

10 DESAFIOS COMUNES para farmacia hospitalaria y oncología

Coordinadores:

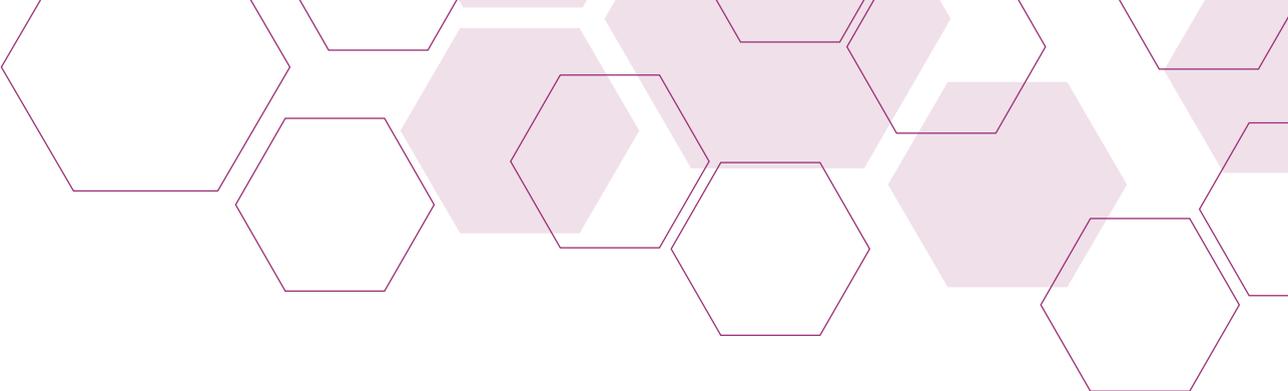
M^a Estela Moreno Martínez

Álvaro Rodríguez–Lescure

Enriqueta Felip Font

Olga Delgado Sánchez





10 DESAFIOS COMUNES para farmacia hospitalaria y oncología

*David Páez, Pau Riera, Clara Herranz, Javier de Castro,
Luis León Mateos, Beatriz Bernárdez, Mónica Carbajales Álvarez,
Paula Jiménez Fonseca, Ana Cristina Cercos,
Antonio Llombart-Cussac, José Luis Alonso Romero,
María Sacramento Díaz, Carmen Herrero Vicent,
Eduardo Martínez de Dueñas, Esther Vicente Escrig,
Raúl Ferrando Piqueres, Ander Urruticoechea Ribate,
Roberto Collado, Vicente Escudero,
Marina Sánchez Cuervo, Teresa Alonso Gordoia,
Miguel Ángel Seguí Palmer, Laura Soriano*

© IPSEN PHARMA S.A., SEFH y SEOM

Este documento ha sido financiado por Ipsen. La conclusiones, interpretaciones y opiniones en él, corresponden exclusivamente a los autores. Ipsen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido del material.

DigiCreate - Serviços Gráficos Unipessoal, Lda.

2640-392 Mafra, Portugal

Impreso por: DigiCreate - Serviços Gráficos Unipessoal, Lda.

ISBN: 978-84-09-38417-4

Depósito legal: M-6987-2022

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Prólogo

Las relaciones profesionales constituyen la verdadera forma de avanzar en un abordaje integral de los pacientes hacia una atención más preventiva, efectiva, segura, humanizada y participativa. En este sentido, la colaboración de las instituciones es una palanca para que los profesionales encuentren puntos de encuentro y se faciliten actuaciones conjuntas.

La SEOM y la SEFH vienen colaborando desde hace años en la mejor atención al paciente oncológico mediante actuaciones consolidadas, pero también poniendo en común retos inminentes en las que confluyen los especialistas representados en cada sociedad científica. Estos desafíos que nos unen se han visto plasmados, por tercera vez, en el libro ***Diez desafíos comunes para farmacia hospitalaria y oncología*** que ahora se presenta, y que da continuidad a los 2 anteriores.

En él se han plasmado 10 temas en los que se está trabajando en este momento y que marcarán la orientación profesional en los próximos años y que han sido abordados por Oncólogos y Farmacéuticos Hospitalarios con experiencia contrastada en cada tema.

El futuro pasa siempre por las relaciones con los otros; el verdadero camino hacia adelante implica ampliar el sendero y tener capacidad de compartir objetivos. En salud somos lo que somos trabajando en equipo.

Este libro es un ejemplo del trabajo de SEFH y de SEOM para conseguirlo. Esperamos que sea de vuestro interés.

Olga Delgado Sánchez

Estela Moreno

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Álvaro Rodríguez-Lescure

Enriqueta Felip

Sociedad Española de Oncología Médica

01 Incorporación de la farmacogenética del irinotecán en el campo de la oncología (UGT1A1)

David Páez

*Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*

Pau Riera

*Servicio de Farmacia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*

02 Tumores Agnósticos

Clara Herranz

*Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario La Paz*

Javier de Castro

*Servicio de Oncología Médica,
Hospital Universitario La Paz*

03 Comités moleculares: nuevo modelo organizativo en el ámbito de la asistencia

Luis León Mateos

*Servicio Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario
de Santiago de Compostela*

Beatriz Bernárdez

*Servicio de Farmacia,
Complejo Hospitalario Universitario
de Santiago de Compostela*

04 Del equipo multidisciplinar a las Unidades Asistenciales

Mónica Carbajales Álvarez

*UGC Farmacia.
Hospital Universitario Central de Asturias.*

Paula Jiménez Fonseca

*Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias*

05 Equidad en el acceso a medicamentos

Ana Cristina Cercos

*Servicio Farmacia,
Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia*

Antonio Llombart-Cussac

*Servicio Oncología Médica,
Hospital Arnau de Vilanova, Valencia*

06 Nuevos modelos de gestión para la sostenibilidad del sistema (medicamentos con indicaciones autorizadas en ficha técnica pero sin financiación)

José Luis Alonso Romero
*Servicio de Oncología Médica,
Hospital Virgen de la Arrixaca*

María Sacramento Díaz
*Servicio de Farmacia,
Hospital Virgen de la Arrixaca*

07 El valor de la innovación en la atención asistencial: Telemedicina y Telefarmacia

Carmen Herrero Vicent
Eduardo Martínez de Dueñas
*Servicio de Oncología Médica,
Hospital Provincial de Castellón*

Esther Vicente Escrig
Raúl Ferrando Piqueres
*Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital General Universitario de Castellón*

08 Nuevos Sistemas de Seguimiento de los pacientes: APPS

Ander Urruticoechea Ribate
*Unidad de Gestión del Cáncer de Gipuzkoa,
OSI Donostialdea - Onkologikoa – Osakidetza*

Roberto Collado
*Servicio de Farmacia,
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón*

Vicente Escudero
*Servicio de Farmacia,
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón*

09 Oncología y COVID: enseñanzas aprendidas y nuevos algoritmos terapéuticos

Marina Sánchez Cuervo
*Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario Ramón y Cajal*

Teresa Alonso Gordoa
*Servicio de Oncología Médica,
Hospital Universitario Ramón y Cajal*

10 Telequímico: Experiencia de la administración domiciliaria

Miguel Ángel Seguí Palmer
*Servicio de Farmacia,
Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí*

Laura Soriano
*Servicio de Farmacia,
Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí*

ABREVIATURAS

AD	Alta dosis
AECC	Asociación Española Contra el Cáncer
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ASD	Asociación de Salud Digital
CCAA	Comunidades Autónomas
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CFT	Comisión de Farmacia y Terapéutica
CIPM	Comisión Interministerial de Precios
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMT	Comités moleculares de tumores
DGCYF	Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia
dMMR	Mismatch Repair Deficiency
DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group
EC-SNS	Estrategia del Cáncer - Sistema Nacional de Salud
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicine Agency
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GPCO	Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique
HCSC	Health Canada/Santé Canada
IMPACT	Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología
IPT	Informe de Posicionamiento Terapéutico
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
MASC	Carcinoma secretor análogo mamario de la glándula salival
MASC	Mammary Analogue Secretary
MdeP	Medicina de Precisión
MSI-H	High Level Microsatellite Instability
NGS	Next Generation Sequencing
NIH	National Institutes of Health
NTRK	Quinasa del receptor neurotrófico de tropomiosina
OMC	Organización Médica Colegial de España
OMS	Organización Mundial de la Salud
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PRE	Patient Reported Experience
PREM	Patient Reported Experience Measure
PRO	Patient Reported Outcomes
PROM	Patient Reported Outcomes Measure
REvalMedSNS	Red de Evaluación de Medicamentos del SNS
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SN-38	7-etil-10-hidroxi-camptotecina
SNS	Sistema Nacional de Salud
TIC	Tecnologías de la Información y de la Comunicación
TRK	Quinasa del receptor de tropomiosina
UAACA	Unidad Asistencial del Area del Cáncer
UGT1A1	Uridinadifosfato glucuroniltransferasa
UHD	Unidad de hospitalización a domicilio

Índice

01 Incorporación de la farmacogenética del irinotecán en el campo de la oncología (UGT1A1)	
<i>David Páez, Pau Riera</i>	8
02 Tumores Agnósticos	
<i>Clara Herranz, Javier de Castro</i>	13
03 Comités moleculares: Nuevo modelo organizativo en el ámbito de la asistencia	
<i>Luis León Mateos, Beatriz Bernárdez</i>	19
04 Del equipo multidisciplinar a las Unidades Asistenciales	
<i>Mónica Carbajales Álvarez, Paula Jiménez Fonseca</i>	24
05 Equidad en el acceso a medicamentos	
<i>Ana Cristina Cercos, Antonio Llombart-Cussac</i>	31
06 Nuevos modelos de gestión para la sostenibilidad del sistema (medicamentos con indicaciones autorizadas en ficha técnica pero sin financiación)	
<i>José Luis Alonso Romero, María Sacramento Díaz</i>	36
07 El valor de la innovación en la atención asistencial: Telemedicina y Telefarmacia	
<i>Carmen Herrero Vicent, Eduardo Martínez de Dueñas, Esther Vicente Escrig, Raúl Ferrando Piqueres</i>	43
08 Nuevos sistemas de seguimiento de los pacientes: APPS	
<i>Ander Urruticoechea Ribate, Roberto Collado, Vicente Escudero</i>	49
09 Oncología y COVID: enseñanzas aprendidas y nuevos algoritmos terapéuticos	
<i>Marina Sánchez Cuervo, Teresa Alonso Gordo</i>	54
10 Telequimio: Experiencia de la administración domiciliaria	
<i>Miguel Ángel Seguí Palmer, Laura Soriano</i>	59

01

Incorporación de la farmacogenética del irinotecán en el campo de la oncología (UGT1A1)

David Páez
Pau Riera

Introducción

El irinotecán (CPT-11) es un agente antineoplásico utilizado para el tratamiento de varios tipos de cáncer, como el de estómago, páncreas o colorrectal. Se trata de un derivado semisintético de la camptotecina que ejerce su efecto antineoplásico inhibiendo la topoisomerasa I. El irinotecán es un profármaco que se hidroliza a su metabolito activo, la 7-etil-10-hidroxi-camptotecina (SN-38), mediante carboxilesterasas hepáticas. El SN-38 es responsable tanto de la eficacia como de la toxicidad del irinotecán. Sus toxicidades limitantes de dosis y potencialmente mortales son la diarrea tardía y la neutropenia, que pueden aparecer en más de un tercio de los pacientes¹. Estas toxicidades suponen en muchos casos la retirada del fármaco.

El SN-38 se conjuga mediante la acción de la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT1A1) formando un metabolito glucurónido inactivo, el SN-38G, que es excretado por vía renal o biliar. Por otra parte, el SN-38G puede “reactivarse” a SN-38 mediante β -glucuronidasas bacterianas que eliminan el grupo glucurónico. A su vez, el irinotecán se transforma en dos productos inactivos (APC y NPC) a través del CYP3A4.

Varios estudios han vinculado la toxicidad inducida por el irinotecán a una actividad disminuida de la enzima detoxificadora UGT1A1. En concreto, un polimorfismo en la región promotora del gen *UGT1A1* (TA indel, rs8175347), que consiste en una variación en el número de repeticiones del dinucleótido TA, se asocia con variaciones en la expresión y actividad enzimática. En población caucásica, la forma más frecuente (*UGT1A1**1, *alelo salvaje* o *wild-type*) es la de seis repeticiones, A(TA)₆TAA, que se corresponde con una actividad enzimática normal. La segunda forma más frecuente es la de siete repeticiones, A(TA)₇TAA (*UGT1A1**28), que se corresponde con una actividad enzimática disminuida². En población española, la frecuencia del genotipo

homocigoto mutado o síndrome de Gilbert (*UGT1A1**28/*28) es del 9% aproximadamente, la del genotipo heterocigoto (*UGT1A1**1/*28) del 51% y la del genotipo salvaje (*UGT1A1**1/*1) del 40%³. Existen otras variantes, como A(TA)5TAA (*UGT1A1**36), que implica una actividad enzimática ligeramente aumentada, y A(TA)8TAA (*UGT1A1**37), que implica una actividad enzimática disminuida⁴. Estos alelos se encuentran casi exclusivamente en población africana, con unas frecuencias alélicas del 3-10% y 2-7%, respectivamente^{4,5}. Otro alelo que se ha relacionado con un mayor riesgo de toxicidad grave secundaria al irinotecán es el *UGT1A1**6 (c.211G>A (p.Gly71Arg)), variante rara en población caucásica pero presente en un 16-40% de la población asiática⁶.

La *UGT1A1* no es la única proteína involucrada en el metabolismo y transporte del irinotecán. También intervienen otras proteínas, como la glicoproteína P (o ABCB1), ABCG2, ABCG1, CYP3A4, etc. Sin embargo, no está clara la influencia de las diferentes variantes en sus genes codificantes en la toxicidad grave inducida por irinotecán.

¿Dónde estamos?

Varios estudios farmacogenéticos han demostrado la relación entre la presencia del alelo *UGT1A1**28 y la aparición de toxicidad grave inducida por irinotecán^{7,8}.

En base a estas evidencias, en 2005 la FDA ya reconoció la utilidad clínica del genotipado de *UGT1A1* y especificó en la ficha técnica del irinotecán la asociación entre la actividad enzimática disminuida del alelo *UGT1A1**28 y el riesgo de sufrir neutropenia grave, recomendando una reducción de dosis en los pacientes homocigotos⁹. La agencia canadiense (HCSC) va en la línea de la americana, mientras que las agencias española (AEMPS) y japonesa (PMDA) no especifican una reducción de dosis en el primer ciclo, si bien resaltan la necesidad de vigilar estrechamente a estos pacientes para detectar la aparición de toxicidades¹⁰⁻¹². Respecto a los consorcios/grupos de farmacogenética, tanto el Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) como el Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) recomiendan reducir un 30% la dosis de irinotecán en aquellos pacientes homocigotos mutados^{13,14} (Tabla 1).

Agencias reguladoras de medicamentos y consorcios/grupos de farmacogenética	Recomendación de dosis de irinotecán para pacientes con el genotipo <i>UGT1A1</i> *28/*28
AEMPS	Administrar la dosis inicial estándar de irinotecán. Vigilar para detectar posibles reacciones adversas hematológicas ¹¹
DPWG	Empezar con el 70% de la dosis estándar. Si se tolera, la dosis puede aumentarse, guiada por el recuento de neutrófilos ¹³
FDA	Considerar reducir la dosis inicial en un nivel y modificar la dosis según la tolerancia individual del paciente. No se especifica la reducción precisa de la dosis ⁹
GPCO-Unicancer	Se recomienda una reducción de la dosis del 30% en el primer ciclo ¹⁴

Agencias reguladoras de medicamentos y consorcios/grupos de farmacogenética	Recomendación de dosis de irinotecán para pacientes con el genotipo UGT1A1*28/*28
HCSC	Se debe considerar una reducción de la dosis inicial ¹⁰
PMDA	Usar irinotecán con precaución por el mayor riesgo de aparición de efectos adversos graves (especialmente neutropenia). La misma recomendación se aplica a UGT1A1*6/*6 y UGT1A1*6/*28 ¹²

Abreviaturas: AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; DPWG, Dutch Pharmacogenetics Working Group; FDA, Food and Drug Administration; GPCO-Umicancer, Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique; HCSC, Health Canada/Santé Canada; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

Tabla 1. Recomendaciones de dosis de irinotecán

¿Hacia dónde vamos?

Las evidencias sobre el mayor riesgo de padecer toxicidad grave de los pacientes con genotipo *UGT1A1*28/*28* están bien establecidas. Sin embargo, en los ensayos clínicos pivotaes de esquemas que contenían irinotecán no se dosificó en función del genotipo de *UGT1A1*. Parece lógico, por tanto, pensar que los pacientes con genotipos distintos al **28/*28* (*UGT1A1*1/*1* y *UGT1A1*1/*28*) podrían tolerar dosis superiores de irinotecán. En ese sentido, en los últimos años diversos ensayos clínicos han evaluado la administración de dosis altas de irinotecán en aquellos pacientes con genotipo favorable para la *UGT1A1*.

En primer lugar, varios ensayos fase I de escalada de dosis han demostrado que los pacientes *UGT1A1*1/*1* y *UGT1A1*1/*28* pueden tolerar dosis significativamente más altas de irinotecán que la dosis estándar aprobada (180 mg/m² en el esquema FOLFIRI). En 2010, Toffoli et al establecieron que las dosis máximas toleradas de irinotecán eran 370 mg/m² y 310 mg/m² para los pacientes con genotipo *UGT1A1*1/*1* y **1/*28*, respectivamente¹⁵, y dosis similares se administraron de manera segura en un estudio de validación publicado el año siguiente¹⁶. Posteriormente, en 2019, en un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase II, se administraron altas dosis (AD)s de irinotecán según el genotipo de *UGT1A1*, en concreto 300 mg/m² y 260 mg/m², para

Mensajes clave

- Varias enzimas están involucradas en el transporte y metabolismo del irinotecán, destacando sobre todo la *UGT1A1*.
- La variante *UGT1A1*28* es actualmente el marcador farmacogenético más relevante de toxicidad inducida por irinotecán en población española.
- Los pacientes con el genotipo *UGT1A1*28/*28* tienen un mayor riesgo de toxicidad grave inducida por irinotecán, por lo que la dosis de irinotecán debería administrarse considerando el genotipo de *UGT1A1*.
- Los pacientes con un genotipo de *UGT1A1* favorable pueden tolerar dosis más altas de irinotecán en el esquema FOLFIRI +/-bevacizumab.

los pacientes *UGT1A1**1/*1 y *1/*28, respectivamente (grupo FOLFIRI-AD). El grupo control recibió la dosis estándar (180 mg/m²). Esta estrategia de dosis guiada por genotipo aumentó la tasa de respuesta objetiva (67,5% vs 43,6% [OR: 1,73 [95% IC: 1,03-2,93], p=0,001]) sin aumentar la toxicidad en pacientes con un genotipo *UGT1A1* favorable (*1/*1 o *1/*28)¹⁷. Más recientemente, en 2020, el ensayo PURE FIST demostró que los pacientes tratados con bevacizumab más FOLFIRI con genotipado previo de *UGT1A1* y escalada de dosis de irinotecán en función del resultado lograban una mejor supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tasa de respuesta objetiva y tasa de control de la enfermedad que los del grupo de control tratados de forma convencional (FOLFIRI quincenal más bevacizumab). Además, no hubo diferencias significativas en los eventos adversos de grado ≥ 3 entre los dos grupos terapéuticos¹⁸.

Teniendo en cuenta todo esto, actualmente está ampliamente aceptado que las recomendaciones de dosificación de irinotecán obtenidas de los ensayos clínicos tradicionales deben revisarse a la luz de marcadores genéticos validados tales como el alelo *UGT1A1**28.

Bibliografía

- Fuchs, C. S. et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 807–14 (2003).
- Bosma, P. J. et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 333, 1171–5 (1995).
- Fernández Salazar, J. M. et al. Distribution of the A(TA)₇TAA genotype associated with Gilbert syndrome in the Spanish population. *Med Clin* 115, 540–1 (2000).
- Dean, L. Irinotecan Therapy and UGT1A1 Genotype. *Medical Genetics Summaries* (National Center for Biotechnology Information (US), 2012).
- Barbarino, J. M. et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenet. Genomics* 24, 177–83 (2014).
- Yang, Y. et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* 14, e479–e489 (2018).
- Innocenti, F. et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J. Clin. Oncol.* 22, 1382–8 (2004).
- Marcuello, E. et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 91, 678–82 (2004).
- Irinotecan drug label. Food and Drug Administration. [Fecha de acceso: 28/07/2021].
- Health Canada/Santé Canada. Product Monograph Camptosar. 2019. [Fecha de acceso: 22/07/2021].
- Ficha técnica de Irinotecán EFG. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. [Fecha de acceso: 28/07/2021].
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). PMDA Label for irinotecan and UGT1A1. 2014. [Fecha de acceso: 25/07/2021].
- Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Pharmacogenetic Guidelines [Internet]. Netherlands. Irinotecan – UGT1A1.
- Etienne-Grimaldi, M.-C. et al. UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 29, 219–237 (2015).
- Toffoli, G. et al. Genotype-Driven Phase I Study of Irinotecan Administered in Combination With Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 866–871 (2010).
- Marcuello, E. et al. A genotype-directed phase I-IV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 105, 53–7 (2011).

17. Páez, D. et al. Pharmacogenetic clinical randomised phase II trial to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI with high-dose irinotecan (HD-FOLFIRI) in metastatic colorectal cancer patients according to their UGT1A1 genotype. *Br. J. Cancer* 120, 190–195 (2019).

18. Tsai, H. L. et al. Determination of the UGT1A1 polymorphism as guidance for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer treated with first-line bevacizumab and FOLFIRI (PURE FIST). *Eur. J. Cancer* 138, 19–29 (2020).

02

Tumores agnósticos

Clara Herranz
Javier de Castro

Introducción

Clásicamente, el abordaje diagnóstico y terapéutico del cáncer se ha basado en el órgano o tejido donde la neoplasia se ha originado, con el fundamento de que este hecho era clave en el comportamiento biológico del tumor. El progresivo conocimiento de la biología del cáncer ha permitido explicar la gran heterogeneidad tumoral e identificar un gran número de alteraciones moleculares que pueden ser determinantes en la génesis y evolución de los distintos tipos tumorales. Así, se han definido dos conceptos, el de “**driver oncogénico**” para aquellas alteraciones de gran relevancia biológica y el de “**tumor adicto a un driver oncogénico**” porque su futuro depende en gran medida de la presencia de esa alteración molecular. Como consecuencia de ello, se han ido desarrollando fármacos capaces de bloquear las proteínas generadas por esos “**driver oncogénicos**”, lo que se ha denominado “**terapia dirigida**” o “**terapia anti-diana**”. La mayoría de estos agentes son anticuerpos monoclonales o inhibidores de la actividad tirosinoquinasa y, hasta el momento, la mayor eficacia se ha conseguido contra los receptores celulares, aunque se va alcanzando el bloqueo contra otras proteínas intracelulares.

Un claro ejemplo que demuestra la relevancia de los estudios moleculares y el cambio de paradigma es el cáncer de mama: además de la histología de carcinoma ductal infiltrante o carcinoma lobulillar, el único factor definido era el posible estado hormono-dependiente del tumor, lo que permitía una terapia hormonal con gran eficacia en un 60% de casos. Sin embargo, había un grupo de casi un 20% de pacientes cuyos tumores se comportaban con gran agresividad clínica y resistencia a los tratamientos convencionales. La identificación de la presencia de alteraciones del receptor HER-2 en ese tipo de tumores de mama, explicó este comportamiento agresivo. Por fortuna, el desarrollo de terapia anti-HER-2 muy eficaz ha cambiado la evolución clínica y su mal pronóstico. Por todo ello, en la práctica asistencial la presencia de un driver oncogénico relevante debe ser analizada y se denomina como **biomarcador**, ya que la alteración molecular aporta información sobre la evolución de un tipo concreto de cáncer, es decir, tiene valor pronóstico evidente, o predice la posible eficacia de un tratamiento específico contra la misma, la denominada **terapia dirigida**. Esta relación entre el valor predictivo del biomarcador y la actividad antitumoral de un fármaco dirigido es la que ha determinado su obligada realización como “**test de acompañamiento diagnóstico**” imprescindible para la indicación de una terapia dirigida.

El paradigma de la incorporación de una estrategia basada en la identificación del biomarcador y su posible terapia dirigida es el cáncer de pulmón de células no pequeñas. En apenas 15 años, hemos pasado de una quimioterapia poco eficaz basada en platino para todos los

pacientes a identificar sucesivamente dianas moleculares como las mutaciones de EGFR y BRAF o las fusiones de ALK o ROS 1 y a desarrollar inhibidores específicos contra ellas que han demostrado alta eficacia prolongando la supervivencia por encima incluso de los 5 años. Actualmente se pueden identificar estas dianas hasta en un 20% de los pacientes, pero la lista va en aumento definiendo nuevos subgrupos específicos tumorales. Siguiendo esta estrategia, los distintos tipos tumorales han ido encontrando e incorporando sus posibles biomarcadores.

Todo ello ha sido la base del proceso de transición desde el modelo clásico basado en la histología tumoral hasta lo que ahora se denomina como **Medicina de Precisión (MdeP)**. Este concepto, definido de forma global por el *National Institutes of Health* (NIH) norteamericano como “una aproximación emergente a la prevención y al tratamiento de la enfermedad que tiene en cuenta la variabilidad genética, del entorno y del estilo de vida de cada persona” supone la estrategia hacia donde se dirige la oncología y la mayor esperanza para incrementar la supervivencia del cáncer. Aunque sus nombres se emplean indistintamente, la **Medicina Personalizada** no es conceptualmente igual que la de precisión, ya que se queda en hacer referencia a las diferentes estrategias de prevención y tratamiento desarrolladas exclusivamente para cada individuo específico **sin considerar el biotipo** como tal.

¿Dónde estamos?

El reto actual está centrado en implementar la MdeP a todo paciente con cáncer que la precise, especialmente en estadios avanzados. Esto requiere de un esfuerzo diagnóstico importante, del desarrollo de la tecnología necesaria y de los recursos humanos para realizar los estudios moleculares esenciales para cada paciente oncológico que lo precise¹. De hecho, uno de los grandes problemas actuales es la falta de acceso a los análisis, lo que puede generar un problema de inequidad, ya que si no hay diagnóstico no hay oportunidad de acceso a la terapia dirigida. Por otra parte, la estrategia inicial de hacer determinaciones moleculares individuales se va viendo sustituida por un abordaje de análisis masivo mediante nuevas técnicas como las denominadas secuenciaciones de nueva generación (NGS, del inglés Next Generation Sequencing). Esto ha permitido identificar potenciales biomarcadores típicos de un tipo histológico tumoral en otros tumores de origen diferente, dando lugar al concepto de “**tumores-agnósticos**”.

Se define como **tumores agnósticos** aquellos con diferente lugar de origen o histología, que presentan una misma alteración genómica específica, susceptible de ser tratada con un fármaco dirigido contra la misma. De hecho, al tener como fin último la administración de un tratamiento, pueda ser más correcto hablar de una estrategia de “**terapia tumor-agnóstica**”, que se definiría como el tipo de tratamiento dirigido basado en la genética y características moleculares del cáncer con independencia del tipo de tumor o el tejido del cuerpo donde se ha originado². Es decir, la terapia tumor-agnóstica plantea una estrategia inversa, donde el biomarcador define la indicación³, basada en la administración del mismo fármaco dirigido para tratar todos los tipos de cáncer que tienen la misma alteración genética susceptible de responder a dicho agente dirigido, ya que su eficacia es independiente de la localización anatómica del tumor o de la histología⁴. Aunque se han empleado otros términos como “**terapia tejido-agnóstica**” es menos recomendado al no introducir el concepto del tumor.

Hasta el momento, se han aprobado dos indicaciones de terapia tumor-agnóstica para los “tumores con fusión del gen NTRK” (quinasa del receptor neurotrófico de tropomiosina, NTRK) y los “tumores con inestabilidad de microsatélites elevada (MSI-H, del inglés *high level*

microsatellite instability) o déficit de reparación de emparejamiento erróneo (dMMR, del inglés *Mismatch Repair Deficiency*)”⁵.

El gen de fusión NTRK se origina cuando una parte del cromosoma que contiene el gen NTRK se rompe y se une con otro gen en otro cromosoma, dando lugar a la formación de proteínas TRK (quinasa del receptor de tropomiosina) anormales con capacidad de activación permanente de su vía de señalización, favoreciendo el crecimiento y la proliferación de células tumorales⁶.

Las alteraciones oncogénicas de los genes de fusión NTRK se han detectado en una incidencia inferior al 1% en muchos tipos de tumores sólidos como adenocarcinomas pulmonares y pancreáticos, tumores cerebrales pediátricos y de adultos (astrocitoma y glioblastoma), carcinomas de cabeza y cuello, mama o colorrecto, melanoma y sarcomas de partes blandas⁷. Sin embargo, la fusión de genes NTRK está presente en más del 90% de ciertos tipos tumorales muy infrecuentes como el carcinoma secretor análogo mamario de la glándula salival (MASC, del inglés *mammary analogue secretory carcinoma*) y el carcinoma secretor mamario o algunos de aparición en los primeros años de vida como el nefroma mesoblástico congénito y el fibrosarcoma infantil. También se han identificado con frecuencias intermedias, del 5-25%, en otros tumores poco frecuentes como son el glioma del tronco encefálico infantil, tumores gastrointestinales estromales y cáncer de tiroides.

Dada la baja incidencia de alteraciones de NTRK, el desarrollo clínico de las dos terapias dirigidas, larotrectinib y entrectinib (inhibidores selectivos de TRK de primera generación) ha sido diferente al programa de ensayos clínicos clásico. Tras el inicio de ensayos fase I con expansión hacia fase II, donde algunas cohortes de tumores son más numerosas como la de pulmón o sarcomas, la evolución natural como concepto tumor-agnóstico es hacia un “**ensayo basket**”. En este diseño, el criterio de entrada para recibir una terapia dirigida es el mismo biomarcador común, NTRK, con independencia del origen histológico del tumor, aunque luego los pacientes pueden ser incluidos en diferentes cohortes según el tipo de tumor, a manera de cestas, de ahí su nombre en inglés⁸. Por tanto, la finalidad de estos ensayos es evaluar la actividad antitumoral de un agente terapéutico entre varios tipos de cáncer que portan la misma alteración genética cuya frecuencia de presentación es muy reducida. Como consecuencia de la adecuada selección por el biomarcador, en estos ensayos con inhibidores específicos se han observado tasas de respuesta objetiva (ORR) elevadas (>75%) y de larga duración, en diferentes tumores con independencia de su origen, pero donde todos tienen en común la presencia de reordenamientos de NTRK^{9,10}.

En septiembre de 2019 y Julio de 2020, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó de manera “condicional” el uso de larotrectinib y entrectinib, para el tratamiento de tumores sólidos con fusiones de genes NTRK^{11,12}. De esta forma, larotrectinib se convirtió en el primer fármaco aprobado con indicación “agnóstica” a nivel europeo.

Actualmente no existe un apartado específico en las guías de práctica clínica internacionales para tratamientos con una indicación “agnóstica”. Recientemente *Annals of Oncology* ha publicado un documento de consenso entre varias sociedades científicas abordando el manejo agnóstico de tumores NTRK y avalando el empleo de este tipo de inhibidores¹³. En esta misma línea, las sociedades españolas de oncología médica, de onco-hematología pediátrica y de anatomía patológica han elaborado un documento de consenso sobre la necesidad de diagnóstico de los tumores con alteración NTRK¹⁴.

Otro ejemplo de terapia tumor-agnóstica son los “**tumores con elevada inestabilidad de microsátélites (MSI-H) o déficit de reparación de emparejamiento erróneo (dMMR)**”. Los

tumores que tienen MSI-H o dMMR tienen alterados los mecanismos de reparación del daño en su ADN y, como resultado, suelen desarrollar grandes cantidades de mutaciones genéticas. Este fenómeno de alta carga mutacional tumoral produce acumulación de proteínas anormales en las células tumorales, lo que genera gran inmunogenicidad y facilita su localización y destrucción por las células del sistema inmunológico.

Los anticuerpos de punto de control inmunitario del receptor de la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1) como **pembrolizumab** han demostrado en ensayos clínicos específicos gran eficacia en el tratamiento de estos tumores con MSI o dMMR¹⁵. Por tanto, el “fenotipo MSI” es un biomarcador para cualquier tipo de tumor predictivo de respuesta a esta inmunoterapia. Bajo esta definición de terapia tumor-agnóstica en 2017, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores metastásicos o irresecables con elevada MSI (MSI-H) o dMMR, independientemente del tipo, sitio o histología del tumor que habían progresado después de un tratamiento previo¹⁶. Posteriormente, en junio de 2020, la FDA aprobó el uso de **pembrolizumab** también para tumores sólidos metastásicos o no resecables con “**altos niveles de carga mutacional tumoral (TMB-H ≥ 10 mut/Mb)**” que habían progresado después de un tratamiento previo y para los que no había un tratamiento alternativo satisfactorio, generando así una nueva indicación agnóstica¹⁷. A pesar de estos resultados, en Europa todavía no se ha aprobado estas indicaciones basadas en el fenotipo MSI o en la alta TMB.

¿Hacia dónde vamos?

Las aprobaciones de las primeras terapias dirigidas bajo el concepto de tumor-agnóstico suponen un cambio de paradigma de la oncología actual basada en la medicina de precisión. Su futura implementación y la llegada de nuevos fármacos tumor-agnósticos va a precisar de la incorporación de las nuevas tecnologías de secuenciación y de un desarrollo racional de la investigación. Serán necesarios modelos preclínicos muy consistentes que identifiquen nuevos biomarcadores y terapias potenciales que deberán ser estudiadas en ensayos clínicos especialmente diseñados para demostrar su valor en diferentes subpoblaciones de pacientes con distintos tipos tumorales y en un tiempo adecuado de ejecución. Por ello, el

Mensajes clave

- La medicina de precisión supone la nueva estrategia de diagnóstico y tratamiento del cáncer.
- Los **tumores agnósticos** son aquellos con diferente origen, pero comparten una misma alteración genómica específica, susceptible de ser tratada con un fármaco dirigido contra la misma.
- Larotrectinib y entrectinib han obtenido la primera indicación en Europa de terapia tumor-agnóstica para el tratamiento de tumores sólidos con fusiones de genes NTRK.
- Pembrolizumab es la primera inmunoterapia en obtener una indicación tumor agnóstica para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores metastásicos o irresecables con elevada MSI (MSI-H) o dMMR o alta carga mutacional (TMB-high).
- La estrategia de terapia tumor-agnóstica precisa de una implementación de técnicas de secuenciación masiva y del desarrollo de ensayos clínicos con nuevos diseños basados del tipo basket.

diseño clásico de los ensayos en fases puede verse sustituido por los denominados ensayos maestros (“*master protocol*”) como los ensayos en cesta (“*basket*”) o en paraguas (“*umbrella*”) dependiendo de las cuestiones a responder.

Otro aspecto a considerar será la evaluación de los tipos de resistencia que desarrollarán estos tumores agnósticos y las opciones de nuevas terapias que las reviertan. De hecho, ya se están desarrollando inhibidores de TRK de segunda generación (selitrectinib, repotectinib), los cuales han demostrado de forma preliminar actividad antitumoral.

Alteraciones moleculares con aprobación por la FDA with FDA-approved histology-agnostic indications		
Alteración molecular	Biomarcador	Terapia dirigida probada
MSI-H/dMMR	dMMR determinado por IHC or MSI-H status Determinado por PCR; no aprobado un biomarcador como acompañamiento diagnóstico	Pembrolizumab
NTRK fusions	NTRK fusions sin conocida mutación de resistencia; no aprobado un biomarcador como acompañamiento diagnóstico	Larotrectinib
		Entrectinib

Tabla 2. Terapias tumor-agnósticas aprobadas: evidencia científica

Bibliografía

1. Tsimberidou AM, Fountzilias E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev.* 2020 Jun;86:102019. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102019. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32251926; PMCID: PMC7272286.
2. National Cancer Institute. Definition of tumor-agnostic therapy. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-agnostic-therapy>.
3. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1409-1412
4. Jørgensen JT. Site-agnostic biomarker-guided oncology drug development, Expert Review of Molecular Diagnostics, 2019 DOI: 10.1080/14737159.2020.1702521.
5. Lavacchi D, Roviello G, D'Angelo A. Tumor-Agnostic Treatment for Cancer: When How is Better than Where. *Clin Drug Investig.* 2020 Jun;40(6):519-527. doi: 10.1007/s40261-020-00915-5. PMID: 32307639.
6. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:PO.18.00183. doi: 10.1200/PO.18.00183..
7. Laetsch TW, Hong DS. Tropomyosin Receptor Kinase Inhibitors for the Treatment of TRK Fusion Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021 Sep 15;27(18):4974-4982.
8. Lewis C, Harvey RD. Precision Oncology Comes of Age: Tumor-Agnostic Approaches. *J Adv Pract Oncol.* 2020 Apr;11(3):221-225. doi: 10.6004/jadpro.2020.11.3.2. Epub 2020 Apr 1. PMID: 33598315; PMCID: PMC7857330.
9. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-739
10. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):271-282.

- 11.** European Public Assessment Report (EPAR) de Vitrakvi® (larotrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessmentreport_en.pdf. (Acceso en Octubre 2019)
- 12.** European Public Assessment Report (EPAR) de Rozlytrek® (entrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-productinformation_es.pdf (Acceso en Julio 2020)
- 13.** Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):861-872.
- 14.** Garrido P, Hladun R, de Álava E et al. Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours. *Clin Transl Oncol.* 2021 Aug;23(8):1529-1541.
- 15.** Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2019;38:1-10.
- 16.** U.S. Food and Drug Administration: FDA approves Pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. Available at <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>. Accessed 2017.
- 17.** U.S. Food and Drug Administration: FDA approves Pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors>. Accessed 2020

03

Comités moleculares: nuevo modelo organizativo en el ámbito de la asistencia

Luis León Mateos
Beatriz Bernárdez

Introducción

La aparición de técnicas de análisis molecular del cáncer basadas en el ADN y el ARN han facilitado el desarrollo de pruebas predictivas en el diagnóstico de rutina de pacientes oncológicos. Estas pruebas han ampliado el uso potencial de nuevos fármacos (terapias dirigidas), más allá del tratamiento estándar, disponibles en cada caso, pero al mismo tiempo la cantidad y complejidad de la información disponible complica la interpretación de los datos¹.

En los comités moleculares de tumores (CMT) especialistas de varias disciplinas se reúnen para analizar la información molecular y proporcionar recomendaciones de tratamiento racionales, basadas en la genómica y adaptadas a los pacientes con respecto a los fármacos dirigidos disponibles en la actualidad. Los CMT se desarrollan en centros que ofrecen un análisis completo de perfiles moleculares con varias pruebas diagnósticas.

Hay grandes diferencias en cuanto al alcance, la composición y los métodos de funcionamiento de estos comités en función de los distintos hospitales y países. Una reciente comparación de cinco CMT independientes de cuatro países reveló que sólo 2 de los 5 CMTs proporcionaron recomendaciones similares para cuatro casos ficticios con perfiles mutacionales complejos². De ahí la necesidad de estandarizar la composición, diagnóstico molecular, métodos y acceso a fármacos para reducir la heterogeneidad regional e internacional de estos comités.

En este capítulo se pretende recoger de modo muy breve las características y el modelo de desarrollo futuro que consideramos deseable en nuestro país.

¿Dónde estamos?

En varios hospitales españoles se han constituido Comités Moleculares de Tumores y la mayor parte de ellos están actualmente en la curva de aprendizaje. Su objetivo, se mueve entre una orientación diagnóstica (ofrecer a los pacientes un buen diagnóstico de precisión) y una orientación terapéutica, orientando a un tratamiento dirigido contra una alteración molecular.

El fin último de los CMT es mejorar los resultados de los pacientes³:

- Proporcionando una plataforma para discutir casos complejos.
- Permitiendo un debate multidisciplinar para la integración de información diversa de los pacientes.
- Aportando recomendaciones terapéuticas más precisas y unificadas.
- Identificando a los pacientes elegibles para los ensayos clínicos.
- Alineando y optimizando pruebas y tratamientos.
- Y sirviendo como un medio para una educación médica continua sobre los biomarcadores emergentes.

En septiembre de 2020, se publicó una revisión sistemática que incluye 40 publicaciones y posiblemente represente la mejor foto de la situación actual⁴. Responde a distintas cuestiones clave sobre los CMT, como objetivos, clasificación de los hallazgos, tiempo de respuesta, costes asociados, etc...

Otra de las cuestiones analizadas, es la composición variable de los CMT (Figura 1). En la mayoría están presentes, oncólogos, patólogos y genetistas, seguidos de bioinformáticos, biólogos moleculares y farmacéuticos oncológicos.

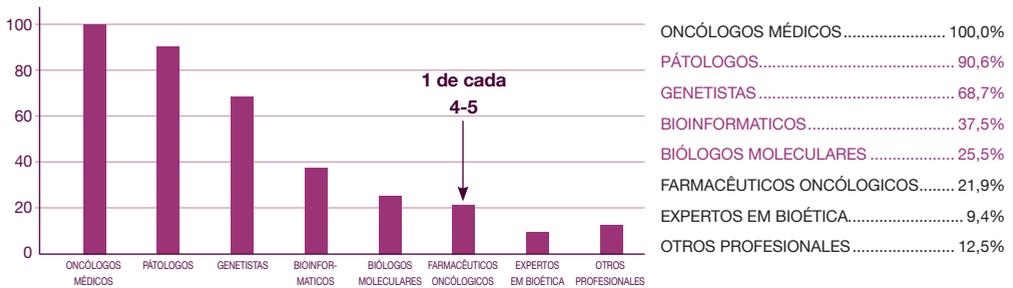


Figura 1. Composición variable de los CMT⁴

Un reto importante en la constitución de los comités moleculares es la formación continua en biología molecular aplicada, así como enriquecer la composición con diferentes perfiles y favorecer la discusión⁵. Existen distintas publicaciones que muestran el rol del farmacéutico oncológico integrado en CMT^{6,7,8} con competencias propias y compartidas con otros especialistas, como se recoge en la (Figura 2).

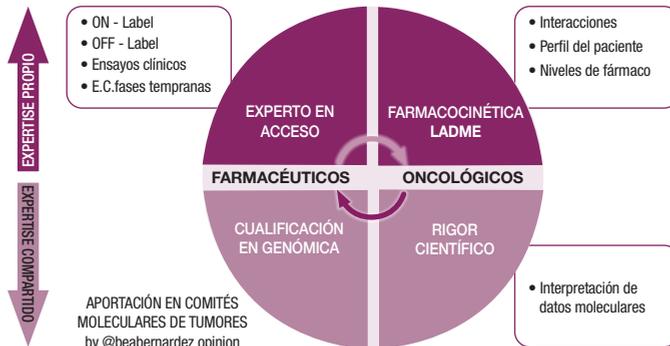


Figura 2. Aportación del farmacéutico oncológico en el CMT⁴

La complejidad de las anomalías genómicas del cáncer y la cantidad de información generada requieren de un abordaje multidisciplinar que permita interpretar los datos y filtrar aquellos que realmente son relevantes.

Según ESMO, un reto importante para los oncólogos en la clínica es distinguir entre los hallazgos que representan: a) un valor clínico probado; b) un valor potencial basado en pruebas preliminares y c) coincidencias hipotéticas entre genes y fármacos⁹. Casi todos los laboratorios comerciales y académicos que ofrecen secuenciación de paneles multigénicos de muestras tumorales de pacientes informan de mutaciones “procesables” que pueden entrar en cualquier categoría.

Por eso, es importante intentar atribuir un nivel a esos hallazgos. Una vez analizado un caso, el comité debe emitir un informe que no solo incluya la historia del paciente, hallazgos moleculares y su relevancia, sino también una recomendación final. El Comité acordará de forma colegiada la decisión terapéutica y el plan asistencial recomendado para cada paciente. La validez legal de esta recomendación dependerá de cada país o CCAA.

Por último, se debe tener muy presente que la evidencia que soporta el uso de muchos de estos tratamientos (estudios fase 1-2, con diseño basket o umbrela) es mucho menor a la de los tratamientos convencionales (fase 3), por tanto, es indispensable generar evidencia, recogiendo sus resultados en vida real.

¿Hacia dónde vamos?

De la experiencia acumulada durante estos primeros años de funcionamiento de los CMT, queda claro que al disponer de mayor información molecular se hace necesario:

1. Establecer qué métodos diagnósticos (paneles NGS, secuenciación del exoma, etc...) son más adecuados para cada paciente.
2. Interpretar los resultados complejos, el valor de las frecuencias alélicas, comutaciones, etc...
3. Evaluar el uso de fármacos orientados a alteraciones moleculares de relevancia clínica.
4. En el caso, en que exista recomendación de un fármaco determinado, proponer la vía de acceso: medicación comercial, acceso precoz al fármaco regulado por la AEMPs, o ensayo clínico.

Sentadas las bases del funcionamiento de los comités (miembros integrantes, métodos de trabajo, etc...) tenemos que establecer qué tipo de MTB queremos para los próximos años en nuestro medio. Hay dos aspectos fundamentales que deben ser abordados de modo conjunto: el procesamiento de la información para la toma de decisiones terapéuticas y la formación del personal sanitario para la interpretación de una ingente cantidad de datos.

En septiembre de 2020, el Consejo de Ministros aprobó de la Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPACT) de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020, incluido dentro del Plan de Choque para la Ciencia y la Innovación. Esta decisión, que supuso la concesión de 25,8 millones de euros al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), es el primer paso para la implantación de la Medicina de Precisión en el Sistema Nacional de Salud

(SNS) español a través de una estrategia basada en la ciencia y la innovación, que contará en el periodo 2020-2022 con 77,3 millones de euros para su desarrollo.

Los Comité Moleculares de Tumores son una herramienta perfectamente alineada con la futura estrategia de Medicina de Precisión, al interpretar información genómica que posteriormente se aplica a la selección de fármacos para cada paciente individual. Aportan además un importante papel en la formación de los clínicos, al actualizar su conocimiento sobre los mecanismos moleculares relacionados con cáncer, aportar información sobre las vías de señalización celular, mecanismo de resistencia y modo de acción de la terapia dirigida.

Este papel de formación de los miembros del Comité tiene una doble vertiente interna y externa, al funcionar los Comités como estructuras consultivas de profesionales de otros centros, y favorecer así un esquema de trabajo en red: los CMT pueden celebrarse físicamente en un hospital, pero los casos a discutir pueden ser tanto del mismo centro como de otros hospitales adheridos, o incluso de otras regiones o comunidades autónomas. Disponemos de ejemplos como los CMT coordinados por el Grupo SOLTI o del grupo GETHI.

Los CMT, idealmente también dentro de una estrategia nacional de medicina de precisión, pueden tener un importante papel en la estandarización de las pruebas moleculares a realizar (NGS, etc...), la interpretación de resultados y los informes de los mismos, consensuando una recogida de información homogénea en todo el territorio. Además, sería deseable el desarrollo de una base de datos para incluir tanto los casos discutidos como los tratamientos instaurados por recomendación del CMT, para poder realizar un seguimiento nacional, incluyendo los resultados en vida real, y garantizar un acceso igualitario en todas las CC.AA tanto a las pruebas diagnósticas moleculares como a los fármacos dirigidos.

Mensajes clave

- Ante la creciente complejidad de los datos moleculares de pacientes oncológicos es necesario un abordaje multidisciplinar dentro de un Comité Molecular de Tumores, para mejorar los resultados en nuestros pacientes.
- El CMT debe enriquecerse con el mayor número de perfiles clínicos que puedan aportar conocimiento a nivel molecular y terapéutico, incluyendo al farmacéutico oncológico como experto en farmacocinética y en acceso a medicamentos.
- El CMT es también un medio para formación continua en el uso e interpretación de test moleculares y su aplicación en el paciente oncológico.
- Las decisiones y la red de CMT deberían alinearse dentro de una estrategia Nacional de Medicina de Precisión.

Bibliografía

1. Koopman B, Groen HJM, Ligtenberg MJL, et al. Multicenter Comparison of Molecular Tumor Boards in The Netherlands: Definition, Composition, Methods, and Targeted Therapy Recommendations. *Oncologist*. 2021 Aug;26(8):e1347-e1358. doi: 10.1002/onco.13580. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33111480; PMCID: PMC8342588.
2. Pallarz S, Benary M, Lamping M, et al. Comparative Analysis of Public Knowledge Bases for Precision Oncology. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.18.00371. Published 2019 Jul 24. doi:10.1200/PO.18.00371
3. Diestman R. Organization and the role of the Molecular Tumour Board. ESMO advanced course on biomarkers for precision medicine. 28-29 November 2019. Disponible online (último acceso 20 septiembre 2021); <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-advanced-course-on-biomarkers-for-precision-medicine/organization-and-the-role-of-the-molecular-tumour-board>
4. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, et al. Molecular Tumor Boards in Clinical Practice. *Trends Cancer*. 2020 Sep;6(9):738-744. doi: 10.1016/j.trecan.2020.05.008. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32517959.
5. Mezquita L. Molecular Tumor Board: once upon time...Sexta Reunión Annual GEDEFO. 18 mayo 2021. Disponible online (último acceso 20 septiembre 2021); <https://www.youtube.com/watch?v=bDekwHMjyk>
6. Knepper TC, Bell GC, Hicks JK, et al. Key lessons learned from Moffitt's molecular tumor board: The Clinical Genomics Action Committee Experience. *Oncologist*. 2017;22(2):144-151.
7. Vela CM, Knepper TC, Gillis NK, et al. Quantitation of targetable somatic mutations among patients evaluated by a personalized medicine clinical service: Considerations for off-label drug use. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1043-1051.
8. Raheem F; Kim, P; Grove, M et al. Precision Genomic Practice in Oncology: Pharmacist Role and Experience in an Ambulatory Care Clinic. *Pharmacy* 2020, 8, 32.
9. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902. doi: 10.1093/annonc/mdy263. PMID: 30137196; PMCID: PMC6158764.
10. Li MM, Datto M, Duncavage EJ et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017 Jan;19(1):4-23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002. PMID: 27993330; PMCID: PMC5707196.
11. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol*. 2017 Jul;2017:PO.17.00011. doi: 10.1200/PO.17.00011. Epub 2017 May 16. PMID: 28890946; PMCID: PMC5586540

04

Del equipo multidisciplinar a las Unidades Asistenciales

Mónica Carbajales Álvarez
Paula Jiménez Fonseca

Introducción

La **Estrategia del Cáncer en el Sistema Nacional de Salud (EC-SNS)** se actualizó en enero de 2021 ante la necesidad de adaptación a los nuevos desafíos que supone este grupo de enfermedades y para la incorporación de los avances tecnológicos, científicos y asistenciales¹. Contó con la cooperación de sociedades científicas, asociaciones de pacientes, profesionales expertos y representantes de todas las comunidades autónomas.

La EC-SNS recoge cinco líneas de actuación:

1. promoción de la salud y prevención en cáncer,
2. latencia sanitaria,
3. atención sanitaria a la infancia y adolescencia,
4. datos e información de cáncer,
5. investigación¹

Estas líneas de actuación requieren la participación de diversos profesionales sanitarios que deben trabajar coordinados dentro de equipos multidisciplinarios y unidades asistenciales para detectar las necesidades en prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, así como para establecer acciones de atención consensuadas y de aplicación en todo el SNS.

Entre los aspectos clave se señala la extensión progresiva de este **modelo de atención multidisciplinar** dentro del centro y lograr una cooperación entre profesionales y centros participando en redes asistenciales. Así, en este modelo sanitario la **unidad multidisciplinar de tumores** es el instrumento organizativo de la atención oncológica, integra a profesionales involucrados en la toma de decisiones sobre la estrategia diagnóstica y terapéutica y su aplicación está basada en la evidencia científica y en el conocimiento experto¹. Aunque es común equipar unidad multidisciplinar a comité de tumores, este último tiene como objetivo

la toma de decisión basada en protocolos específicos con el fin de garantizar la mejor opción terapéutica posible mientras que la unidad multidisciplinaria incorpora modificaciones en la organización del proceso asistencial.

Por su parte, la **unidad asistencial del área del cáncer (UAACA)** se define como una organización de profesionales sanitarios que ofrece asistencia en un espacio específico, que cumple unos requisitos funcionales, estructurales y organizativos, garantizando las condiciones de seguridad, calidad y eficiencia adecuadas para atender pacientes con cáncer². Esta UAACA debe contar con los siguientes atributos: un responsable; recursos humanos, físicos (locales, equipamiento) y económicos; una cartera de servicios (técnicas, procedimientos) a ofertar; unos clientes finales (pacientes) o intermedios (otras unidades sanitarias); y un sistema de información con indicadores de proceso y resultados. Las UAACA pueden ser específicas de un servicio (oncología médica, oncología radioterápica) o multidisciplinarias que será a las que nos referiremos en este documento.

A continuación, resumimos como se estructura el equipo multidisciplinario y la UAACA y los retos y estrategias futuras en la búsqueda de la mayor eficiencia, mejores resultados y máxima satisfacción del paciente.

¿Dónde estamos?

Los **modelos asistenciales en cáncer** buscan hacer frente al reto de ofrecer la mejor atención oncológica posible de acuerdo con los recursos disponibles y con la capacidad de integrar la innovación tecnológica y terapéutica en la práctica asistencial. Con ello, se progresa en los procesos de diagnóstico y tratamiento que son de gran complejidad por el número de especialidades y de niveles asistenciales que están implicados en esta compleja estructura, la **organización multidisciplinaria** de la atención oncológica y la coordinación y comunicación entre niveles asistenciales son factores clave que se asocian a mejores resultados clínicos y que suponen un reto para los sistemas sanitarios^{3,4,5}. De este modo, la atención multidisciplinaria es el modelo asistencial propuesto para afrontar la coordinación asistencial entre médicos especialistas y profesionales de farmacia, enfermería, psicología o trabajo social entre otros.

Las unidades y equipos multidisciplinarios van a participar en la toma de decisiones consensuadas en cada etapa asistencial del proceso diagnóstico y terapéutico y han sido objeto de consenso europeo entre las sociedades científicas, asociaciones de pacientes y expertos en el marco de la *European Partnership Action Against Cancer (EPAAC)*^{3,4}. Por su parte, los niveles asistenciales que deben coordinarse serían fundamentalmente la atención primaria y la hospitalaria, hospitales en la red asistencial y la atención socio sanitaria¹.

La confirmación diagnóstica, la planificación del tratamiento y el seguimiento de pacientes con cáncer se debe realizar en **unidades multidisciplinarias** que logran una mayor efectividad en el proceso asistencial, en la coordinación entre especialidades y en los resultados clínicos⁶. Su papel más relevante está en la discusión y consenso sobre el manejo y el ajuste terapéutico de los casos complejos, bien por las particularidades del paciente o por lo infrecuente del cáncer. Más allá del diagnóstico y tratamiento, la unidad multidisciplinaria cobra especial relevancia en el consejo genético y cáncer familiar, cáncer en niños y adolescentes y en la atención a largos supervivientes del cáncer.



Figura 1. Estructura del equipo multidisciplinario.

La EC-SNS establece que la unidad multidisciplinaria de acuerdo con sus necesidades y volumen asistencial tendrá que¹:

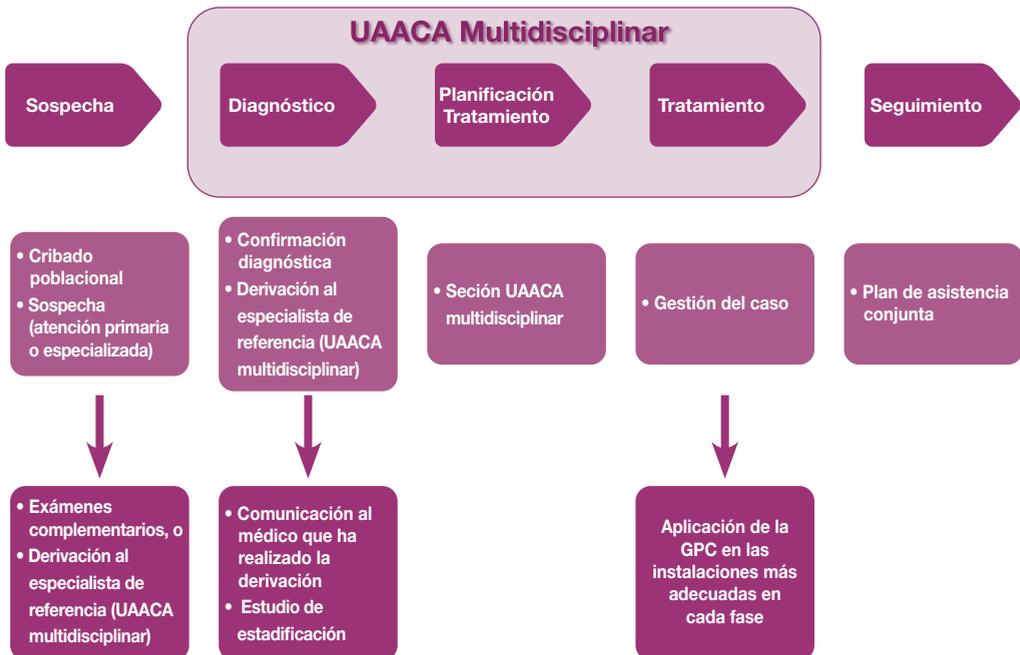
1. Definir la composición y responsabilidad de sus integrantes
2. Establecer la frecuencia de reuniones
3. Sistematizar el registro de la decisión terapéutica en la historia clínica del paciente.
4. Establecer el proceso de información al paciente
5. Disponer de:
 - a. la figura profesional de enfermería de enlace o gestora de caso
 - b. un médico responsable que informará al paciente de las decisiones del comité y será la persona de referencia en el contacto con atención primaria.
 - c. un protocolo de actuación clínica para cada tipo de tumor
 - d. una metodología de trabajo para la presentación de los casos y la formulación de las decisiones terapéuticas
 - e. protocolos de derivación y seguimiento
 - f. procedimientos y circuitos para incluir a los pacientes en los ensayos clínicos
 - g. procedimiento de evaluación con indicadores específicos

En el **comité de tumores** se identifican otros **roles específicos** mediante presidente y secretario responsables de dinamizar el equipo y formalizar la decisión terapéutica y se debería contar también con apoyo administrativo.

En este modelo sanitario es básico elaborar **rutas asistenciales** que optimicen el consumo de recursos y los tiempos invertidos en el diagnóstico y en el inicio/administración del tratamiento. Del mismo modo, la ubicación de las unidades estructurales que integran el área del cáncer (zona de consultas, hospital de día onco-hematológico y zona de radioterapia) debe resolverse

en proximidad, relacionada con los accesos de los distintos tipos de pacientes (ambulantes e ingresados) y profesionales². Además, el abordaje debe ser **integral** abarcando el soporte emocional y social del paciente y debe garantizar la asistencia continuada durante todo el curso de la enfermedad, contemplando los cambios que el paciente experimenta por motivo de progresión o recurrencia del cáncer⁷. Otro aspecto relevante sería avanzar hacia **centros de referencia** de ciertos tumores, como instrumento organizativo que permita mejorar los resultados clínicos y reducir su variabilidad en nuestro país especialmente en neoplasias infrecuentes o de alta complejidad.

La **UAACA** es la estructura organizativa y de gestión que da soporte a la práctica clínica que se debería realizar mediante la aproximación sistemática contemplada en las guías clínicas, procesos asistenciales integrados, protocolos, y otros instrumentos de gestión clínica. La **UAACA** responde a **dos criterios**: uno fisiopatológico, ya que atienden a pacientes que padecen enfermedades comunes; otro de especialidad, integrando recursos específicos y no específicos, como los de atención primaria, unidades de medicina interna u otras especialidades médicas o quirúrgicas, anatomía patológica, bloque quirúrgico, farmacia o cuidados paliativos. Estas unidades se agrupan en torno a bloques de procesos asistenciales que comparten características como el tipo de patologías tratadas, su gestión clínica y los recursos que su atención requiere. La **estructura organizativa y de gestión de las UAACA** dependerá del servicio de salud u hospital (público o privado) en donde se inserten. Los procesos tienen una continuidad a lo largo del tiempo, mientras que las unidades intervienen en el transcurso de los procesos, pudiendo hacerlo en más de una ocasión e incluso de forma continuada.



Fuente: Unidades asistenciales del área del cáncer. Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013

Figura 2. Proceso de atención al paciente.

¿Hacia dónde vamos?

Para que la estructura y gestión de la UAACA mejoren en la atención al paciente oncológico se requiere focalizar en dos aspectos como claves en la asistencia sanitaria:

1 - El envejecimiento de la población española que tiene una doble consecuencia en el impacto del cáncer en nuestra sociedad: el incremento de casos de cáncer y el diagnóstico en pacientes con edad avanzada y con una prevalencia de patologías crónicas concomitantes muy elevada lo que obliga a replantear las estrategias hacia la personalización de la decisión terapéutica en un marco multidisciplinar que integre los equipos de atención primaria. Se debe definir⁸ cuál ha de ser el modelo de relación entre atención primaria y hospitalaria en el ámbito de la atención oncológica que incluya aspectos como el diagnóstico rápido del cáncer en pacientes con síntomas de sospecha elevada, la conciliación del tratamiento farmacoterapéutico crónico, el manejo de la farmacoterapia de soporte, el seguimiento posterior al tratamiento o la información sobre la enfermedad.

En este sentido, el modelo de atención al paciente oncológico debe estar orientado a la implantación de sistemas de información interrelacionados que permitan una comunicación eficaz entre los diferentes profesionales implicados y la creación de una red de información sanitaria para el análisis y evaluación de los resultados^{8,9}.

El empleo de herramientas de comunicación permitiría una colaboración estrecha entre los profesionales sanitarios en el ámbito de atención primaria y hospitalaria que harían posible la coordinación entre niveles y la continuidad asistencial centrada en el paciente⁹. Aunque las TICs (tecnologías de la información y comunicación) y la historia clínica compartida facilitan notablemente este tipo de actividades, muchas experiencias de colaboración se basan en acuerdo informales por lo que sería necesario formalizar las redes cooperativas especialmente de los tumores raros y tratamientos complejos implicando no solo a profesionales de la red hospitalaria sino también de atención primaria.

2 - La conciencia del cambio en las necesidades de los pacientes, en la sociedad, en los medios/modos de información y la inmediatez, obligan a un cambio en los roles interpersonales¹⁰. Hay que reconocer la interacción social y tecnológica continua en la que los pacientes y profesionales estamos inmersos, y en lo posible, aprovecharla para promover nuevas vías de atención y comunicación.

La evaluación de los PRO (patient reported outcomes) como medida de percepción de la efectividad y seguridad^{11,12} y de los PRE (patient reported experience) que miden la satisfacción global de la prestación sanitaria, se está posicionando de forma creciente en la medicina y en la investigación centrada en la persona. A su vez PROM (PRO measures) y PREM (PRE measures) se refieren al instrumento validado, fiable y sensible que miden PRO-PREs.

A pesar de que muchos de los fármacos antineoplásicos desarrollados en los últimos años incorporan la medición de PROs entre los objetivos secundarios en sus estudios de registro, la incorporación de PRO - PROM al ámbito de la práctica clínica aún no es generalizada. Esto se debe tanto a la falta de convencimiento entre los profesionales, gestores y decisores del valor intrínseco de una medida subjetiva como el PRO como a la necesidad de optimización de recursos y procesos.

La evidencia científica sobre el uso de PROM en la atención clínica de rutina es sólida. Gran parte de los beneficios se remonta a las mejoras en la comunicación entre el paciente y los profesionales sanitarios por el aumento de la información oportuna, automatizada y recopilada sistemáticamente¹³. Para los pacientes, los beneficios clave incluyen una mejor calidad de vida, el precoz manejo de todos los síntomas y la satisfacción con la atención. Para los profesionales de la salud, la principal ventaja es obtener una mayor conciencia de la experiencia del paciente sobre los resultados de la atención. Estudios recientes¹³ han demostrado que el registro de PROMs como parte de la terapia y el seguimiento del cáncer puede tener un impacto positivo en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Durante décadas, los cuestionarios se realizaron a través del formato tradicional de lápiz y papel, pero las PROM se recopilan cada vez más electrónicamente (mHealth)^{14,15}. En comparación con las PROM obtenidas en papel, las PROM electrónicas son más eficientes, requieren menos tiempo de uso y, los datos que proporcionan son más completos y precisos, más fáciles de escalar y más adaptables.

Los esfuerzos para estandarizar los cuestionarios a los pacientes y promover el uso global de los datos de resultados en salud están actualmente dirigidos por el Consorcio Internacional para la Medición de Resultados en Salud (ICHOM). La recomendación de ICHOM es promover la mHealth como la estrategia global para la llegada de los PROM^{14,15}. Debe trabajarse en la implementación de TICs que avance en el registro digital y en la captura de los datos en tiempo real y no durante tiempos añadidos a la consulta médica o farmacéutica.

Los sistemas de ePROM - ePREM deben planificarse, diseñarse y aplicarse dentro de las UAACA para que se racionalice de manera óptima la combinación de información digital, contacto humano y experiencia profesional al tiempo que se apoya el flujo de trabajo y se permite una mejor comunicación con los pacientes y cuidadores¹⁵. El objetivo final es mejorar la calidad, eficacia y eficiencia de la atención y esto debe tenerse en cuenta en todo el proceso de planificación, implementación y uso de los sistemas de ePROM.

La fase de planificación del uso de las ePROM incluye la toma de decisiones estratégicas que definirán la configuración práctica del sistema y su integración en la práctica clínica^{13,15}. Esto implica seleccionar qué variables medir, qué herramientas utilizar, qué grupos de pacientes monitorizar y cómo se adaptarán las rutas y prácticas actuales de atención al uso de las

Mensajes clave

- La unidad asistencial del área del cáncer (UAACA) es una organización de profesionales sanitarios que ofrece asistencia en un espacio específico y cumple unos requisitos funcionales, estructurales y organizativos, garantizando las condiciones de seguridad, calidad y eficiencia adecuadas para atender pacientes con cáncer.
- Se debe establecer una comunicación eficaz entre atención primaria y las UAACA que harían posible la coordinación entre niveles y la continuidad asistencial centrada en el paciente oncológico.
- Se debe integrar la medición de los resultados en salud y las experiencias reportados por los pacientes en las UAACA como medio para aumentar la calidad y seguridad de la asistencia sanitaria a los pacientes con cáncer.

ePROM. Como parte de la implementación y uso es necesario definir su papel en la UAACA. Esto incluye decidir cómo responder a los datos reportados, quién evaluará los datos y cómo se considerará a los pacientes que no puedan o no quieran usar un sistema electrónico. Todos los procesos deben evaluarse y actualizarse continuamente en la UAACA a medida que se acumula la experiencia de uso de ePROM.

Bibliografía

1. Estrategia Nacional del Cáncer. Actualización 2021. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_en_cancer_del_Sistema_Nacional_de_Salud_Actualizacion_2021.pdf (20/09/2021)
2. Unidades asistenciales del área del cáncer Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Cancer_EyR.pdf . Fecha acceso: 20/09/2021.
3. European Partnership Action Against Cancer consensus group, Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, Briers E, Casali P, Esperou H, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer*. 2014;50(3):475-80.
4. Governance of integrated and comprehensive cancer care. Innovative Partnership for Action Against Cancer (IPAAC). Disponible en: <https://www.ipaac.eu/en/work-packages/wp10/> Fecha acceso: 21/09/2021.
5. Pype P, Mertens F, Belche J, Duchesnes C, Kohn L, Sercu M, et al. Experiences of hospital-based multidisciplinary team meetings in oncology: An interview study among participating general practitioners. *Eur J Gen Pract*. 2017;23(1):155-163.
6. Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs). A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy*. 2015;119(4):464-74.
7. Soukup T, Lamb BW, Arora S, Darzi A, Sevdalis N, Green JSA. Successful strategies in implementing a multidisciplinary team working in the care of patients with cancer: an overview and synthesis of the available literature. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:49-61.
8. European Cancer Organization. Consultation Response. Europe's Beating Cancer Plan (2020). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/cancer. Fecha acceso: 15/9/2021.
9. Multidisciplinary teams (MDTs) and the potential impact of new technologies and systems for improving integrated cancer care. Challenges in Cancer Care. Innovative Partnership for Action Against Cancer (IPAAC). Disponible en: <https://www.ipaac.eu/en/work-packages/wp8/>. Fecha acceso: 02/10/2021.
10. Bernárdez Ferrán, B. Papel activo del paciente oncohematológico. Diez temas candentes en farmacia oncohematológica. GEDEFO-SEFH. ISBN: 978-84-09-05725-2. 2018.
11. Martínez JM, Patient Reported Outcomes, Patient Reported Experience y papel de las aplicaciones móviles. Diez temas candentes en farmacia oncohematológica. GEDEFO-SEFH. ISBN: 978-84-09-05725-2. 2018.
12. Matilla B, García A. Patient Reported Outcomes (PRO). Diez temas candentes en farmacia oncohematológica. GEDEFO-SEFH. ISBN: 978-84-09-05725-2. 2018.
13. Laurentine S.E. Implementing Patient-Reported Outcome Measures in Clinical Breast Cancer Care: A Systematic Review. *Value in Health*. 2019 (Issue); 10:1197-1226.
14. Patient-Reported Outcome Measures in Cancer Care: A Review of the Scientific Evidence. Disponible en: <https://kaikuhealth.com/wp-content/uploads/2017/03/PROMs-in-Cancer-Care-Scientific-Review.pdf>. Fecha acceso: 02/10/2021.
15. Framework for the implementation of Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in routine cancer care. Innovative Partnership for Action Against Cancer (IPAAC). Disponible en: <https://www.ipaac.eu/en/work-packages/wp10/> Fecha acceso: 02/10/2021.

05

Equidad en el acceso a medicamentos

Ana Cristina Cercos
Antonio Llombart-Cussac

Introducción

Una de las estrategias más ampliamente aceptada por todos los proveedores de servicios sanitarios para mejorar la atención sanitaria es poner al paciente en el centro del sistema, tomando decisiones y teniendo en cuenta sus preferencias y sus necesidades. Para ello, la estructura sanitaria debe cumplir, en primer lugar, con la misión de garantizar a los pacientes la equidad en el acceso a la mejor atención asistencial disponible.

En el ámbito de la oncología, el acceso a la innovación ha sido especialmente relevante, permitiendo mejoras extraordinarias en calidad de vida y supervivencia en la práctica totalidad de patologías tumorales. Este hito es la culminación de diversas estrategias: consolidación de políticas de cribado y diagnóstico precoz, avances en el conocimiento de la biología molecular y el desarrollo de técnicas de análisis genómicos. El profundo conocimiento biológico de la enfermedad ha permitido generar terapias moleculares cada vez más selectivas y eficientes. Sin embargo, la incorporación de tales innovaciones, y particularmente de los medicamentos oncológicos es un tema controvertido; ligado a la percepción del elevado impacto económico que conlleva su incorporación a la práctica asistencial. En los últimos años, diversas sociedades científicas y asociaciones de pacientes han venido advirtiendo de dificultades en el acceso de fármacos innovadores a varios niveles. Por un lado, se han identificado demoras significativas en su incorporación – financiación en la cartera de servicios del sistema público frente a los tiempos de otros países europeos. Una segunda dificultad, una vez resuelta la financiación del fármaco proviene de los procedimientos de accesibilidad gestionados por organismos autonómicos o comisiones hospitalarias. Todo ello pone en grave compromiso la equidad en el acceso a fármacos innovadores a nivel nacional.

Antes de analizar la situación actual y las posibles vías futuras para resolver esta situación debemos entender cómo funciona el sistema de aprobación, financiación y acceso en nuestro sistema nacional de salud (SNS).

Existe una delimitación clara de funciones y criterios entre las decisiones de autorización de comercialización de los medicamentos tomadas por las agencias nacionales o supranacionales y la selección de medicamentos. Las agencias no seleccionan, solo evalúan la relación beneficio-riesgo del medicamento, aplicando únicamente criterios científicos de calidad, seguridad y eficacia a las evidencias presentadas por la industria farmacéutica para su aprobación. Todas las agencias excluyen por imperativo legal cualquier consideración económica, aunque, inmediatamente éstas debenser tenidas en cuenta para: la evaluación y selección

de medicamentos, la regulación de precio y decisiones de financiación, el posicionamiento terapéutico, y la incorporación de los medicamentos en la práctica asistencial. La aprobación de nuevos medicamentos y sus indicaciones para el tratamiento del cáncer corresponde a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a través de un procedimiento centralizado para toda la Unión Europea.

La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM), adscrita a la Secretaría General de Sanidad y Consumo, es el órgano colegiado competente en materia de fijación del precio industrial máximo de los medicamentos. No obstante, para su formalización en la Prestación Farmacéutica del SNS, es imprescindible la Resolución de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCYF) del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (en adelante Ministerio). A pesar de que la decisión sobre financiación de nuevos medicamentos corresponde al Estado, son las Comunidades Autónomas (CCAA) las que asumen los costes con cargo a sus presupuestos y la responsabilidad de incorporar toda innovación terapéutica a su cartera de servicios, garantizando el acceso equitativo en toda su red sanitaria. Esto no impide que puedan seleccionar tratamientos y establecer guías de práctica clínica en base a criterios de eficiencia. La cohesión de la gestión descentralizada se regula por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), donde existe específicamente una Comisión Permanente de Farmacia, que entre sus cometidos tiene velar por la igualdad en todo el territorio nacional.

¿Dónde estamos?

Desde hace más de diez años, varios informes de posicionamiento corporativo tanto de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)^{1,2} como de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)^{3,4} han venido señalando diferencias significativas en el acceso a medicamentos oncológicos entre Comunidades Autónomas, incluso entre hospitales de una misma Autonomía. De la misma manera, y de forma reiterada, los distintos gestores han rechazado la existencia de tal inequidad, o por lo menos aquella que pueda corresponder a su ámbito de decisión. Análisis recientes de un observatorio independiente para profesionales (Hiris Care), señala como principal limitación la falta de equidad entre territorios y centros del mismo territorio⁵.

Un primer problema en esta cadena de procesos que llevan a la inequidad son los tiempos de demora. Desde la comunicación pública de resultados positivos de un fármaco en una indicación determinada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, al acceso regulado en un hospital determinado, pasaran varios años. En su análisis de necesidades de mejora hasta 2025 la EMA identifica esta incoherencia como uno de los factores que más contribuyen a la inequidad⁶. Aunque la EMA no define un intervalo de tiempo preciso entre la aprobación de la indicación y la evaluación por cada uno de sus miembros, las discrepancias son enormes. En España, los tiempos adicionales de fijación de precio y resolución de financiación sobrepasan el año y en el contexto pandémico actual el tiempo de demora es todavía mayor. Está pendiente de aprobación un nuevo modelo de evaluación por parte del Ministerio que en teoría permitirá acelerar el proceso, aunque por los circuitos definidos no es esperable intervalos inferiores a los 6 meses⁷.

Un segundo factor que contribuye al problema de incrementar el riesgo de inequidad es la variabilidad en el acceso a técnicas moleculares que determinen la eficacia de los medicamentos regulados. Más del 95% de los fármacos oncológicos aprobados desde 2015 son terapias

dirigidas y mayoritariamente requieren de la determinación de un biomarcador para definir su utilidad⁸. Por el momento, no existe ninguna estructura reguladora nacional que permita definir las distintas tecnologías, determinaciones y plataformas moleculares que deben de ser incorporadas a la cartera de servicios. Solo algunas CCAA están estructurando esta cartera de servicios de forma parcial^{9,10}.

En tercer lugar, cabe señalar que la toma de decisiones respecto a selección y posicionamiento terapéutico se realiza a nivel autonómico y/o local, quedando en muchas ocasiones en manos de los distintos hospitales, donde los servicios de Oncología Médica, Farmacia Hospitalaria, Anatomía Patológica y Análisis Clínicos juegan un papel fundamental. Además, en muchos casos la industria farmacéutica ha tenido que proveer a los hospitales de la tecnología necesaria para garantizar la determinación molecular que permita el acceso al medicamento que comercializa. Un tercer factor, y probablemente el más importante en cuanto a la inequidad a nivel estatal, concierne a los distintos sistemas de regulación a nivel autonómico y local. En muchos centros la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) es el órgano colegiado que mantiene la potestad de incluir o rechazar un medicamento autorizado por el sistema en su guía farmacoterapéutica. El informe de 2020 de la Comisión Permanente de Farmacia¹² para la consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) identificaba una gran variabilidad en la decisión de las CFT con respecto a diez fármacos de los cuales dos eran oncológicos. Como ejemplo, el ramucirumab en la indicación de cáncer gástrico avanzado estaba incluido en la cartera de servicios en apenas el 20% de los centros, habiendo sido rechazado por un 60% de las comisiones de farmacia; en el resto la decisión era colegiada caso por caso. La utilización de pertuzumab en combinación con trastuzumab en la indicación de neoadyuvancia del cáncer de mama HER2-positivo había sido rechazada por un 30% de los hospitales. En global, el posicionamiento de las CFT con el IPT tenía un grado de coincidencia del 54%; y todavía más preocupante, el posicionamiento de las CFT coincidía más con los criterios de uso racional de los informes del grupo GENESIS que con los del propio IPT⁶.

Por último, no hay que dejar de mencionar otro de los factores que subyace en la falta de equidad en el acceso a los medicamentos oncológicos: la variabilidad en la práctica clínica, ya no en la selección, sino en el seguimiento y monitorización clínica del paciente.

¿Hacia dónde vamos?

Siguiendo los planteamientos de las normas básicas estatales y autonómicas, en algunas CCAA se regula el acceso a los medicamentos de alto impacto social y/o económico. Para ello, se han generado estructuras específicas con objeto de garantizar el acceso en igualdad de condiciones a nivel autonómico.

Lejos de ser una solución definitiva, estas iniciativas por lo menos han generado entornos de trabajo y consenso interdisciplinar para seleccionar y posicionar medicamentos en indicaciones en el área de la oncohematología.

Los procedimientos regulatorios centralizados, tanto a nivel autonómico como estatal, presentan como principales fortalezas las siguientes:

1. Garantizar la igualdad de acceso de los pacientes a los nuevos tratamientos.
2. Proporcionar al proceso de evaluación y selección mayor calidad, transparencia y reproducibilidad.
3. Optimizar los recursos al minimizar el trabajo individual de cada centro sanitario.

Pero, además, las decisiones centralizadas nos proporcionan ventajas añadidas. Por un lado, permiten definir la indicación de los medicamentos en base a criterios clínicos de uso racional, facilitando la separación entre el uso normalizado en la mayoría de pacientes que se beneficien de aquellos casos cuyos criterios de excepcionalidad merecen una reflexión más profunda por la incertidumbre clínica de los resultados que se puedan conseguir. Por otro, también pueden identificar situaciones que entrañen, en ausencia de una resolución definitiva de financiación, una gran pérdida de oportunidad para los pacientes, estructurando una fórmula de excepcionalidad para el acceso a dicho medicamento o indicación. No obstante, la política de acceso a fármacos durante el proceso de valoración de la financiación por parte del Ministerio debería establecerse de forma inequívoca y ser de obligado cumplimiento para todas las CCAA.

Recientemente, se ha creado la red de evaluación de medicamentos, denominada REValMedSNS, tejida por las alianzas entre DGICYF, AEMPS y las CCAA¹². Su primer objetivo es modificar la metodología para el diseño y aprobación de los futuros IPT. El plan es ambicioso en el ámbito regulatorio, pero no parece incorporar medidas para garantizar su cumplimentación a nivel estatal. Sería interesante que esta red fuera capaz de obtener información del grado de implementación de las resoluciones a nivel del Estado. Es difícil entender que la cartera de prestaciones para escenarios con un IPT bien definido siga dependiendo de cada CCAA, o en el peor de los casos de cada una de las CFT a nivel local.

Junto con todas las consideraciones anteriores entendemos que es necesario integrar innovación, sostenibilidad y acceso en el escenario terapéutico del tratamiento de los pacientes con cáncer en el que nos debemos comprometer a:

1. Fomentar el acceso a nuevos medicamentos que aporten un beneficio clínico relevante.
2. Potenciar nuevas herramientas de gestión financiera, que faciliten el acceso de los pacientes a fármacos antineoplásicos que aporten beneficio clínico, e implantar estrategias para conseguir un mayor grado de corresponsabilidad de la industria farmacéutica en la sostenibilidad del SNS.
3. Eliminar acciones ineficientes en nuestro sistema sanitario y, de este modo, liberar recursos y redirigirlos, fundamentalmente a la evaluación de resultados en salud.
4. Revisar los tratamientos previamente autorizados de alto coste y beneficio marginal que no demuestren su eficiencia en la práctica clínica real.
5. Asegurar el acceso del paciente oncológico a aquella atención sanitaria que aporte valor añadido, incluyendo la prevención primaria y secundaria, el acceso a pruebas diagnósticas y a tecnologías quirúrgicas, radioterapéuticas y farmacoterapéuticas, manteniendo el criterio básico de equidad en todo el territorio español. Todo ello desde la lógica de la perspectiva social, trascendiendo el beneficio clínico para pivotar sobre la relación entre el valor terapéutico añadido y el coste de oportunidad.

Bibliografía

1. Estudio SEOM sobre acceso a fármacos en Oncología Médica en las Comunidades Autónomas. SEOM, 2015. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Estudio_Acceso_Resumen_Ejecutivo.pdf
2. Rodríguez Lescure A, de la Peña FA, Aranda E, Calvo A, Felip E, Garrido P, Vera R. Study of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) on the access to oncology drugs and predictive biomarkers in Spain. *Clinical and Translational Oncology* <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02366-y>
3. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria al acceso a los nuevos fármacos antineoplásicos. SEFH, 2015. https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2015/posicionamiento_sefh_acceso_farmacos_oncologicos_2015.pdf
4. Posicionamiento de la SEFH sobre el acceso a nuevos fármacos antineoplásicos, actualización diciembre 2019. SEFH, 2019. <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2019/PosicionamientoSEFHAccesoNuevosAntineoplasicos.pdf>
5. Encuesta sobre valor y acceso a la innovación en salud. Hiris de la Sanidad, 2021. <http://hirisdelasanidad.com/resultados-panel-tematico-valor-y-acceso-a-la-innovacion/>
6. European medicines agencies network strategy to 2025. Protecting public health at a time of rapid change. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf
7. Plan para la Consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico de los Medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. REValMed SNS, Comisión Permanente de Farmacia, Ministerio de Sanidad, 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.Plan_de_accion_para_la_consolidacion_de_los_IPT.actCPF8Julio.pdf
8. Liu, D. Cancer biomarkers for targeted therapy. *Biomark Res* 7, 25 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0178-7>
9. Colàs-Campàs L, Blanco-Silvente L, Espallargues M. Secuenciación de nueva generación (NGS) para el diagnóstico molecular y selección de dianas terapéuticas en enfermedades oncológicas. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2021. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5992/secuenciacion_nueva_generacion_ngs_diagnostico_molecular_seleccion_dianas_terapeuticas_enfermedades_oncologicas_2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. DECRETO 170/2021, de 15 de octubre, del Consell, de regulación y organización de la realización de análisis genéticos y biomarcadores moleculares con fines asistenciales. [2021/10726]. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. https://dogv.gva.es/datos/2021/10/25/pdf/2021_10726.pdf
11. Real Decreto 271/1990 de 23 de febrero, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano. BOE núm 53 de 2/3/1990. <https://www.boe.es/eli/es/rd/1990/02/23/271>
12. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Reuniones del GC de la REValMed SNS – 2021. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/reuniones-del-gc-de-la-revalmed-sns/>

06

Nuevos modelos de gestión para la sostenibilidad del sistema

(medicamentos con indicaciones autorizadas en ficha técnica pero sin financiación)

José Luis Alonso Romero
María Sacramento Díaz

Introducción

El cáncer es uno de los problemas de salud más importantes a los que se enfrenta cualquier sistema de salud pública, no solo en incidencia, prevalencia y mortalidad sino también por el gran impacto económico que suponen, por un lado, los costes relacionados con su diagnóstico y tratamiento y, por otro lado, la pérdida de productividad tanto en los pacientes como en sus cuidadores relacionada con su morbilidad y mortalidad prematura.

Existe una gran apuesta económica, no solo por parte de la industria farmacéutica sino también por otros organismos, para dar respuesta a la necesidad social y personal de mejorar el pronóstico de este grupo de enfermedades, con la incorporación de nuevos fármacos y también con la adopción de nuevas formas de prevención, diagnóstico o selección adecuada de terapias para determinadas patologías. Pero, sin lugar a duda en este momento, el mayor coste asociado proviene de la incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico de la enfermedad. Para conseguir un beneficio real para los pacientes estos nuevos fármacos deben ser innovadores. La innovación en el tratamiento del cáncer debe estar relacionada con una mejoría significativa de la supervivencia y/o de la calidad de vida del paciente, algo que con frecuencia no ocurre¹. Además, estos nuevos fármacos suelen tener un elevado coste económico que en muchas ocasiones hacen pensar en el peligro de la sostenibilidad a medio y largo plazo de los sistemas públicos de salud.

La sostenibilidad supone la satisfacción de las necesidades actuales sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras de satisfacer las suyas, garantizando el equilibrio entre crecimiento económico, cuidado del medio ambiente y un adecuado bienestar social.

¿Dónde estamos?

Existen distintas situaciones en las que encontramos fármacos con evidencia científica para determinadas indicaciones y no incluidos en la financiación, pudiendo establecerse distintas categorías:

- Uso compasivo de fármacos en investigación (acceso precoz): para fármacos antes de su autorización, en pacientes con enfermedades crónicas, gravemente debilitantes o que pueden poner en peligro su vida, y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con fármacos autorizados.
- Uso de fármacos en condiciones diferentes a las autorizadas en su ficha técnica.
- Acceso a fármacos no autorizados en España, pero sí en otros países, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación.
- Uso de medicamentos después de la autorización de comercialización y/o autorización de nuevas indicaciones en fármacos previamente comercializados, hasta la decisión de precio/financiación. Esta categoría, sin lugar a duda, representa en este momento el mayor problema en los fármacos oncológicos, tanto por el tiempo hasta su disponibilidad, como por la inequidad en el acceso a su uso.

Sin embargo, no todos los fármacos que podrían encuadrarse en estas categorías, aunque tengan estudios que supongan evidencia, son claramente relevantes por aportar beneficios significativos desde el punto de vista clínico.

Un estudio alemán analizó los 216 nuevos fármacos que entraron en su mercado entre 2011 y 2017 (152 nuevas moléculas y 64 nuevas indicaciones de fármacos conocidos). Solo el 25% de ellos aportaban un beneficio considerable o mayor, frente a un 16% que solo mostraban un beneficio menor o no cuantificado, y el 58% que no producían ningún tipo de beneficio en términos de mortalidad, morbilidad o calidad de vida con respecto al tratamiento estándar. Hablando de fármacos oncológicos, algo más del 40% se consideraron beneficiosos significativamente frente a otro 40% sin beneficio evidente².

Otro estudio centrado en fármacos oncológicos objetivó que sólo el 31% de los 51 nuevos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer entre los años 2000 y 2015 supusieron un beneficio significativo cuando se analizaron según los criterios de ESMO-MCBS (magnitud 4-5)³.

En la Unión Europea, el comité de medicamentos de uso humano, dentro de la EMA (*European Medicine Agency*), es el responsable de la evaluación de las solicitudes de comercialización. Aunque existen varias vías para autorizar un fármaco (nacional, reconocimiento mutuo, descentralizado y centralizado), para los tratamientos oncológicos, el procedimiento centralizado es la única vía en la Unión Europea. Esto supone que se da respuesta a una única solicitud, con una única evaluación científica que genera una autorización válida para toda Europa.

Se calcula que desde la existencia de evidencia científica suficiente para el uso de fármacos en humanos (que supone entre 12-13 años desde la síntesis o identificación de una nueva molécula) hasta su comercialización, los distintos pasos regulatorios suponen aproximadamente 2-3 años para su registro.

En las figuras 1 y 2 pueden observarse los datos publicados por la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (EFPIA, del inglés *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) en cuanto a la disponibilidad de fármacos oncológicos aprobados por la EMA en los distintos países y la media de tiempo para la aprobación de financiación de los mismos. España se encuentra en la media de la UE en cuanto a fármacos aprobados (59%) y la media de tiempo hasta aprobación es de 413 días (media UE 561 días)⁴.

Oncology rate of availability (2016 - 2019)

The **rate of availability**, measured by the number of medicines available to patients in European countries as of 2020. For most countries this is the point at which the product gains access to the reimbursement list¹, including products with limited availability.



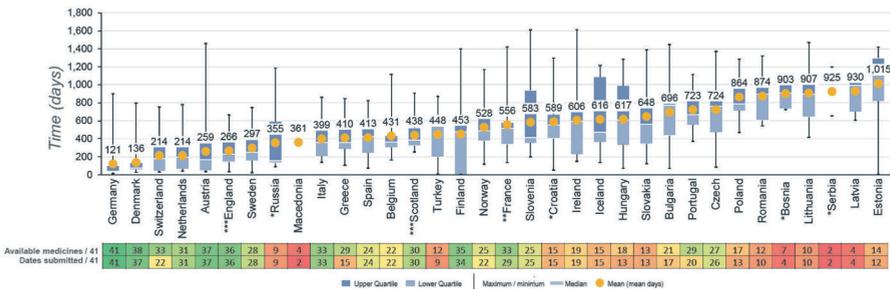
European Union average: 24 products available (81% (excludes data from Cyprus, Malta, and Luxembourg as these countries are not included in the study) 1st most countries availability equates to granting of access to the reimbursement list, except in DK, FI, NO, SE, some hospital products are not covered by the general reimbursement scheme. 1 Countries with asterisks did not complete a full dataset and therefore availability may be unrepresentative.

Fuente: Newton M, Scott K, Troein P. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey. IQVIA; 2021

Figura 1. Tasa de disponibilidad de medicamentos oncológicos en Europa

Oncology time to availability (2016 – 2019)

The **time to availability** (previously know as length of delay) is the days between EMA marketing authorisation and the date of availability to patients in European countries (for most this is the point at which products gain access to the reimbursement list¹).



European Union average: 561 days (mean) (excludes data from Cyprus, Malta, and Luxembourg as these countries are not included in the study) 1st most countries availability equates to granting of access to the reimbursement list, except in DK, FI, NO, SE, some hospital products are not covered by the general reimbursement scheme. 1 Countries with asterisks did not complete a full dataset and therefore availability may be unrepresentative. **In France, some innovative products without competitors can be made available prior to market authorisation under the system of Temporary Authorizations. As these are not taken into account in the analysis, the average would be lower. ***In the UK, MHRA's Early Access to Medicines Scheme provides access prior to marketing authorisation but is not included within this analysis, and would reduce the overall days for a small subset of medicines.

Fuente: Newton M, Scott K, Troein P. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey. IQVIA; 2021

Figura 2. Tiempo hasta disponibilidad de medicamentos oncológicos en Europa

Por tanto, nos encontramos con fármacos con evidencia científica que justifica su uso en humanos que, una vez aprobados, están pendientes de un estudio de financiación por parte de los sistemas públicos de salud para su reembolso. De ellos, aproximadamente, sólo el 25-31% serán fármacos realmente innovadores.

Por otro lado, el coste relacionado con el desarrollo de nuevos fármacos es muy elevado. Se estima que la introducción de una nueva molécula en el mercado supone un coste de unos 2558 millones de dólares, teniendo en cuenta que solo 1-2 de cada 10 000 sustancias probadas llegarán al mercado⁵.

Un estudio de ESMO (del inglés, *European Society of Medical Oncology* publicado en 2016 objetivó que el coste y la accesibilidad de los fármacos eran la principal fuente de inequidad en el acceso de tratamientos para el cáncer, y esto era especialmente cierto para los nuevos fármacos⁶.

En España, un reciente estudio de SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) comunicado en 2019⁷, evidenció que el 43% de los servicios de oncología médica identificaban barreras de acceso a fármacos. Desde la aprobación de un fármaco por la Comisión Europea hasta la posibilidad de aprobación en algunos hospitales era de 48 meses con medianas que iban desde los 8,75 a los 26 meses. Esto no solo depende del tiempo necesario para la fijación del precio/reembolso dependiente de la Comisión Interministerial de Precios, sino de la distinta regulación de las comunidades autónomas que condiciona que desde esta fijación hasta su uso en hospitales pueda pasar hasta 36 meses, con una mediana que varía entre los 5 y los 17 meses.

Este estudio demostró la gran heterogeneidad entre las distintas comunidades autónomas, o dentro de cada una de ellas entre los distintos hospitales, si bien se mostró una tendencia a la mayor centralización a nivel autonómico con respecto al mismo estudio de 2015.

La SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) también se ha posicionado acerca del acceso del paciente a los nuevos fármacos antineoplásicos en el sentido de fomentar un acceso rápido del paciente a aquellos fármacos que aportan beneficio clínicamente significativo⁸.

¿Hacia dónde vamos?

Estamos viviendo un momento en que los costes relacionados con el tratamiento de los tumores malignos están probablemente sobrepasando lo que se ha llamado un crecimiento sostenible y que puede comprometer la viabilidad de la incorporación de nuevos fármacos a los sistemas públicos.

Es fácil entender que la industria farmacéutica quiera recuperar la inversión en I+D del desarrollo de nuevos fármacos, que es muy elevado por un lado por los grandes costes asociados a la regulación de este desarrollo y por otro lado con los fármacos que se quedan en el camino. También es comprensible que las autoridades impongan mecanismos regulatorios para la aprobación y financiación de un fármaco, y que esos acuerdos sean difíciles por las diferencias evidentes de los mercados a nivel mundial, las distintas capacidades económicas de los distintos países y por el choque de intereses con la propia industria farmacéutica.

Sin embargo, si aceptamos el concepto de sostenibilidad y de desarrollo sostenible, debe haber un cambio global de concepto y de compromiso de todos los actores: industria farmacéutica, autoridades regulatorias, gobiernos, gestores, sociedad y personal sanitario, para que la incorporación de nuevos fármacos se base en:

- la llegada de nuevos fármacos que realmente aporten beneficios en cuanto a cantidad y/o calidad de vida para los pacientes de forma clínicamente significativa.
- la incorporación lo más rápida posible una vez demostrada la evidencia de los mismos, manteniendo en todo momento la máxima seguridad para los pacientes.
- la aplicación de unos precios de reembolso que permitan la rentabilidad de la inversión en I+D y al mismo tiempo la sostenibilidad del sistema.
- el estudio y valoración de la manera más centralizada posible, que garantice la equidad para todos los pacientes que puedan beneficiarse de ellos.
- la transparencia en todo el proceso.

El periodo de tiempo transcurrido desde la aprobación del fármaco por parte de la EMA y la aprobación de financiación por el Sistema Nacional de Salud (SNS), si procede, debería ser tanto menor cuanto mayor sea el nivel de beneficio clínico aportado frente a las alternativas existentes. Deben establecerse procesos ágiles y/o prioritarios para aquellos fármacos que ofrecen un alto grado de beneficio clínico⁸. Para ello, es fundamental la instauración y cumplimiento del plan de consolidación de los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) de los medicamentos en el SNS recientemente aprobado⁹, que implica el posicionamiento centralizado, usando elementos objetivos de priorización, con la participación de personal sanitario con formación adecuada en la patología (equipo de evaluación terapéutica), equipo de evaluación fármaco-económica, sociedades científicas, industria y pacientes/ciudadanos.

Para la priorización de los fármacos oncológicos, la escala de magnitud de beneficio clínico de ESMO¹⁰ aporta una herramienta útil, en evolución, que permite orientar la evaluación.

Desde un punto de vista práctico, en tanto se soluciona el tema más acuciante en España, que es el tiempo que pasa desde la autorización de un fármaco por la EMA hasta que su uso es permitido tras la aceptación de su financiación, cálculo de su precio y posicionamiento frente a otras alternativas, se pueden plantear diferentes soluciones que permitan su uso excepcional. En este punto, no obstante, es donde la inequidad puede ser mayor entre comunidades, regiones o centros. A modo de ejemplo, la Región de Murcia ha establecido un sistema centralizado

Mensajes clave

- El acceso a fármacos con autorización de comercialización y/o de nuevas indicaciones, pendientes de decisión de financiación, representa actualmente el mayor problema en los fármacos oncológicos, originando, además, inequidad.
- El periodo de tiempo transcurrido desde la aprobación del fármaco por parte de la EMA y la aprobación de financiación por el SNS, si procede, debería ser tanto menor cuanto mayor sea el nivel de beneficio clínico aportado frente a las alternativas existentes, utilizando herramientas objetivas para valorar dicho beneficio.
- Debe haber un cambio global de concepto y de compromiso, de todos los actores, para facilitar la incorporación centralizada de nuevos fármacos que realmente aporten beneficios clínicamente significativos para los pacientes, aplicando unos precios de reembolso que permitan la rentabilidad de la inversión en I+D y al mismo tiempo la sostenibilidad del sistema. Todo ello asegurando la equidad y la transparencia en todo el proceso.

de aprobación de medicamentos en situaciones especiales, que incluye la valoración individualizada de uso de medicamentos en proceso de financiación¹¹.

El uso de fármacos oncológicos en estas situaciones se plantea:

- En pacientes que cumplen los criterios de inclusión del ensayo pivotal en que se basa la autorización de comercialización/indicación.
- Si supone aportación clínica relevante para el paciente, con un perfil de seguridad aceptable y si la esperanza de vida es superior al tiempo de la obtención del beneficio clínico esperado.
- Para la valoración de la evidencia clínica se utilizará la escala de magnitud del beneficio clínico de ESMO, de manera que se valorará el uso de aquellos fármacos para el tratamiento adyuvante de tumores con score A y B y para el tratamiento de tumores metastásicos con score 4 y 5¹⁰.

En la solicitud y autorización están implicados: el facultativo responsable del paciente, en jefe del servicio solicitante, el Servicio de Farmacia, la dirección del centro y la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. El Servicio de Gestión Farmacéutica del Servicio Murciano de Salud asume las funciones de gestionar las condiciones económicas para su posible adquisición durante el periodo excepcional de uso.

Estos programas deben ir acompañados de:

- Compromiso por parte de la industria farmacéutica del reembolso de la diferencia del precio una vez alcanzado un acuerdo de financiación, o de la totalidad del mismo si la decisión es de no financiación.
- Registro adecuado de todos estos casos/situaciones.
- Medida de los resultados en salud para conocer el verdadero impacto de la incorporación de nuevos fármacos que permita una adecuada retroalimentación de su uso en condiciones de vida real y que facilite por un lado la renegociación de los precios, y por otro la desinversión en favor de otros tratamientos.
- Uso de nuevas formas de gestión que permitan:
 - asistencia centrada en el paciente
 - multidisciplinariedad en la toma de decisiones
 - gestión eficiente del proceso asistencial

Por último, a modo de reflexión, cabe indicar que para favorecer la incorporación de la innovación y en aras al mantenimiento de la sostenibilidad del sistema público de salud, es importante plantear la necesidad de revisión de tratamientos previamente autorizados y cuyo beneficio o eficiencia se ha visto superado por nuevas opciones terapéuticas. También requiere revisión para la no financiación de aquellos antineoplásicos de alto coste y beneficio marginal que no demuestren su eficiencia en la práctica clínica real⁸.

Bibliografía

1. Sostenibilidad e innovación en Oncología. Nuevos retos. <https://farmacosalud.com/wp-content/uploads/2021/01/Informe-sostenibilidad-innovación-oncolog%C3%ADa.pdf>
2. Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ* 2019;366:14340.
3. Vivot A, Jacot J, Zeitoun J-D et al. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000–2015. *Ann Oncol* 2017;28:1111-1116.
4. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey. April 2021. [Acceso 20-6-2021]. Disponible en: <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>
5. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016;47:20-33
6. Cherny N, Sullivan R, Torode J et al. ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe. *Ann Oncol* 2016;27:1423-1443
7. Estudio SEOM sobre el acceso a fármacos y biomarcadores en Oncología. 2019. <https://seom.org/publicaciones/generales/208280-estudio-seom-sobre-el-acceso-a-farmacos-y-biomarcadores-en-oncologia-2019>
8. Posicionamiento de la SEFH sobre el acceso a nuevos fármacos antineoplásicos. 2019. [Acceso 19-6-2021]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2019/PosicionamientoSEFHaccesoNuevosAntineoplasicos.pdf>
9. Plan para la consolidación de los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) de los medicamentos en el sistema nacional de salud (SNS) [Acceso 20-6-2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.Plan_de_accion_para_la_consolidacion_de_los_IPT.actCPF8Julio.pdf. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/reuniones-del-gc-de-la-revalmed-sns/>
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017
11. Utilización de medicamentos en situaciones especiales en el Servicio Murciano de Salud. [Acceso 20-6-2021]. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/454585-Crft_doc.pdf

07

El valor de la innovación en la atención asistencial: Telemedicina y Telefarmacia

Carmen Herrero Vicent
Eduardo Martínez de Dueñas
Esther Vicente Escrig
Raúl Ferrando Piqueres

Introducción

La pandemia de Covid-19 ha afectado a todo el sistema sanitario de forma directa e indirecta. La saturación hospitalaria, ha obligado a posponer la actividad programada y ha dificultado el retorno a la normalidad asistencial, comprometiendo el seguimiento clínico y farmacoterapéutico de los pacientes. En la atención a los pacientes oncológicos hemos sido testigos de un nuevo escenario de realidad sanitaria:

- La prioridad en mantener la actividad clínica asistencial por la gravedad de la patología para evitar daños directos e indirectos ocasionados por las demoras.
- La obligación de asegurar el acceso ininterrumpido a los tratamientos oncológicos.
- El incremento de la incertidumbre, de la solicitud de información personalizada y de la necesidad de resolver dudas sobre la farmacoterapia en esta nueva realidad.
- La confirmación de que los pacientes oncológicos presentan más limitaciones funcionales y psicosociales, con miedo a acudir al hospital, que la población general.
- La percepción de que la alternativa no puede recaer en los acompañantes de los pacientes, ya que estos presentan también limitaciones laborales para acudir a las consultas.

Esta situación excepcional ha requerido de una rápida reorganización del modelo de prestación sanitaria, evolucionando de un modelo fundamentalmente presencial a un modelo semipresencial, que incorpora la atención telemática y la dispensación y entrega informada de medicación a distancia como procesos clave. Esta necesidad de contacto y comunicación vía telemática entre los pacientes y los profesionales sanitarios, ha favorecido la implantación de la digitalización de procesos en nuestro ámbito.

¿Dónde estamos?

Los términos Telemedicina y Telefarmacia hacen referencia a la práctica asistencial a distancia, mediante el uso de las tecnologías de la información y de la comunicación (TIC). La Telefarmacia, además, suele ir acompañada de la dispensación y entrega informada a distancia de los tratamientos requeridos. Esta atención telemática es complementaria a la asistencia presencial, por tanto, se debe mantener la programación de citas presenciales según las necesidades individuales y la capacitación de cada paciente^{1,2}.

En el último año las principales Sociedades se han posicionado al respecto de la Telemedicina y Telefarmacia, como se muestra en la Figura 1. Previamente a la situación excepcional por la pandemia del Covid-19, ya se habían publicado diferentes estudios observacionales basados en la instauración de la Telemedicina en oncología. Con respecto a la Telefarmacia, se disponía de guías clínicas internacionales, no obstante, la práctica a nivel nacional se limitaba a determinados grupos de pacientes y experiencias puntuales, la mayoría de ellas en pacientes no oncológicos. De hecho, una encuesta llevada a cabo en 154 hospitales españoles mostró que el 83,2% de los servicios de farmacia encuestados no realizaba actividades de Telefarmacia y dispensación y entrega informada antes de la crisis sanitaria³. La necesidad generada por la pandemia junto con la publicación del “Marco Estratégico en Telefarmacia”⁴ como documento de referencia, han supuesto el punto de partida de esta nueva herramienta asistencial.

Organización Médica Colegial de España (OMC)	Mayo 2020	Actualiza la Guía Deontología Médica: “La asistencia médica ofrecida mediante las nuevas tecnologías es un verdadero acto médico que completa la atención presencial del médico al paciente”.
SEOM	Mayo 2020	Lanza la encuesta sobre la integración de la telemedicina en la práctica habitual y crea un grupo de trabajo sobre las implicaciones legales
SEFH	Mayo 2020	Publica el “Documento de Posicionamiento de la SEFH sobre Telefarmacia” y el “Marco estratégico en Telefarmacia”, en los que establece las bases de un modelo, contemplando aspectos clave como la formación a pacientes y profesionales y la importancia de la multidisciplinariedad.
Asociación de Salud Digital (ASD)	Mayo 2020	Publica la Guía básica de recomendaciones para la teleconsulta en la que desarrolla protocolos de trabajo y conexiones con la historia clínica

Figura 1. Posicionamiento de la Telemedicina y Telefarmacia en las diferentes Sociedades Científicas

La Telemedicina y Telefarmacia han mostrado beneficios para el paciente, para los profesionales y para el sistema sanitario:

- Beneficios clínicos derivados de una mayor accesibilidad de los pacientes a los profesionales sanitarios, especialmente, para la población que habita en zonas rurales o con dificultades para acceder al hospital, lo que supone un aumento de la seguridad del paciente y mejora de los resultados en salud⁴.

□ Beneficios en términos económicos tanto para el paciente como para el sistema sanitario. En este sentido Lewis et al., publicó un estudio que describe la experiencia sobre el uso de la Telemedicina en el MD Anderson de Houston (EE.UU.) en el seguimiento de 200 pacientes oncológicos con una gran dispersión geográfica, en el que se describen las ventajas de evitar largos desplazamientos a nivel de costes y tiempo invertido para los pacientes que viven en zonas rurales, y que se traduce en una mejoría en términos de coste-efectividad⁵. Humer et al., describe el papel de la Telemedicina en el seguimiento de pacientes oncológicos con una gran dispersión geográfica en British Columbia (Canadá) y con más de 15.073 visitas durante 10 años, en el que concluyen que esta herramienta es una alternativa a las consultas presenciales a tener en cuenta para pacientes que viven en zonas remotas, evitándoles desplazamientos innecesarios (mediana de ahorro de 766 km/paciente)⁶. Asimismo, Nguyen et al., concluye que la Telemedicina supone un ahorro de 542.000 \$/año para el sistema sanitario⁷. Del mismo modo la Telefarmacia también reduce desplazamientos, lo que supone una disminución de costes y de tiempo. Una experiencia piloto llevada a cabo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, que incluyó 1.939 envíos de medicación, el 89% correspondiente a fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, estimó que los pacientes habían evitado un total de 93.305 km y 1.374 horas en desplazamientos. Esto se asoció a un ahorro de 23.309 € debido a los viajes (8.907 €) y pérdidas de productividad (14.402 €)⁸.

□ A estos beneficios se debe sumar el mayor grado de satisfacción por parte de los pacientes. Pow et al., presentó un estudio en el que observa que el uso de la Telemedicina en 131 pacientes oncológicos tratados en el Hospital Royal Adelaide (Australia), beneficia al paciente facilitando el acceso a la asistencia oncológica independientemente de la edad y mejorando, por tanto, la satisfacción de los mismos⁹. Datos similares presentó Kessel et al., en un estudio donde el 88.9% de los pacientes valoraba como favorable el uso de las APPs para el seguimiento de sus terapias oncológicas¹⁰. Otro estudio es el publicado por Green et al., con el seguimiento durante 18 meses con Telemedicina de 191 pacientes oncológicos en Los Ángeles (EE.UU.), los pacientes cumplimentaron una encuesta para valorar la satisfacción mediante 16 ítems después de cada visita, con elevados índices de satisfacción (media de 9.6 en una escala de 1-10) y reconocimiento de la optimización de tiempo de las visitas (150 minutos por visita)¹¹. La Telefarmacia también se asocia con un aumento de la satisfacción de pacientes y cuidadores, como se pone de manifiesto en el reciente estudio ENOPEX de opinión de los pacientes sobre la Telefarmacia, que incluyó 8.300 pacientes de 81 hospitales españoles y en el que el 95% de ellos mostraron una opinión favorable¹².

□ A todo este marco positivo se debe añadir que Telemedicina y Telefarmacia fomentan el trabajo multidisciplinar, mejorando la toma de decisiones y generando un notable beneficio profesional.

Sin embargo, hemos de ser conscientes que la premura por poner en marcha nuevas herramientas asistenciales, ha puesto sobre la mesa numerosas limitaciones, que deben ser subsanadas o contempladas lo antes posible para minimizar los riesgos que suponen. Si durante este periodo ha quedado algo claro, es que no son herramientas óptimas para todos los pacientes. En esta línea, Blankey et al., que presentaron los datos del seguimiento mediante telemedicina en pacientes oncológicos tratados en el Hospital de Nashville, describen ciertas dificultades para las pacientes mayores (>70 años)¹³. Por tanto, en este sentido Telemedicina y Telefarmacia deben asegurar la equidad al acceso de tecnología mediante la implantación de herramientas económicas, intuitivas y fáciles de usar, evitando así el riesgo de exclusión de aquellos pacientes que no manejen la tecnología requerida (brecha digital) y de aquellos pacientes con dificultades de acceso por motivos socioeconómicos (brecha tecnológica)^{2,4}.

El camino no ha hecho más que empezar, y así lo ponen de manifiesto publicaciones que establecen la necesidad de más estudios randomizados y con un tamaño muestral adecuado, como la revisión sistemática llevada a cabo por Jhaveri et al., que incluyó estudios de uso de la Telemedicina y el seguimiento en pacientes oncológicos¹⁴.

No obstante, las limitaciones no solo afectan al paciente, sino también a las instituciones y sistemas sanitarios. Por un lado, se identifica la necesidad de inversión en infraestructura y mantenimiento tecnológico, así como, la notable falta de recursos humanos. Y por otro lado, es necesario garantizar la confidencialidad y protección de datos, tanto en la atención telemática como en el procedimiento de dispensación y entrega informada de medicación, por ello es fundamental el uso de dispositivos y aplicaciones corporativas adecuadas, así como informar al paciente y solicitar su autorización. Todo este escenario pone de manifiesto la clara necesidad de disponer de un marco regulatorio legal nacional, que incluya las directrices en materia de privacidad^{2,4}.

¿Hacia dónde vamos?

El evidente crecimiento del uso de la Telemedicina y la Telefarmacia durante la pandemia refleja la importancia y necesidad de la incorporación de estas herramientas en la atención al paciente oncológico. En el momento actual en que la curva de la pandemia Covid-19 está en descenso y las tasas de contagio y mortalidad van disminuyendo, debemos planificar el proceso de vuelta a la normalidad asistencial, avanzando en la modernización de los servicios sanitarios, en la racionalización de las demandas de los usuarios y en la capacidad resolutive de los profesionales. Es por ello necesario conocer el perfil de pacientes que solicitan asistencia telemática e identificar las principales necesidades organizativas y de recursos de los diferentes servicios implicados, así como establecer el papel de los distintos profesionales que participan en el cuidado de estos pacientes, para proporcionarles una atención integral, continuada y coordinada dentro de los equipos multidisciplinares. En todo este ecosistema sociosanitario, el futuro abre nuevas opciones para poblaciones de pacientes que se van a ver claramente beneficiados:

- Los pacientes que sean largos supervivientes de cáncer, ya que el aumento de la prevalencia del cáncer y los problemas que tienen, han motivado que la SEOM elabore un Plan Integral de Atención. Su objetivo es abordar de forma sistemática la atención de este colectivo, tanto desde el punto de vista de la asistencia directa como a sus familiares, establecer los métodos más adecuados para aumentar la calidad de vida, y promover el abordaje multidisciplinar.
- Para los pacientes oncológicos en tratamiento sintomático-paliativo, que pueden beneficiarse de las ventajas en cuanto al ahorro de tiempo, desplazamientos innecesarios y conciliación laboral para los familiares. Las videoconsultas se convierten en la herramienta perfecta para seguir recibiendo atención médica desde la distancia, consultar y paliar los efectos de la patología.
- Los pacientes con tratamientos oncológicos activos, para el manejo de las toxicidades por parte de la enfermería oncológica, evitando las consultas imprevistas y las visitas a Urgencias.
- Los pacientes con antineoplásicos orales pueden beneficiarse de recibir atención farmacéutica especializada, y acceder a su medicación sin necesidad de desplazarse al centro hospitalario. No obstante, no todos los pacientes son candidatos para recibir este modelo de dispensación, que va a ser aplicable en pacientes con patologías crónicas, buena respuesta al tratamiento, buena adherencia y conocimiento en el manejo de las tecnologías necesarias¹⁵.

En la Figura 2 se muestran las ventajas que puede ofrecer la Telemedicina y Telefarmacia para los pacientes oncológicos, familiares y profesionales sanitarios.

1.	Mayor accesibilidad del paciente a los profesionales sanitarios
2.	Diagnóstico y manejo precoz de la toxicidad
3.	Detección precoz de reacciones adversas medicamentosas (RAM)
4.	Evitar consultas imprevistas
5.	Evitar visitas a Urgencias
6.	Evitar hospitalización
7.	Disminución de permisos laborales para pacientes/acompañantes y coste asociado
8.	Disminuir coste de traslados y tiempo de espera para los pacientes
9.	Garantizar la eficacia clínica gracias a un manejo específico y personalizado
10.	Mejorar la calidad de vida en la esfera física, psicológica y social
11.	Mejorar el autocuidado
12.	Ofrecer soporte al cuidador
13.	Fomentar el abordaje multidisciplinar

Figura 2. Ventajas de la Telemedicina y Telefarmacia para pacientes, familiares y profesionales sanitarios.

Mensajes clave

- La instauración de la Telemedicina integral y Telefarmacia en la asistencia al paciente oncológico es una necesidad y una realidad tras la pandemia del Covid-19.
- La Telemedicina y la Telefarmacia pueden ofrecer ventajas al paciente oncológico, a los familiares y a los profesionales sanitarios.
- Definir el perfil de paciente que puede beneficiarse y reflejarlo en Protocolos asistenciales es esencial para el abordaje en equipos multidisciplinares.
- La consulta virtual debe ser sencilla para los usuarios y estar integrada con la historia clínica, para optimizar el tiempo de la consulta y garantizar la continuidad asistencial.
- Es esencial garantizar la seguridad para el profesional sanitario y la protección del paciente oncológico atendido.
- Con un marco regulatorio adecuado, la Telemedicina y Telefarmacia pueden verse complementadas con la dispensación de los tratamientos en proximidad (domicilio, centro de salud, oficina de farmacia).

A la vista de las limitaciones que presenta la Telemedicina y la Telefarmacia en la actualidad, y que ya han sido mencionadas anteriormente, los retos para el futuro son claros

- Disponer de plataformas de salud digital corporativas adecuadas que garanticen el cumplimiento íntegro de la RGPD y de la Ley Orgánica 3/2018, para proteger cada consulta médica y los datos de salud de cada paciente.
- Adaptar los flujos de trabajo, que incluyan reorganización de agendas y coordinación entre las consultas de Telemedicina y de Telefarmacia.
- Incluir la Telemedicina y la Telefarmacia en los Protocolos Normalizados de Trabajo.
- Formar e informar a pacientes y profesionales en el uso de las TIC: capacitación.
- Potenciar la inversión económica en recursos tecnológicos y recursos humanos.
- Favorecer la integración con los diferentes sistemas de información clínica.
- Elaborar un marco regulatorio nacional que garantice la confidencialidad y la protección de los datos, tanto en la atención telemática como en el procedimiento de dispensación y entrega de informada de medicación a distancia.

Bibliografía

1. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia; (mayo 2020). (Consultado: junio 2021). Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/12-POSICIONAMIENTO_TELEFARMACIA_20200510.pdf.
2. Posicionamiento SEOM sobre Telefarmacia; (noviembre 2020). (Consultado julio 2021). Disponible en: https://seom.org/images/Posicionamiento_SEOM_Telemedicina.pdf.
3. Verdugo, Luis Margusino-Framiñán, José Antonio Marcos, Cecilia M. Fernández-Llamazares. Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(4):135-40.
4. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Proyecto MAPEX: Marco Estratégico de Telefarmacia; (mayo 2020). (Consultado: junio 2021). Disponible en: https://www.sefh.es/mapex/images/Telefarmacia_SEFH.pdf.
5. Lewiz G, Hatch S, Wiederhold L et al., Long-term Institutional Experience with Telemedicine Services for Radiation Oncology: A Potential Model for Long-term Utilization. *Adv in radiot oncol* (Mayo, 2020).
6. Hummer M, Campling B. The Role of Telemedicine in Providing Thoracic Oncology Care to Remote Areas of British Columbia. *Current Oncology reports* (Aug 2017).
7. Nguyen K, El-Masry M, Tham M., et al. Assessment of patients' satisfaction of an innovative oncology telemedicine clinic JCO (May 2014).
8. Néboa Zozaya, Almudena González-Domínguez, Natividad Calvente, Rita de la Plaza, Ana Herranz, Antonio Blanes, Miguel Tamayo. Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain. *Glob Reg Health Technol Assess* 2021; 8: 8-13.
9. Pow V, Iankov I, Le H A study in patient satisfaction regarding Telemedicine consultations in Radiation Oncology *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* (Oct 2019).
10. Kessel K, Vogel M, Schmidt G et al., Mobile oncology: Survey with healthcare professionals about telemedicine, mhealth and mobile apps. *Radioterapy and Oncology* (May 2017).
11. Green R Woysner E. Neuro-oncology telemedicine follow-up visits. *Neuro-Oncology* (Nov 2014).
12. Eva Negro Vega. Resultados del Proyecto ENOPEX de satisfacción de pacientes con telefarmacia. Mesa de Proyectos SEFH. 65 Congreso Nacional SEFH. (Consultado: junio 2021). Disponible en: <https://65congreso.sefh.es/programa-cientifico/martes>.
13. Blankerly L, Johnnetta D, Dickson N et al., Launch of telemedicine in community oncology practice JCO (Sept 2019).
14. Jhavery D, Larkins S, Sabesan S. Telestroke, teleoncology and teledialysis: a systematic review to analyse the outcomes of active therapies delivered with telemedicine support *Journal of telemedicine and telecare* (Jun 2015).
15. Adaptación del Modelo de Atención Farmacéutica CMO al Paciente con Neoplasias Oncológicas y Hematológicas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2020) (Consultado: junio 2021). Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/Adaptacin_Modelo_CMO_al_paciente_OH.pdf.

08

Nuevos sistemas de seguimiento de los pacientes: APPS

Ander Urruticoechea Ribate
Roberto Collado
Vicente Escudero

Introducción

Los avances en el diagnóstico precoz y la aparición de nuevos tratamientos están derivando en unas mayores tasas de supervivencia en los pacientes oncológicos, convirtiendo a muchos de ellos en crónicos¹. Sin embargo, a pesar de los beneficios de las innovaciones terapéuticas, pueden llevar asociados nuevos perfiles de toxicidad, problemas de incumplimiento terapéutico e interacciones farmacológicas. Todo ello, junto a las numerosas incógnitas que se enfrentan los pacientes con cáncer, genera mayores necesidades de formación y comunicación de los pacientes.

Las nuevas Tecnologías de la Información y Comunicación han abierto un abanico de posibilidades en el sector de la salud respecto al seguimiento y la comunicación entre los profesionales sanitarios y los pacientes. En una encuesta realizada en más de 7.800 pacientes, se observó que el 83% consideran importante o muy importante el uso de la tecnología en el cuidado de su salud². La mayoría valora muy positivamente el uso de la atención virtual en diferentes escenarios, como los recordatorios para la promoción de la salud, la toma de medicación o el seguimiento por el profesional sanitario.

Herramientas como las aplicaciones móviles (apps), por su accesibilidad para la gran mayoría de la población, se han convertido en un aliado imprescindible para mejorar la seguridad y la calidad de la atención a los pacientes oncológicos, ofreciéndoles la oportunidad de tener una mayor responsabilidad en su tratamiento^{2,3}. Las apps están demostrando una mejora en los resultados en salud, que van desde una mayor satisfacción, hasta una reducción de las complicaciones, e incluso, de ingresos hospitalarios. Un ejemplo es la app e-Oncosalud, que ha demostrado reducir los problemas relacionados con la medicación, aumentar la adherencia al tratamiento, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y reducir el consumo de recursos de estos pacientes⁴.

Sin embargo, a pesar de la multitud de apps disponibles, muy pocas presentan un respaldo científico suficiente y solo una pequeña proporción están orientadas a la comunicación y seguimiento de los efectos adversos². Diseñar apps, en un medio controlado, de la mano de profesionales sanitarios y en función de las necesidades de los pacientes, es fundamental para garantizar su éxito.

¿Dónde estamos?

La digitalización ha entrado de lleno en el campo de la salud. Actualmente, salen al mercado más de 250 apps en salud diarias y en los últimos años el número se ha duplicado, superando la cifra de 350.000 apps en salud⁵. Según en un estudio realizado en EEUU, se estima que existen más de 5.000 apps relacionadas con el cáncer, y su uso en la práctica clínica se está incrementando, sobre todo aquellas apps destinadas al cuidado de la salud⁶.

La pandemia actual ha sido un punto de inflexión en el uso de estas tecnologías y ha mostrado sus grandes ventajas respecto al seguimiento de los pacientes, especialmente en aquellos vulnerables como son los pacientes oncohematológicos. Una investigación reciente ha mostrado un aumento del 64% en la demanda de atención sanitaria móvil debido a la pandemia y una previsión de que esa cifra se multiplique por siete para el año 2025⁷.

Se está haciendo un gran esfuerzo en la definición y consenso de metodologías de diseño, desarrollo y validación de apps por parte de investigadores, profesionales sanitarios, industria y agentes reguladores. La definición de las funcionalidades y su integración con los procesos asistenciales son claves para la implementación y adherencia a estas herramientas por parte de pacientes y profesionales sanitarios.

En cuanto a sistemas de monitorización de síntomas, algunas de las funcionalidades a analizar son 1) el diseño y configuración de cuestionarios y frecuencia de envíos y recordatorios, 2) acceso a los resultados por parte de pacientes y profesionales, tipos de visualización e interpretación de resultados, 3) recomendaciones de autocuidados, 4) alertas para profesionales sanitarios y definición de procesos y actividades derivadas y 5) integración con la historia clínica electrónica. Los estudios de usabilidad realizados para el desarrollo de sistemas como AsyMS en Reino Unido o Interaktor en Suecia demostraron la importancia de la adecuación de los contenidos y los sistemas de alertas^{8,9}.



Figura 1. Tipos de visualización e interpretación de síntomas reportados por el paciente de la versión beta del sistema desarrollado en Fundación Onkologikoa. Clasificación de síntomas de último cuestionario (izquierda) y evolución semanal de síntoma seleccionado por el profesional (derecha)

El número de apps con estudios de validación clínica es muy escaso y la calidad de las mismas es baja. En cuanto a sistemas de monitorización de síntomas, la evidencia de beneficio en pacientes con tumores localmente avanzados o metastásicos es más robusta que en otros tipos. Un estudio en pacientes con cáncer de pulmón avanzado demostró que el uso del sistema de monitorización, además de facilitar la detección y manejo de síntomas, facilitó la detección precoz de recaídas y mejoró la supervivencia global¹⁰. Otros beneficios en pacientes con diferentes tipos de tumores son la disminución de visitas a urgencias y hospitalizaciones y la continuación del tratamiento sistémico durante más tiempo¹¹. En cuanto al contexto curativo, se están publicando los primeros estudios que demuestran un mejor control sintomatológico y beneficios en la calidad vida, sobre todo en los primeros ciclos de tratamiento^{12,13}. La adopción por parte de los profesionales sanitarios depende en gran medida de la generación de evidencia mediante ensayos clínicos aleatorizados y estudios de implementación en la práctica asistencial. El diseño y ejecución de nuevos estudios debe ser una de las prioridades de los agentes impulsores de estas herramientas.

¿Hacia dónde vamos?

El futuro de las apps pasa por conocer la realidad actual, que ha cambiado la manera en la que nos relacionamos con los pacientes, haciendo que nos replanteemos nuevas formas de trabajar en procesos que ya teníamos asentados. El modelo de consulta tradicional se ha transformado en un modelo más comunicativo y participativo, en el que el paciente adquiere más protagonismo y nos permite llegar hasta su domicilio.

Este protagonismo será aún mayor gracias a la inteligencia artificial y a los bots. Y es que, los datos registrados tanto de forma automática, como aportados por el paciente, pueden ser transformados en información valiosa para los profesionales sanitarios.

A medida que estas tecnologías se integren, podremos conocer a tiempo real y de forma continua el impacto de los tratamientos en la calidad de vida de los pacientes. Estas tecnologías nos ayudarán a interpretar los datos médicos y la toma de decisiones, a formar al paciente, a mejorar la seguridad de los tratamientos y a tener canales de comunicación más eficaces. Todo ello sin la necesidad del paciente a desplazarse al centro sanitario. La incorporación automática de guías clínicas y protocolos, para asegurar la calidad y la equidad en la asistencia sanitaria, o el uso de algoritmos predictivos, con el fin de adoptar estrategias preventivas, son algunas de las soluciones avanzadas que se pueden desarrollar con la integración y análisis de datos capturados mediante estos sistemas.

Sin embargo, a pesar del potencial de la salud móvil, existen barreras que están dificultando su penetración en el sistema sanitario, como los problemas de integración con los sistemas de información de los hospitales, la falta legislación específica y la protección de datos, entre otras. A continuación, mostramos algunas de ellas:

❑ **Falta de legislación específica:** Todo el potencial que tienen las apps en salud contrasta con la falta de validez de su información. La FDA, pionera en la regulación de las apps, elaboró en 2013 una guía con recomendaciones para garantizar la calidad de las mismas. El reglamento europeo 2017/745, relativo a los productos sanitarios, establece que determinados programas informáticos se podrían considerar como un producto sanitario. Por tanto, es fundamental identificar durante el proceso de diseño si nuestra app es un producto sanitario dado que, de

serlo, deberá cumplir la legislación vigente. No obstante, este proceso no siempre es sencillo. Por ello, la Comisión Europea elaboró la guía MEDDEV 2.1/6, de ayuda a los desarrolladores para determinar si una app encaja en dicha directiva.

❑ **Ciberseguridad:** Los datos recogidos en las apps precisan medidas de seguridad de nivel alto, ya que contienen datos de salud y merecen una especial atención en cuanto a su privacidad y protección. Un estudio mostró que el 83% de las apps que se instalan permiten acceder a datos sensibles¹⁴. Por ello, se debe verificar que se cumple con todo lo establecido en las leyes aplicables en materia de protección de datos, en concreto, el RGPD 2016/679 y la LOPDGDD 3/2018. Es fundamental implantar medidas de seguridad específicas, como mecanismos de autenticación o la encriptación de los datos del paciente.

❑ **Integración con los sistemas de información:** A pesar del gran número de apps disponibles, su integración, a día de hoy, sigue siendo anecdótica. En una encuesta realizada a profesionales sanitarios, el 93% aseguró que la salud móvil solo funcionaría si se integrara con los sistemas de información de los hospitales¹⁵. De esta forma, el profesional sanitario podrá usar una de sus mayores ventajas, que es disponer de manera eficiente de toda la información que el paciente haya registrado de forma continua desde su domicilio.

❑ **Prescripción de apps:** Debido a la variedad de apps disponibles, es difícil saber cuál es la más adecuada para cada paciente. Se estima que solo en la mitad de las apps destinadas a pacientes con cáncer hay profesionales sanitarios implicados en su desarrollo³. El profesional sanitario podría tener un papel fundamental no sólo en la revisión o verificación de su contenido, sino también en su prescripción. Para ello, los profesionales deben poder identificar apps fiables y las administraciones deben trabajar para asegurar unos estándares de calidad. Alemania ha sido pionera a la hora

Mensajes clave

- Las mejoras en la supervivencia asociadas a la aparición de las nuevas terapias están cambiando perfil del paciente oncológico, dotándole de mayor autonomía, pero con nuevas incertidumbres que, junto con un paciente más demandante, hace necesario la búsqueda de estrategias para mejorar su atención.
- Las apps están suponiendo una revolución en el seguimiento y gestión de la medicación de los pacientes oncológicos con mejoras en los resultados en salud, que van desde una mejora de la satisfacción, hasta una reducción de las complicaciones, e incluso, de ingresos hospitalarios.
- El impulso y adopción de apps por diferentes agentes sanitarios dependerá en gran medida de la robustez de la evidencia del beneficio clínico, que debe potenciarse sobre la base de los resultados positivos que ya se están reportando en la monitorización de síntomas en oncología.
- La usabilidad e integración en los procesos asistenciales existentes son clave a la hora de implementar estas soluciones.
- El futuro de las apps pasa por la inteligencia artificial. Estas tecnologías nos permitirán transformar los datos en información valiosa y utilizarlos para la toma de decisiones, mejorando así la atención de los pacientes.
- A pesar del potencial de la salud móvil, existen barreras que están dificultando su penetración en el sistema sanitario, como la falta de integración con los sistemas de información de los hospitales, la ausencia de legislación específica y la protección de datos, entre otras.

de ordenar la regulación y reembolso de aplicaciones digitales en salud, estableciendo los procedimientos y requisitos necesarios en cuanto a tipología y clase de producto, protección de datos, accesibilidad y facilidad de uso y demostración de su efectividad en la atención sanitaria.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. Depósito Legal: M-2661-2021 ISBN: 978-84-09-27704-9.
2. Encuesta DUSSD 2019. Accenture Cloud First. Accenture. Disponible en: https://www.accenture.com/_acnmedia/pdf-83/accenture-health-meet-todays-health.
3. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed-Sánchez A, et al. Smartphone applications for cancer patients; what we know about them? *Farm Hosp*. 2016;40(1):25-3.
4. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed A, et al. Effect of a Mobile App for the Pharmacotherapeutic Follow-Up of Patients With Cancer on Their Health Outcomes: Quasi-Experimental Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020;8(10):e20480.
5. The IQVIA Institute Report. Digital Health Trends 2021: Innovation, Evidence, Regulation, and Adoption. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/digital-health-trends-2021>
6. Bruinooge SS, Pickard TA, Vogel W, et al. Understanding the Role of Advanced Practice Providers in Oncology in the United States. *J Oncol Pract*. 2018;14(9):e518-e532.
7. Frost & Sullivan 2020. Telehealth-A Technology-Based Weapon in the War against the Coronavirus. Social Distancing Needs will Present Both Growth Opportunities and Challenges. Disponible en: https://go.frost.com/NA_PR_TH_MFernandez_K488_Telehealth_May20
8. Langius-Eklöf A, Christiansen M, Lindström V, et al. Adherence to Report and Patient Perception of an Interactive App for Managing Symptoms During Radiotherapy for Prostate Cancer: Descriptive Study of Logged and Interview Data. *JMIR Cancer*. 2017;3(2):e18.
9. Moradian S, Krzyzanowska MK, Maguire R, et al. Usability Evaluation of a Mobile Phone-Based System for Remote Monitoring and Management of Chemotherapy-Related Side Effects in Cancer Patients: Mixed-Methods Study. *JMIR Cancer*. 2018;4(2):e10932.
10. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
11. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):557-65.
12. Maguire R, McCann L, Kotronoulas G, et al. Real time remote symptom monitoring during chemotherapy for cancer: European multicentre randomised controlled trial (eSMART). *BMJ*. 2021;374:n1647.
13. Fjell M, Langius-Eklöf A, Nilsson M, et al. Reduced symptom burden with the support of an interactive app during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer - A randomized controlled trial. *Breast*. 2020;51:85-93.
14. Alonso-Arévalo J, Mirón-Canelo JA. Aplicaciones móviles en salud: potencial, normativa de seguridad y regulación. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*. 2017;28(3).
15. Wicklund, Eric. (20 de diciembre, 2017). Health System CIOs Are Ready to Take mHealth to the Next Level. *mHealth Intelligence*.

09

Oncología y COVID: enseñanzas aprendidas y nuevos algoritmos terapéuticos

Marina Sánchez Cuervo
Teresa Alonso Gordo

Introducción

A finales de 2019 apareció un nuevo virus, el SARS-CoV-2, que es el causante de la COVID-19. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el carácter pandémico de la COVID-19¹. Hasta el 29 de mayo de 2021 se han notificado a la Oficina Regional de la OMS para Europa 52.280.077 de casos, 1.148.210 de ellos mortales. En España la cifra asciende a 3.663.176 de casos (79.888 mortales)².

Aunque la pandemia ha tenido impacto a todos los niveles, ciertos grupos de pacientes se han visto especialmente afectados, como son los pacientes oncológicos. Las personas con cáncer presentan un riesgo alto de presentar problemas de salud, debido a la inmunosupresión derivada de los tratamientos oncológicos, la afectación de la calidad de vida y las toxicidades derivadas de los mismos, entre otros factores³.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) declararon en 2020 a los pacientes con cáncer en particular riesgo alto de desarrollar enfermedad grave por COVID-19⁴. Por ello, se desarrollaron estrategias especiales de atención, tanto a nivel de prevención, screening, como de tratamiento de la enfermedad de base y de la propia enfermedad por COVID-19.

A lo largo de la pandemia la evaluación de los posibles factores clínicos asociados con el pronóstico adverso en pacientes con cáncer que desarrollan COVID-19 ha permitido determinar los principales subgrupos de riesgo, que incluyen el cáncer de pulmón, los cánceres hematológicos y los cánceres avanzados o activos, asociándose con una evolución más desfavorable⁵. Actualmente existen datos contradictorios sobre la relación entre la recepción de terapias sistémicas contra el cáncer y los resultados de COVID-19 en pacientes con cáncer⁶. Ciertos factores que se encuentran asociados con resultados adversos en la población general también lo hicieron en pacientes con cáncer, como el sexo masculino, edad avanzada, comorbilidades, mal estado funcional y tabaquismo.

Así, ESMO (*European Society of Medical Oncology*) define las características de riesgo en los pacientes con cáncer recogidas en la tabla 17. En esas situaciones, las recomendaciones incluyen la realización de pruebas de detección para confirmar una posible infección. La prueba mediante PCR debe proponerse a todos los pacientes sometidos a cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapias dirigidas o inmunoterapia, en caso de sospecha clínica o contacto estrecho o se prevea tiempo prolongado de inmunosupresión severa. En cuanto a la decisión acerca del tratamiento, ESMO recomienda discutir los beneficios y riesgos de la terapia actual, en el contexto de la pandemia de COVID-19: entorno de tratamiento, pronóstico de la enfermedad, comorbilidades del paciente, preferencias, etc. Se considerarán de alta prioridad los casos en los que la condición del paciente sea inmediatamente mortal, clínicamente inestable y / o la magnitud del beneficio califica la intervención como preferente (por ejemplo, aumento significativo de la supervivencia general y/o mejora sustancial de la calidad de vida). También se dará prioridad a las terapias adyuvantes en pacientes con enfermedad de alto riesgo en los que se espera que obtengan un beneficio de supervivencia absoluto significativo⁷.

Categorías de riesgo ESMO ⁷
Pacientes que reciben quimioterapia o que han recibido quimioterapia en los últimos 3 meses.
Pacientes que reciben radioterapia extensa
Personas que han tenido trasplantes de médula ósea o de células madre en los últimos 6 meses, o que todavía están tomando medicamentos inmunosupresores.
Personas con algunos tipos de cáncer de la sangre o del sistema linfático que dañan el sistema inmunológico, incluso si no han necesitado tratamiento (por ejemplo, leucemia crónica, linfoma o mieloma).

Tabla 1. Categorías de riesgo ESMO⁷

¿Dónde estamos?

En mayor o menor medida todos los centros han aplicado las recomendaciones internacionales y nacionales de tratamiento del paciente con cáncer durante la pandemia COVID-19^{7,8}.

Con fecha 13 de marzo de 2020, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publicó sus primeras recomendaciones sobre la infección por coronavirus SARS-CoV-2, tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes con cáncer. En ellas se recomendaba que los Servicios de Oncología Médica valoraran la implementación de medidas que redujeran las visitas innecesarias de los pacientes con cáncer a los hospitales, y que establecieran circuitos que minimizaran la potencial exposición durante el periodo inicial de contención de expansión del SARS-CoV-2⁹. En este sentido, se consideró, entre otras opciones, la posibilidad de reorganizar los circuitos asistenciales hospitalarios para evitar aglomeraciones y tiempos de espera. Además, la consulta presencial se complementó con la visita telemática para

determinadas consultas de tratamiento o seguimiento, resultados de pruebas o monitorización de diversos procesos, recomendándose que fueran en una situación de estabilidad clínica. Este modelo, que ya se efectuaba en algunos centros fuera del ámbito de la crisis sanitaria, requiere de ciertas condiciones: la autorización previa del paciente, el registro de la consulta en la historia clínica y la implementación de los circuitos necesarios para la citación de pruebas diagnósticas y la prescripción sin que el paciente tenga que acudir al centro hospitalario.

En la misma línea, los Servicios de Farmacia Hospitalaria comprendieron la necesidad de evitar que los pacientes se desplazaran a los hospitales a recoger sus medicaciones crónicas, y se establecieron circuitos de envío de medicación a domicilio en tiempos récord, así como consultas de Telefarmacia. Este proceso culminó con la publicación por parte de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en mayo de 2020 de un Documento de Posicionamiento sobre Telefarmacia, que recoge las principales recomendaciones para su implantación y desarrollo¹⁰.

En una encuesta de situación de la Telefarmacia publicada en junio de 2020 y realizada a las seis semanas del inicio del periodo de confinamiento por la pandemia, se pone de manifiesto cómo la implantación de este sistema aplicado a la atención a pacientes externos en España durante la pandemia fue elevada. Antes del inicio de la crisis sanitaria, solo el 17% de los servicios de farmacia hospitalaria realizaban actividades de atención farmacéutica no presencial con Telefarmacia que incluyeran envío de medicación. Sin embargo, en el periodo de estudio se atendieron 119.972 pacientes y se realizaron 134.142 envíos de medicación. La dispensación domiciliaria y entrega informada (87%; 116.129 envíos) fue la opción utilizada de forma mayoritaria para el envío. Los medios para hacer llegar la medicación fueron, principalmente, la mensajería externa (47%; 87 centros) o medios propios del hospital (38,4%; 71 centros). Un 87,6% de los hospitales realizaron teleconsulta previa al envío de medicación y el 59,6% registró la actividad de telefarmacia en la agenda de citación¹¹.

A fecha mayo de 2021, inmersos en la cuarta ola de la pandemia, tanto las recomendaciones de la SEOM como de la SEFH se siguen aplicando en los hospitales para proteger a los pacientes oncológicos. Además, se han implantado planes de comunicación especiales con los pacientes, elaborándose un documento por parte de las diferentes sociedades científicas junto con la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) para dar respuesta a las múltiples preguntas que surgían fundamentalmente de los pacientes, así como una APP con recomendaciones contrastadas sobre coronavirus COVID-19 para sanitarios y ciudadanos (<https://coronavirus.epidemix.org/#/>), entre otras iniciativas.

¿Hacia dónde vamos?

Teniendo en cuenta el incremento del riesgo de desarrollo de eventos severos y mortalidad por SARS CoV-2 en pacientes con cáncer, resulta imprescindible la instauración de medidas preventivas. Por ello, este grupo de pacientes se ha considerado grupo prioritario de vacunación frente a SARS CoV-2 y diferentes sociedades científicas nacionales e internacionales han subrayado esta necesidad^{12,13}. Sin embargo, algunas cuestiones continúan abiertas sobre este tema debido, en gran parte, a la exclusión de los pacientes con tumores activos en la mayoría de los ensayos clínicos de las vacunas frente al SARS CoV-2. Un punto importante es la capacidad para desarrollar una respuesta inmunológica adecuada durante un tratamiento oncológico activo. En este sentido, recientemente se ha publicado un estudio con 102 pacientes con cáncer en tratamiento activo y 78 sanos (considerados controles) que recibieron las dos dosis de la vacuna basada en ARN mensajero BNT162b2, 92 pacientes con cáncer y los 78

controles fueron seropositivos¹⁴. Sin embargo, la mediana de título IgG fue significativamente inferior en los pacientes con cáncer. Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de continuar analizando la importancia clínica práctica de esta respuesta serológica alcanzada en los pacientes oncológicos, así como la durabilidad de la respuesta. Con ello, es importante mantener la recomendación de las medidas higiénicas incorporadas hasta el momento desde el inicio de la pandemia COVID-19. Adicionalmente, el seguimiento y la monitorización de eventos adversos en los pacientes que reciben la vacuna frente al SARS CoV-2 es muy recomendado y relevante, más si existe un tratamiento oncológico administrado de forma concomitante. En este sentido, y unido a la importancia de la investigación en oncología y el número de pacientes que participan en ensayos clínicos, se recomienda la generalización de la vacunación frente al SARS CoV-2 en estos pacientes, prioritariamente antes del inicio del tratamiento, pero también se puede plantear en aquellos que ya han iniciado el tratamiento ajustando, el momento de la vacunación en función del tipo de estrategia terapéutica que se esté evaluando en el ensayo clínico¹⁵.

Precisamente la actividad de los ensayos clínicos o proyectos de investigación se han visto afectados por esta pandemia. Por ello, se ha realizado un esfuerzo por resituar algunos procedimientos que eviten problemas de reclutamiento o cumplimiento de los requisitos de los estudios que lleven a una ralentización de la investigación por un empeoramiento epidemiológico¹⁶. Para ello, se pone de manifiesto la necesidad de una colaboración más estrecha entre promotores y el personal local para optimizar las gestiones de los ensayos clínicos. Medidas como plantear la gestión de visitas o envío a domicilio de la medicación del estudio, el apoyo en las tecnologías digitales, la posibilidad de monitorizaciones remotas y centralizadas para garantizar la calidad de los datos, pautas compartidas en la gestión de la documentación, así como la implementación de medidas de protección para los pacientes asegurando la privacidad y confidencialidad.

Mensajes clave

- Las personas con cáncer presentan un riesgo alto de desarrollar enfermedad grave por COVID-19, por lo que se han elaborado estrategias especiales de manejo durante la pandemia.
- Se recomienda discutir los beneficios y riesgos de la terapia con el paciente, considerándose de alta prioridad los casos en los que la condición es inmediatamente mortal, clínicamente inestable y/o la magnitud del beneficio es alta, aumentando significativamente la supervivencia general y/o la calidad de vida.
- La consulta telemática ha surgido como un importante complemento del acto médico y farmacéutico presencial en situaciones particulares y con el consentimiento del paciente, que puedan ayudar en el cumplimiento y seguimiento de su enfermedad.
- Se recomienda priorizar la vacunación en el paciente con cáncer o antecedente de cáncer. Idealmente, se recomienda llevarlo a cabo antes de iniciar el tratamiento. Hasta el momento, no hay datos específicos sobre el momento del ciclo idóneo para su administración conjunta con el tratamiento oncológico activo.
- Se ha llevado a cabo una adaptación en la gestión de los ensayos clínicos para permitir mantener la actividad en investigación en esta situación de pandemia sin detrimento de la seguridad del paciente.
- Los circuitos hospitalarios instaurados desde el inicio de la pandemia se han mantenido para reducir aglomeraciones, tiempos de espera y agilizar procedimientos internos.

En definitiva, la situación límite a la que la pandemia COVID-19 ha llevado a la atención del paciente con cáncer, ha supuesto una serie de cambios en los circuitos hospitalarios, relación interprofesional entre el personal responsable de su atención y priorización de procedimientos que han permitido mantener la seguridad del paciente en esta situación sin afectar su óptimo manejo terapéutico oncológico.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19). Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acceso: mayo 25, 2021.
2. COVID-19 situation in the WHO European Region dashboard [web-site]. Copenhague: Oficina Regional de la OMS para Europa. Disponible en: <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/ead3c6475654481ca51c248d52ab9c61>. Acceso: mayo 29, 2021.
3. Disis ML. Oncology and COVID-19. *JAMA* 2020;324(12):1141-1142. doi: 10.1001/jama.2020.16945.
4. CDC (2020). Certain Medical Conditions and Risk for Severe COVID-19 Illness (CDC). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Acceso: mayo 25, 2021.
5. Bakouny Z, Hawley JE, Choueiri TK, Peters S, Rini BI, Warner JL, Painter CA. COVID-19 and Cancer: Current Challenges and Perspectives. *Cancer Cell*. 2020;38(5):629-646. doi: 10.1016/j.ccell.2020.09.018. Epub 2020 Oct 1.
6. Yarza R, Bover M, Paredes D, López-López F, Jara-Casas D, Castelo-Loureiro A, et al. SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. *Eur J Cancer* 2020;135:242-250. doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.001. Epub 2020 Jun 6.
7. ESMO. Cancer patient management during the COVID-19 pandemic. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>. Acceso: mayo 25, 2021.
8. ASCO. ASCO special report: a guide to cancer care delivery during the COVID-19 pandemic. Disponible en: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf>. . Acceso: mayo 25, 2021.
9. SEOM. Recomendaciones sobre la infección por SARS-Cov-2 para profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de pacientes oncológicos. Disponible en: Actualización 20-3-2020. https://seom.org/images/Recomendaciones_SEOM_COVID19_1903.pdf. Acceso: mayo 25, 2021.
10. Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñero XM, et al. Spanish Society of Hospital Pharmacy Position Statement on Telepharmacy: Recommendations for its implementation and development. *Farm Hosp* 2020;44(4):174-181. doi: 10.7399/fh.11515.
11. Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farm Hosp* 2020;44(4):135-140. doi: 10.7399/fh.11527.
12. SEOM. Posicionamiento y recomendaciones de SEOM en relación con la campaña de vacunación frente al COVID-19 en pacientes con cáncer. https://seom.org/images/Posicionamiento_SEOM_vacunacion_COVID19_pacientes_con_cancer.pdf.
13. Garassino M, Giesen N, Grivas P, Jordan K, Lucibello F, Mir O, et al. ESMO statements for vaccination against covid-19 in patients with cancer. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>. Published on 22 December 2020; updated 27 April 2021.
14. Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, Levy-Barda A, Yust-Katz S, Zer A, et al. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol*. 2021 May 28. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2155.
15. Desai A, Gainor JF, Hegde A, Schram AM, Curigliano G, Pal S, et al. COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 May;18(5):313-319. doi: 10.1038/s41571-021-00487-z.
16. Valmorri L, Vertogen B, Zingaretti Ch, Miserocchi A, Volpi R, Clemente A, et al. Clinical research activities during COVID-19: the point of view of a promoter of academic clinical trials. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Apr 30;21(1):91. doi: 10.1186/s12874-021-01291-0.

10

Telequimio: Experiencia de la administración domiciliaria

Miguel Ángel Seguí Palmer
Laura Soriano

Introducción

El cáncer constituye un problema de salud cuya incidencia aumenta anualmente y se sitúa entre una de las principales causas de morbilidad en España. En el año 2020, la incidencia estimada de casos nuevos de cáncer se situó en torno a los 19 millones de casos a nivel mundial. Para el año 2040, esta cifra se estima que se sitúe en torno a los 30 millones de casos, un incremento de un 56,7%. En España, la cifra estimada de nuevos casos de cáncer para el 2021 se ha fijado en unos 276.239 casos.¹

El incremento de casos de cáncer se podría explicar por la interrelación de cuatro variables, algunas de tipo modificables y otras no modificables. En cuanto a éstas, la primera de ellas es el incremento de la población ya que el número de habitantes en España ha aumentado a lo largo de las últimas décadas. Dentro de este mismo subgrupo de variables encontraríamos el envejecimiento de la población. Un 66% de los nuevos casos diagnosticados se concentra en población mayor de 65 años². Por otro lado, si nos fijamos en las variables de tipo modificable, encontramos los factores de riesgo como el consumo de tabaco o alcohol, la obesidad o el sedentarismo, entre otros, y que están íntimamente relacionados con una mayor probabilidad de desarrollo de un tumor. Por último, los programas de cribado afianzados, como los existentes para la detección del cáncer de mama y colon y recto, repercuten en una mayor capacidad para la identificación de tumores más precozmente. Estas cuatro variables influyen en mayor o menor medida en el número creciente de tumores diagnosticados cada año. Lo que es una realidad es que el número de casos nuevos se multiplica, la mortalidad aumenta, aunque a un ritmo menor que el de nuevos tumores, y la supervivencia se incrementa y mejora con el tiempo². Todo ello resulta en un incremento de la población que es posible que en algún momento de su vida haya estado expuesta a uno o varios factores de riesgo, más añosa, y, por tanto, con mayor riesgo de desarrollo de tumores y con una mayor capacidad del sistema para la detección y tratamiento de esos nuevos tumores diagnosticados.

Esta situación ha supuesto una creciente presión asistencial en todos los hospitales desde los últimos años². Con el objetivo de disminuir esta sobrecarga en los centros hospitalarios, mejorar la asistencia y la calidad de vida de los pacientes, han aparecido diferentes trabajos que exploran la administración de tratamientos antineoplásicos y de soporte en el domicilio de los pacientes. Asimismo, la pandemia provocada por el SARS-CoV2 el pasado año 2020, ha

impulsado un cambio en el modelo asistencial promocionando la telemedicina. Hemos sido capaces de incluir prácticas que hasta el momento eran minoritarias o casi inexistentes en nuestros hospitales: visitas telefónicas o videollamadas, dispensación de medicación a domicilio de los pacientes, etc. En definitiva, han aparecido nuevas estrategias que permiten acercar la asistencia a los pacientes sin detrimento de la atención ofrecida y que potencialmente pueden mejorar la calidad de vida los pacientes. Se potencia la humanización de la atención recibida por el paciente, integrando en el proceso a éste y a su familia en los cuidados³. Por tanto, estamos ante un nuevo modelo de atención más centrado en la persona.

Existen diferentes estudios publicados que exploran la administración de quimioterapia en el domicilio de los pacientes.

Los primeros estudios que plantean la administración de quimioterapia en domicilio se publicaron a finales del siglo XX y principios del XXI por parte de grupos australianos. Estos trabajos concluyeron que la posibilidad de recibir tratamiento en casa ofrece un alto nivel de satisfacción a los pacientes, a pesar de ser una estrategia económicamente menos rentable que administrar el tratamiento en el ámbito hospitalario.^{4,5}

En el 2018 se publicó una revisión sistemática que evaluaba la organización, calidad y coste de la hospitalización a domicilio⁶. En esta revisión se evaluaron un número final de 17 estudios entre los cuales destacaba una gran heterogeneidad. Los fármacos mayormente implicados fueron gemcitabina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, bortezomib, trastuzumab y vinorelbina. En cuanto a la calidad de vida, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la modalidad de quimioterapia a domicilio en comparación con la administración hospitalaria. Se detectaron menores tasas de ansiedad y depresión en los pacientes atendidos en casa. Entre el 73-100% de los pacientes prefería el programa de atención domiciliaria. Los autores concluyeron que la atención en domicilio era una alternativa segura ya que las toxicidades eran las esperables con los tratamientos administrados. En cuanto al coste, la gran variabilidad de los datos impidió establecer cuál estrategia era la más eficiente.

Una segunda revisión sistemática más reciente publicada en 2020³ estudiaba las ventajas de la quimioterapia domiciliaria en pacientes adultos con cáncer. Se estudiaron 15 estudios en la evaluación final. La mayoría de estudios sólo evaluaban la administración domiciliaria de un fármaco. Los principales principios activos empleados fueron 5-fluorouracilo e interferón. En el 80% de los ensayos clínicos revisados, se observó que el tratamiento con quimioterapia en domicilio era seguro, factible, beneficioso y mayoritariamente preferido por los enfermos.

También existen experiencias publicadas con el uso de anticuerpos monoclonales en domicilio de los enfermos. El estudio BELIS evaluó la seguridad y tolerabilidad de la administración domiciliaria de trastuzumab subcutáneo por parte de un profesional sanitario en pacientes intervenidos de cáncer de mama HER2+. El estudio fue positivo en su objetivo principal ya que los efectos secundarios reportados coincidían con los esperables con el tratamiento con trastuzumab subcutáneo. La satisfacción de los pacientes relacionada con la atención recibida fue del 100% para la administración domiciliaria y de un 98,8% para la hospitalaria. Todos los pacientes manifestaron el beneficio de ser atendidos en casa. Un 20,7% manifestaron que trasladarse hasta el hospital era un problema y en el 30% de los pacientes incluidos declararon que el tiempo de espera previo a la administración era excesivo.

¿Dónde estamos?

Dada la evidencia científica actual disponible que objetiva los beneficios de la administración de tratamiento quimioterápico en casa de los pacientes, se planteó una idea de trabajo multidisciplinar para poner en marcha la administración domiciliar de quimioterapia. Se constituyó un grupo de trabajo formado por oncología, hematología, hospitalización a domicilio, enfermería y farmacia. Durante varias sesiones de trabajo conjunto se diseñó y se sentaron las bases para iniciar un nuevo proyecto en el hospital de tratamiento oncohematológico domiciliario.

Esta nueva estrategia se planteó como un estudio intervencionista cuyo objetivo principal era evaluar la seguridad de la administración domiciliar con los fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades oncohematológicas. Los objetivos secundarios fueron conocer la satisfacción de los pacientes, evaluar el impacto sobre la carga asistencial del hospital de día de oncohematología y del servicio de hospitalización domiciliar y analizar el coste-efectividad de la administración domiciliar. El estudio recibió la autorización del comité ético de investigación del centro para su desarrollo.

Los pacientes incluidos debían incluir los siguientes criterios de inclusión: ser pacientes en seguimiento por los servicios de oncología y/o hematología, aceptar recibir tratamiento en el domicilio y dar su consentimiento verbal, ser mayores de 18 años, haber recibido al menos una dosis de fármaco en el hospital de día sin efectos adversos relacionados con la infusión, residir de forma habitual dentro del área geográfica que abarca la hospitalización a domicilio, asegurar condiciones higiénicas óptimas en el domicilio para garantizar la administración segura del tratamiento, estar clínicamente estable y tener disponibilidad de comunicación telefónica. Como criterios de exclusión se establecieron haber sufrido una reacción anafiláctica al tratamiento prescrito, presentar enfermedades crónicas o comorbilidades que supusieran inestabilidad clínica del paciente, participar en un ensayo clínico y/o presentar mal acceso venoso sin disponer de un catéter central de inserción periférica o un reservorio subcutáneo.

Dada la gran variedad de fármacos que se administran en el hospital de día de oncohematología, se seleccionaron aquellos fármacos que cumplieran las siguientes tres condiciones para su administración por la unidad de hospitalización domiciliar: tiempo de administración máximo de una hora, no ser vesicantes y presentar baja frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la infusión. De esta manera, la cartera de fármacos a administrar en casa de los enfermos se redujo a 16 principios activos, entre los que se encuentran nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, pemetrexed, eribulina, bortezomib, azacitidina, romiplostim, entre otros. Como material de soporte, se elaboraron unas fichas de consulta rápida que recogían información práctica como tiempo de administración, utilización de línea de infusión con filtro, conservación, vía de administración...

La clave para que el recorrido del paciente fuera el más sencillo y cómodo para sí mismo y sus familiares consistía en un circuito claro en el que todos los servicios interactuaran organizadamente. En la figura 1 se puede observar de forma esquematizada el circuito actual consensuado. Para garantizar el éxito del circuito es necesario que los horarios pactados se cumplan. Es decir, es básico que la programación del paciente se haga correctamente para que el equipo de hospitalización a domicilio sepa qué pacientes son incluidos y a qué hora han de acudir al domicilio. La rigurosidad de acudir al domicilio del paciente a la hora prevista es imprescindible para satisfacer al paciente y familiares y/o cuidadores.

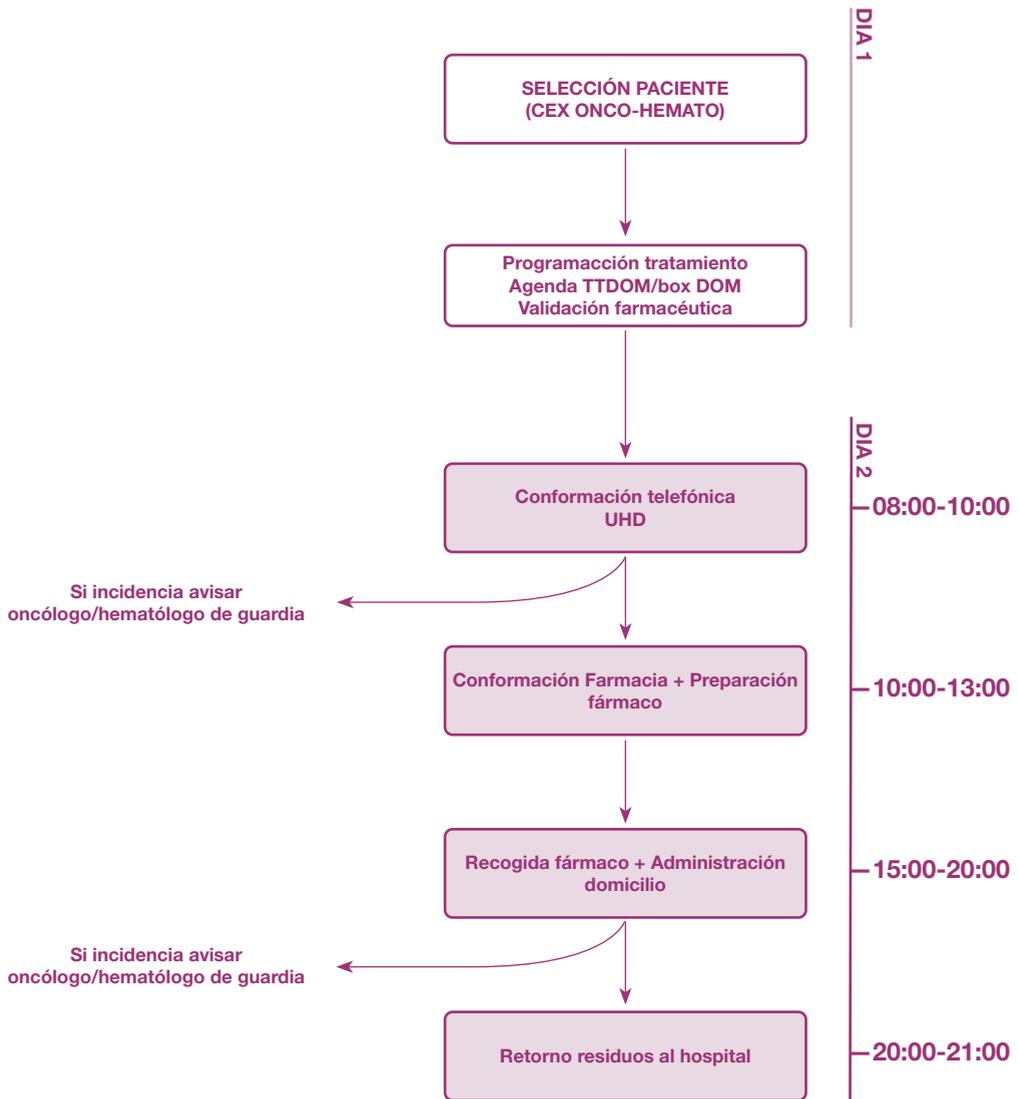


Figura 1. Circuito hospitalario. CEX: consultas externas, TTDOM: agenda específica de los pacientes atendidos en el programa; DOM: identificador de ubicación del paciente que recibe quimioterapia en domicilio; UHD: unidad de hospitalización a domicilio

La seguridad de la administración de los tratamientos se evalúa mediante unos cuestionarios que son cumplimentados por enfermería tras cada administración en el domicilio del paciente. Dichos registros permiten recoger si se ha producido alguna incidencia relacionada con el acceso a domicilio del paciente, con el transporte del fármaco, si ha habido una reacción adversa al mismo, si ha habido dificultad para canalizar la vía endovenosa, etc.

Asimismo, la satisfacción del paciente también se recoge mediante una encuesta. Los pacientes incluidos en el programa cumplimentan un primer cuestionario tras la administración

en el hospital de día. Posteriormente, tras la administración de cuatro ciclos de tratamiento en el domicilio, el paciente responde nuevamente a un cuestionario para evaluar la satisfacción de la modalidad domiciliaria.

El programa se puso en marcha como prueba piloto en mayo de 2021 con una capacidad de dos días a la semana y tres pacientes por día de trabajo. Actualmente, esto supone un máximo de seis pacientes atendidos por semana. Desde su nacimiento, se han incluido un total de 13 pacientes y se han administrado un total de 34 tratamientos en domicilio. Inicialmente, sólo se han incluido pacientes que estuvieran en curso de inmunoterapia con nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab o durvalumab.

¿Hacia dónde vamos?

El diseño del programa de administración de quimioterapia a domicilio permitirá la evaluación de resultados para conocer la seguridad y satisfacción de la administración domiciliaria. Si los datos obtenidos en la prueba piloto se alinean con la información publicada en tanto en cuanto la administración en domicilio es igual de segura que la administración hospitalaria y la satisfacción del paciente es igual o mayor a la reportada a nivel hospitalario, restaría evaluar la parte de coste-efectividad para poder valorar este enfoque del proyecto.

Si los datos conseguidos replican la evidencia disponible, el objetivo sería poder acercar este abordaje al mayor número de pacientes posible incluyendo pacientes hematológicos y otros pacientes oncológicos tratados con otros fármacos incluidos en la lista inicial pero que ahora mismo no son reclutables dada la capacidad actual de la unidad de hospitalización a domicilio. Cabe resaltar que una ampliación del programa debe ir acompañado de los recursos necesarios para poder ofrecer dicha atención con calidad y garantías tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios que la proporcionan.

Migrar hacia un modelo mixto donde podamos ofrecer a nuestros pacientes la administración tanto a nivel hospitalario o en domicilio ha de poder ser una realidad. La sobrecarga actual existente en los hospitales de día compromete la satisfacción percibida por los pacientes que son allí atendidos y por los familiares y/o cuidadores que los acompañan. Disponer de una alternativa

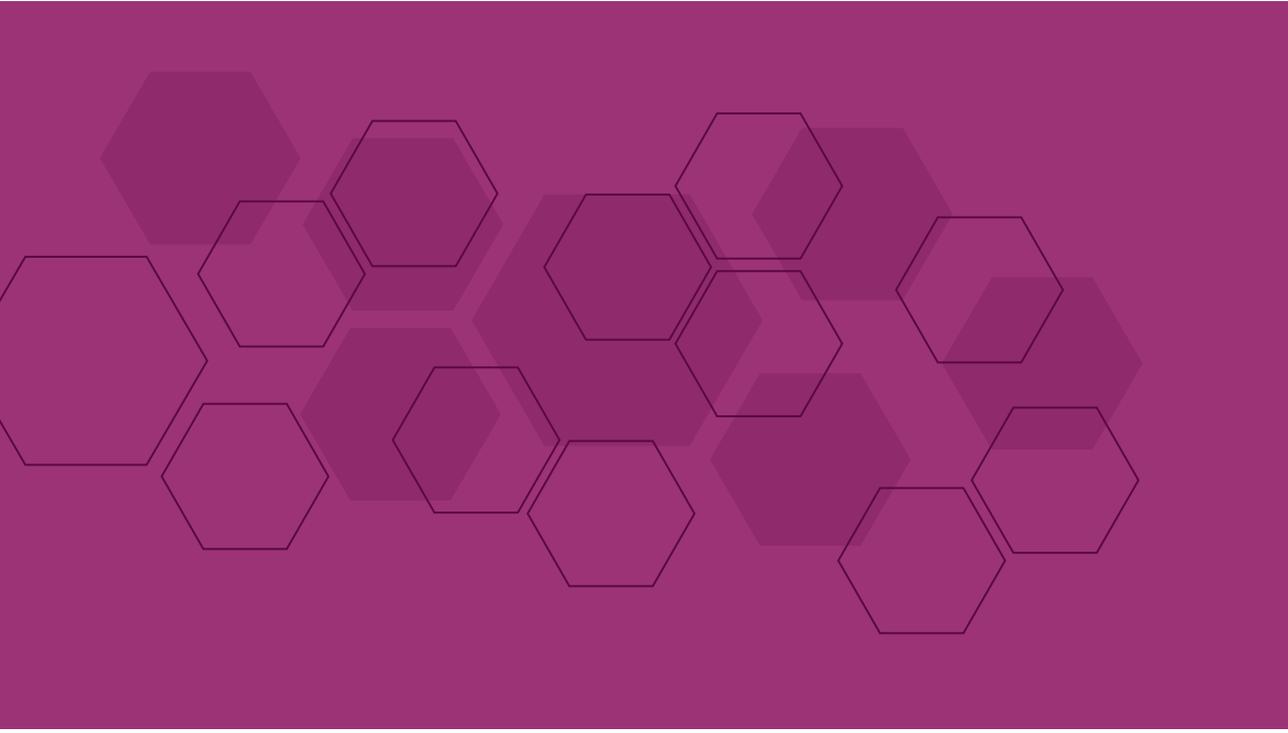
Mensajes clave

- El aumento de la incidencia de casos de cáncer ha supuesto una creciente presión asistencial en los hospitales. Con el objetivo de disminuir esta sobrecarga, mejorar la asistencia y la calidad de vida de los pacientes, han aparecido modelos alternativos que exploran la administración de tratamientos antineoplásicos y de soporte en el domicilio de los pacientes.
- La clave para que el recorrido del paciente sea el más sencillo y cómodo para sí mismo y sus familiares consiste en un circuito altamente sincronizado en el que todos los servicios interactúan organizadamente. La rigurosidad de acudir al domicilio del paciente a la hora prevista es imprescindible para obtener la satisfacción del paciente y de los familiares y/o cuidadores.
- Migrar hacia un modelo mixto donde podamos ofrecer a nuestros pacientes la administración tanto a nivel hospitalario o en domicilio ha de poder ser una realidad.

en la que el paciente pueda escoger dónde recibir su tratamiento sin que haya un detrimento en el seguimiento y en la atención recibida, mejoraría sin duda la satisfacción y la calidad de vida de los pacientes así como la calidad de la asistencia aportada, tanto de aquellos que escojan la modalidad domiciliaria como para aquellos que deseen la modalidad presencial hospitalaria, ya que potencialmente el número de pacientes atendidos en los hospitales de día se vería disminuido, y por tanto, la sobrecarga asistencial existente en el momento actual.

Bibliografía

1. Las cifras del cáncer en España 2021. Sociedad Española de Oncología Médica. ISBN: 978-84-09-27704-9. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf [Consultado el 19/07/2021].
2. Fortaleciéndonos para hacer frente al cáncer. Tejiendo una red de apoyo a la implementación de mejoras para combatir el cáncer en España. Octubre 2020. Disponible en: <https://www.semergen.es/files/docs/noticias/2021/febrero/dia-del-cancer/integrado-fortaleciendonos.pdf> [Consultado el 19/07/2021].
3. Álvarez Velásquez S, Sanz Valero J. Ventajas de la quimioterapia domiciliaria en los enfermos adultos con neoplasias: revisión sistemática. *Hosp Domic.* 2020;4:25-41.
4. Lowenthal, R. M. Home chemotherapy for cancer patients: Cost analysis and safety. *Med. J. Aust.* 1996. 165: 184-187.
5. Rischin D, White MA, Matthews JP, et al. A randomised crossover trial of chemotherapy in the home: patient preferences and cost analysis. *Med J Aust.* 2000;173:125-127.
6. Cool L, Vandijck D, Debruyne P, Desmedt M, Lefebvre T, Lycke M, et al. Organization, quality and cost of oncological home-hospitalization: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;126:145-153.



Con la colaboración de

