



# Demoras y restricciones EN EL ACCESO A TRATAMIENTOS INNOVADORES PARA EL cáncer de pulmón EN ESPAÑA

GRUPO ESPAÑOL DE CÁNCER  
DE PULMÓN (GECP)



INTELLIGENCE  
UNIT REPORT

REVISTA ESPAÑOLA  
DE ECONOMÍA DE  
LA SALUD



## €DS INTELLIGENCE UNIT REPORT

### Autores

En nombre del Grupo Español de Cáncer de Pulmón



**Mariano Provencio**, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

**Alfredo Sánchez**, Consorcio Hospital Provincial, Castellón.

**Bartomeu Massutí**, Hospital General Universitario, Alicante.

**Carlos Camps**, Hospital General Universitario, Valencia.

**Delvys Rodríguez**, Hospital Insular, Gran Canaria.

**Enric Carcereny**, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Ernest Nadal**, ICO-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat.

**Florentino Hernando Tranco**, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Ivana Gabriela Sullivan**, Hospital Sant Pau, Barcelona.

**José Luis González Larriba**, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Manuel Cobo**, Hospital General Universitario Carlos Haya, Málaga.

**Manuel Dómine**, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**María Guirado**, Hospital General de Elche, Alicante.

**María Rosario García Campelo**, Hospital Teresa Herrera, A Coruña.

### Nota de los autores:

Esta publicación no cuenta con el patrocinio de ningún organismo ajeno al GECP. La publicación se ha financiado de forma independiente y con fondos propios del GECP.

Una publicación de:



wecare-u

Wecare-u. Healthcare Communication Group

**Presidente Editor:** Santiago de Quiroga Bouzo  
**Vicepresidenta de RRIL:** Patricia del Olmo García

**Consejo de administración:** Santiago de Quiroga,  
Borja García-Nieto y Vicente Díaz

**Business Controller:** Cristina Fernández  
**Contabilidad:** Margarita Gonzales  
**Directora de El Global:** Marta Riesgo  
**Directora de Gaceta Médica:** Carmen López  
**Directora Comercial:** Paloma García del Moral  
**Coordinadora Editorial:** Rocío Gómez-Cano

**Directora de Arte y Diseño:** Rosa Rodríguez  
**Producción:** Cristina Fernández

**Imprenta:** Comeco Integra, S.L.

### Autor para correspondencia:

Grupo Español de Cáncer de Pulmón  
gecp@gecp.org

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Luis García-Fernandez, PhD su ayuda en la edición de este informe.

Sede Social y Eventos: Barón de la Torre, 5. 28043 Madrid  
Tel.: (+34) 91 383 43 24

© Todos los derechos reservados 2021



---

# Índice

---

<b>1</b>	<b>Introducción</b> .....	6
	RESUMEN DEL ESTATUS DE TRATAMIENTOS INNOVADORES PARA PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN .....	8
<b>2</b>	<b>La financiación de los medicamentos por el Sistema Sanitario</b> .....	10
<b>3</b>	<b>Proceso de financiación de los medicamentos en España</b> .....	11
<b>4</b>	<b>Mecanismos que pueden generar potenciales demoras o restricciones al acceso de tratamientos innovadores</b> .....	12
<b>5</b>	<b>Evidencia sobre las barreras de acceso a tratamientos innovadores</b> .....	15
<b>6</b>	<b>Demoras y restricciones en el acceso a los tratamientos innovadores para el cáncer de pulmón en España</b> .....	21
	1. ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) .....	22
	2. DURVALUMAB (IMFINZI) .....	24
	3. NIVOLUMAB (OPDIVO) .....	25
	4. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA) .....	26
	5. BRIGATINIB (ALUNBRIG) .....	28
	6. DACOMITINIB (VIZIMPRO) .....	29
	7. LAROTRECTINIB (VITRAKVI) .....	30
	8. LORLATINIB (LORVIQUA) .....	31
	9. RAMUCIRUMAB (CYRAMZA) .....	32
	10. SELPERCATINIB (RETEVMO) .....	34
	11. TRAMETINIB (MEKINIST) .....	35
	12. CEMIPILIMAB (LIBTAYO) .....	36
	13. LURBINECTEDIN (ZEPZELCA) .....	37
<b>7</b>	<b>Conclusiones</b> .....	38
	<b>Notas</b> .....	40
	<b>Bibliografía</b> .....	41



# 1

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón sigue siendo uno de los tumores más frecuentes y una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel global, con más de 2.200.000 casos diagnosticados en ambos sexos en 2020 (11,4% del número total diagnósticos de cáncer) [1-3]. Según los cálculos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se estima que en el año 2021 se diagnosticarán en nuestro país casi 30.000 nuevos casos, ocupando el cuarto lugar en la lista de cánceres con mayor incidencia, después del cáncer de colon y recto (43.581 nuevos casos), del cáncer de próstata (35.764) y del cáncer de mama (33.375)<sup>1</sup>. En varones, se prevé que el cáncer de pulmón ocupará en 2021 el tercer lugar entre los de mayor incidencia, después del cáncer de próstata y de colon y recto, aunque la incidencia global de los cánceres relacionados con el consumo de tabaco seguirá mostrando una tendencia a la baja debido a la disminución del tabaquismo entre los hombres desde hace años. En mujeres, aunque a bastante distancia del cáncer de mama y de colon y recto, el cáncer de pulmón



**KEY WORDS:** acceso, equidad, cáncer de pulmón, innovación, precio, reembolso.

Según los cálculos de REDECAN se estima que en 2021 se diagnosticarán en nuestro país casi 30.000 nuevos casos

ha pasado de ocupar el cuarto lugar en el año 2015, a ser el tercero más diagnosticado en 2019, debido al aumento del consumo de tabaco a partir de la década de los 70. Aunque el cáncer de pulmón es un tumor muy frecuente, debido a su alta mortalidad, su prevalencia a los 5 años —número de personas diagnosticadas de cáncer de pulmón que están vivas, independientemente de que estén curadas o no— es relativamente baja (28.617 en varones y 12.526 en mujeres para el año 2020) [4-6].

Igual que ocurrió a nivel mundial, el cáncer de pulmón fue el responsable del mayor número de fallecimientos por cáncer durante el año 2020 en España, con una estimación de 22.930 fallecimientos (20,3%) en ambos sexos. En varones, el cáncer de pulmón fue el tipo de cáncer responsable de mayor mortalidad, con 17.346 fallecimientos (25,6%), mientras que en mujeres ocupó el tercer lugar, con 5.584 (12,3%). Según datos provisionales del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el periodo de enero a mayo de 2020, el cáncer fue la tercera causa de muerte en España, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y de las enfermedades infecciosas, un cambio respecto a años anteriores debido a la pandemia de la COVID-19. El cáncer de pulmón se posicionó como el tumor más mortal, siendo el causante de 9.143 fallecimientos en ese periodo, casi el 20% de todas las muertes por cáncer, y casi el doble de las causadas por el siguiente tipo de tumor más mortal. Al igual que ocurre con la incidencia, la mortalidad por cáncer de pulmón muestra una tendencia a la baja en hombres, mientras que la tendencia es ascendente en mujeres [1, 2, 7-9].

De forma amplia, el cáncer de pulmón se divide en dos categorías, según sus características histológicas: el cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM) y el cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representan alrededor del 15% y el 85% de todos los cánceres de pulmón, respectivamente [10, 11]. En los últimos años, se han realizado importantes avances en el tratamiento del cáncer de pulmón, quizá especialmente del CPNM, con el desarrollo de terapias dirigidas, por ejemplo, frente a mutaciones oncogénicas en genes que codifican para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que hacen que el tumor sea sensible a inhibidores de tirosina quinasa, o inmunoterapias que bloquean la interacción de proteínas implicadas en puntos de control inmunitario, como PD-1/PD-L1 o CTLA-4. Sin embargo, las mejoras en la eficacia de los tratamientos para el CPM han sido más limitadas en este mismo periodo [12].

Teniendo en cuenta la alta mortalidad asociada a esta patología, es fundamental que los pacientes puedan acceder a los mejores recursos terapéuticos disponibles en cada momento. Lamentablemente, la percepción de los oncólogos es que muchos de sus pacientes no pueden recurrir a tiempo a algunos tratamientos innovadores debido a barreras de diferente índole, principalmente la lentitud en las negociaciones entre la Administración y los laboratorios titulares para establecer el precio y la financiación de los nuevos fármacos, retrasando su incorporación al Sistema Nacional de Salud (SNS).

## Resumen del estatus de tratamientos innovadores para pacientes con cáncer de pulmón

Fármaco	Mecanismo de acción	Laboratorio titular	Indicación
<b>Fármacos o indicaciones aprobados en la CE para el tratamiento del cáncer de pulmón</b>			
1. Atezolizumab	Anti-PD-L1 mAb	Roche	<p>1.1. En combinación con QT en 1L para el CPNM o tras fallo de terapias dirigidas en pacientes con mutación en EGFR o ALK positivo.</p> <p>1.2. En combinación con etopósido y carboplatino en 1L para el CPM EE.</p>
2. Durvalumab	Anti-PD-L1 mAb	AstraZeneca	<p>2.1. En monoterapia para el CPNM localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresan PD L1 <math>\geq 1\%</math> en las células tumorales y sin progresión tras quimiorradioterapia basada en platino.</p> <p>2.2. En combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en 1L para el CPM EE.</p> <p>2.3. Misma indicación que 2.1., pero en dosis única de 1.500 mg cada 4 semanas</p>
3. Nivolumab	Anti-PD-1 mAb	BMS	3.1. En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de QT basada en platino en 1L para el CPNM metastásico sin mutaciones en EGFR o ALK.
4. Pembrolizumab	Anti-PD-1 mAb	MSD	<p>4.1. En combinación con pemetrexed y QT basada en platino en 1L para el CPNM no escamoso metastásico sin mutaciones en EGFR o ALK.</p> <p>4.2. En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en 1L para el CPNM escamoso metastásico.</p>
5. Brigatinib	Inhibidor ALK	Takeda	<p>5.1. En monoterapia para el CPNM ALK+ avanzado tratado previamente con crizotinib.</p> <p>5.2. En monoterapia en 1L para el CPNM ALK+ avanzado no tratado previamente con inhibidores de ALK.</p>
6. Dacomitinib	Inhibidor EGFR	Pfizer	6.1. En monoterapia en 1L para el CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación en EGFR.
7. Larotrectinib	Inhibidor NTRK	Bayer	7.1. En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan fusión de NTRK, localmente avanzados, metastásicos o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.
8. Lorlatinib	Inhibidor ALK/ROS1	Pfizer	8.1. En monoterapia para el CPNM ALK+ avanzado tras progresión a (i) alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de ALK, o (ii) crizotinib y al menos otro inhibidor de ALK.
9. Ramucirumab	Anti-VEGFR2	Lilly	<p>9.1. En combinación con docetaxel en 2L para el CPNM localmente avanzado o metastásico con progresión tras QT basada en platino.</p> <p>9.2. En combinación con erlotinib en 1L para el CPNM metastásico con mutación en EGFR.</p>
10. Selpercatinib	Inhibidor RET	Lilly	10.1. En monoterapia para el CPNM avanzado con fusión del oncogén RET que requieren terapia sistémica tras el tratamiento previo con inmunoterapia y/o QT basada en platino.
11. Trametinib	Inhibidor MEK1/2	Novartis	11.1. En combinación con dabrafenib para el CPNM avanzado con mutación BRAF V600
<b>Fármacos o indicaciones aún no aprobados en la CE para el tratamiento del cáncer de pulmón</b>			
12. Cemiplimab	Anti-PD-1 mAb	Sanofi	12.1. En monoterapia en 1L para el CPNM con expresión de PD L1 $\geq 50\%$ (test aprobado por la FDA), sin mutaciones en EGFR, ALK o ROS1, y que sean (i) tumores localmente avanzados en que los pacientes no son candidatos a cirugía o quimiorradiación definitiva o (ii) metastásicos.
13. Lurbinectedin	Alquilante de ADN	PharmaMar	13.1. En monoterapia para el CPM metastásico en progresión durante o después de QT basada en platino.

Aprobación EMA	Estatus actual	Informe Posicionamiento Terapéutico (IPT)	Demora potencial
Marzo 2019	<b>Indicación financiada con restricciones:</b> No financiada tras fallo a terapias dirigidas frente a EGFR o ALK. <b>Marzo 2020</b>	Marzo 2020	12 meses
Septiembre 2019	<b>En evaluación / negociación</b>	No disponible	≥ 18 meses
Septiembre 2018	<b>Indicación financiada con restricciones:</b> Restringida a pacientes que hayan recibido al menos 2 ciclos de QT basada en platino, no ser aptos para cirugía, sin progresión tras tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante, con buen estado general (PS 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia, que no hayan recibido previamente anticuerpo anti PD 1 o anti PD L1 y con expresión de PD L1 ≥1%. <b>Enero 2020</b>	Enero 2020	16 meses
Agosto 2020	<b>En evaluación / negociación</b>	No disponible	≥ 7 meses
Enero 2021	<b>En evaluación / negociación</b>	No disponible	≥ 2 mes
Noviembre 2020	<b>En evaluación / negociación</b>	No disponible	≥ 4 meses
Septiembre 2018	<b>Indicación financiada con restricciones:</b> Restringida a pacientes con expresión de PD L1 <50%, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la QT.	Octubre 2019	13 meses
Marzo 2019	<b>En evaluación / negociación</b>	No disponible	≥ 24 meses
Noviembre 2018	<b>Financiación rechazada. Marzo 2021</b>	No disponible	28 meses
Abril 2020	<b>Indicación financiada sin restricciones, según FT EMA. Marzo 2021</b>	No disponible	11 meses
Abril 2019	<b>Indicación financiada sin restricciones, según FT EMA. Agosto 2020</b>	Octubre 2020	18 meses
Septiembre 2019	<b>En evaluación / negociación</b>	No disponible	≥ 18 meses
Mayo 2019	<b>Indicación financiada sin restricciones, según FT EMA. Agosto 2020</b>	Marzo 2021	22 meses
Enero 2016	<b>Financiación rechazada. Septiembre 2016</b>	Noviembre 2016	10 meses
Enero 2020	<b>Financiación rechazada. Febrero 2021</b>	No disponible	13 meses
Febrero 2021	<b>En evaluación / negociación</b>	No disponible	≥ 1 mes
Abril 2017	<b>Financiación rechazada. Septiembre 2020</b>	No disponible	41 meses
Febrero 2021 (FDA)	<b>En estudio o sin petición de financiación</b>	No disponible	N/A
Junio 2020 (FDA)	<b>En estudio o sin petición de financiación</b>	No disponible	N/A



## 2

### LA FINANCIACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR EL SISTEMA SANITARIO

El envejecimiento paulatino de la población y la cronicidad de muchas enfermedades en los países desarrollados, supone un incremento del gasto sanitario en el medio y largo plazo, y por tanto un reto importante para el sostenimiento del sistema sanitario. Para compatibilizar el acceso de los pacientes a los tratamientos innovadores con la sostenibilidad del sistema sanitario es necesario que el precio de los nuevos fármacos se ajuste tanto a su beneficio clínico como al ahorro de costes indirectos que proporcionen a medio y largo plazo, a la vez que garantizan un retorno de la inversión adecuado a las compañías farmacéuticas. Para ello, el sistema cuenta con diversos mecanismos, como son la propia regulación de los precios por parte de la Administración o la caducidad de las patentes y las consecuentes bajadas de los precios a través de mecanismos regulatorios como los precios de referencia. Asimismo, se han establecido mecanismos de colaboración entre los laboratorios titulares y la Administración pública, como el acuerdo de sostenibilidad, por el que las compañías farmacéuticas se comprometen a compensar al Estado si el gasto públi-

La cronicidad de muchas enfermedades supone un reto importante para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios

co en fármacos crece por encima del PIB real, o la suscripción de acuerdos de riesgo compartido y de pago por resultados.



# 3

## PROCESO DE FINANCIACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

En España, el precio de los medicamentos lo fija el Estado, a través de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos (CIPM), adscrita al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, que está integrada por representantes de este ministerio, junto con representantes de los Ministerios de Economía, Industria y Competitividad, y Hacienda y Función Pública, tres delegados de diferentes Comunidades Autónomas (CCAA) —con rotación semestral—, y sus respectivos expertos.

El proceso de fijación de precio y financiación de un medicamento en España comienza oficialmente una vez que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autoriza su comercialización, aproximadamente tres meses después del dictamen positivo del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP).

El proceso para la solicitud de financiación de nuevos fármacos o indicaciones consta, básicamente, de los siguientes pasos:

- Una vez aprobado un medicamento o indicación por el procedimiento de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o por el de la AEMPS, el laboratorio titular presenta una so-

licitud de precio y reembolso ante la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, perteneciente al Ministerio de Sanidad.

- La solicitud es analizada posteriormente por la Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios, perteneciente también al Ministerio de Sanidad, que elabora un informe.
- En base a este informe, y siguiendo los criterios definidos en la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, la CIPM toma la decisión final sobre la financiación pública y el coste del tratamiento en cuestión. Para la toma de decisiones, se valora la utilidad terapéutica del medicamento, su grado de innovación y su impacto presupuestario.
- Al final del procedimiento, el titular de la autorización de comercialización recibe una resolución única sobre el precio y financiación del fármaco.

El marco legal en España establece que la decisión sobre el precio y financiación de un nuevo medicamento debe tomarse en un plazo de 180 a 270 días [13].



# 4

## MECANISMOS QUE PUEDEN GENERAR POTENCIALES DEMORAS O RESTRICCIONES AL ACCESO DE TRATAMIENTOS INNOVADORES

El Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) es un documento en el que se hace una evaluación terapéutica y económica comparativa de los medicamentos con objeto de disponer de información relevante, basada en la evidencia científica, de la posición que el nuevo medicamento, o su nueva indicación, ocupa frente a las alternativas terapéuticas, farmacológicas o no, existentes [14]. En un principio se estableció que el IPT debería realizarse en un plazo máximo de 3 meses, entre la opinión positiva del CHMP y la aprobación de la EMA [15]. Sin embargo, ha habido un incremento de los tiempos en los últimos años.

En una revisión sistemática de los IPT publicados en España en el periodo 2013-2019, en el que se incluyeron 214 informes, se observó que [16]:

- El tiempo medio de elaboración de los IPT era de 8,8 meses, casi tres veces el objetivo de 3 meses planteado inicialmente.



Fuente: García V et al. 2020. Therapeutic positioning reports: Experience in Spain during the period 2013-2019. Atención Primaria. 2020;52(10):697-704.



## El nuevo modelo de IPT va a incorporar una valoración económica de cara a la fijación de su precio y financiación

- En más de la mitad de los IPT (57%), se establecían restricciones de uso respecto a las indicaciones de sus fichas técnicas:
  - En el 33% de los IPT se restringió el uso del fármaco a un subgrupo de pacientes.
  - En el 16% de los casos no se financió el fármaco por el SNS.
  - En el 4,7% de los casos solo se financió alguna de las indicaciones evaluadas.
  - En el 26% de los IPT se hacía referencia a la existencia de datos económicos, sin que ninguno incluyera detalles sobre la eficacia y/o efectividad del tratamiento.

Los IPT, por tanto, puede representar una barrera potencial a la entrada de nuevos tratamientos o indicaciones, además de generar demoras en el proceso de negociación de precio y financiación de los mismos. Esto puede ser especialmente relevante en referencia a los tratamientos oncológicos, ya que casi la mitad de los IPT publicados evalúan medicamentos o indicaciones de esta área terapéutica.

Desde la Comisión Permanente de Farmacia (CPF) del Consejo Interterri-

torial del SNS, se ha puesto en marcha recientemente un nuevo plan para la consolidación de los IPT como instrumento de referencia para posicionar los medicamentos en el SNS y mejorar el proceso de evaluación de los medicamentos [17]. Aparte de la evidencia científica sobre el grado de innovación o beneficio clínico que aporta un medicamento, el nuevo modelo de IPT va a incorporar una valoración económica de cara a la fijación de su precio y financiación. Además de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCBF) y la AEMPS, se suma al proceso de elaboración de los nuevos IPTs la participación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), a través de su grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos), en la fase de revisión de los mismos.

El nuevo plan se ha desarrollado en base a tres líneas de actuación:

- Creación de la red para la evaluación de medicamentos Revalmed-SNS:
  - Equipo de evaluación terapéutica
  - Equipo de evaluación farmacoeconómica.

- Nodos de evaluación por áreas clínicas: (i) enfermedades inmunomediadas, (ii) enfermedades raras no oncológicas y terapias avanzadas, (iii) antiinfecciosos, (iv) oncología, (v) hematología oncológica, (vi) enfermedades del sistema nervioso central y (vii) patología cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular, hematología no oncológica y respiratorio.
- Equipo de coordinación.
- Modificación de la metodología empleada tanto para el diseño como para la aprobación de los IPT, incluyendo:



- Introducción de elementos objetivos para la priorización de los IPT con objeto de satisfacer las necesidades del SNS (generación de una matriz de priorización):
- Modificar el proceso para el diseño y aprobación de los IPT (Figura 1).
- Rediseñar el IPT de tal forma que se incluyan puntos críticos demandados por todos los actores en el SNS.
- Desarrollo de un cuadro de mando para el control y seguimiento de la elaboración de los IPT que contenga indicadores relativos al tiempo en cada una de las etapas del modelo, así como seguimiento del estado

de los IPT en todo el proceso (grupo coordinador de RevalMed SNS y Comisión Permanente de Farmacia). La suscripción de acuerdos de riesgo compartido también puede generar demoras en la fijación de precio y financiación, ya que las negociaciones hasta conseguir un equilibrio en los beneficios para ambas partes, compañías farmacéuticas y Administración, pueden ser muy prolongadas. En este sentido, los precios internacionales de referencia —el rango de precios para un tratamiento determinado en otros países de Europa— tienen un peso importante, condicionando el proceso de negociación.

Las demoras y las restricciones en el acceso a tratamientos innovadores en España es motivo de preocupación entre el personal sanitario, especialmente los oncólogos, ya que se está privando a los pacientes de terapias eficaces que les pueden proporcionar un beneficio clínico importante, tanto en supervivencia como en calidad de vida, especialmente entre los pacientes con patologías de peor pronóstico y con pocas alternativas terapéuticas, como es el caso del CPM. Además, estas restricciones están generando desigualdades entre las diferentes CCAA, incluso en diferentes hospitales de una misma Comunidad.

FIGURA 1

ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN Y APROBACIÓN DE LOS IPT



Fuente: Ministerio de sanidad.



Las demoras  
y las  
restricciones  
en el acceso  
a fármacos  
Innovadores  
son motivo de  
preocupación  
entre los  
oncólogos

## EVIDENCIA SOBRE LAS BARRERAS DE ACCESO A TRATAMIENTOS INNOVADORES

# 5

En un estudio publicado en 2015, el que se evaluaba el tiempo transcurrido hasta la financiación en España de los medicamentos innovadores aprobados por la EMA, en el periodo Enero 2008 y Diciembre 2013, se observó que [18]:

- De los 431 medicamentos aprobados por la EMA en el periodo del estudio, 285 eran tratamientos innovadores. De estos, solo 147 fueron aprobados por la AEMPS y financiados, 103 para tratamientos crónicos y 44 para tratamientos agudos.
- El tiempo hasta la financiación pasó de 230 días en 2009 a 431 días en 2013, casi el doble.
- De los 139 medicamentos con fecha de financiación, 33 (23,7%) se resolvieron rápidamente, 44 (31,6%) en plazo y 62 (44,6%) con demora.
- La mediana del tiempo desde la aprobación por la EMA de los medicamentos innovadores analizados hasta su financiación en España en 2013 era el doble que en 2008.



En otro estudio similar publicado en 2016, en el que se analizó el tiempo transcurrido desde la fecha de autorización a la fecha de comercialización de fármacos innovadores financiados por el SNS, durante el periodo 2011-2014, se observó que [19]:

- De los 95 medicamentos innovadores, solo 21 (22,1%) obtuvieron acceso en plazo (180 días), mientras que los 74 restantes (77,9%) presentaron acceso con demora (> 180 días), según el tiempo legalmente establecido.
- El tiempo promedio transcurrido entre la autorización hasta la inclusión en el SNS se estimó en 352 días, un tiempo que prácticamente se había duplicado en tres años, pasando de 202 días en 2011 a 393 días en 2014.
- En este estudio se destacaba la demora en el tiempo de acceso de los fármacos oncológicos, con un promedio de 437 días. Según estos datos, hasta el 76% de los fármacos oncológicos innovadores presentaron demora en el acceso al SNS en el periodo analizado.

El problema de las demoras y las restricciones en el acceso a los tratamientos innovadores se extiende también de forma preocupante al ámbito de las enfermedades raras, según se refleja en el último informe elaborado por la Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU) sobre el acceso de los medicamentos huérfanos en España 2020 [20].

En este punto, hay que recordar que el CPM, con una prevalencia de 1-5 por 10.000 habitantes, está considerado como una enfermedad rara (ORPHA 70573)<sup>2</sup>.

En este informe, se destacan los siguientes datos:

- De los 116 medicamentos huérfanos que actualmente cuentan con autorización de comercialización en la UE:
  - El 85% (n = 99) han adquirido Código Nacional en España.



- Solo el 44% (n = 51) disponen de autorización de comercialización en España.
- Solo el 40% (n = 46) están financiados por el SNS.
- Han disminuido un 6% las solicitudes de Código Nacional: del 91% de los autorizados en la UE en 2019 al 85% en 2020.
- Han disminuido un 7% las autorizaciones de comercialización nacionales: del 51% de los autorizados en la UE en 2019 al 44% en 2020.
- Ha disminuido un 4% el número de nuevos medicamentos huérfanos financiados por el SNS: del 44% de los autorizados en la UE en 2019 al 40% en 2020.

- La proporción de nuevos medicamentos huérfanos financiados por cada nuevo medicamento comercializado en Europa ha caído un 20% en 5 años.
- El tiempo de espera para lograr la financiación pública de un medicamento huérfano ha aumentado significativamente en los dos últimos años hasta alcanzar los 33,1 meses de media.
- De los 5 medicamentos huérfanos que finalmente lograron financiación pública en 2020, 3 de ellos tuvieron que esperar más de 4 años para obtener una decisión de precio y reembolso.
- Respecto a los 53 medicamentos pendientes de financiación positiva, el informe muestra que los tiempos

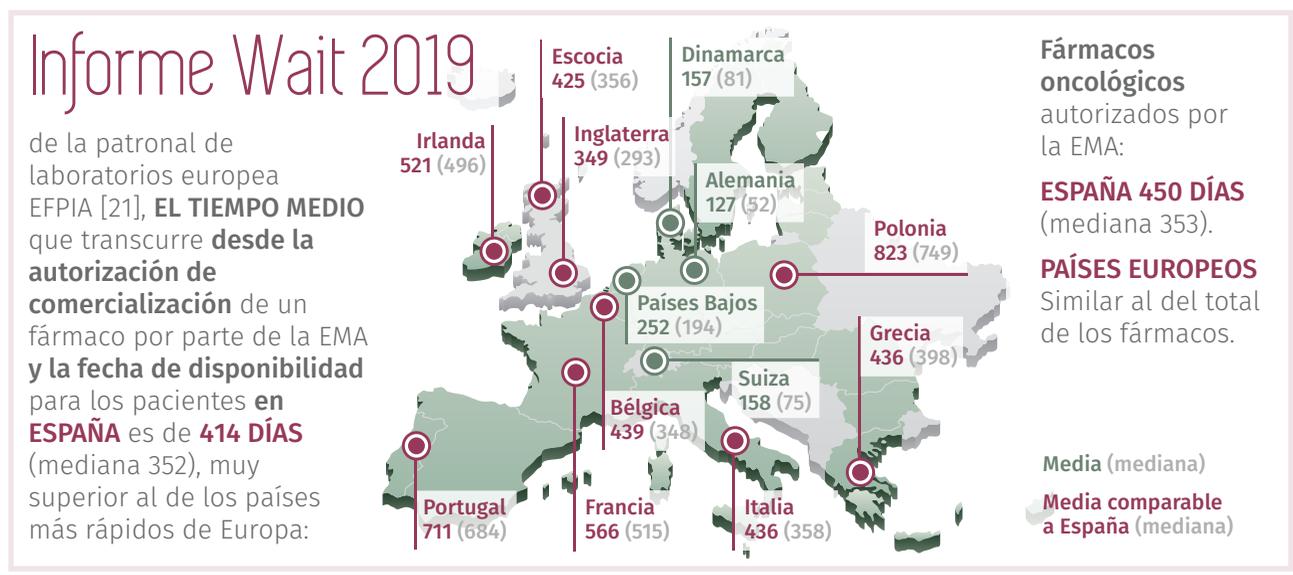
de espera medios se disparan: más de la mitad de los mismos, el 54 %, lleva más de 3 años esperando precio y reembolso.

Los autores de este informe entienden que mientras en Europa crece el interés por las terapias huérfanas y la industria mantiene su apuesta decidida por la innovación en el campo de las enfermedades raras, en España se ralentiza el acceso a la innovación para los pacientes en todos los ámbitos.

Según datos del estudio WAIT 2019 de la patronal de laboratorios europea EFPIA [21], el tiempo medio que transcurre desde la autorización de comercialización de un fármaco por parte de la EMA y la fecha de disponibilidad para los pacientes en España es de 414 días (mediana 352), muy superior al de los países más rápidos de Europa: por ejemplo, 3,3 veces mayor que el de Alemania (media 127, mediana 52), 2,6 veces mayor que el de Dinamarca (media 157, mediana 81) y el de Suiza (media 158 días, mediana 75) o 1,65 veces

# El cáncer de pulmón microcítico está considerado, por su baja prevalencia, como una enfermedad huérfana

mayor que el de Países Bajos (media 252 días, mediana 194). Según los datos de este informe, el tiempo medio de disponibilidad en España sería comparable actualmente a los de otros países europeos de nuestro entorno, como Escocia, 425 días (mediana 356), Inglaterra, 349 días (mediana 293), Bélgica, 439 días (mediana 348), Italia, 436 días (mediana 358) o Grecia, 436 días (mediana 398), aunque sensiblemente inferior a los de otros países europeos como Irlanda, 521 días (mediana 496), Francia, 566 días (mediana 515), Portugal, 711 días (mediana 684), o Polonia, 823 días (mediana 749). Respecto a los fármacos oncológicos específicamente, el tiempo medio de disponibilidad en España es ligeramente superior al mencionado para el conjunto total de fármacos, 450 días (mediana 353). En general, aunque con matices, el ranking de los países europeos en cuanto al tiempo medio de disponibilidad de fármacos oncológicos autorizados por la EMA es similar al del total de los fármacos.



Fuente: Informe Wait 2019.



Recientemente se han publicado los resultados de un estudio llevado a cabo por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), entre diciembre de 2018 y mayo de 2019, sobre las condiciones de acceso a fármacos oncológicos y biomarcadores de respuesta en la práctica asistencial en España [22]. En este estudio se recogieron datos de 84 hospitales (58% de los centros contactados) —80 hospitales públicos

y 4 privados—, representativos de todas las CCAA y la Ciudad Autónoma de Ceuta, siendo la mayoría hospitales de nivel 3 ( $\geq 62\%$ ) y con una población de referencia de más de 300.000 habitantes ( $\geq 56\%$ ). Entre los fármacos analizados en este estudio, tres de ellos, pembrolizumab, nivolumab (ambos anticuerpos anti PD-1) y atezolizumab (anticuerpo anti PD-L1), tenían indicación para el tratamiento del cáncer de pulmón.

Entre las conclusiones de este estudio, referentes a todos los fármacos/indicaciones evaluados (y sin tener en cuenta las diferencias entre CCAA), se pueden destacar las siguientes:

- Aunque se observa una tendencia a una mayor centralización a nivel autonómico, siguen existiendo diferencias significativas entre las distintas CCAA en cuanto al ámbito de toma de decisiones vinculantes relacionadas con el acceso a los fármacos.

## Fármacos e indicaciones evaluados:



En el **51%** de los casos **LAS DECISIONES SE TOMAN A NIVEL DE HOSPITAL** o de **ÁREA DE SALUD**



En el **42%** de los casos se toman a **NIVEL AUTONÓMICO**.

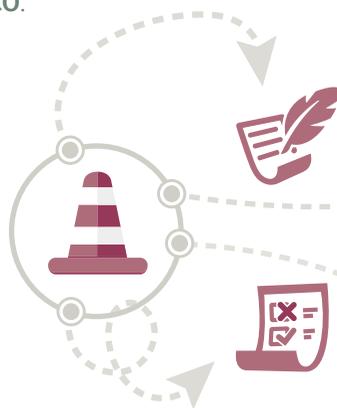


En todos los centros, **en las comisiones u órganos de decisión vinculantes PARTICIPA AL MENOS UN ONCÓLOGO**.



Un **60% DE LAS RESPUESTAS** indicaban que, a pesar de estar autorizados por la AEMPS y haber conseguido precio-reembolso, **el uso de los fármacos requiere una autorización adicional de la Comisión de Farmacia y Terapéutica DEL HOSPITAL**.

El **43%** de los oncólogos participantes en el estudio identificaron **BARRERAS DE ACCESO** para la utilización de, al menos, **alguno de los fármacos incluidos en el estudio, ENTRE LAS QUE DESTACABAN:**



Exigencia de **ELABORACIÓN de un INFORME justificativo para cada paciente**, lo que conlleva demora en tiempo y denegación en algunos casos.

**Criterios de uso MÁS RESTRICTIVOS** que los establecidos para su comercialización en España.



Fuente: Rodríguez-Lescure A, et al. Study of the Spanish Society of Medical Oncology [SEOM] on the access to oncology drugs and predictive biomarkers in Spain. Clin Oncol (2020) 32(12):2033-2041.

- En el 51% de los casos las decisiones se toman a nivel de Hospital o de Área de Salud, (frente a un 65,3% en el año 2015), y en el 42% de los casos se toman a nivel autonómico, (frente al 27,8% en el año 2015).
- El 58% de los participantes indicaban que la información sobre las comisiones u órganos que toman las decisiones vinculantes relacionadas con el acceso a los

fármacos, o bien no es de acceso público (31%) o no se dispone de ella (27%).

- En todos los centros, en las comisiones u órganos de decisión vinculantes participa al menos un oncólogo, lo que supone una mejora frente a los resultados del estudio de 2015, en el que casi en un 10% de los centros no participaba ninguno.
- Un 60% de las respuestas indicaban que, a pesar de estar au-

torizados por la AEMPS y haber conseguido precio-reembolso, el uso de los fármacos requiere una autorización adicional de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital.

- Un 20% de los participantes afirmaba que al menos uno de los fármacos/indicación incluidos dentro del estudio no estaba aprobado en su hospital (15%) o estaba pendiente de aprobación (5%).



Un **20%** de los participantes afirmaba que **AL MENOS UNO DE LOS FÁRMACOS/INDICACIÓN** incluidos dentro del estudio **NO ESTABA APROBADO en su hospital (15%) O ESTABA PENDIENTE de aprobación (5%)**.

**Selección de OTROS MEDICAMENTOS** con la misma indicación y diferente mecanismo de acción (**MoA**).

**NO APROBACIÓN O APROBACIÓN PENDIENTE** del fármaco en el centro.

## Acceso fármacos



**Fijación del precio reembolso**



**Aprobación**

5 a 17 meses

Desde la fijación del precio reembolso de los fármacos incluidos en este estudio hasta la aprobación para su prescripción en los distintos hospitales participantes, las medianas variaban entre los 5 meses y los 17 meses.



**Autorización por la CE**



**Aprobación**

8,75 a 26 meses

Desde la autorización por parte de la Comisión Europea (CE) hasta la aprobación para su prescripción en los distintos hospitales participantes, las medianas variaban entre los 8,75 meses y los 26 meses.



- Sigue existiendo una situación preocupante, por la falta de ecuanimidad que conlleva, en los tiempos que transcurren hasta el acceso a los fármacos: siguen siendo tiempos muy largos y sigue habiendo diferencias muy importantes entre hospitales (y también entre CCAA) para un mismo fármaco:
  - Desde la fijación del precio-reembolso de los fármacos incluidos en este estudio hasta la aprobación para su prescripción en los distintos hospitales participantes, las medianas variaban entre los 5 meses (palbociclib, mín-máx, 1-12 meses) y los 17 meses (nivolumab, mín-máx, 1-36 meses).
  - Desde la autorización por parte de la Comisión Europea (CE) hasta la aprobación para su prescripción en los distintos hospitales participantes, las medianas variaban entre los 8,75 meses (ribociclib, mín-máx, 5-18 meses) y los 26 meses (olaparib, mín-máx, 14-48 meses).
- El 43% de los oncólogos participantes en el estudio identificaron barreras de acceso para la utilización de, al menos, alguno de los fármacos incluidos en el estudio, entre las que destacaban:
  - Exigencia de elaboración de un informe justificativo para cada paciente, lo que conlleva demora en tiempo y denegación en algunos casos.
  - Criterios de uso más restrictivos que los establecidos para su comercialización en España.
  - Selección de otros medicamentos con la misma indicación y diferente mecanismo de acción.
  - No aprobación o aprobación pendiente del fármaco en el centro.

Existen diferencias significativas entre CCAA en la toma de decisiones vinculantes

# 6

## DEMORAS Y RESTRICCIONES EN EL ACCESO A LOS TRATAMIENTOS INNOVADORES PARA EL CÁNCER DE PULMÓN EN ESPAÑA

Con el objetivo de estimar la pérdida potencial de beneficio clínico que supone la demora desde la autorización por parte de la CE hasta la aprobación para su prescripción en España de tratamientos innovadores para el cáncer de pulmón, se ha realizado una revisión del estatus de 13 nuevos fármacos o indicaciones para el tratamiento de esta patología, según datos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>3</sup> y del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España<sup>4</sup>. En el caso de fármacos o indicaciones aún no aprobados por la CE, se incluye información de su estatus en la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)<sup>5</sup>. Los fármacos revisados para este informe se muestran en la Tabla 1.

A continuación se muestra la información obtenida para cada uno de estos fármacos, que incluye:

- Indicaciones aprobadas por la CE (según la ficha técnica del producto publicada por la EMA)<sup>6</sup>.
  - Fecha de aprobación por la CE.
- Indicaciones financiadas y no financiadas por el SNS en España.
  - Fecha de alta en financiación.
  - Fecha de no financiación o exclusión.
- Restricciones en las indicaciones financiadas por el SNS en España respecto a las indicaciones aprobadas por la CE.
- Evidencia clínica que justifica la aprobación del fármaco o indicación por la CE.
- Demora potencial desde la autorización por la CE del fármaco o indicación hasta su aprobación para su prescripción en los hospitales de la red del SNS de España.

TABLA 1

### FÁRMACOS INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Fármaco	Mecanismo de acción	Laboratorio titular
<b>Fármacos aprobados en la CE para el tratamiento del cáncer de pulmón</b>		
Atezolizumab	Anti-PD-L1 mAb	Roche
Durvalumab	Anti-PD-L1 mAb	AstraZeneca
Nivolumab	Anti PD-1 mAb	Bristol Myers Squibb
Pembrolizumab	Anti PD-1 mAb	Merck Sharp & Dohme
Brigatinib	Inhibidor ALK	Takeda
Dacomitinib	Inhibidor EGFR	Pfizer
Larotrectinib*	Inhibidor NTRK	Bayer
Lorlatinib	Inhibidor ALK / ROS1	Pfizer
Selpercatinib	Inhibidor RET	Lilly
Trametinib	Inhibidor MEK1/2	Novartis
Ramucirumab	Anti-VEGFR2	Lilly
<b>Fármacos aún no aprobados en la CE para el tratamiento del cáncer de pulmón</b>		
Cemiplimab	Anti-PD-1 mAb	Sanofi
Lurbinectedin	Alquilante ADN	PharmaMar

\*Larotrectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos que presentan una fusión del gen NTRK.

Se ha realizado una revisión del estatus de 13 nuevos fármacos o indicaciones para el tratamiento de este cáncer



El tiempo desde la aprobación de la EMA hasta el acuerdo de financiación es de 12 meses

## 1. ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)

1.1. Indicaciones de ATEZOLIZUMAB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>7</sup>:

- **Indicación SNS #1.** Atezolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia (QT) previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con atezolizumab.

1.2. Indicaciones de ATEZOLIZUMAB financiadas por el SNS en España con modificaciones o restricciones respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- **Indicación SNS #2.** Atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de 1L de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que cumplan los siguientes requisitos: (a) Pacientes con expresión PD-L1 <50%, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la QT; (b) Pacientes cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK ante la existencia de otras alternativas de terapias dirigidas más coste-efectivas. El uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino para el tratamiento de pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo tras fallo de las terapias dirigidas no está financiado en España (Marzo 2020).

Atezolizumab (Tecentriq)				
Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
9470	Atezolizumab	Anti-PD-L1 mAb	Tecentriq 1.200 mg concentrado para solución para perfusión, 1 vial	01/04/2018

1.3. Otras indicaciones de ATEZOLIZUMAB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- **Indicación EMA #3.** Atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de 1L de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes cuyos tumores tengan mutaciones positivas de EGFR o ALK, la combinación solo está indicada tras progresión a terapias dirigidas apropiadas.
  - Evidencia clínica aprobación indicación EMA #3: Aprobación basada en los resultados del estudio abierto de fase III IMpower150 (NCT02366143), en el que se evaluaba la eficacia y seguridad del tratamiento en 1L con la combinación de atezolizumab, bevacizumab y QT

(carboplatino + paclitaxel) (ABCP), frente a bevacizumab más QT (BCP) o atezolizumab más QT (ACP) en pacientes con CPNM no escamoso metastásico. Con una mediana de seguimiento de 9,5 meses, se demostró que la adición de atezolizumab a bevacizumab y QT mejoraba significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en pacientes con CPNM no escamoso metastásico [23, 24].

- Fecha de aprobación indicación EMA #3: Marzo 2019.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España. Aprobación con restricciones (ver indicación SNS #2) en Marzo 2020: 360 días.
- **Indicación EMA #4.** Atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el trata-

miento de 1L de CPM en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos.

- Evidencia clínica aprobación indicación EMA #4: Aprobación basada en los resultados del estudio aleatorizado de fase III IMpower133 (NCT02763579), en el que se evaluaba la eficacia y seguridad del tratamiento en 1L con la combinación de atezolizumab más carboplatino y etopósido, frente a carboplatino y etopósido, en pacientes con CPM en estadio extendido. Con una mediana de seguimiento de 13,9 meses, se demostró que la adición de atezolizumab a la QT estándar mejoraba significativamente la SG y la SLP de los pacientes [25].
- Fecha de aprobación indicación EMA #4: Septiembre 2019.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España:  $\geq 540$  días.

### Atezolizumab - Indicación EMA #3. Resumen resultados estudio IMpower150 (NCT02366143)

Objetivos primarios	Atezolizumab + Bevacizumab + QT (ABCP, n=356) vs. Bevacizumab + QT (BCP, n=336)	HR (IC 95%)
<b>Mediana SLP (IC 95%)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Población por intención de tratar (ITT) con genotipo <i>wild-type</i> (sin mutaciones en EGFR o ALK)</li> </ul>	8,3 (7,7 – 9,8) vs. 6,8 (6,0 – 7,1) meses	0,62 (0,52 – 0,74); p < 0,001
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Población con genotipo <i>wild-type</i> con alta expresión de genes asociados a célula T efectora en tumores</li> </ul>	11,3 vs. 6,8 meses	0,51 (0,38 – 0,68); p < 0,001
<b>Mediana SG (IC 95%)</b> en población con genotipo <i>wild type</i>	19,2 (17,0 – 23,8) vs. 14,7 (13,3 – 16,9) meses	0,78 (0,64 – 0,96); p = 0,02

Perfil de seguridad de la combinación ABCP consistente con los perfiles de seguridad de los fármacos individuales previamente reportados.

### Atezolizumab - Indicación EMA #4. Resumen resultados estudio IMpower133 (NCT02763579)

Objetivos primarios	Atezolizumab + QT (n=201) vs. Placebo + QT (n=202)	HR (IC 95%)
<b>Mediana SLP (IC 95%)</b>	5,2 (4,4 – 5,6) vs. 4,3 (4,2 – 4,5) meses	0,77 (0,62 – 0,96); p = 0,02
<b>Mediana SG (IC 95%)</b>	12,3 (10,8 – 15,9) vs. 10,3 (9,3 – 11,3) meses	0,70 (0,54 – 0,91); p = 0,007

Perfil de seguridad de la combinación de atezolizumab + QT consistente con los perfiles de seguridad de los fármacos individuales previamente reportados.



El tiempo desde aprobación de la EMA hasta su financiación es de 16 meses

Durvalumab (Imfinzi)				
Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
723760	Durvalumab	Anti PD-L1 mAb	Imfinzi 50 mg/mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 2,4 mL	01/01/2020
723761	Durvalumab	Anti-PD-L1 mAb	Imfinzi 50 mg/mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 10 mL	02/01/2020

## 2. DURVALUMAB (IMFINZI)

**2.1.** Indicaciones de DURVALUMAB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>8</sup>:

- N/A.

**2.2.** Indicaciones de DURVALUMAB financiadas por el SNS en España, con modificaciones o restricciones respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- **Indicación SNS #1.** Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del CPNM localmente avanzado, no reseca-ble, cuyos tumores expresan PD-L1  $\geq 1\%$  en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradoterapia basada en platino. La financiación se restringe, en base a la evidencia disponible y conforme al IPT, para pacientes que cumplan haber recibido al menos 2 ciclos de QT basada en platino, no ser ap-

tos para cirugía, sin progresión tras tratamiento radical con quimiorradoterapia concomitante, con buen estado general (PS 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia, que no hayan recibido previamente anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 y con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ .

- Fecha de aprobación indicación EMA #2: Septiembre 2018
- Demora entre aprobación CE y financiación en España: 480 días.

- **Indicación EMA #2.** Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de 1L de adultos con CPM-EE.

- Evidencia clínica indicación EMA #2. Aprobación basada en los resultados del estudio aleatorizado, abierto, de fase III CASPIAN (NCT03043872), en el que se evaluaba la eficacia y seguridad del tratamiento en 1L con la combinación de durvalumab, platino y etopósido, frente a platino y eto-

pósido, en pacientes con CPM-EE. Con una mediana de seguimiento de 14,2 meses, se demostró que la adición de durvalumab a la QT estándar mejoraba significativamente la SG en pacientes con CPM EE, en comparación con un grupo control clínicamente relevante [26].

- Fecha de aprobación indicación EMA #2: Agosto 2020.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España:  $\geq 210$  días.

### Durvalumab - Indicación EMA #2. Resumen resultados estudio CASPIAN (NCT03043872)

Objetivo primario	Durvalumab + QT (n=265) vs. QT (n=266)	HR (IC 95%)
Mediana SG (IC 95%)	13,0 (11,5 – 14,8) vs. 10,3 (9,3 – 11,2) meses	0,73 (0,59 – 0,91); p = 0,0047
Tasa SG a 18 meses (IC 95%)	34% (26,9 – 41,0) vs. 25% (18,4 – 31,6)	

Perfil de seguridad de la combinación de durvalumab + QT consistente con los perfiles de seguridad de los fármacos individuales previamente reportados.

- **Indicación EMA #3.** Durvalumab en dosis única de 1.500 mg cada 4 semanas para el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1  $\geq 1\%$  y cuya enfermedad no haya progresado después de quimiorradioterapia basada en platino. Esta opción ayuda a reducir las visitas médicas de los pacientes, un factor especialmente importante durante la pandemia actual de COVID 19.

- Evidencia clínica indicación EMA #3. Aprobación basada en los resultados de los estudios aleatorizados de fase III PACIFIC (NCT02125461) y CASPIAN (NCT03043872). En el estudio PACIFIC, se evaluaba la eficacia y seguridad de durvalumab, frente a placebo, como terapia de consolidación en pacientes con CPNM estadio III cuya enfermedad no había progresado después de  $\geq 2$

ciclos de quimiorradioterapia basada en platino. Con medianas de seguimiento de 14,5 y 25,2 meses, la SLP y SG, respectivamente, fueron significativamente mayores con durvalumab que con placebo, con perfiles de seguridad similares en ambos grupos [26-28].

- Fecha de aprobación indicación EMA #3: Enero 2021.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España:  $\geq 60$  días.

Durvalumab - Indicación EMA #3. Resumen resultados estudio PACIFIC (NCT02125461)		
Objetivos primarios	Durvalumab (n=473) vs. Placebo (n=236)	HR (IC 95%)
<b>Mediana SLP (IC 95%)</b>	17,2 (13,1 – 23,9) vs. 5,6 (4,6 – 7,7) meses	0,51 (0,41 – 0,63); p < 0,001
• Tasa SLP a 12 meses	55,9% vs. 35,3%	
• Tasa SLP a 18 meses	44,2% vs. 27,0%	
<b>Mediana SG (IC 95%)</b>	NA (34,7 – NA) vs. 28,7 (22,9 – NA) meses	0,68 (IC 99,73% 0,47 – 0,997); p = 0,0025
• Tasa SG a 24 meses (IC 95%)	66,3% (61,7 – 70,4) vs. 55,6% (48,9 – 61,8)	p = 0,005

Perfiles de seguridad de durvalumab y placebo consistentes con los datos previamente reportados.

NA, no alcanzado.

### 3. NIVOLUMAB (OPDIVO)

**3.1.** Indicaciones de NIVOLUMAB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>9</sup>:

- **Indicación SNS #1.** Nivolumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico, después de QT previa, en pacientes adultos.

- **Indicación SNS #2.** Nivolumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con CPNM de histología no escamosa, localmente avanzado o metastásico, después de QT previa, en pacientes adultos.

**3.2.** Indicaciones de NIVOLUMAB financiadas por el SNS en España, *con modificaciones o restricciones* respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

Nivolumab (Opdivo)				
Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
706934	Nivolumab	Anti PD 1 mAb	Opdivo 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 10 mL	01/01/2016
706935	Nivolumab	Anti PD 1 mAb	Opdivo 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 4 mL	01/01/2016



3.3. Otras indicaciones de NIVOLUMAB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- **Indicación EMA #3.** Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de QT basada en platino está indicado para el tratamiento de 1L del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante en EGFR o translocación en ALK.

– Evidencia clínica indicación EMA #1. Aprobación basada en los resultados del estudio aleatorizado, abierto, de fase III CheckMate 9LA (NCT03215706), en el que se evaluaba la eficacia y seguridad del tratamiento en 1L con la combinación de nivolumab, ipilimumab y QT (2 ciclos), frente a QT (4 ciclos), en pacientes con CPNM en estadio IV o recurrente. Con una

mediana de seguimiento de 13,2 meses, se observó un beneficio significativo en SG con nivolumab, en comparación con la QT, sin que apareciesen nuevas alarmas relacionadas con la seguridad de los tratamientos [29, 30].

- Fecha de aprobación por la EMA: Noviembre 2020.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España:  $\geq 120$  días.

#### Nivolumab - Indicación EMA #3. Resumen resultados estudio CheckMate 9LA (NCT03215706)

Objetivo primario	Nivolumab + Ipilimumab + QT (n=361) vs. QT (n=358)	HR (IC 95%)
<b>Mediana SG (IC 95%)</b>	15,6 (13,9 – 20,0) vs. 10,9 (9,5 – 12,6) meses	0,66 (0,55 – 0,80)
• Tasa SG a 12 meses	63% vs. 47%	

Perfil de seguridad de la combinación de nivolumab + ipilimumab + QT consistente con los perfiles de seguridad de los fármacos individuales previamente reportados.

## 4. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)

4.1. Indicaciones de PEMBROLIZUMAB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>10</sup>:

- **Indicación SNS #1.** Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de 1L del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS  $\geq 50\%$  sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

- **Indicación SNS #2.** Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS mayor o igual al 1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de QT previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir pembrolizumab.

4.2. Indicaciones de PEMBROLIZUMAB financiadas por el SNS en España, con modificaciones o restricciones respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

#### Pembrolizumab (Keytruda)

Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
712570	Pembrolizumab	Anti PD-1 mAb	Keytruda 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 4 mL	01/01/2017

#### Pembrolizumab - Indicación EMA #4. Resumen resultados estudio KEYNOTE-407 (NCT02775435)

Objetivos primarios	Atezolizumab + QT (n=201) vs. Placebo + QT (n=202)	HR (IC 95%)
<b>Mediana SG (IC 95%)</b>	17,1 (14,4 – 19,9) vs. 11,6 (10,1 – 13,7) meses	0,71 (0,58 – 0,88)
<b>Mediana SLP (IC 95%)</b>	8,0 (6,3 – 8,4) vs. 5,1 (4,3 – 6,0) meses	0,57 (0,47 – 0,69)

Perfil de seguridad de la combinación de pembrolizumab + QT consistente con los perfiles de seguridad de los fármacos individuales previamente reportados.



- **Indicación SNS #3.** Pembrolizumab en combinación con pemetrexed y QT basada en platino para el tratamiento de 1L del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, restringiendo su financiación, en base a la evidencia disponible, en pacientes con expresión PD-L1 <50%, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la QT (nueva indicación).

- Fecha de aprobación por la EMA: Septiembre 2018.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España:  $\geq 390$  días.

**4.3.** Otras indicaciones de PEMBROLIZUMAB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- **Indicación EMA #4.** Pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel está indicado para el tratamiento de 1L

del CPNM escamoso metastásico en adultos.

- Evidencia clínica indicación EMA #4. Aprobación basada en los resultados del estudio aleatorizado de fase III KEYNOTE-407 (NCT02775435), en el que se evaluaba la eficacia y seguridad de la combinación de pembrolizumab y QT (carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel), frente a QT sola, como tratamiento de 1L en pacientes con CPNM escamoso en estadio IV. Los endpoints primarios eran la SG y la SLP. Con una mediana de seguimiento de 14,3 meses, se demostró que la combinación de pembrolizumab y QT mejoraba de forma clínicamente significativa la supervivencia de los pacientes, en comparación con la QT sola [31, 32].

- Fecha de aprobación por la EMA: Marzo 2019.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España:  $\geq 720$  días.

El tiempo desde la aprobación de la EMA hasta su financiación es de 13 meses



Brigatinib (Alunbrig)				
Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
726758	Brigatinib	Inhibidor de ALK	Alunbrig 30 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	-
726797	Brigatinib	Inhibidor de ALK	Alunbrig 90 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	-
726798	Brigatinib	Inhibidor de ALK	Alunbrig 180 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos	-
726799	Brigatinib	Inhibidor de ALK	Alunbrig 90mg + 180mg comprimidos recubiertos con película envase de inicio: 28 comprimidos (7 x 90 mg + 21 x 180 mg)	-

## 5. BRIGATINIB (ALUNBRIG)

5.1. Indicaciones de BRIGATINIB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>1</sup>:

- **Indicación EMA #1.** Brigatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento en 1L de pacientes adultos con CPNM ALK-positivo avanzado no tratados previamente con inhibidores de ALK (acuerdo de financiación reciente, de marzo de 2021, en base

a la evidencia del estudio aleatorizado de fase III ALTA-1L, NCT02737501 [33, 34]. Se espera que este acuerdo se incluya en el Nomenclador de facturación correspondiente a partir del 1 de mayo de 2021).

- Fecha de aprobación indicación CE: Abril 2020.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España:  $\geq 330$  días.

5.2. Indicaciones de BRIGATINIB financiadas por el SNS en España, *con mo-*

*dificaciones o restricciones* respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

5.3. Otras indicaciones de BRIGATINIB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- **Indicación EMA #1.** Brigatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM ALK-positivo avanzado tratados previamente con crizotinib.
  - Evidencia clínica indicación EMA #1. Aprobación basada en los resultados del estudio aleatorizado, abierto, de fase II Estudio ALTA (NCT02094573), en el que se evaluaba la eficacia y la seguridad de brigatinib en pacientes con CPNM ALK positivo refractario a crizotinib. Con una mediana de seguimiento de 8,0 meses, se obtuvieron respuestas sustanciales, incluyendo respuestas intracra-neales, y una SLP robusta, con un perfil de toxicidad aceptable [35, 36].
  - Fecha de aprobación por la EMA: Noviembre 2018
  - Demora entre aprobación CE y financiación en España: Financiación rechazada en marzo de 2021 ( $\geq 840$  días)

### Brigatinib - Indicación EMA #1. Resumen resultados estudio ALTA (NCT02094573)

Objetivo primario	Brigatinib 90 mg (n=112) vs. Brigatinib 180 mg (n=110)	HR (IC 95%)
<b>Mediana seguimiento: 8 meses</b>		
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC 97,5%) <sup>1</sup>	45% (34 – 56) (1 RC) vs. 54% (43 – 65) (4 RC)	
<b>Mediana seguimiento: 24 meses</b>		
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC 97,5%) <sup>1</sup>	46% (35 – 57) (2 RC) vs. 56% (45 – 67) (5 RC)	
Perfil de seguridad de brigatinib consistente con los datos previamente reportados.		

<sup>1</sup>Respuesta objetiva confirmada evaluada por el investigador. RC, respuestas completas.

El tiempo desde su aprobación por la EMA hasta el acuerdo de financiación es de 18 meses

## 6. DACOMITINIB (VIZIMPRO)

6.1. Indicaciones de DACOMITINIB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>2</sup>:

- **Indicación SNS #1:** En monoterapia, está indicado para el tratamiento de 1L de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor EGFR.
  - Fecha de aprobación indicación CE: Abril 2019.

– Demora entre aprobación CE y financiación en España: 540 días.

6.2. Indicaciones de DACOMITINIB financiadas por el SNS en España, *con modificaciones o restricciones* respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

6.3. Otras indicaciones de DACOMITINIB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- N/A.

Dacomitinib (Vizimpro)				
Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
725347	Dacomitinib	Inhibidor EGFR	Vizimpro 30 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	01/08/2020
725348	Dacomitinib	Inhibidor EGFR	Vizimpro 15 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	01/08/2020
725349	Dacomitinib	Inhibidor EGFR	Vizimpro 45 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	01/08/2020





## 7. LAROTRECTINIB (VITRAKVI)

7.1. Indicaciones de LAROTRECTINIB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>13</sup>:

- En estudio o sin petición de financiación.

7.2. Indicaciones de LAROTRECTINIB financiadas por el SNS en España, con modificaciones o restricciones respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

Larotrectinib (Vitrakvi)				
Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
726876	Larotrectinib	Inhibidor de receptores NTRK (TrkA, TrkB y TrkC)	Vitrakvi 25 mg cápsulas duras, 56 cápsulas	-
726877	Larotrectinib	Inhibidor de receptores NTRK (TrkA, TrkB y TrkC)	Vitrakvi 100 mg cápsulas duras, 56 cápsulas	-
726890	Larotrectinib	Inhibidor de receptores NTRK (TrkA, TrkB y TrkC)	Vitrakvi 20 mg/mL solución oral, 1 frasco de 100 mL	-

7.3. Otras indicaciones de LAROTRECTINIB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- **Indicación EMA #1.** Larotrectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor NTRK (*Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase*), sin mutaciones conocidas que generen resistencia, con una enfermedad localmente avanzada, metastásica

### Larotrectinib - Indicación EMA #1. Resumen análisis conjunto estudios LOXO-TRK-14001 (NCT02122913) y NAVIGATE (NCT02576431) en pacientes con cáncer de pulmón con fusión del receptor NTRK en estadio avanzado<sup>1</sup>

N = 14 pacientes (13 con CPNM y 1 con CPM)

Variable	Todos los pacientes (n = 14)		Pacientes con metástasis cerebrales al inicio del estudio (n = 7)	
	Evaluación por investigador	Evaluación por comité independiente	Evaluación por investigador	Evaluación por comité independiente
Tasa de respuesta objetiva (IC 95%)	71% (42 – 92)	77% (46 – 95)	57% (18 – 90)	71% (29 – 96)
Respuestas completas, n (%)	1 (7)	2 (15)	0	0
Respuestas parciales, n (%)	9 (64)	8 (62)	4 (57)	5 (71)
Enfermedad estable, n (%)	3 (21)	3 (23)	2 (29)	2 (29)
Progresión enfermedad, n (%)	1 (7)	0	1 (14)	0

Perfil de seguridad de larotrectinib consistente con los datos previamente reportados.

<sup>1</sup>Datos de la referencia [37]: Tan, D. et al. MA11.09 Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients with Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S176.



o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y sin opciones terapéuticas satisfactorias o que han progresado al tratamiento.

- Evidencia clínica indicación EMA #1. Aprobación basada en los resultados de varios estudios, incluyendo el estudio de fase I LOXO-TRK-14001 (NCT02122913), en pacientes adultos, el estudio de fase II NAVIGATE (NCT02576431), en pacientes adultos y adolescentes, y el estudio de fase I/II SCOUT (NCT02637687) en pacientes pediátricos. En dos de estos estudios, NCT02122913 y NCT02576431, se confirmó la actividad y la seguridad de larotrectinib en pacientes con cáncer de pulmón con fusión del receptor NTRK en estadio avanzado, incluso en aquellos con metástasis a nivel del sistema nervioso central. En total, se analizaron datos de 14 pacientes (13 con CPNM y 1 con CPM). De éstos, 7 pacientes (6 con CPNM y 1 con CPM), presentaban metástasis a nivel del sistema nervioso central al inicio del estudio [37-42].
- Fecha de aprobación indicación CE: Septiembre 2019.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España:  $\geq$  540 días.

## 8. LORLATINIB (LORVIQUA)

**8.1.** Indicaciones de LORLATINIB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>14</sup>:

- **Indicación SNS #1:** Lorlatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado ALK positivo cuya enfermedad ha progresado tras recibir (i) alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de ALK, o (ii) crizotinib y al menos otro inhibidor de ALK.
  - Fecha de aprobación indicación CE: Mayo 2019.
  - Demora entre aprobación CE y financiación en España: 660 días.

**8.2.** Indicaciones de LORLATINIB financiadas por el SNS en España, con modificaciones o restricciones respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.
- 8.3.** Otras indicaciones de LORLATINIB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:
  - N/A.

Lorlatinib (Lorviqua)				
Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
725704	Lorlatinib	Inhibidor de ALK y ROS1	Lorviqua 100 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	01/02/2021
727072	Lorlatinib	Inhibidor de ALK y ROS1	Lorviqua 25 mg comprimidos recubiertos con película, 90 comprimidos	01/02/2021



### Ramucirumab (Cyramza)

Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
705110	Ramucirumab	Anti VEGFR2	Cyramza 10mg/mL concentrado para solución para perfusión 1 vial de 10 mL	-
705113	Ramucirumab	Anti VEGFR2	Cyramza 10mg/mL concentrado para solución para perfusión 1 vial de 50 mL	-
727713	Ramucirumab	Anti VEGFR2	Cyramza 10mg/mL concentrado para solución para perfusión 1 vial de 50 mL	-

## 9. RAMUCIRUMAB (CYRAMZA)

**9.1.** Indicaciones de RAMUCIRUMAB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>15</sup>:

- Indicación EMA para CPNM no financiada en España.

**9.2.** Indicaciones de RAMUCIRUMAB financiadas por el SNS en España, *con modificaciones o restricciones* respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

**9.3.** Otras indicaciones de RAMUCIRUMAB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- **Indicación EMA #1.** Ramucirumab en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras QT basada en platino.

– Evidencia clínica indicación EMA #1. Aprobación basada en los resultados del estudio aleatorizado de fase III REVEL (NCT01168973),

### Ramucirumab - Indicación EMA #1. Resumen resultados estudio REVEL (NCT01168973)

Objetivo primario	Ramu + QT (n=628) vs. Pbo + QT (n =625)	HR (IC 95%)
Mediana SG (IC 95%)	10,5 (5,1 – 21,2) vs. 9,1 (4,2 – 18,0) meses	0,86 (0,75 – 0,98); p = 0,023
<b>Otras variables</b>		
Mediana SLP (IC 95%)	4,5 (2,3 – 8,3) vs. 3,0 (1,4 – 6,9) meses	0,76 (0,68 – 0,86); p < 0,0001
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	144 (23) vs. 85 (14%)	OR: 1,89 (1,41 – 2,54); p < 0,0001

Toxicidad manejable mediante reducción de dosis y tratamiento de soporte.

### Ramucirumab - Indicación EMA #2. Resumen resultados estudio RELAY (NCT02411448)

Objetivo primario	Ramu + Erlotinib (n=224) vs. Pbo + Erlotinib (n=225)	HR (IC 95%)
Mediana SLP	19,4 (15,4 – 21,6) vs. 12,4 (11,0 – 13,5) meses	0,59 (0,46 – 0,76); p < 0,0001
<b>Otras variables</b>		
Tasa respuesta objetiva (IC 95%)	76% (71 - 82) vs. 75% (69 - 80); p = 0,741	
Tasa SG a 12 meses (IC 95%)	93% (89 – 96) vs. 94% (90 – 96)	
Tasa SG a 24 meses (IC 95%)	83% (77 – 88) vs. 79% (72 – 85)	

Perfil de seguridad de la combinación de ramucirumab + erlotinib consistente con los perfiles de seguridad de los fármacos individuales previamente reportados en cáncer de pulmón avanzado.

que evaluaba ramucirumab en combinación con docetaxel, frente a placebo más docetaxel, en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, escamoso o no escamoso, con progresión de la enfermedad durante o tras QT basada en platino. En este estudio se observó que ramucirumab como terapia de segunda línea (2L) mejoraba tanto la SLP como la SG de los pacientes con CPNM en estadio avanzado [43].

- Fecha de aprobación indicación CE: Enero 2016.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España: Financiación rechazada (300 días).
- **Indicación EMA #2.** Ramucirumab en combinación con erlotinib está indicado como tratamiento en 1L de pacientes adultos con CPNM metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
  - Evidencia clínica indicación EMA #2. Aprobación basada en los resultados del estudio de fase III RELAY (NCT02411448), un ensayo global aleatorizado que evaluaba ramucirumab en combinación con erlotinib en pacientes con CPNM no tratado previamente, cuyos tumores presentaban mutaciones activadoras en el receptor EGFR. En este estudio se demostró que ramucirumab prolongaba la SLP en estos pacientes. El perfil de seguridad era consistente con los perfiles de los fármacos individuales [44].
  - Fecha de aprobación indicación CE: Enero 2020.
  - Demora entre aprobación CE y financiación en España: Financiación rechazada (390 días).



540-840 días es el tiempo que llevan en proceso de evaluación o negociación las innovaciones aprobadas por la EMA hace más de 1 año



### Selpercatinib (Retevmo)

Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
N/A	Selpercatinib	Inhibidor RET	-	-

## 10. SELPERCATINIB (RETEVMO)

**10.1.** Indicaciones de SELPERCATINIB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>16</sup>:

- N/A.

**10.2.** Indicaciones de SELPERCATINIB financiadas por el SNS en España, con modificaciones o restricciones respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

**10.3.** Otras indicaciones de SELPERCATINIB en ficha técnica publicada por

la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- **Indicación EMA #1.** Selpercatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con fusión del oncogén RET que requieren terapia sistémica tras el tratamiento previo con inmunoterapia y/o QT basada en platino.
  - Evidencia clínica indicación EMA #1. Aprobación basada en los resultados del estudio aleatorizado de fase I/II LIBRETTO-001 (NCT03157128), que evaluaba sel-

percatinib, de forma separada, en pacientes con CPNM avanzado con fusión del oncogén RET, tratados y no tratados previamente con QT basada en platino. En este estudio, los pacientes tratados con selpercatinib consiguieron unas altas tasas de respuesta y un beneficio clínico duradero, todo ello asociado a un perfil de seguridad favorable. Selpercatinib es la primera terapia indicada específicamente para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM metastásico con fusión del oncogén RET [45].

- Fecha de aprobación indicación CE: Febrero 2021.
- Demora entre aprobación CE y financiación en España:  $\geq 30$  días.

### Selpercatinib - Indicación EMA #1. Resumen resultados estudio LIBRETTO-001 (NCT03157128)

Objetivo primario	Selpercatinib (revisión por comité independiente)	
	QT (platino) previa (n=105)	No QT (platino) previa (n=39)
Tasa respuesta objetiva (IC 95%)	64% (54 – 73)	85% (70 – 94)
Respuestas completas, n (%)	2 (2)	0
Respuestas parciales, n (%)	65 (62)	33 (85)
Enfermedad estable, n (%)	30 (29)	4 (10)
Progresión de la enfermedad, n (%)	4 (4)	1 (3)
Pacientes con respuesta	67	33
<b>Otras variables</b>		
Tasa respuesta objetiva intracraneal (IC 95%)	91% (59 – 100)	
Mediana SLP (IC 95%)	16,5 (13,7 – NA) meses (seguimiento 13,9 meses)	NA (13,8 – NA) meses (seguimiento 9,2 meses)
Tasa SLP a 1 año (IC 95%)	66% (55 – 74)	75% (56 – 87)
Mediana duración respuesta	17,5 (12 – NA) meses (seguimiento 12,1 meses)	NA (12 – NA) meses (seguimiento 7,4 meses)

El perfil de seguridad de selpercatinib fue muy favorable tanto en pacientes tratados como no tratados previamente con QT.

## 11. TRAMETINIB (MEKINIST)

**11.1.** Indicaciones de TRAMETINIB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>17</sup>:

- Indicación EMA para CPNM no financiada en España (Abril 2018)

**11.2.** Indicaciones de TRAMETINIB financiadas por el SNS en España, con modificaciones o restricciones respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

**11.3.** Otras indicaciones de TRAMETINIB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- **Indicación EMA #1.** Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación BRAF V600.
  - Evidencia clínica indicación EMA #1. Aprobación basada en los resultados de un estudio abierto no aleatorizado de fase II con tres cohortes, en pacientes con CPNM avanzado, tanto tratados como no tratados previamente (NCT01336634). La combinación demostró ser una terapia dirigida clínicamente eficaz y segura para este tipo de tumores, tanto en 1L como en pacientes previamente tratados [46-48].
  - Fecha de aprobación indicación CE: Abril 2017.
  - Demora entre aprobación CE y financiación en España: Financiación rechazada (1230 días).

Trametinib (Mekinist)				
Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
707728	Trametinib + Dabrafenib	Inhibidor de MEK1/2	Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	01/04/2016
707730	Trametinib + Dabrafenib	Inhibidor de MEK1/2	Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos	01/04/2016

### Trametinib - Indicación EMA #1. Resumen resultados estudio NCT01336634

	Trametinib + dabrafenib		
	Cohorte A: Dabrafenib en 2L o superior (n=78)	Cohorte B: Dabrafenib + trametinib en 2L o superior (n=57)	Cohorte C: Dabrafenib + trametinib en 1L (n=36)
<b>Objetivo primario</b>			
Tasa de respuesta objetiva (IC 95%)	33,3% (23,1 – 44,9)	63,2% (49,3 – 75,6)	64% (46 – 79)
Respuestas completas, n (%)	0 (0%)	2 (4%)	2 (6%)
Respuestas parciales, n (%)	26 (33%)	34 (60%)	21 (58%)
Enfermedad estable, n (%)	19 (24%)	9 (16%)	4 (11%)
Progresión de la enfermedad, n (%)	23 (29%)	7 (12%)	5 (14%)
<b>Otras variables</b>			
Duración respuesta (IC 95%)	9,6 (5,4 – 15,2) meses	9,0 (6,9 – 18,3) meses	10,4 (8,3 – 17,9) meses
Mediana SLP (IC 95%)	5,5 (3,4 – 7,3) meses	10,2 (6,9 – 16,7) meses	10,9 (7,0 – 16,6) meses
Mediana SG (IC 95%)	12,7 (7,3 – 16,3) meses	18,2 (14,3 – NA) meses	24,6 (12,3 – NA) meses

Perfil de seguridad de trametinib manejable en pacientes con CPNM avanzado con mutación BRAF V600.



Los dos siguientes fármacos no están aún aprobados en la CE para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón. Se muestra información de las indicaciones aprobadas por la FDA americana.

## 12. CEMIPLIMAB (LIBTAYO)

**12.1.** Indicaciones de CEMIPLIMAB financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA<sup>18</sup>:

- N/A.

**12.2.** Indicaciones de CEMIPLIMAB financiadas por el SNS en España, con modificaciones o restricciones respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

**12.3.** Otras indicaciones de CEMIPLIMAB en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- N/A.

**12.4.** Otras indicaciones de CEMIPLIMAB en ficha técnica publicada por la FDA:

- **Indicación FDA #1.** Cemiplimab-rwlc está indicado para el tratamiento en 1L de pacientes con CPNM cuyos tumores presentan alta expresión de PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$  analizada mediante un test aprobado por la FDA), que no tengan mutaciones positivas en EGFR, ALK o ROS1, y que sean (i) tumores localmente avanzados en que los pacientes no son candidatos a cirugía o quimiorradiación definitiva o (ii) metastásicos.

- Evidencia clínica indicación FDA #1. Aprobación basada en los resultados del estudio aleatorizado, abierto, de fase III EMPOWER-Lung 1 (NCT03088540), en el que se evaluaba la eficacia y seguridad del tratamiento en 1L con cemiplimab, frente a QT (doble de platino a elección del investigador), en pacientes con CPNM avanzado, con alta expresión de PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ). Con una mediana de seguimiento de más de 10 meses, tanto la SLP como la SG fueron significativamente

mayores con cemiplimab que con QT. El perfil de seguridad de cemiplimab era consistente con los perfiles de seguridad de otros inhibidores de PD-1/PD-L1 en CPNM y otros tumores, siendo más favorable que el de la QT [49].

- Fecha de aprobación indicación FDA #1: Febrero 2021.
- Demora entre aprobación FDA y aprobación CE:  $\geq 30$  días.

Estas dos terapias han sido aprobadas por la FDA americana y no están aprobadas por la EMA en Europa

### Cemiplimab (Libtayo)

Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
726298	Cemiplimab	Anti-PD-1 mAb	Libtayo 350 mg concentrado para solución para perfusión, 1 vial	-

### Cemiplimab - Indicación FDA #1. Resumen resultados estudio PACIFIC (NCT02125461)

Objetivos primarios	Cemiplimab (n=356) vs. QT (n =354)	HR (IC 95%)
<b>Mediana SG (IC 95%)</b>		
• Población por intención de tratar (ITT)	22,1 (17,7 – NA) vs. 14,3 (11,7 – 19,2) meses	0,68 (0,53 – 0,87); p = 0,0022
• Población con expresión de PD L1 $\geq 50\%$	NA (17,9 – NA) vs. 14,2 (11,2 – 17,5) meses	0,57 (0,42 – 0,77); p = 0,0002
<b>Mediana SLP (IC 95%)</b>		
• Población por intención de tratar (ITT)	6,2 (4,5 – 8,3) vs. 5,6 (4,5 – 6,1) meses	0,59 (0,49 – 0,72); p < 0,0001
• Población con expresión de PD L1 $\geq 50\%$	8,2 (6,1 – 8,8) vs. 5,7 (4,5 – 6,2) meses	0,54 (0,43 – 0,68); p < 0,0001

Perfiles de seguridad de cemiplimab y QT consistentes con los datos previamente reportados.

### 13. LURBINECTEDIN (ZEPZELCA)

**13.1.** Indicaciones de LURBINECTEDIN financiadas por el SNS en España, de acuerdo a la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

**13.2.** Indicaciones de LURBINECTEDIN financiadas por el SNS en España, *con modificaciones o restricciones* respecto a las que aparecen en la ficha técnica publicada por la EMA:

- N/A.

**13.3.** Otras indicaciones de LURBINECTEDIN en ficha técnica publicada por la EMA que no están financiadas por el SNS en España:

- N/A.

**13.4.** Otras indicaciones de LURBINECTEDIN en ficha técnica publicada por la FDA<sup>19</sup>:

- **Indicación FDA #1.** Lurbinectedin en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPM metastásico en progresión durante o después de QT basada en platino.

Lurbinectedin (Zepzelca)				
Código Nacional	Principio activo	Mecanismo de acción	Nombre Medicamento	Fecha alta financiación
N/A	Lurbinectedin	Alquilante ADN	-	-

- Evidencia clínica indicación FDA #1. Aprobación basada en los resultados del estudio ceto, abierto, de un solo brazo, en fase II PM1183-B-005-14 (Study B-005; NCT02454972), en el que se evaluaba lurbinectedin como tratamiento de 2L en pacientes con CPM tratados previamente con una sola línea de QT. En este estudio se demostró la actividad, en términos de respuesta global, y la seguridad del fármaco en estos pacientes, que cuentan con pocas opciones terapéuticas, especialmente tras una recaída [50].
- Fecha de aprobación indicación FDA: Junio 2020
- Demora entre aprobación CE y financiación en España: N/A

Fue designado medicamento huérfano para el tratamiento del CPM por el COMP de la EMA

#### Lurbinectedin - Indicación FDA #1. Resumen resultados estudio PM1183 B 005 14 (NCT02454972)

Objetivo primario	Lurbinectedin (n=105)		
	Todos los pacientes	Intervalo libre de QT < 90 días	Intervalo libre de QT ≥ 90 días
Tasa de respuesta objetiva (IC 95%)	35,2% (26,2 – 45,2)	22,2% (11,2 – 37,1)	45,0% (32,1 – 58,4)
Respuestas completas, n (%)	0	0	0
Respuestas parciales, n (%)	37 (35)	10 (22)	27 (45)
Enfermedad estable, n (%)	35 (33)	13 (29)	22 (37)
Progresión de la enfermedad, n (%)	28 (27)	18 (40)	10 (17)
<b>Otras variables</b>			
Mediana duración de la respuesta (IC 95%)	5,3 (4,1–6,4) meses	4,7 (2,6–5,6) meses	6,2 (3,5–7,3) meses
Mediana SLP (IC 95%)	3,5 (2,6–4,3) meses	2,6 (1,3–3,9) meses	4,6 (2,8–6,5) meses
Mediana SG (IC 95%)	9,3 (6,3–11,8) meses	5,0 (4,1–6,3) meses	11,9 (9,7–16,2) meses

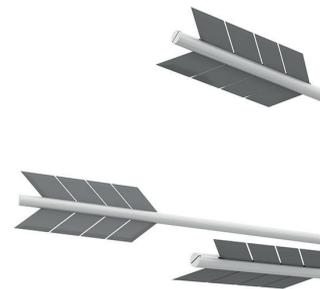
Perfil de seguridad de lurbinectedin aceptable y manejable en pacientes con CPM tras fallo a terapia de 1L.



De acuerdo al estudio de la SEOM mencionado anteriormente sobre las condiciones de acceso a fármacos oncológicos en España, aparte de la demora potencial en la financiación de fármacos o indicaciones, respecto a la aprobación por la CE, hay que tener en cuenta posibles demoras adicionales en función de las CCAA, e incluso en función del hospital dentro de una misma Comunidad (hasta el caso de restricción total de uso de algunos fármacos, como ya está ocurriendo). Recordemos que en el estudio de la

SEOM se concluía lo siguiente respecto a las diferencias de acceso en las CCAA y hospitales de la red del SNS de España:

- Siguen existiendo diferencias significativas entre las distintas CCAA en cuanto al ámbito al que se toman las decisiones vinculantes relacionadas con el acceso a los fármacos.
- Sigue habiendo diferencias muy importantes en los tiempos que transcurren hasta el acceso a los fármacos entre distintas CCAA y entre hospitales para un mismo fármaco.



## CONCLUSIONES

### 7

**1** A excepción de brigatinib, de todos los fármacos o indicaciones analizados que fueron aprobados por la EMA hace más de 12 meses, solo han conseguido precio y financiación en un plazo de entre 12 y 16 meses, aquellos que se han aprobado con restricciones respecto a las indicaciones que aparecen en su ficha técnica.

**Atezolizumab** en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CPNM en 1L o tras fallo de terapias dirigidas en pacientes con mutación en EGFR o ALK positivo.

- No financiada tras fallo a terapias dirigidas frente a EGFR o ALK.
- Tiempo desde aprobación EMA hasta el acuerdo de financiación: 12 meses.

**Durvalumab** en monoterapia para el CPNM localmente avanzado, no reseccable, cuyos tumores expresan PD-L1  $\geq 1\%$  en las células tumorales y sin progresión tras quimiorradioterapia basada en platino.

- Restringida a pacientes que hayan recibido al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino, no ser aptos para cirugía, sin progresión tras tratamiento radical

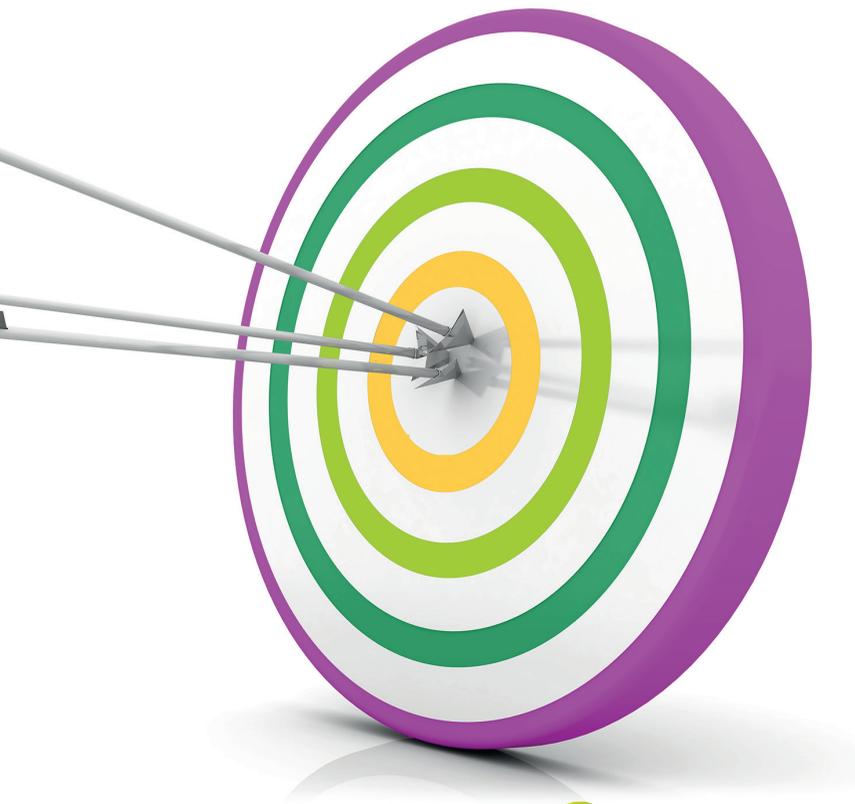
con quimiorradioterapia concomitante, con buen estado general (PS 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia, que no hayan recibido previamente anticuerpo anti PD-1 o anti PD-L1 y con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ .

- Tiempo desde aprobación EMA hasta el acuerdo de financiación: 16 meses.

**Pembrolizumab** en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento en 1L del CPNM no escamoso metastásico sin mutaciones en EGFR o ALK.

- Restringida a pacientes con expresión de PD-L1  $< 50\%$ , negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la quimioterapia.
- Tiempo desde aprobación EMA hasta el acuerdo de financiación: 13 meses.

**2** Los tres fármacos o indicaciones que han conseguido financiación para la/s indicación/es en cáncer de pulmón que aparecen en su ficha técnica, sin ningún tipo de restricción, lo han hecho en plazos de entre 330 días y 660 días.



**Brigatinib** en monoterapia para el tratamiento en 1L del CPNM ALK-positivo avanzado no tratado previamente con inhibidores de ALK.

- Financiada según indicación que aparece en ficha técnica.
- Tiempo desde aprobación EMA hasta el acuerdo de financiación: 11 meses.

**Dacomitinib** en monoterapia para el tratamiento en 1L del CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación en EGFR.

- Financiada según indicación que aparece en ficha técnica.
- Tiempo desde aprobación EMA hasta el acuerdo de financiación: 18 meses.

**Lorlatinib** en monoterapia para el CPNM ALK+ avanzado tras progresión a (i) alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de ALK, o (ii) crizotinib y al menos otro inhibidor de ALK.

- Financiada según indicación que aparece en ficha técnica.
- Tiempo desde aprobación EMA hasta el acuerdo de financiación: 22 meses.

**3** Todos los fármacos o indicaciones innovadores aprobados por la EMA hace más de 12 meses que aún no han conseguido precio y financiación llevan en proceso de evaluación o negociación más de un año y medio, y aún no se han publicado los IPT correspondientes, por lo que el proceso se podría prolongar más allá de los dos años. En el caso de brigatinib, la indicación para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con CPNM ALK-positivo avanzado tratados previamente con crizotinib, se ha rechazado recientemente (marzo de 2021) tras un periodo de evaluación o negociación de casi dos años y medio tras su aprobación por parte de la CE.

**4** De los nueve fármacos o indicaciones aprobadas por la EMA que están en proceso de evaluación o negociación en España, dos están aprobados por la EMA para pacientes con CPM en estadio extendido (CPM-EE), una enfermedad generalmente de mal pronóstico, con pocas alternativas terapéuticas. El CPM está considerado una enfermedad rara (ORPHA 70573), que se

distingue de otros subtipos de cáncer de pulmón por su naturaleza agresiva, crecimiento rápido y desarrollo temprano de metástasis.

- La indicación de **atezolizumab** en combinación con **etopósido** y **carboplatino** para el tratamiento en 1L del CPM EE lleva 540 días en evaluación o negociación desde su aprobación por la EMA en septiembre de 2019.

**5** Hay dos fármacos o indicaciones para el tratamiento del cáncer de pulmón aprobados por la FDA americana que no están aprobados por la EMA en Europa: **cemiplimab** y **lurbinectedin**.

**Lurbinectedin** fue designado medicamento huérfano para el tratamiento del CPM por el Comité de Medicamentos huérfanos (COMP) de la EMA en 2019. En monoterapia, está indicado para el CPM metastásico en progresión durante o después de quimioterapia basada en platino.

**6** Es muy preocupante la observación de un progresivo entretencimiento en la toma de decisiones en los últimos años respecto a la aprobación de fármacos innovadores para el tratamiento del cáncer de pulmón, existiendo, además, una brecha creciente entre las aprobaciones por parte de la EMA y las aprobaciones en nuestro SNS.

**7** El panorama actual en España respecto al acceso a fármacos innovadores, tanto en general como para el tratamiento del cáncer de pulmón en particular, puede desalentar la llegada de nuevas terapias a nuestro país, privando a los pacientes del beneficio clínico potencial que aportan, tanto en supervivencia como en calidad de vida, especialmente a aquellos con escasas opciones terapéuticas.



# Notas

- 1 Hay que tener en cuenta que las cifras reales pueden variar ligeramente con respecto a las estimaciones, ya que no incluyen el posible efecto de la pandemia de la COVID-19.
- 2 [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=10953](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10953)
- 3 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- 4 <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=buscarMedicamentos>
- 5 <https://www.fda.gov/drugs>
- 6 Para los fármacos/indicaciones no aprobados aún por la CE, se incluye información de su estatus en la FDA.
- 7 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_es.pdf)
- 8 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf)
- 9 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf)
- 10 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf)
- 11 [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191119146592/anx\\_146592\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191119146592/anx_146592_es.pdf)
- 12 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_es.pdf)
- 13 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_es.pdf)
- 14 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_es.pdf)
- 15 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_es.pdf)
- 16 [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150524/anx\\_150524\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150524/anx_150524_es.pdf)
- 17 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_es.pdf)
- 18 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_es.pdf)
- 19 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213702s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213702s000lbl.pdf)

# Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21590
2. International Agency for Research on Cancer-IARC. C15: Cancer incidence in five continents. 2021 Disponible en: <https://ci5.iarc.fr/Default.aspx>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021 2021 Disponible en: [https://seom.org/imagenes/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espnaha\\_2021.pdf](https://seom.org/imagenes/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf).
5. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: <http://redecana.org>.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
7. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799-825. DOI: 10.1007/s12094-016-1607-9
8. Ferrando J, Palència L, Gotsens M, et al. Trends in cancer mortality in Spain: the influence of the financial crisis. *Gac Sanit.* 2019;33(3):229-34. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.11.008
9. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte. Avance enero-mayo de 2019 y de 2020. 2020 Disponible en: [https://www.ine.es/prensa/edcm\\_ene\\_may\\_19\\_20.pdf](https://www.ine.es/prensa/edcm_ene_may_19_20.pdf).
10. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1367-80. DOI: 10.1056/NEJMra0802714
11. Li T, Kung HJ, Mack PC, et al. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1039-49. DOI: 10.1200/jco.2012.45.3753
12. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1916623
13. Boletín Oficial del Estado. 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. 1990 Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1990/02/23/271>.
14. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. 21 de Mayo de 2013 Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>.
15. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informes de posicionamiento terapéutico. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>.
16. García V, Corbalán L, Baquero S, et al. [Therapeutic positioning reports: Experience in Spain during the period 2013-2019]. *Aten Primaria.* 2020;52(10):697-704. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.02.012
17. Ministerio de Sanidad, Dirección General de Cartera Común del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. REValMed-SNS. Plan para la consolidación de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud 2020 Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.Plan\\_de\\_accion\\_para\\_la\\_consolidacion\\_de\\_los\\_IPT.actCPF8Julio.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.Plan_de_accion_para_la_consolidacion_de_los_IPT.actCPF8Julio.pdf).
18. Pinyol C, Valmaseda A, Gómez-Ulloa D, et al. [Duration of the Reimbursement Process in Spain for Innovative Drugs Approved by the European Medicines Agency during the Period 2008-2013]. *Rev Esp Salud Pública.* 2015;89(2):189-200. DOI: 10.4321/s1135-57272015000200007
19. Rojo A, Polanco A. Acceso al mercado de los fármacos innovadores financiados por el Sistema Nacional de Salud. *Farmacia Profesional.* 2016;30(5):12-5.



20. Asociación Española de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU). Informe de acceso de los medicamentos huérfanos en España 2020. 2021 Disponible en: <https://aelmhu.es/index.php/faq/mmhh/item/1155-informe-de-acceso-de-los-medicamentos-huerfanos-en-espana-2020>.
21. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2019 Survey. 2019 Disponible en: <https://www.efpia.eu/media/554526/patients-wait-indicator-2019.pdf>.
22. Rodríguez-Lescure A, de la Peña FA, Aranda E, et al. Study of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) on the access to oncology drugs and predictive biomarkers in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(12):2253-63. DOI: 10.1007/s12094-020-02366-y
23. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):387-401. DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30084-0
24. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948
25. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064
26. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-39. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32222-6
27. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937
28. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697
29. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl):9501-. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9501
30. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198-211. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30641-0
31. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1810865
32. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-69. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.06.015
33. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1810171
34. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592-603. DOI: 10.1200/jco.20.00505
35. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2490-8. DOI: 10.1200/jco.2016.71.5904

36. Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):404-15. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.11.004
37. Tan D, Farago A, Kummar S, et al. MA11.09 Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients with Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2021;16(3):S176. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.253
38. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):705-14. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30119-0
39. 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):731-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448
40. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 2019;30(2):325-31. DOI: 10.1093/annonc/mdy539
41. Drilon A, Moreno V, Patel J, et al., editors. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion lung cancer [Abstract 1289P]. 2020 ESMO Congress; September 19–21, 2020; Virtual; 2020; Virtual.
42. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531-40. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30856-3
43. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9944):665-73. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60845-x
44. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1655-69. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30634-5
45. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2005653
46. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):984-93. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30146-2
47. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):642-50. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)00077-2
48. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-16. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30679-4
49. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10274):592-604. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00228-2
50. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):645-54. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30068-1

