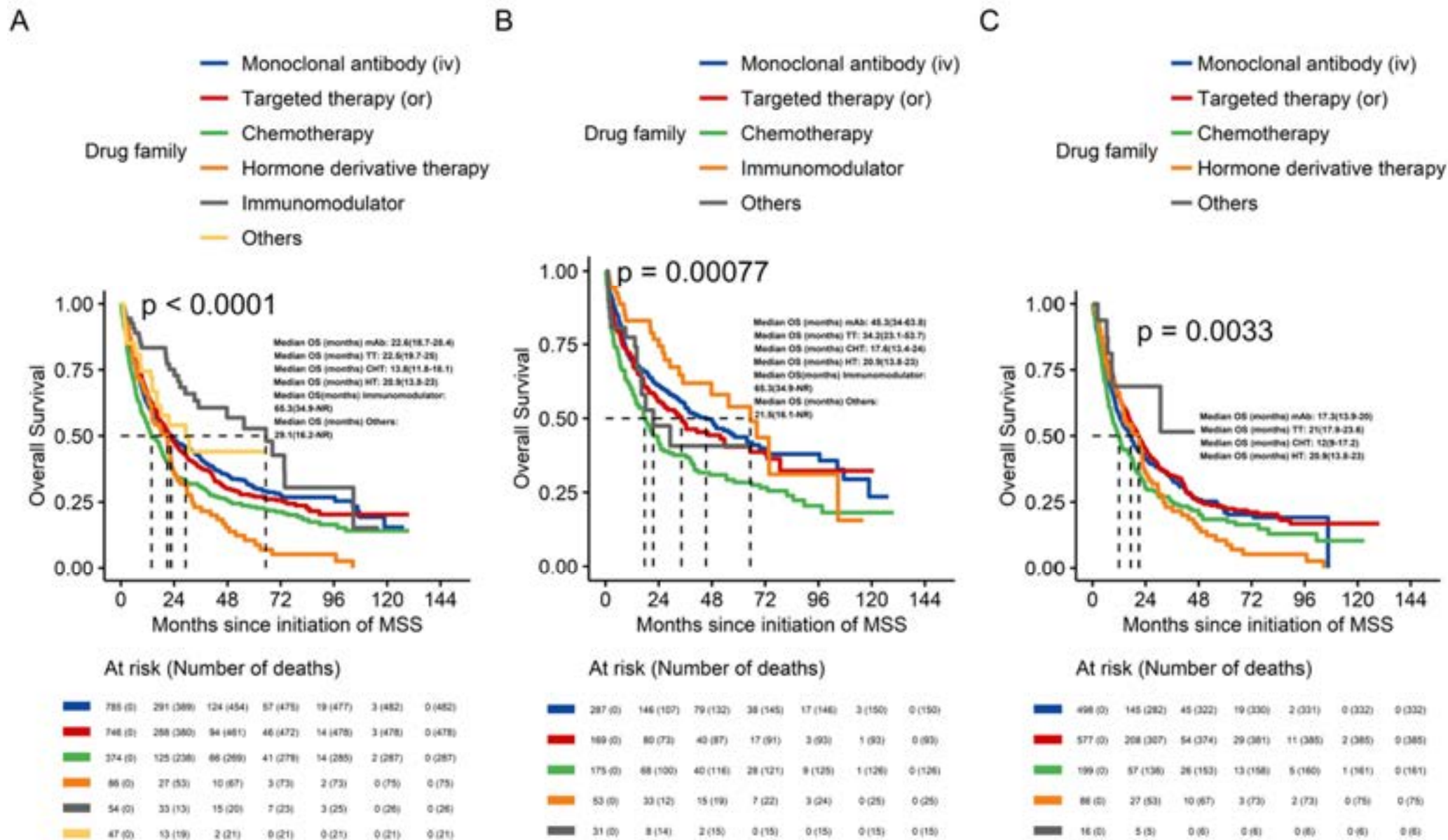
B



At risk (Number of deaths)

■	22 (0)	21 (0)	12 (3)	2 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)
■	105 (0)	61 (13)	6 (21)	3 (21)	0 (21)	0 (21)	0 (21)
■	30 (0)	18 (11)	0 (14)	0 (14)	0 (14)	0 (14)	0 (14)
■	1220 (0)	342 (762)	117 (885)	59 (908)	20 (915)	3 (919)	0 (919)

Figure S6. Overall survival according to MSS mechanism of action for global patients (A), patients with hematological cancer (B) and for patients with solid tumour (C).

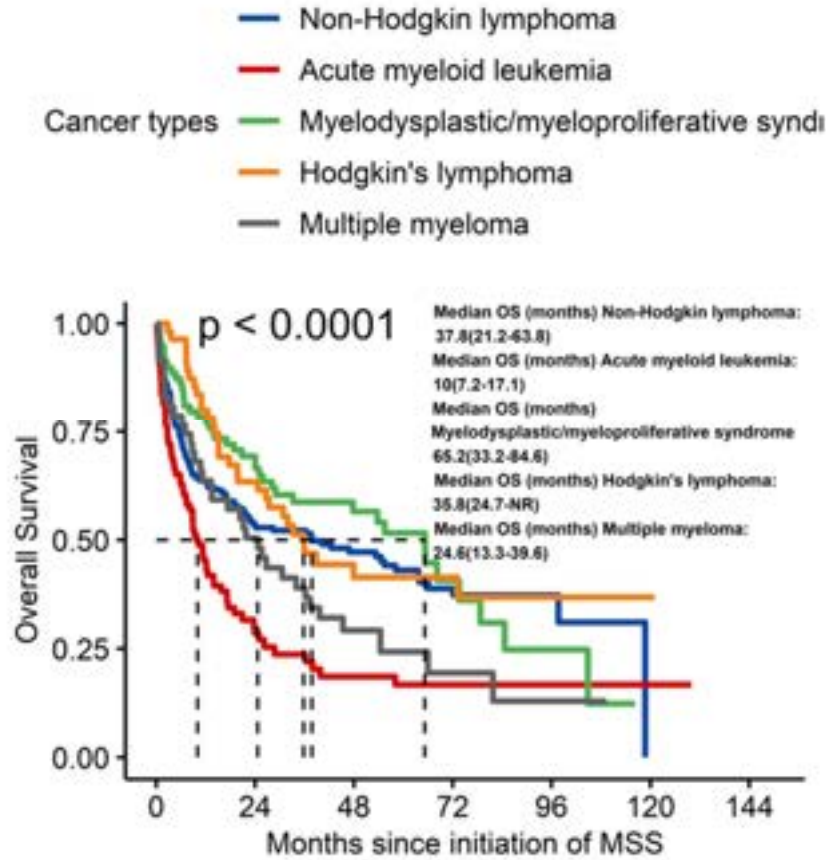


mAb: monoclonal antibody; TT: targeted therapy; HT: hormone-therapy; CHT: Chemotherapy.



Figure S7. Overall survival for most frequent tumours (hematological (A) and oncological (B) cancer)

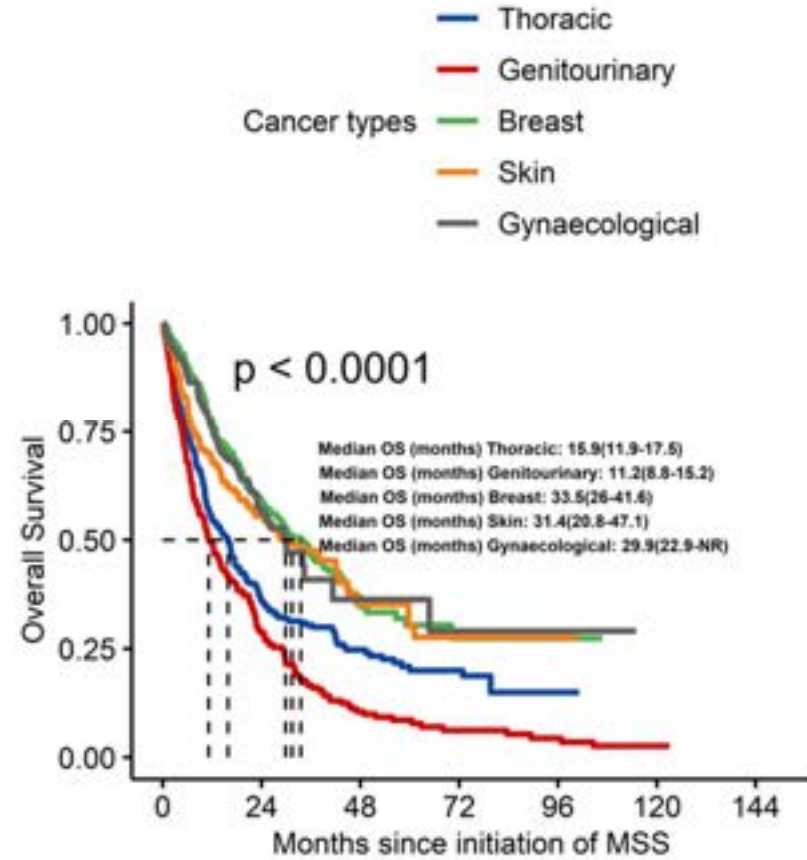
A



At risk (Number of deaths)

■	199 (0)	87 (90)	51 (98)	26 (105)	6 (106)	0 (108)	0 (108)
■	86 (0)	19 (60)	11 (66)	8 (67)	2 (67)	1 (67)	0 (67)
■	79 (0)	48 (24)	26 (32)	9 (37)	3 (40)	0 (41)	0 (41)
■	57 (0)	33 (20)	14 (30)	9 (30)	4 (31)	1 (31)	0 (31)
■	47 (0)	22 (23)	8 (32)	4 (34)	1 (35)	0 (35)	0 (35)

B



At risk (Number of deaths)

■	361 (0)	99 (224)	37 (248)	16 (254)	1 (256)	0 (256)	0 (256)
■	211 (0)	53 (147)	17 (178)	8 (184)	5 (188)	1 (188)	0 (188)
■	227 (0)	110 (89)	33 (125)	9 (130)	1 (130)	0 (130)	0 (130)
■	137 (0)	56 (59)	14 (71)	10 (74)	1 (74)	0 (74)	0 (74)
■	133 (0)	48 (54)	8 (63)	4 (64)	2 (64)	0 (64)	0 (64)

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

**Table S1. Number of episodes of Medication in Special Situations (MSS) by cancer types.**

Hematological cancer N=715		Solid tumour N=1377	
Cancer types	n (%)	Cancer types	n (%)
Non-Hodgkin lymphoma	199 (27.8%)	Thoracic	361 (26.2%)
Acute myeloid leukaemia	86 (12.0%)	Genitourinary	211 (15.3%)
Myelodysplastic/myeloproliferative syndrome	79 (11.0%)	Breast	227 (16.5%)
Hodgkin's lymphoma	57 (8.0%)	Skin	137 (9.9%)
Multiple myeloma	47 (6.6%)	Gynaecological	133 (9.7%)
Acute lymphoblastic leukaemia	46 (6.4%)	Sarcoma	84 (6.1%)
Chronic lymphatic leukaemia	43 (6.0%)	Gastrointestinal	82 (6.0%)
Chronic myeloid leukaemia	43 (6.0%)	Head and neck	57 (4.1%)
Other hematological cancer <sup>‡</sup>	36 (5.0%)	Neuroendocrine	45 (3.3%)
Waldenström Macroglobulinemia	27 (3.8%)	Central nervous system	33 (2.4%)
Thrombocytopenic purpura	19 (2.7%)	Other solid tumour	7 (0.5%)
Cell aplasia	17 (2.4%)		
Amyloidosis	16 (2.2%)		

<sup>‡</sup>Other Hematological cancer includes requests (<5 each) for Hemolytic anaemia, Gammopathy, Histiocytosis, Hairy cell leukaemia, Polymphocytic lymphoma and Mastocytosis.

**Table S2. Drugs (used in monotherapy or in combinations) by cancer types (for drugs requested  $\geq 25$  times and cancer type frequency  $> 10\%$ ) for Hematological cancer.**

<b>Drug requested (n)</b>	<b>Cancer types</b>	<b>n (%)</b>
Rituximab (n = 114)	Non-Hodgkin lymphoma	57 (50.00%)
	Thrombocytopenic purpura	14 (12.28%)
	Waldenström Macroglobulinemia	13 (11.40%)
	Other hematological cancer	13 (11.40%)
Brentuximab vedotin (n = 70)	Non-Hodgkin lymphoma	38 (54.29%)
	Hodgkin's lymphoma	31 (44.29%)
Ruxolitinib (n = 46)	Myelodysplastic/myeloproliferative syndrome	28 (60.87%)
	Acute lymphoblastic leukaemia	6 (13.04%)
	Non-Hodgkin lymphoma	5 (10.87%)
Ibrutinib (n = 36)	Chronic lymphatic leukaemia	17 (47.22%)
	Non-Hodgkin lymphoma	13 (36.11%)
	Waldenström Macroglobulinemia	6 (16.67%)
Bortezomib (n = 34)	Non-Hodgkin lymphoma	17 (50.00%)
	Amyloidosis	8 (23.53%)
	Multiple myeloma	7 (20.59%)
Venetoclax (n = 33)	Acute myeloid leukaemia	25 (75.76%)
	Chronic lymphatic leukaemia	7 (21.21%)
Eltrombopag (n = 28)	Cell aplasia	14 (50.00%)
	Other hematological cancer	6 (21.43%)
	Myelodysplastic/myeloproliferative syndrome	5 (17.86%)
	Thrombocytopenic purpura	3 (10.71%)
Lenalidomide (n = 27)	Myelodysplastic/myeloproliferative syndrome	13 (48.15%)
	Multiple myeloma	7 (25.93%)
	Non-Hodgkin lymphoma	3 (11.11%)

**Table S3. Drugs (used in monotherapy or in combination) by cancer types (for drugs requested  $\geq 25$  times and cancer type frequency  $> 10\%$ ) for solid cancer.**

<b>Drug requested (n)</b>	<b>Cancer types</b>	<b>n (%)</b>
Nivolumab (n = 142)	Thoracic	57 (40.14%)
	Skin	38 (26.76%)
	Genitourinary	22 (15.49%)
	Head and neck	20 (14.08%)
Pembrolizumab (n = 128)	Thoracic	78 (60.94%)
	Skin	28 (21.88%)
Osimertinib (n = 60)	Thoracic	59 (98.33%)
Olaparib (n=55)	Gynaecological	46 (80.7%)
	Breast	9 (15.79%)
Abiraterone (n = 55)	Genitourinary	55 (100%)
Palbociclib (n = 50)	Breast	48 (96%)
Niraparib (n = 45)	Gynaecological	45 (100%)
Dabrafenib (n = 41)	Skin	40 (97.56%)
Trastuzumab emtansine (n = 39)	Breast	37 (94.87%)
Carboplatin (n = 36)	Gynaecological	11 (30.56%)
	Thoracic	8 (22.22%)
	Breast	8 (22.22%)
	Genitourinary	5 (13.89%)
Atezolizumab (n = 35)	Genitourinary	21 (60%)
	Thoracic	6 (17.14%)
Bevacizumab (n = 34)	Central nervous system	15 (44.12%)
	Gynaecological	11 (32.35%)
Enzalutamide (n = 29)	Genitourinary	29 (100%)
Durvalumab (n = 28)	Thoracic	28 (100%)
Regorafenib (n = 28)	Gastrointestinal	14 (50%)
	Sarcoma	14 (50%)
Everolimus (n = 27)	Breast	12 (44.44%)
	Neuroendocrine	11 (40.74%)

**Table S4. Adverse events causing treatment discontinuation.**

Adverse events causing interruption of treatment	Number of times reported	%
	N=313 (261 patients)	
Hematologic event	58	18,53%
Gastrointestinal event	36	11,50%
Neurological event	30	9,58%
Liver impairment	29	9,27%
Renal impairment	28	8,95%
Dermatological affection	19	6,07%
Asthenia	17	5,43%
Infectious disease	17	5,43%
Lung impairment	17	5,43%
Cardiac impairment	13	4,15%
Circulatory	7	2,24%
Hypersensitivity-Allergy	6	1,92%
Pain	6	1,92%
Cardiac event	4	1,28%
Electrolytes alteration	3	0,96%
Mucositis	3	0,96%
Pulmonary embolism	3	0,96%
Hyperglycaemia	2	0,64%
Neurologic	2	0,64%
Hemorrhagic event	2	0,64%
Anorexia	1	0,32%
Arthralgia	1	0,32%
Arthritis	1	0,32%
Coagulation	1	0,32%
Cushing syndrome	1	0,32%
Fungal infection	1	0,32%
Hearing impairment	1	0,32%
Hypothyroidism	1	0,32%
Osteonecrosis	1	0,32%
Proctitis	1	0,32%
Psychotic attack	1	0,32%

**Table S5. Type of adverse events by grade (as reported in clinical charts).**

Grade of Adverse Event	Number of times reported
<b>AE Grade reported</b>	<b>119 (36%)</b>
<b>AE Grade not reported</b>	<b>194 (64%)</b>
<b>Grade 2</b>	<b>30 (9.6%)</b>
Asthenia	9
Circulatory: oedema	2
Dermatological: rash	1
Gastrointestinal: diarrhoea	8

Hematologic: anaemia	4
Liver impairment	1
Lung-pneumonitis	1
Mucositis	1
Neurological	3
Aphonia	1
<b>Grade 3</b>	<b>65 (20.8%)</b>
Asthenia	3
Cardiac	1
Circulatory: hypertension	1
Cushing syndrome	1
Dermatological	6
Gastrointestinal: diarrhoea, vomiting	15
Hematologic: neutropenia, anaemia	17
Liver impairment	11
Lung-pneumonitis	1
Mucositis	2
Neurological	3
Pain	3
Renal impairment	1
<b>Grade 4</b>	<b>22 (7.0%)</b>
Anorexia	1
Asthenia	1
Circulatory: arterial vasculopathy	1
Electrolytes alteration: hypokalaemia	1
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia	12
Liver impairment	2
Lung: pneumonitis	1
Neurologic: paresis	1
Renal impairment	2
<b>Grade 5</b>	<b>1 (0.3%)</b>
Renal impairment	1

**Table S6. Frequency of drugs discontinued due to drug toxicities and related adverse events (AE).**

<b>Drug and AE</b>	<b>Number of patients reporting AE; n=261 pts</b>
<b>Pembrolizumab (n=15)</b>	
Asthenia	2
Cardiac: Immune-mediated-heart-pericarditis	1
Dermatological: toxicoderma	1
Electrolytes alteration-hypokalaemia	1
Infectious disease	1
Liver impairment	2

<b>Drug and AE</b>	<b>Number of patients reporting AE; n=261 pts</b>
Lung impairment: pleural effusion	1
Lung: pneumonitis	2
Neurological- Immune-mediated	1
Immune-mediated-renal impairment	2
Renal impairment	1
<b>Nivolumab (n=16)</b>	
Asthenia	1
Cardiac impairment	1
Cardiac impairment-myocardiopathy	1
Dermatological condition	2
Immune-mediated gastrointestinal: diarrhoea	1
Immune-mediated-gastrointestinal: colitis	1
Hematologic: Hemolytic anaemia	1
Infectious disease	1
Liver impairment: Immune-mediated	2
Neurological: Immune-mediated paresis	1
Neurological: polymyalgia	1
Immune-mediated renal impairment	1
Renal impairment	2
<b>Regorafenib (n=10)</b>	
Asthenia	1
Circulatory: arterial vasculopathy	1
Gastrointestinal: diarrhoea	1
Gastrointestinal: gut perforation	1
Hematologic: anaemia	1
Liver impairment	5
<b>Brentuximab vedotin (n=9)</b>	
Hematologic: neutropenia	1
Hypersensitivity: allergy	1
Neurological: neuropathy	6
Renal impairment	1
<b>Rituximab (n=8)</b>	
Hematologic: febrile neutropenia	1
Hematologic: neutropenia	2
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Mucositis	1
Neurological: encephalitis	1
Neurological: neuropathy	1
Pulmonary embolism	1
<b>Carboplatin (n=7)</b>	
Hematologic: febrile neutropenia	1
Hematologic: neutropenia	1
Hearing impairment	1
Hypersensitivity: allergy	2
Neurological: neuropathy	2

<b>Drug and AE</b>	<b>Number of patients reporting AE; n=261 pts</b>
<b>Eltrombopag (n=7)</b>	
Asthenia	1
Gastrointestinal: diarrhoea	1
Hyperglycaemia	1
Infectious disease	1
Liver impairment	1
Neurological: headache	1
Renal impairment	1
<b>Lenalidomide (n=7)</b>	
Asthenia	1
Gastrointestinal: diarrhoea	3
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Hematologic: thrombocytopenia, anaemia	1
Infectious disease	1
<b>Niraparib (n=7)</b>	
Cardiac impairment	2
Circulatory: hypertension	1
Hematologic: anaemia	1
Hematologic: thrombocytopenia	2
Neurological: dizziness	1
<b>Alpelisib (n=6)</b>	
Dermatological: rash	2
Gastrointestinal: diarrhoea	1
Hyperglycaemia	1
Lung-pneumonitis	1
Osteonecrosis	1
<b>Bosutinib (n=6)</b>	
Circulatory: oedema	1
Gastrointestinal: diarrhoea	2
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Liver impairment	1
Renal impairment	1
<b>Daratumumab (n=6)</b>	
Electrolytes alteration-hyperammonaemia	1
Gastrointestinal: colitis	1
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Infectious disease	2
Renal impairment	1
<b>Ruxolitinib (n=6)</b>	
Circulatory: oedema	1
Dermatological: ulcer	1
Hematologic: thrombocytopenia	1
Hemorrhagic event: brain Hemorrhage	1
Infectious disease	1
Neurological: dizziness	1



<b>Drug and AE</b>	<b>Number of patients reporting AE; n=261 pts</b>
<b>Atezolizumab (n=5)</b>	
Infectious disease	1
Liver impairment: Immune-mediated	1
Lung: pneumonitis	1
Renal impairment	2
<b>Dabrafenib (n=5)</b>	
Dermatological: rash	3
Hematologic: thrombocytopenia	1
Infectious disease	1
<b>Enzalutamide (n=5)</b>	
Asthenia	2
Neurological-restless legs syndrome	1
Pain	1
Psychotic attack	1
<b>Olaparib (n=5)</b>	
Asthenia	1
Hematologic: thrombocytopenia, anaemia	2
Neurological: headache	1
Renal impairment	1
<b>Palbociclib (n=5)</b>	
Gastrointestinal: diarrhoea, anorexia	1
Hematologic: neutropenia	1
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Renal impairment	2
<b>Ponatinib (n=5)</b>	
Cardiac impairment: stroke	1
Cardiac impairment: angina pectoris	1
Gastrointestinal: diarrhoea	1
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Neurological: neuropathy	1
<b>Trastuzumab emtansine (n=5)</b>	
Cardiac impairment: cardiomyopathy	1
Cardiac impairment: pericarditis	1
Hematologic: thrombocytopenia	2
Neurological: neuropathy	1
<b>Venetoclax (n=5)</b>	
Hematologic: thrombocytopenia	1
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Infectious disease	1
Liver impairment: cholestasis	1
Renal impairment	1
<b>Azacytidine (n=4)</b>	
Hematologic: neutropenia	2
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Hematologic: thrombocytopenia	1

<b>Drug and AE</b>	<b>Number of patients reporting AE; n=261 pts</b>
<b>Bortezomib (n=4)</b>	
Hematologic: febrile neutropenia	1
Hematologic: thrombocytopenia	2
Neurological: neuropathy	1
<b>Durvalumab (n=4)</b>	
Lung-pneumonitis	3
Neurological: encephalitis	1
<b>Everolimus (n=4)</b>	
Gastrointestinal: diarrhoea	2
Hematologic: anaemia	1
Lung: pneumonitis	1
<b>Interferon (n=4)</b>	
Asthenia	1
Dermatological	1
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Hypersensitivity; allergy	1
<b>Afatinib (n=3)</b>	
Cardiac impairment: enzyme alteration	1
Gastrointestinal: diarrhoea	2
<b>Crizotinib (n=3)</b>	
Gastrointestinal: diarrhoea	1
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Renal impairment	1
<b>Dasatinib (n=3)</b>	
Gastrointestinal: diarrhoea	1
Infectious disease	1
Lung impairment: pleural effusion	1
<b>Fluorouracil (n=3)</b>	
Gastrointestinal: vomiting	1
Hematologic: neutropenia	1
Mucositis	1
<b>Ibrutinib (n=3)</b>	
Dermatological condition: lumps	1
Infectious disease	2
<b>Idelalisib (n=3)</b>	
Gastrointestinal: diarrhoea, vomiting	1
Lung impairment	1
Lung impairment: bronchitis	1
<b>Lenvatinib (n=3)</b>	
Circulatory: hypertension	1
Coagulation disorder: bleeding	1
Electrolytes alteration: hypocalcaemia	1
<b>Nintedanib (n=3)</b>	
Asthenia	1
Gastrointestinal: diarrhoea	1

<b>Drug and AE</b>	<b>Number of patients reporting AE; n=261 pts</b>
Hematologic: neutropenia	1
<b>Midostaurin (n=3)</b>	
Dermatological	1
Gastrointestinal: nausea, vomiting	1
Liver impairment	1
<b>Sunitinib (n=3)</b>	
Cardiac impairment	1
Gastrointestinal: diarrhoea	1
Hypothyroidism	1
<b>Alectinib (n=2)</b>	
Liver impairment	1
Renal impairment	1
<b>Bendamustine (n=2)</b>	
Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
Neurological: delirium	1
<b>Bevacizumab (n=2)</b>	
Dermatological condition: fistula	1
Pulmonary embolism	1
<b>Blinatumomab (n=2)</b>	
Liver impairment	1
Neurological: aphasia	1
<b>Cabazitaxel (n=2)</b>	
Hematologic: thrombocytopenia, anaemia	1
Pain	1
<b>Cetuximab (n=2)</b>	
Hemorrhagic event: Hemoptysis	1
Liver impairment	1
<b>Clofarabin (n=2)</b>	
Hematologic: thrombocytopenia	1
Liver impairment: cholestasis	1
<b>Docetaxel (n=2)</b>	
Dermatological condition-rash	1
Neurological: neuropathy	1
<b>Gemtuzumab ozogamycin (n=2)</b>	
Liver impairment	2
<b>Imatinib (n=2)</b>	
Dermatological condition: fistula	1
Gastrointestinal: diarrhoea	1
<b>Ipilimumab (n=2)</b>	
Liver impairment	2
<b>Obinutuzumab (n=2)</b>	
Liver impairment	1
Neurological	1
<b>Sorafenib (n=2)</b>	
Dermatological condition: rash	1

<b>Drug and AE</b>	<b>Number of patients reporting AE; n=261 pts</b>
Liver impairment	1
<b>Trastuzumab (n=2)</b>	
Lung: pneumonitis	1
Renal impairment	1
<b>Vandetanib (n=2)</b>	
Proctitis	1
Renal impairment	1
<b>Abemaciclib:</b> Gastrointestinal: diarrhoea	1
<b>Abiraterone + prednisone:</b> Cardiac impairment: ischemia	1
<b>Asciminib:</b> Lung impairment: pleural effusion	1
<b>Axitinib:</b> Asthenia	1
<b>Brigatinib:</b> Lung: pneumonitis	1
<b>Cabozantinib:</b> Gastrointestinal: diarrhoea, anorexia	1
<b>Capecitabine:</b> Dermatological condition: rash	1
<b>Carfilzomib:</b> Hematologic: anaemia	1
<b>Ceritinib:</b> Gastrointestinal: diarrhoea	1
<b>Cladribine:</b> Pain	1
<b>Decitabine:</b> Renal impairment	1
<b>Doxorubicin:</b> Hypersensitivity: allergy	1
<b>Eribulin:</b> Neurological: neuropathy	1
<b>Erdafitinib:</b> Hematologic: thrombocytopenia	1
<b>Gilteritinib:</b> Cardiac impairment: QT elongation	1
<b>Ivosidenib:</b> Hematologic: differentiation syndrome	1
<b>Lapatinib:</b> Liver impairment	1
<b>Lorlatinib:</b> Gastrointestinal Immune-mediated: colitis	1
<b>Luthethium:</b> Renal impairment	1
<b>Nelarabine:</b> Neurological: myelopathy	1
<b>Olaratumab:</b> Neurological	1
<b>Osimertinib:</b> Hematologic: neutropenia	1
<b>Polatuzumab:</b> Renal impairment	1
<b>Radium dichloride:</b> Hematologic: anaemia	1
<b>Ribociclib:</b> Hematologic: febrile neutropenia	1
<b>Rucaparib:</b> Liver impairment	1
<b>Selpercatinib:</b> Renal impairment	1
<b>Siltuximab:</b> Liver impairment	1
<b>Temozolomide:</b> Renal impairment	1
<b>Topotecan:</b> Hematologic: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	1
<b>Vemurafenib:</b> Dermatological condition: rash	1

AE: adverse events; n=number of patients

**Table S7. Overall Survival (OS) and Event-free Survival (EFS) for the five most frequent tumour types in the study of Hematological cancer and solid tumour.**

Cancer types	n	Median OS, months (95% CI)	% 12 months OS (95% CI)	% 36 months OS (95% CI)	Median EFS, months (95% CI)	% 12 months EFS (95% CI)	% 36 months EFS (95% CI)
<b>Hematological cancer</b>							
Non-Hodgkin lymphoma	199	37.8 (21.2-63.8)	64% (57-71)	52% (46-60)	4.2 (3.3-5)	30% (24-37)	20% (15-27)
Acute myeloid leukaemia	86	10.0 (7.2-17.1)	45% (36-57)	24% (16-36)	2.4 (1.8-3.8)	15% (9-25)	6% (2-14)
Myelodysplastic/myeloproliferative syndrome	79	65.2 (33.2-84.6)	78% (70-88)	59% (48-71)	11.3 (5.9-22.4)	47% (37-59)	33% (24-46)
Hodgkin's lymphoma	57	35.8 (24.7-NR)	80% (70-91)	47% (35-63)	3.5 (2.4-4.9)	21% (13-35)	16% (9-29)
Multiple myeloma	47	24.6 (13.3-39.6)	64% (51-79)	39% (27-56)	4.4 (2.8-5.8)	26% (16-42)	11% (5-26)
<b>Solid tumour</b>							
Thoracic	361	15.9 (11.9-17.5)	55% (50-60)	30% (26-36)	4.2 (3.3-5)	30% (24-37)	20% (15-27)
Genitourinary	211	11.2 (8.8-15.2)	49% (43-57)	17% (12-23)	2.4 (1.8-3.8)	15% (9-25)	6% (2-14)
Breast	227	33.5 (26-41.6)	78% (72-83)	47% (40-54)	11.3 (5.9-22.4)	47% (37-59)	33% (24-46)
Skin	137	31.4 (20.8-47.1)	68% (60-76)	48% (39-58)	3.5 (2.4-4.9)	21% (13-35)	16% (9-29)
Gynaecological	133	29.9 (22.9-NR)	76% (69-84)	41% (30-55)	4.4 (2.8-5.8)	26% (16-42)	11% (5-26)

OS: overall survival; EFS: event-free survival; CI: confidence Interval; NR: non-reached

**Table S8. Overall Survival (OS) and Event-free survival (EFS) for Hematologic malignancies subtypes (globally and by disease context).**

<b>Tumour subtype</b>	<b>Disease context</b>	<b>N</b>	<b>Median Overall Survival in months (95% CI)</b>	<b>Median Event Free-Survival in months (95% CI)</b>
Acute lymphoblastic leukaemia	I/D	8	20.2 (8.6-NR)	1.5 (1.3-NR)
	R/R	32	7.3 (5.5-13.1)	2.1 (1.7-3.9)
	GLOBAL	40	8.8 (5.98 - 46.08)	1.9 (1.62 - 3.7)
Acute myeloid leukaemia	I/D	20	8.8 (6.4-23.8)	2.9 (1.7-9.9)
	R/R	69	11.1 (7.2-15.7)	2.5 (1.8-4.4)
	GLOBAL	89	9.8 (7.3 - 13.8)	2.5 (1.8 - 3.9)
Amyloidosis	R/R	16	69.6 (34.9-NR)	40.7 (6.6-NR)
Autoimmune thrombocytopenic purpura	I/D	8	96.5 (21.5-NR)	19.4 (7.4-NR)
	R/R	11	29.6 (16.2-NR)	20.4 (6.9-NR)
	GLOBAL	19	49.5 (24.9- NR)	19.44 (6.9 - NR)
Chronic lymphatic leukaemia	I/D	11	32.7 (19.4-NR)	22.4 (2.5-NR)
	R/R	31	26.9 (21.6-71.7)	11.8 (6.2-26.9)
	GLOBAL	42	31.2 (21.8 - 53.6)	11.8 (6.2 - 26.9)
Chronic myeloid leukemia	R/R	43	72.9 (35.7-NR)	30.9 (9.7-NR)
Diffuse large b-cell lymphoma	GLOBAL	36	6.5 (3.4 - 37.6)	2.2 (1.4 - 3.9)
Follicular lymphoma	R/R	30	63.7 (42.5-NR)	4.7 (4.2-19.9)
Hodgkin's lymphoma	I/D	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	R/R	54	35.8 (26.6-NR)	3.3 (2.2-5.3)
	GLOBAL	55	35.8 (26.6 - NR)	3.5 (2.41 - 4.9)
Lymphoma-cell T	I/D	19	NR (NR-NR)	19.2 (5.1-NR)
	R/R	22	19.1 (6.4-NR)	2.1 (1.4-4.8)
	GLOBAL	41	55.4 (21.2 - NR)	4.5 (2.8 - 6.8)
Lymphoma-Diffuse large B-cell lymphoma	R/R	36	6.5 (3.4-37.6)	2.23 (1.4-3.9)
Mantle lymphoma	I/D	8	54.5 (18.9-NR)	4.8 (2.8-NR)
	R/R	23	9.2 (5.7-NR)	3.3 (0.9-6.9)
	GLOBAL	31	14.1 (7.8 - NR)	3.5 (1.5 - 6.1)
Marginal zone lymphoma	I/D	4	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	R/R	9	36.3 (22-NR)	36.3 (24-NR)
	GLOBAL	13	37.8 (36.3 - NR)	36.3 (36.3 - NR)
Medullary aplasia	I/D	3	NR (NR-NR)	12.3 (4.2-NR)
	R/R	14	29.1 (16.1-NR)	4.8 (1.9-NR)
	GLOBAL	17	NR (18.05 - NR)	5.8 (1.9 - NR)
Multiple myeloma	I/D	11	65.9 (26.6-NR)	17.4 (5-NR)
	R/R	36	13.4 (8.3-34)	3 (2.3-5.4)
	GLOBAL	47	24.6 (13.3 - 39.6)	4.4 (2.8 - 5.8)
Myelodysplastic syndrome	R/R	33	24.0 (17-73.6)	5.06 (3.3-11.7)
Myeloproliferative syndrome - essential thrombocythemia	R/R	12	68.2 (68.2-NR)	57.6 (57.6-NR)
Myeloproliferative syndrome - myelofibrosis	I/D	9	53.7 (28.1-NR)	23.5 (9.1-NR)
	R/R	3	72 (65.3-NR)	11.3 (4.9-NR)

Tumour subtype	Disease context	N	Median Overall Survival in months (95% CI)	Median Event Free-Survival in months (95% CI)
	GLOBAL	12	65.2 (53.7 - NR)	21.6 (9.1 - NR)
Myeloproliferative syndrome - polycythemia vera	R/R	13	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
Non-Hodgkin's lymphoma – others	I/D	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	R/R	18	6 (2.5-NR)	1.4 (0.6-7.8)
	GLOBAL	19	6.6 (2.64 - NR)	1.8 (0.7 - NR)
Other Hematologic tumours	I/D	11	NR (NR-NR)	7.7 (5.1-NR)
	R/R	61	32 (9.3-NR)	3.4 (1.9-6.9)
	GLOBAL	72	32 (14.4 - NR)	4.9 (2.8- 7.7)

I/D: induction, debut; R/R: refractory/relapsed; NR: non-reached, n=number of patients.

\*For Hematological malignancies s with requests for both stages of disease, an additional row is added for the sum of both stages and its survival results (global).

**Table S9. Overall Survival (OS) and Event-free survival (EFS) for solid tumour subtypes (globally and by disease context).**

Tumour subtype	Disease context	N	Median Overall Survival in months (95% CI)	Median Event Free-Survival in months (95% CI)
Biliary tract	E	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	A/M	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	GLOBAL	2	15.3 (7.27 - NR)	2.7 (1.39 - NR)
Bladder	A/M	32	7.1 (3.7-11.8)	2.9 (1.4-6.5)
Breast	E	61	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	A/M	162	22.6 (18.7-29)	6.3 (5.3-8.1)
	GLOBAL	223	34.9 (27.5 - 43.3)	7.7 (6.2 - 10)
Carcinoma of unknown origin	A/M	3	4 (2.7-NR)	1.8 (1.8-NR)
Central Nervous System	A/M	34	30.6 (9.1-NR)	6.2 (4.2-20)
Cervix	A/M	4	7.2 (3.3-NR)	3.8 (0.9-NR)
Colorectal	A/M	33	5.7 (4.1-8.6)	1.8 (1.1-3.7)
Endometrium	A/M	11	10.2 (1.6-NR)	5.6 (0.3-NR)
Gastric	E	2	NR (NR-NR)	4.2 (4.2-NR)
	A/M	6	10.5 (7.5-NR)	4.9 (2.1-NR)
	GLOBAL	8	19.9 (8.7 - NR)	5.11 (3.8 - NR)
Head and neck	A/M	31	9.6 (6.5-19.4)	3.0 (1.4-5.1)
Head and neck - thyroid	A/M	26	13.7 (4.4-23.3)	4.5 (2-13.4)
Kidney	A/M	59	10.4 (5.7-22.7)	3.7 (2.5-7.9)
Liver	A/M	16	9.4 (6-NR)	2.8 (1.9-10.9)
Melanoma	E	38	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	A/M	37	17.4 (10.5-42)	4.1 (2.4-11.9)
	GLOBAL	75	38.0 (28.0 - NR)	11.47 (6.1 - 30.7)
Melanoma-targeted therapy	E	16	NR (NR-NR)	19.8 (9.3-NR)
	A/M	27	9 (6.6-22)	6.2 (4.6-10.6)
	GLOBAL	43	21.9 (13.5 - NR)	8.6 (5.7 - 19.8)
Mesothelioma	A/M	1	3.0 (NR-NR)	1.6 (NR-NR)

<b>Tumour subtype</b>	<b>Disease context</b>	<b>N</b>	<b>Median Overall Survival in months (95% CI)</b>	<b>Median Event Free-Survival in months (95% CI)</b>
Neuroendocrine tumour	A/M	45	21.3 (12.8-40.9)	8.5 (4.9-16.1)
Non-melanoma - Merkel cell carcinoma	A/M	10	59.7 (7.1-NR)	9.0 (2-NR)
Non-melanoma -squamous cell carcinoma	A/M	9	4.7 (2.6-NR)	1.4 (0.6-NR)
Non-small cell lung cancer - targeted therapy	A/M	148	20.1 (15.7-25.9)	10.1 (7.6-14.1)
Non-small cell lung cancer -not targeted therapy	E	28	42.1 (23.1-NR)	16.8 (6.2-NR)
	A/M	166	11.7 (10.2-16.6)	5.5 (3.9-6.6)
	GLOBAL	194	14.8 (11.1 - 18.3)	5.8 (4.2 - 7.2)
Oesophagus	E	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	A/M	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	GLOBAL	2	4.3 (4.0 - NR)	1.0 (0.5 - NR)
Ovarian nontargeted therapy	E	5	64.7 (34.3-NR)	4.7 (4.5-NR)
	A/M	21	13.1 (8.6-NR)	5.1 (3.6-8.5)
	GLOBAL	26	14.2 (11.1 - 64.7)	4.9 (3.7 - 7.2)
Ovarian-targeted therapy	A/M	92	34.0 (29.9-NR)	15.9 (8.8-NR)
Pancreas	E	4	29.8 (24.5-NR)	2.3 (1.4-NR)
	A/M	17	9.8 (6-29.4)	3.9 (1.4-13.5)
	GLOBAL	21	13.5 (7.3 - 29.8)	3.7 (1.4 - 13.5)
Prostate	A/M	120	13.9 (11-20.9)	5.1 (4.3-7.2)
Sarcoma	E	1	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)
	A/M	82	16.6 (11.1-21.7)	3.3 (2.5-5.3)
	GLOBAL	83	16.6 (11.1 - 21.7)	3.6 (2.5 - 5.8)
Small-cell lung	A/M	10	3.7 (2.3-NR)	0.6 (0.2-NR)
Thymic carcinoma	A/M	4	13.6 (3.6-NR)	12.8 (2.6-NR)

A/M: advanced/metastatic; E: Early stage= (neo)adjuvant or localized stage

\*For tumours with requests for both stages of disease, an additional row is added for the sum of both stages and its survival results (global).



**Table S10. Survival according to the most frequent drug subclassifications in the study for Hematological cancer and solid tumour.**

	n	Median Overall Survival in months (95% CI)	Median Event Free-Survival in months (95% CI)
<b>HEMATOLOGICAL CANCER</b>			
<b>Monoclonal antibody (iv)</b>			
ANTICD20	126	69.3 (56.9-NR)	6.7 (4.5-19.4)
ANTICD30	70	55.4 (33.2-NR)	4.5 (3.4-6.8)
<b>Targeted therapy (or)</b>			
IK-BCR/ABL	56	72.9 (46.1-NR)	16.5 (5.8-40.8)
IK-JAK	46	65.2 (25-NR)	19.6 (4.9-NR)
IK-BTK	36	26.9 (16.3-NR)	15.6 (6.9-36.3)
<b>SOLID TUMOUR</b>			
<b>Monoclonal antibody (iv)</b>			
ANTIPD-L1/PD-1	346	15.4 (11-6-18.6)	5.1 (3.7-6.5)
ANTIHER2	77	36.2 (30.1-59)	9 (6-17.6)
ANTIVEGF	34	16.6 (13.1-34.3)	7.8 (4.4-11.6)
<b>Targeted therapy (or)</b>			
IK-VEGF	122	9.8 (8.4-14.9)	3.9 (2.8-5.6)
IK-EFGR	99	16.2 (11.3-23.3)	9.5 (7.4-14.1)
I-PARP	104	34 (26.1-NR)	11 (7.9-26.1)
IK-CDK	67	29 (24.1-44.6)	10.2 (7.1-12.8)
IK-ALK	57	32.1 (16.2-58)	8.1 (5.5-22.6)
IK-BRAF	46	21.4 (14.1-NR)	8.4 (5.7-18.8)
IK-mTOR	27	24.2 (12.8-64.1)	6 (3.7-13.1)

NR: not reached; IK = Kinase Inhibitor; I: inhibitor; JAK: Global Janus kinase; BK: Bruton Kinase; CDK: cyclin-dependent kinases; ALK: anaplastic lymphoma kinase; mTor: Mammalian target of rapamycin; PD-L1/PD-1: Programmed death ligand L1/1; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; PARP: Poly Adenosine Diphosphate (ADP)-Ribose Polymerase; HER2: Human Epidermal Growth factor receptor 2;

**Table S11. Frequency of drugs according to subclassifications for hematological cancer within monoclonal antibody and targeted therapy categories.**

	<b>Drug requested</b>	<b>n (%)</b>
<b>Monoclonal antibody (iv)</b>		
ANTICD20 (n = 126)	Rituximab	114 (90.48%)
	Obinutuzumab	12 (9.52%)
ANTICD30 (n = 70)	Brentuximab vedotin	70 (100%)
<b>Targeted therapy (or)</b>		
IK-BCR/ABL (n = 56)	Ponatinib	16 (28.57%)
	Bosutinib	16 (28.57%)
	Dasatinib	10 (17.86%)
	Asciminib	9 (16.07%)
	Imatinib	4 (7.14%)
	Nilotinib	1 (1.79%)
IK-BTK (n = 82)	Ibrutinib	36 (100%)
IK-JAK (n = 46)	Ruxolitinib	46 (100%)

*IK = Kinase Inhibitor; I: inhibitor; JAK: Global Janus kinase; BK: Bruton Kinase;*

**Table S12. Frequency of drugs according to subclassifications for solid tumour within monoclonal antibody and targeted therapy categories.**

	<b>Drug requested</b>	<b>n (%)</b>
<b>Monoclonal antibody (iv)</b>		
ANTIHER2 (n = 77)	Trastuzumab emtansine	39 (50.65%)
	Pertuzumab + trastuzumab	22 (28.57%)
	Trastuzumab	15 (19.48%)
	Trastuzumab deruxtecan	1 (1.3%)
ANTIPD-L1/PD-1 (n = 346)	Nivolumab	142 (41.04%)
	Pembrolizumab	128 (36.99%)
	Atezolizumab	35 (10.12%)
	Durvalumab	28 (8.09%)
	Avelumab	5 (1.45%)
	Cemiplimab	7 (2.02%)
	Dostarlimab	1 (0.29%)
ANTIVEGF (n = 34)	Bevacizumab	34 (100%)
<b>Targeted therapy (or)</b>		
IK-ALK (n = 57)	Alectinib	21 (36.84%)
	Crizotinib	20 (35.09%)
	Brigatinib	9 (15.79%)
	Ceritinib	7 (12.28%)
IK-BRAF (n = 46)	Dabrafenib	41 (89.13%)
	Vemurafenib	3 (6.52%)
	Binimetinib + encorafenib	2 (4.35%)
IK-CDK (n = 67)	Palbociclib	50 (74.63%)
	Abemaciclib	11 (16.42%)
	Ribociclib	6 (8.96%)
IK-EGFR (n = 99)	Osimertinib	60 (60.61%)
	Afatinib	14 (14.14%)
	Lorlatinib	10 (10.1%)
	Sorafenib	9 (9.09%)
	Rociletinib	2 (2.02%)
	Dacomitinib	1 (1.01%)
	Erlotinib	1 (1.01%)
	Gefitinib	1 (1.01%)
	Mobocertinib	1 (1.01%)
IK-mTOR (n = 27)	Everolimus	27 (100%)
IK-VEGF (n = 122)	Regorafenib	28 (22.95%)
	Nintedanib	17 (13.93%)
	Pazopanib	18 (14.75%)
	Sunitinib	15 (12.3%)
	Axitinib	16 (13.11%)
	Lenvatinib	11 (9.02%)

	Cabozantinib	9 (7.38%)
	Vandetanib	7 (5.74%)
	Tivozanib	1 (0.82%)
IPARP (n = 104)	Olaparib	57 (54.81%)
	Niraparib	45 (43.27%)
	Rucaparib	2 (1.92%)

*IK = Kinase Inhibitor; I: inhibitor; JAK: Global Janus kinase; BK: Bruton Kinase; CDK: cyclin-dependent kinases; ALK: anaplastic lymphoma kinase; mTor: Mammalian target of rapamycin; PD-L1/PD-1: Programmed death ligand L1/1; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; PARP: Poly Adenosine Diphosphate (ADP)-Ribose Polymerase; HER2: Human Epidermal Growth factor receptor 2.*

**Table S13. Overall survival and Event-free survival for oncology drugs requested more than ten times, for an indication eventually approved by the European Medicines Agency (EMA) and results obtained for the drug in pivotal trials.**

Drug	Approved uses	Study drug results			Published drug results				ESMO - MCBS
		N=887	mOS (m) (95% CI)	m EFS (m) (95% CI)	mOS (m) drug	mOS control (m)	mPFS (m) drug	mPFS control (m)	
<b>Abiraterone + prednisone</b>	2nd line castration-refractory after docetaxel	55	18.1 (13.1-22.6)	6.2 (5.3-10)	15.8	11.2	5.6	3.6	4
<b>Afatinib</b>	As monotherapy for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with activating EGFR mutation(s)	13	11.5 (5.7-NR)	4.3 (1.9-NR)	23	23	11.1	6.9	4
<b>Alectinib</b>	As monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ALK-positive advanced NSCLC previously treated with crizotinib	21	50.3 (23.6-NR)	28.1 (13.9-NR)	NR	NR	10.9	1.4	4
<b>Alpelisib</b>	In combination with fulvestrant treatment of postmenopausal women, and men, with hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer with a PIK3CA mutation after disease progression following ET as monotherapy	11	19.4 (13.7-NR) *previous iCDK4/6	5.5 (0.9-NR)	39.3	31.4	11	5.7	2
<b>Atezolizumab</b>	Patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are considered cisplatin ineligible, and whose tumours have a PD-L1 expression $\geq 5\%$	21	3.7 (1.9-8.3)	1.4 (0-4.5)	15.2	13.3	NA	4.1	3
<b>Axitinib</b>	Treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma after failure of prior treatment with sunitinib or cytokine	16	13.3 (6.4-29.8)	4.5 (2.5-13.6)	20.1	19.2	6.7	4.7	4
<b>Bevacizumab</b>	In combination with paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin for platinum-resistant recurrent epithelial ovarian	10	12.1 (6.3-NR)	5.2 (3.6-NR)	16.6	13.3	6.7	3.4	4
<b>Cabazitaxel</b>	Metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel and AST inhibitor	18	6.6 (4.3-12.1)	3.3 (2.5-5.1)	13.6	11	8	3.7	3
<b>Dabrafenib+/- trametinib</b>	Unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation	19	14.1 (8.8-NR)	8.3 (5.7-NR)	25.1	18.7	11	8.8	4
	adjuvant treatment of Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection	16	NR (NR-NR)	19.8 (9.3-NR)	NR	16.6	NA	NA	A
<b>Durvalumab</b>	Locally advanced, unresectable NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 on $\geq 1\%$ of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based ChT	28	42.15 (23.1-NR)	16.8 (6.2-NR)	47.5	29.1	17.2	5.6	4
<b>Enzalutamide</b>	2nd line castration-refractory after docetaxel	29	23.0 (12.3-51.7)	8.4 (2.7-22.8)	18.4	13.6	8.3	2.9	4
<b>Everolimus</b>	Metastatic breast cancer after failure of aromatase inhibitor	12	26.4 (10.5-NR)	5.5 (2.7-NR)	31	26	10.6	4.1	2
	Unresectable or metastatic, well-differentiated neuroendocrine tumours of gastrointestinal or lung origin in adults with progressive disease	11	21.7 (15.2-NR)	13.1 (3.9-NR)	44.02	37.68	11	3.9	3

Drug	Approved uses	Study drug results			Published drug results				ESMO - MCBS
		N= 887	mOS (m) (95% CI)	m EFS (m) (95% CI)	mOS (m) drug	mOS control (m)	mPFS (m) drug	mPFS control (m)	
<b>FU + liposomal irinotecan</b>	Metastatic adenocarcinoma of the pancreas progressed following gemcitabine-based therapy	10	7.7 (5.8-NR)	3.8 (0.9-NR)	6.1	4.2	3.1	1.5	3
<b>Imatinib</b>	Kit (CD 117) positive unresectable and/or metastatic malignant GIST	13	40.1 (17.4-NR)	7.6 (2.8-NR)	NR	-	NA	-	NA
<b>Ipilimumab</b>	Second-line treatment in advanced (unresectable or metastatic) melanoma	10	22.9 (11.5-NR)	10.2 (2.4-NR)	10.1	6.4	NA	NA	4
<b>Lenvatinib</b>	Locally advanced or metastatic, differentiated thyroid carcinoma refractory to radioactive iodine	11	4.4 (3.9-NR)	3.9 (3-NR)	4.77	2.07	18.3	3.6	2
<b>Lorlatinib</b>	ALK+ advanced NSCLC after TKI therapy	10	16.5 (10.2-NR)	14.4 (5.6-NR)	NA	-	6.9	6.9	4
<b>Lutethium</b>	Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs).	12	NR (30.7-NR)	16.1 (8.5-NR)	61.2	-	28.5	-	4
<b>Nintedanib</b>	With docetaxel for locally advanced, metastatic or locally recurrent NSCLC after first line ChT.	17	9.5 (6.9-20)	2.1 (1.9-5.6)	12.6	10.3	4.2	2.8	NA
<b>Niraparib</b>	Platinum-sensitive relapsed high-grade serous epithelial ovarian cancer who are in response to platinum-based ChT	45	26.1 (21.4-NR)	4.8 (3.7-9.3)	40.9 (mut)-31	38.1 (mut)-34.8	9.3-21	3.9(mut)-5.5	3
<b>Nivolumab</b>	Recurrent or metastatic SCCHN	20	9.6 (6.5-28.6)	2.5 (1.4-4.2)	9.2	6.01	3.5	2.8	5
	Advanced (unresectable or metastatic) melanoma	30	NR (NR-NR)	31.4 (10.6-NR)	16.8	10.8	5.1	2.2	4-A
	2nd line after platinum-based therapy advanced non-squamous-cell NSCLC stratified for PD-L1	57	9.9 (5.8-13.9)	3.3 (2.4-6.5)	12.2	9.4	NA	NA	5
	Advanced renal cell carcinoma after prior therapy in adults	21	5.6 (2.6-24.7)	2.3 (1.4-12.2)	25.0	19.6	4.6	4.4	5
<b>Olaparib</b>	Maintenance treatment for platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian cancer who are in response to platinum-based chemotherapy	45	41.3 (34-NR)	34.1 (34-NR)	34.9	30.2	11.2	4.3	2
<b>Osimertinib</b>	Previously untreated EGFR mutated (exon 19 deletion or L858R)	36	17.8 (14.6-NR)	13.9 (8.3-NR)	38.6	31.8	18.9	10.2	4
	2nd line for EGFR mutated NSCLC after TKI with new T790M mutation	23	14.1 (8-41.7)	14.1 (7.4-27.4)	26.8	22.5	10.1	4.4	4
<b>Palbociclib</b>	HER2-negative, HR+ advanced or metastatic breast cancer previously treated with endocrine therapy	35	33.8 (24.1-NR)	11.3 (8.1-13.8)	34.9	28	9.5	4.6	4
<b>Palbociclib</b>	First-line postmenopausal, ER-positive, HER2-negative locally advanced metastatic breast cancer	14	41.6 (29-NR)	11.7 (4.4-NR)	53.9	51.2	24.8	14.5	3

Drug	Approved uses	Study drug results			Published drug results				ESMO - MCBS
		N= 887	mOS (m) (95% CI)	m EFS (m) (95% CI)	mOS (m) drug	mOS control (m)	mPFS (m) drug	mPFS control (m)	
<b>Pazopanib</b>	Previously treated non-GIST metastatic soft tissue sarcoma	14	5.9 (4.9-NR)	1.8 (1-6.4)	12.6	10.7	4.6	1.6	3
<b>Pembrolizumab</b>	Advanced (unresectable or metastatic) melanoma	22	42.0 (4.6-NR)	11.0 (2.2-NR)	13.4	11	2.9	2.7	3
	2nd line after platinum-based therapy or TKI (for EGFR/ALK Mutated) advanced NSCLC>1% tumour cell PD-L1 expression	25	16.6 (10.1-NR)	7.3 (2.8-23.9)	10.4	8.4	3.9	4.1	5
<b>Pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed</b>	First line metastatic squamous non-small cell lung cancer	52	16.6 (11.9-NR)	8.6 (6-15.7)	15.9	11.3	6.4	4.8	4
<b>Regorafenib</b>	Advanced GIST	14	18.9 (13.8-49.2)	10.5 (6.7-38.4)	NR	NR	4.8	0.9	3
<b>Trastuzumab emtansine</b>	HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane	19	30.1 (14.7-56.7)	6.2 (3-17.6)	30.9	25.1	9.6	6.4	4
<b>Trastuzumab emtansine</b>	Adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer who have residual invasive disease in the breast and/or lymph nodes after neoadjuvant taxane-based and HER2-targeted therapy	18	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	NR	NR	14.2	9.2	A

mOS: median overall survival; mEFS: median event-free survival; mPFS: median progression-free survival; m: months; NA: non-available; NR: non-reached; Mut: BRCA mutated; TKI: tyrosin kinase inhibitor; ER: estrogen receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase; NSCLC: non-small cell lung cancer; ChT: chemotherapy; SCCHN: Squamous cell carcinoma of head and neck; endocrine therapy; FU: fluorouracil; GEP-NETs: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; CDK: cyclin-dependent kinases; AST: Androgen suppression treatment.

**Table S14: Overall survival and Event-free survival for Hematology drugs requested more than ten times, for an indication eventually approved by the European Medicines Agency (EMA) and results obtained for the drug in pivotal trials.**

Drug	Approved uses	Study drug results			Published drug results			
		N=225	mOS (m) (95% CI)	mEFS (m) (95% CI)	mOS (m)	mOS (m) control	mPFS (m)	mPFS (m) control
<b>Bosutinib</b>	Previously treated chronic myeloid leukaemia (CML)	16	NA (72.9-NA)	41.1 (7.3-NA)	83.5	-	NA	-
<b>Brentuximab vedotin</b>	With cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone for systemic anaplastic large cell lymphoma previously untreated	12	55.4 (NA -NA)	16.5 (5.1-NA)	NR	NR	55.6	54.1
	Relapsed Hodgkin lymphoma	27	35.9 (26.6-NA)	3.5 (2.2-7.7)	40.5	-	NA	-
	CD30+ cutaneous T-cell lymphoma after at least one prior treatment	15	NA (22.6 -NA)	5.2 (1.7-NA)	NA	NA	16.7	3.5
<b>Daratumumab</b>	Relapsed multiple myeloma, as monotherapy	14	14.25 (7-45.3)	2.8 (2.3-12)	17.5	NA	NA	NA
<b>Decitabine</b>	De novo or secondary AML, who are not candidates for conventional induction chemotherapy	10	6.6 (2.5-NA)	2.8 (1.7-NA)	7.7	5	NA	NA
<b>Eltrombopag</b>	Acquired severe aplastic anaemia refractory to prior immunosuppressive therapy or heavily pre-treated	11	29.1 (16.1-NA)	3.8 (1.9-NA)	NA	NA	NA	NA
<b>Ibrutinib</b>	CLL in previously treated patients	13	26.9 (17-NA)	14.6 (6.6-NA)	58.8	NA	21.1	NA
<b>Inotuzumab ozogamicin</b>	Relapsed or refractory CD22-positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia	11	8.8 (7-NA)	2.1 (1.7-NA)	7.7	6.2	NA	NA
<b>Lenalidomide</b>	Transfusion-dependent anaemia due to low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes	13	55.4 (29-NA)	9.1 (5.1-NA)	NA	NA	NA	NA
<b>Nivolumab</b>	Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after ASCT and treatment with brentuximab vedotin.	12	31.9 (19.6-NA)	6.3 (4.9-NA)	NR	90 (82.94)	NA	NA
<b>Obinutuzumab-Bendamustine</b>	Follicular lymphoma who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab	10	63.7 (58.1-NA)	18 (4.7-NA)	NR	NR	NR	13.8
<b>Ponatinib</b>	CML resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation	12	NA (16.9-NA)	28.6 (8.9-NA)	NR	-	NA	-
<b>Ruxolitinib</b>	Graft versus host disease with inadequate response to corticosteroids or other systemic therapies	23	6.7 (2.6-NA)	3 (1.3-NA)	NA	-	NA	-
	Polycythemia vera who are resistant to or intolerant of hydroxyurea.	10	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)	NA	-	NA	-
<b>Venetoclax + azacytidine</b>	In combination with a hypomethylating agent, for the treatment of newly diagnosed AML	14	89.0 (2.2-NA)	2.4 (1.7-NA)	14,7	9,6	9.8	7



N=number of requests; mOS: median overall survival; mEFS: median event-free survival; mPFS: median progression-free survival; m: months; NA: non-available, NR: non-reached; CML: Chronic myeloid leukaemia; ASCT: autologous stem cell transplant; CLL: chronic lymphocytic leukaemia; AML: acute myeloid leukemia.