

# 2

## “No hacer” en terapia oncológica

Eduardo López Briz  
Vicente Ruiz García





## Eduardo López Briz

Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia



## Vicente Ruiz García

Servicio de Hospitalización Domiciliaria, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

# Índice

1. Introducción
2. Los movimientos *Choosing Wisely* y *Right Care*
3. Más no es mejor
4. Las guías que nos guían
5. Uso juicioso de la quimioterapia paliativa
6. Utilización de medicamentos aprobados en fase 2. ¿Mejor cuanto más rápido?
7. Definamos el beneficio clínico: las escalas ESMO y ASCO
8. Evanescencia de los efectos
9. Conclusiones
10. Bibliografía

\*Los autores desean hacer constar que la ONG Médicos sin Fronteras será la única beneficiaria del importe de la remuneración por la presente monografía, y que carecen de conflictos de intereses relacionados con los fármacos mencionados en ella.

# 1. Introducción

**“Los buenos cirujanos saben cómo operar, los mejores saben cuándo operar y los excepcionales cuándo no operar.”**

**(Anónimo)**

Pocas especialidades médicas suscitan un respeto y una admiración tan reverenciales como la oncología. Los hallazgos en este campo, por nimios y tangenciales que sean, despiertan las mayores expectativas entre los ciudadanos e invaden los titulares de la prensa general y de la de divulgación profesional, como si la curación definitiva del cáncer estuviera a la vuelta de la esquina, lo que lamentablemente se encuentra bastante alejado del triunfalismo periodístico. En realidad, la quimioterapia antineoplásica es capaz de explicar solo en parte el 20% del aumento de la supervivencia a 5 años alcanzado en la actualidad, pues la mayor parte se debe al diagnóstico precoz<sup>1</sup>, lo que no impide que la utilización de superlativos para describir el efecto de los antineoplásicos (“revolucio-

nario”, “rompedor”, “milagro”) sea más que frecuente<sup>2</sup>.

La aureola que rodea al cáncer como enfermedad hace difícil acercarse a él de otra manera que no sea la de que cualquier pequeña mejora merece la pena. Con frecuencia se oye hablar de la llamada “innovación incremental”, de acuerdo con la cual los pequeños beneficios seriados proporcionados por la investigación de medicamentos en el tratamiento de ciertas enfermedades graves se van sumando para obtener al final un beneficio global más grande con el último de ellos. Esta escalada no tendría mayor problema si no fuera porque los pequeños beneficios debemos pagarlos a precios que generalmente sobrepasan los umbrales de eficiencia esta-

blecidos, frente a lo que la industria farmacéutica argumenta que la no financiación de los primeros “pequeños beneficios” en salud paralizaría la investigación acumulativa e impediría llegar al “gran beneficio” acumulado final. Esto no es estrictamente cierto. Los costes del tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico desde los primeros esquemas con fluorouracilo hasta la actualidad, añadiendo bevacizumab o cetuximab, se han multiplicado por 340, pero la supervivencia global únicamente se ha duplicado, pasando de 12 a 21 meses<sup>3</sup>.

Esta resistencia general a hablar del dinero que nos cuesta cada año de vida ganado al cáncer (ajustado por calidad o no) no debería tener lugar en una sociedad madura. Es necesario que los ciudadanos puedan conocer el precio de cada una de las prestaciones que les proporciona su sistema público de salud,

para poder exigir a los decisores en qué quieren que se gasten sus impuestos: en prevención, en tratamiento, en cuidados paliativos, en hospitalizaciones, en programas de detección precoz, etc. Tal vez no sea casual que en el reciente documento de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) acerca del despilfarro en sanidad no se mencione en ningún momento de manera directa a la oncología<sup>4</sup>.

No se espere ver en las líneas que siguen recetas mágicas acerca de la desinversión en la práctica de la oncología. No llega a tanto nuestra osadía. Más bien se trata de introducir elementos de reflexión en un complicado escenario en el que los actores (clínicos, investigadores, industria, evaluadores, financiadores, ciudadanos, pacientes) rara vez se ponen de acuerdo.

## 2. Los movimientos *Choosing Wisely* y *Right Care*

En el año 2010, un bioeticista publicó en *New England Journal of Medicine* un editorial en el que se instaba a las sociedades médicas de los Estados Unidos a identificar cinco pruebas o tratamientos (*top five*) utilizados en exceso en su especialidad y que no proporcionarían beneficios significativos a los pacientes<sup>5</sup>. Poco tiempo después, a través de la *American Board of Internal Medicine* se creó el movimiento *Choosing Wisely* (CW) y se inició la campaña para determinar, en nueve especialidades médicas, el top five para cada una de ellas<sup>6</sup>. La iniciativa fue muy bien recibida, y en la actualidad más de 70 sociedades y un millón de médicos son colaboradores de CW (<http://www.choosingwisely.org/>). Los objetivos fundacionales de CW incluyen como parte sustancial la discusión con los pacientes para establecer de manera cooperativa aquellos cuidados soportados por evidencias, seguros, no redundantes y realmente necesarios (<http://www.choosingwisely.org/about-us/>).

Casi simultáneamente, en 2012, el *Lown Institute* convocó una conferencia con el lema

*Avoiding Avoidable Care*, de la que salió la necesidad de crear un movimiento profesional con base académica y también social a favor de un nuevo sistema sanitario sostenible, efectivo, racional, personalizado y justo (<http://www.rightcaredeclaration.org/>). En esta conferencia inicial surgió el movimiento o alianza *Right Care* (RC), con el objetivo de reducir tanto el exceso de uso como la infrutilización de los recursos sanitarios, intentando eliminar los cuidados perjudiciales y mejorando el respeto y la mutua comprensión entre pacientes y profesionales de la salud (<http://rightcarealliance.org/our-mission/>). En su documento se declara que la realización de pruebas y tratamientos innecesarios, además de no ser ética, es inaceptable, y se llama a profesionales y líderes sanitarios a reconocer su obligación ética de situar al paciente en primer lugar.

Siguiendo la estela de estos movimientos, numerosas sociedades científicas y profesionales se organizaron con objetivos básicamente similares y nacieron grupos vinculados a ellos, como *Slow Medicine* en Italia

(<http://www.slowmedicine.it/index.php/it/>) o portales como DianaSalud en España (<http://www.dianasalud.com/>), que nace en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública y muy relacionada con la medicina basada en la evidencia.

Tanto en nuestro país como en el extranjero se publicaron recomendaciones acerca de las prácticas que no deben ser llevadas a cabo, de manera similar a las solicitadas por el movimiento CW. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, dentro del *Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas* de España, recogió las recomendaciones que estas propusieron ([http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal\\_sscc.htm](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sscc.htm)). La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en su aportación, resumió en los cinco puntos que se muestran en la Tabla 1 los aspectos que consideró más relevantes. Por su parte, la Generalitat de Cataluña desarrolló el programa *Essencial* con el fin de promover la evitación de prácticas que no aporten valor a la atención sanitaria

(<http://essencialsalut.gencat.cat/ca/inici/>); en el área de oncología formuló las recomendaciones que se recogen en la Tabla 2 y que, curiosamente, no coinciden con las de la SEOM. Otras sociedades, como la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y la *Canadian Association of Medical Oncology* (CAMO), han querido sumarse a esta tendencia (Tablas 3 y 4).

Desde algunos sectores se ha querido ver en la aparición de estos nuevos movimientos el final de lo que conocemos como “práctica basada en la evidencia” (PBE), a la que se ha tildado (a nuestro juicio erróneamente) de demasiado teorizante. En algunos casos se trata más bien de un deseo de aquellos que no han sabido apreciar su carácter innovador y rupturista, o que no han sido capaces de comprender su metodología. En cualquier caso, la PBE ha sembrado el terreno en el que ahora nacen estas iniciativas, y sin ella estas no hubieran sido posibles. En la clásica división entre los *doers* y los *users* del conocimiento, la PBE representaría la primera categoría y las recomendaciones RC y CW serían la segunda.

## T01

Tabla 1.

Recomendaciones de “no hacer” de la Sociedad Española de Oncología Médica.

1. No administrar de forma concomitante anticuerpos antiEGFR y anticuerpos antiangiogénicos en cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo.
2. En cáncer de mama: no administrar de forma simultánea quimioterapia adyuvante con terapia endocrina adyuvante.
3. No iniciar tratamiento neoadyuvante (terapia sistémica primaria) para el cáncer de mama sin un estudio histológico completo previo (que incluya receptores hormonales y HER2) y sin un marcaje previo del tumor.
4. No se recomienda utilizar bisfosfonatos para la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata.
5. No administrar tratamiento adyuvante en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico en estadio IA (T1a-bN0M0) si los márgenes son negativos.

Fuente: [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/SOCIEDAD\\_ESP\\_Oncologia\\_Medica.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/SOCIEDAD_ESP_Oncologia_Medica.pdf)

## T02

Tabla 2.

Recomendaciones de “no hacer” del área oncológica dentro del programa *Essencial* de la Generalitat de Cataluña

### 1. Mamografía en mujeres menores de 50 años y sin riesgo adicional

En mujeres menores de 50 años sin factores de riesgo adicional de cáncer de mama no se recomienda el cribado sistemático mediante mamografía. La periodicidad del programa de cribado de cáncer de mama (en mujeres de 50-69 años) debería de ser cada 2 años.

### 2. Antígeno específico de próstata (PSA) en el cribado de cáncer de próstata

La determinación del PSA como cribado poblacional del cáncer de próstata no debería realizarse ya que no aporta beneficios en términos de reducción de la mortalidad.

### 3. Quimioterapia paliativa en el cáncer avanzado

Se desaconseja la quimioterapia dirigida contra el cáncer cuando, agotadas dos líneas de tratamiento, el enfermo tiene un mal estado funcional y las probabilidades de mejora son escasas.

### 4. Tratamiento hormonal continuo en pacientes con cáncer de próstata

En pacientes con cáncer de próstata sin progresión clínica y que han presentado una respuesta favorable al tratamiento de inducción con terapia hormonal continua no se recomienda mantener este tratamiento sistemáticamente.

### 5. Enema opaco en el diagnóstico de patología de colon

El enema opaco en el diagnóstico de patología de colon no se ha de utilizar como primera elección en la sospecha de cáncer colorrectal o de otra patología de colon.

Fuente: [http://essencialsalut.gencat.cat/ca/recomanacions/recomanacions\\_per\\_especialitat/oncologia](http://essencialsalut.gencat.cat/ca/recomanacions/recomanacions_per_especialitat/oncologia)



## T03

1. No utilizar terapia dirigida al cáncer en tumores sólidos en pacientes con las siguientes características: bajo estado funcional (3-4), no beneficio con intervenciones basadas en la evidencia previas, no elegibles para un ensayo clínico, sin fuertes evidencias que soporten el valor clínico de posteriores tratamientos anticancerosos.
2. No solicitar PET, TC ni rastreos óseos con radionúclidos en el estadiaje del cáncer de próstata precoz con bajo riesgo de metástasis.
3. No solicitar PET, TC ni rastreos óseos con radionúclidos en el estadiaje del cáncer de mama precoz con bajo riesgo de metástasis.
4. No llevar a cabo pruebas de vigilancia (biomarcadores) ni de imagen (PET, TC o rastreos óseos con radionúclidos) en pacientes asintomáticos que han sido tratados de cáncer de mama con intención curativa.
5. No utilizar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la prevención primaria de la neutropenia febril en pacientes con menos de un 20% de riesgo para esta complicación.
6. No dar a los pacientes que inician regímenes de quimioterapia de bajo o moderado riesgo de causar náuseas y vómitos los antieméticos que están destinados para regímenes con alto riesgo de causar náuseas y vómitos.
7. No utilizar quimioterapia combinada (múltiples medicamentos) en lugar de quimioterapia con un solo fármaco en pacientes con cáncer de mama metastásico si no se necesita una rápida respuesta para eliminar síntomas relacionados con el tumor.
8. Evitar el uso de PET o PET-TC como parte del seguimiento sistemático para monitorizar la recurrencia del cáncer en pacientes asintomáticos que han finalizado el tratamiento inicial para eliminar el cáncer, excepto si hay un alto nivel de evidencia de que la imagen puede cambiar el resultado.
9. No hacer análisis de PSA en el cribado del cáncer de próstata en hombres sin síntomas de enfermedad cuando la esperanza de vida sea menor de 10 años.
10. No utilizar terapia dirigida destinada a una aberración genética específica a no ser que las células tumorales del paciente tengan un biomarcador específico que prediga una respuesta efectiva a dicha terapia dirigida.

**Tabla 3.**

Recomendaciones de "no hacer" de la *American Society of Clinical Oncology*.

Fuente: <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/01/Choosing-Wisely-Recommendations.pdf>; acceso en marzo de 2017.



## T04

**Tabla 4.**

Recomendaciones de “no hacer” de la *Canadian Association of Medical Oncology*.

- No solicitar pruebas de detección de recurrencia del cáncer en pacientes asintomáticos si no existe una expectativa realista de que la detección temprana puede mejorar la supervivencia o la calidad de vida.
- No llevar a cabo cribado sistemático de cáncer o vigilancia de nuevos cánceres primarios en la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica.
- Evitar la quimioterapia y centrar la atención en el alivio de los síntomas y en los cuidados paliativos en los pacientes con cáncer avanzado en quienes es poco probable que vayan a beneficiarse de la quimioterapia (p. ej., estado funcional 3-4).
- No hacer vigilancia colonoscópica sistemática cada año en pacientes tras cirugía de colon oncológica. La frecuencia debe basarse en los hallazgos de la colonoscopia anterior.
- No retrasar ni evitar los cuidados paliativos en pacientes con cáncer metastásico por causa de utilizar tratamientos dirigidos a la enfermedad.
- No recomendar más de una fracción simple de radiación paliativa para metástasis óseas dolorosas y no complicadas.
- No iniciar tratamiento en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo (T1/T2, PSA <10 ng/ml, Gleason <7) sin discutir previamente la vigilancia activa.
- No iniciar radioterapia total de mama en 25 fracciones como parte de la terapia conservadora de la mama en mujeres mayores de 50 años con carcinoma de mama invasivo en estadios tempranos sin considerar pautas más cortas.
- No proporcionar cuidados (p. ej., seguimiento) en medios de alto coste (p. ej., ingreso en centros oncológicos) que puedan ser prestados de manera igualmente efectiva en medios de menor coste (p. ej., atención primaria).
- No utilizar sistemáticamente tratamiento locorregional extensivo en la mayor parte de los cánceres en los cuales existe enfermedad metastásica y mínimos síntomas atribuibles al tumor primario (p. ej., cáncer colorrectal).

Fuente: <http://www.choosingwiselycanada.org/wp-content/uploads/2015/01/Oncology.pdf>; acceso en marzo de 2017.

### 3. Más no es mejor

Una falacia habitualmente repetida, y que en muchos sectores ha conseguido convertirse en verdad revelada, es que una mayor inversión en sanidad lleva siempre aparejada una mejora en salud. Las evidencias, sin embargo, apuntan en otra dirección. De acuerdo con los datos de la OCDE, la expectativa de vida se correlaciona pobremente con el porcentaje del producto interior bruto destinado a cuidados de salud<sup>7</sup>, y países con inversiones per cápita por encima de los 8.000 dólares (como los Estados Unidos) tienen expectativas de vida al nacer muy por debajo de otros

países, como Grecia, Portugal, España e Italia, con inversiones que alcanzan con dificultad la cuarta parte de esa cifra. Para las explicaciones a cuenta de la contribución de la dieta mediterránea (que indudablemente existe), ha de mencionarse que Austria, Suecia y Finlandia se mueven en valores similares<sup>7</sup>.

Una excelente recopilación bibliográfica acerca de lo que se ha venido en llamar "*less is more*" (menos es más) puede verse en <http://www.lessismoremedicine.com/>.

## 4. Las guías que nos guían

Podemos definir las guías de práctica clínica (GPC) como posicionamientos que incluyen recomendaciones destinadas a optimizar el cuidado del paciente, y que se basan en revisiones de la evidencia y en análisis de los beneficios y los riesgos de las diferentes alternativas disponibles. Para poder ser fiables deben: a) estar basadas en revisiones de la evidencia existente; b) ser desarrolladas por paneles multidisciplinares de expertos y representantes de los principales grupos afectados; c) considerar los subgrupos de pacientes y sus preferencias; d) estar basadas en un proceso explícito y transparente que minimice sesgos y conflictos de intereses; e) proporcionar una clara explicación de las alternativas y de los niveles de evidencia y las fuerzas de recomendación; y f) actualizarse con frecuencia<sup>8</sup>.

No es este el lugar para analizar en profundidad el papel de las GPC. Baste mencionar su importancia para disminuir la variabilidad en la práctica debida a la incertidumbre y para mejorar la eficiencia global de los sistemas sanitarios. Pero esto únicamente ocurre en

un mundo ideal, porque tras su paso por la realidad las GPC aparecen frecuentemente contaminadas por conflictos de intereses<sup>9-11</sup> y su credibilidad y rigor metodológicos no son uniformes<sup>12</sup>. A pesar de que se exige que los panelistas declaren de manera exhaustiva los mencionados conflictos de intereses existentes, y de que se dispone de metodología para el análisis crítico de la calidad de las GPC (el instrumento AGREE<sup>13</sup>), en la práctica rara vez se tienen en cuenta estos aspectos. Se estima, de manera bastante conservadora, que aproximadamente el 50% de las GPC presentan algún sesgo metodológico, tienen contenidos cuestionables al respecto de la evidencia primaria a que se refieren o los resultados documentados son diferentes de los esperados, siendo especialmente baja la calidad de las guías procedentes de sociedades profesionales médicas comparadas con las realizadas por agencias nacionales<sup>14</sup>.

Entre las guías más utilizadas en Oncología se cuentan las de la SEOM, las del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), las del *British Columbia Cancer* (BC Cancer), las

del *National Institute for Care and Health Excellence* (NICE) británico, las de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) y las de la ASCO. Algunos artículos han evaluado la calidad de estas y otras guías oncológicas, y los resultados no han sido demasiado estimulantes. Langton *et al.*<sup>15</sup> pasaron el instrumento AGREE-II a ocho GPC de las más conocidas, que alcanzaron puntuaciones altas en miras y objetivos y en claridad de la presentación, pero suspendieron en aplicabilidad en la práctica clínica y en procesos usados para sintetizar la evidencia<sup>15</sup>. Además, las revisiones que se citan en las guías son de baja o muy baja calidad en el 70% de los casos<sup>16</sup>. A pesar

de estos bajos valores, en comparación con otras especialidades las GPC de oncología alcanzan un mayor grado de calidad<sup>17</sup>.

El panorama es, como vemos, un tanto desolador, pero aún queda lugar para la esperanza. Una mejora (sustancial) en la metodología de elaboración de las GPC y una mayor independencia de todos aquellos factores que puedan influir en cuestiones subjetivas conseguirían que dieran el salto, desde un mero repositorio de técnicas y tratamientos, a un recurso realmente útil en la disminución de la variabilidad y en la mejora de la práctica clínica.

## 5. Uso juicioso de la quimioterapia paliativa

La adición de cuidados paliativos a los enfermos terminales tiene un impacto altamente positivo y que no se reduce a estos, sino que se extiende también, curiosamente, a los familiares y los cuidadores<sup>18</sup>. Desde un punto de vista clínico, un ensayo ha demostrado en carcinoma de pulmón no microcítico metastásico que la adición de cuidados paliativos tempranos al cuidado oncológico estándar aumenta la calidad de vida y la supervivencia comparativamente con este<sup>4</sup>, y cabría preguntarse si la peor supervivencia en el grupo control no se debió a un agresivo manejo de la quimioterapia<sup>19</sup>.

Aunque no integrada en lo que podemos considerar cuidados paliativos clásicos, la quimioterapia paliativa en los estadios del final de la vida (QTPFV) requiere una consideración adicional. Se acepta que la limitación de la QTPFV a los periodos anteriores a las dos últimas semanas de vida es un criterio de calidad, pero diversos estudios indican que entre un 10% y un 20% de los pacientes la recibirán<sup>20</sup>. Dado que la disponibilidad de la quimioterapia es en general creciente en

el Primer Mundo, su tolerabilidad progresivamente mayor y los cuidados de soporte mejores<sup>21</sup>, hay un lógico incremento en la utilización de la QTPFV, aunque su duración óptima ha sido muy discutida y aún no está establecida<sup>19</sup>. En la práctica es habitual continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, pero este criterio no está basado en evidencias sólidas<sup>22</sup> y es difícil determinar cuándo parar.

Los potenciales beneficios de la QTPFV que se pretende obtener con su uso pasan por mantener o mejorar la calidad de vida, aumentar la supervivencia y aliviar los síntomas en situaciones de emergencia, pero estos beneficios serán muy variables dependiendo de la enfermedad de base<sup>21</sup>. En contra de la QTPFV hay también poderosos argumentos y se ha señalado que se asocia con un riesgo aumentado de parada cardiorrespiratoria, de ventilación mecánica y de fallecimiento en la unidad de cuidados intensivos, que empeora la calidad de vida y que los pacientes que la reciben tienen más dificultades en asumir

la naturaleza incurable de su enfermedad<sup>23</sup>. Una reciente revisión sistemática demuestra que, en los enfermos con una expectativa de vida de menos de 6 meses, el tratamiento antineoplásico específico no mejora la supervivencia con respecto a los cuidados paliativos, y además la calidad de vida es peor<sup>24</sup>.

Muchos pacientes quieren mantener la esperanza y pensar en resultados positivos, y para ellos cualquier pequeña ganancia está justificada, pero en ocasiones ello está originado por una deficiente comunicación con sus médicos acerca de su pronóstico, lo que hace que consideren la QTPFV como una alternativa curativa<sup>21</sup>. Por su parte, los oncólogos pueden sobreestimar el pronóstico en un 30% de los casos<sup>25</sup> y podrían verse influidos por las expectativas que generan los nuevos tratamientos de vanguardia (terapia génica, medicina de precisión) para sobrevalorar su efectividad<sup>26</sup>, lo que también dificulta la comunicación correcta y la toma de decisiones equilibrada por parte del paciente. En la Tabla 5 vemos algunos *do's* y *dont's* relacionados con estos aspectos<sup>27</sup>.

Resulta difícil, desde un punto de vista ético, no hacer todo lo posible por un paciente identificable al que se ve en riesgo de muerte inminente, de acuerdo con la conocida "Regla del rescate" de Jonsen<sup>28</sup>, pero esto no debe hacer olvidar que los principios bioéticos que inicialmente deben ser contemplados, los llama-

dos *prima facie*, son el principio de justicia y el de no maleficencia, y solo después de haber verificado que estos no han sido conculcados se volverá la vista hacia la autonomía y la beneficencia<sup>29</sup>. Si damos por sentado que el médico respetará sin dudar el *primum non nocere* de Thomas Sydenham (aunque se haya atribuido a Hipócrates), aplicando el tratamiento cuyo balance entre beneficio y riesgo sea máximo, deberá también contemplar, desde el punto de vista de la justicia social o distributiva, que los recursos económicos invertidos de acuerdo con la "Regla del rescate" dejarán de utilizarse en otros enfermos en los que tal vez el efecto clínico fuera de mayor magnitud (coste de oportunidad), por lo que pensar "más para el más grave" constituye un falso altruismo<sup>30</sup>.

De acuerdo con datos de la SEOM, en 2013 el coste de los medicamentos contra el cáncer supuso en España el 7,1% del gasto global en medicamentos, lo que ascendió a algo más de 1.100 millones de euros<sup>31</sup>. Resulta difícil estimar cuánto de este dinero fue empleado en QTPFV, y la cifra de 500 millones que da Novoa<sup>30</sup> probablemente sea exagerada, pero no parece descabellado sugerir que gran parte de las inversiones en antineoplásicos al final de la vida estarían mejor utilizadas si se destinaran a la mejora de los cuidados paliativos, en un marco donde solo uno de cada dos enfermos terminales puede beneficiarse de ellos<sup>32</sup>.



**Tabla 5.**

Recomendaciones de “hacer” y “no hacer” acerca de la quimioterapia en el cáncer avanzado (adaptado de Harrington *et al.*<sup>27</sup>).

Hacer (médico)	No hacer	Comentario
<b>Diagnóstico</b>		
Preguntar al paciente cuánto quiere saber	No asumir que se conoce lo que la gente quiere o no quiere saber acerca de su diagnóstico	Aunque las culturas varían, la mayoría de los pacientes quieren conocer su pronóstico y sus opciones; pueden infraestimar sus posibilidades y renunciar a la quimioterapia
Definir “respuesta” y “cura”		Los pacientes pueden confundir un porcentaje de respuesta con un porcentaje de curación
Escribir una lista de beneficios y efectos adversos de la quimioterapia	No asumir que el paciente conocerá sus posibilidades de ser ayudado	Deben existir beneficios definibles de la quimioterapia antes de empezar
Preguntar al paciente por sus objetivos		Dos meses pueden ser críticos para algunas personas e irrelevantes para otras
Discutir con el paciente qué hacer cuando el cáncer sea resistente a la quimioterapia		Es un buen momento para decir “esperamos controlar la enfermedad, pero en algún momento crecerá y ello supondrá el final de su vida; necesitamos prepararnos para eso”
<b>Tratamiento</b>		
Decir “el cáncer se ha reducido, pero aún está ahí”	No decir “el cáncer está respondiendo”; si se dice, hay que contar con que la respuesta durará al menos varios meses	Importante recalcar qué es lo que ocurrirá de manera más probable y así el paciente podrá hacer sus planes
Ser optimista si existen motivos para ello		Mucha gente puede ser optimista incluso si el cáncer crece
Iniciar una discusión acerca de las órdenes de “no reanimar”		Es un buen momento para decir “el cáncer está creciendo, y puede ocasionar su muerte. Hay algunas cosas importantes sobre las que hablar; dígame cuánto quiere saber”
<b>Progresión del cáncer o situaciones al final de la vida</b>		
Sacar el tema del hospital de paliativos cuando aún existen ciertas opciones oncológicas, no al final de la vida*	No solicitar el hospital de paliativos únicamente para el manejo del fallecimiento en el hogar	Considerar el hospital de paliativos como una opción que forma parte del cuidado médico habitual de una persona con cáncer
Cada médico debe averiguar la duración de la estancia y el número de sus pacientes que fallecen en los 7 días siguientes al traslado al hospital de paliativos		El médico debe considerar estos datos para mejorar su práctica
Decir al paciente que no se le abandonará cuando vaya al hospital de paliativos		Algunos médicos ven a los pacientes cada dos semanas en los hospitales de paliativos

\*Se ha traducido *hospice* por “hospital de paliativos”.



## 6. Utilización de medicamentos aprobados en fase 2. ¿Mejor cuanto más rápido?

Diversas agencias reguladoras han habilitado mecanismos para la aprobación rápida de ciertos medicamentos en circunstancias especiales. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) permite la evaluación acelerada (y la posterior aprobación) de un medicamento cuando este sea de gran interés desde el punto de vista de la salud pública y represente una innovación terapéutica ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/07/WC500190556.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/07/WC500190556.pdf)). La *Food and Drug Administration* (FDA), por su parte, reguló en 1992 la aprobación rápida de medicamentos para mejorar el acceso a aquellos tratamientos destinados a enfermedades que ponen en peligro la vida<sup>33</sup>. En muchas ocasiones, estos medicamentos acceden al registro tras ensayos en fase 2 en los que las medidas de resultado son subrogadas, con las limitaciones y los riesgos que eso supone. Entre 1995 y 2008, la FDA aprobó 19 nuevas moléculas para oncología, de las que 13 (68,4%) disponían únicamente de ensayos en fase 2 y solo 3 (15,8%) se habían estudiado en fase 3. Du-

rante el mismo periodo, 37 medicamentos recibieron la aprobación regular, y de ellos 18 (48,7%) con ensayos en fase 3 y 5 (13,5%) con ensayos en fase 2<sup>33</sup>. Este fenómeno es particularmente frecuente en los medicamentos oncológicos, cuadruplicando al resto de medicamentos (47,1% frente a 13,4%)<sup>34</sup>. Sin embargo, cerca de un 75% de los anti-neoplásicos no pasarán de la fase 2 a la fase 3, y un 60% caerán entre la fase 3 y la aprobación por la FDA, siendo las áreas más exitosas en tumores sólidos el carcinoma renal, el de mama y el melanoma, y las que tienen las tasas más altas de fracaso son el páncreas y el estómago<sup>35</sup>. Algunos ejemplos de medicamentos oncológicos que no pasaron de la fase 2 a la fase 3 entre 1999 y 2017 fueron brivanib (carcinoma hepatocelular, falta de eficacia, toxicidad), iniparib (carcinoma de mama triple negativo, falta de eficacia), vacuna MAGE-A3 (carcinoma de pulmón no microcítico tras cirugía, falta de eficacia), alovectin-7 (melanoma metastásico, falta de eficacia) y figitumumab (carcinoma de pulmón no microcítico, falta de eficacia, toxicidad)<sup>36</sup>.

Si se comparan con otros grupos terapéuticos, en los medicamentos oncológicos las cifras medias de fracaso en alcanzar la fase 3 son algo superiores (42% y 69%, respectivamente)<sup>35</sup>.

Por su parte, en 2015, la EMA aceptó 17 solicitudes de evaluación acelerada, de las que siete eran de antineoplásicos y cinco para el tratamiento de enfermedades infecciosas; seis fueron rechazadas<sup>37</sup>.

Hace algunos años, el famoso informe Karolinska, financiado por los laboratorios Roche, analizó en 19 países europeos, que cubrían el 96% de la población del continente, si existía un acceso similar e igualmente rápido en todos ellos para determinados medicamentos antineoplásicos reconocidos como importantes avances, y cómo se correlacionaba esto con la mejora de la supervivencia<sup>38</sup>. Aunque el informe proporcionó un volumen apreciable de datos de gran interés (por ejemplo, que los costes de la investigación en anticancerígenos se reparten a partes iguales entre la industria farmacéutica y las organizaciones gubernamentales o sin ánimo de lucro), el corolario más difundido fue la existencia de una relación positiva entre la introducción de nuevos fármacos oncológicos y el aumento de la supervivencia<sup>38</sup>, lo que posteriormente fue muy cuestionado desde el punto de vista metodológico<sup>39</sup>. No es casualidad que fuera en la revista Forbes donde un destacado directivo del Centro de Excelencia en Oncología de la FDA, Richard Pazdur, afirmara que

la cuestión no va de aprobar los nuevos antineoplásicos, sino de cuán rápido hay que aprobarlos<sup>40</sup>.

La realidad, sin embargo, nos señala decididamente que no se trata de evaluar (y aprobar) más rápido, sino mejor. Hirsch *et al.*<sup>41</sup> compararon 8.942 ensayos clínicos en oncología realizados entre 2007 y 2010 con una muestra de ensayos de otras especialidades. Los ensayos clínicos de antineoplásicos carecieron de aleatorización 2,8 veces más que el resto, no usaron comparador 2,6 veces más y fueron no cegados 1,8 veces más. Además, los medicamentos aprobados por la vía rápida tuvieron una mediana de pacientes reclutados en los ensayos de registro de 104, mientras que los que siguieron la vía normal contaron con 580<sup>42</sup>. Desde el punto de vista de la seguridad, tampoco parece que la velocidad de aprobación beneficie a los pacientes. Los antineoplásicos aprobados usando evidencias procedentes de estadios tempranos de investigación (estudios no aleatorizados, no ciegos, con medidas de resultado intermedias) tuvieron un 72% más de probabilidades de provocar efectos adversos graves que los aprobados con estudios más rigurosos<sup>43</sup>. Sin embargo, desde el punto de vista del fabricante todos estos detalles carecen de importancia si se consigue la aprobación del medicamento, porque, como demostró el caso del bevacizumab, el proceso de retirada de un medicamento del mercado es largo, tedioso y pleno de oposición, incluso si se demuestra que es inefectivo<sup>40</sup>.

## 7. Definamos el beneficio clínico: las escalas ESMO y ASCO

Un aspecto crucial en todas las especialidades, pero especialmente en Oncología, es la definición del beneficio clínico de las intervenciones: qué esperamos obtener del tratamiento y en qué medida. Recientemente, tanto la ESMO<sup>44</sup> como la ASCO<sup>45</sup> se han acercado a este tema de manera valiente y objetiva.

Las recomendaciones europeas establecen como potenciales beneficios clínicos de los nuevos tratamientos tanto el aumento de la cantidad de vida (mayor supervivencia global, mayores periodos libres de enfermedad o de su progresión) como de su calidad (mayor supervivencia libre de enfermedad, menor toxicidad), y establecen una gradación del beneficio clínico, según se trate de tratamientos curativos o no, con tres y cinco niveles, respectivamente. En el caso de los tratamientos curativos, el beneficio viene definido por aumentos de la supervivencia global a los 3 años mayores del 5% (nivel A), menores del 3% (nivel C) o entre ambos valores (nivel B); si no se dispone de datos de supervivencia global, puede valorarse la supervivencia li-

bre de enfermedad en función del valor de HR:  $<0,65$  (nivel A),  $0,65-0,80$  (nivel B) o  $>0,8$  (nivel C). En el caso de los tratamientos no curativos, y según se disponga o no de datos de supervivencia global, se valoran tanto el tamaño del efecto según el HR como la supervivencia (global o libre de enfermedad) alcanzada para establecer el nivel (1-5), que a diferencia de los tratamientos curativos contempla los datos de calidad de vida y toxicidad para subir o bajar de nivel. De acuerdo con estas valoraciones, por poner dos ejemplos, el trastuzumab alcanzaría la categoría más alta (A) entre los tratamientos curativos de mama y el regorafenib proporcionaría un beneficio clínico muy limitado en el cáncer colorrectal entre los no curativos (nivel 1)<sup>44</sup>.

Las guías de la ASCO, por su parte, asignan un valor cuantitativo a cada fármaco para una indicación concreta mediante la estimación de su eficacia (HR, supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta), su toxicidad y una serie de consideraciones adicionales, entre las que se cuenta la calidad de vida, para dar un valor clínico neto

numérico. Como factor diferencial con respecto a las recomendaciones de la ESMO, las americanas introducen aspectos económicos mediante la valoración del coste de adquisición del medicamento, aunque no lo integran en el valor clínico neto<sup>45</sup>. La asignación de un valor numérico permite, obviamente, una comparación visual más clara de las posiciones relativas de los tratamientos.

La definición del escenario de valor en que nos movemos mediante un abordaje consensuado debe proporcionar una guía útil acerca

de qué intervenciones llevar a cabo y cuáles no, en función del beneficio que vamos a obtener y de los riesgos que corremos. Entre los medicamentos que todos los años publica *Revue Prescrire* en su sección *Medicaments à écarter* (medicamentos a separar) figuran, en el último número, algunos fármacos oncológicos para los que la relación riesgo-beneficio se decanta peligrosamente por el primero de los términos: mifamurtida, nindetanib, olaparib, panobinostat, trabectedina, vandetanib y vinflunina deberían, en opinión de la fuente mencionada, ser apartados de la terapéutica<sup>46</sup>.

## 8. Evanescencia de los efectos

La diferencia entre eficacia y efectividad no se limita a una mera cuestión semántica. Mientras que la primera somos capaces de medirla mediante diseños de investigación más o menos complejos, a los que llamamos ensayos clínicos, la segunda necesita ser probada y demostrada pasando por la cruda realidad. Los estrictos criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos se desdibujan y aparece un nuevo concepto, el de aplicabilidad, bajo el que entendemos la medida en que los efectos observados en los estudios publicados (eficacia) se asemejarán a los resultados esperados cuando una intervención específica sea aplicada a la población de interés bajo condiciones reales y no experimentales (efectividad)<sup>47</sup>. Este cambio de escenario provoca que en muchas ocasiones los resultados de los ensayos clínicos no se reproduzcan en la clínica pragmática de todos los días, probablemente debido al “efecto Hawthorne” de la participación en un ensayo clínico, que hace que un 50% de las veces el grupo control de los ensayos de oncología tenga mejores resultados que su equivalente externo no participante<sup>48</sup>, y lo mismo ocurre

en el grupo de intervención: cuando se compararon los resultados del tratamiento del carcinoma de próstata metastásico resistente a la castración con prednisona y docetaxel en la práctica habitual y en los ensayos clínicos, se vio que la mediana de supervivencia en estos fue de 20,4 meses frente a 13,6 en la otra ( $p = 0,007$ ), mientras que la incidencia de neutropenia febril fue del 9,6% frente al 0%, respectivamente<sup>49</sup>.

Este fenómeno, al que podemos llamar “evanescencia de los efectos”, puede ser explicado (al menos parcialmente) por el reclutamiento en los ensayos clínicos de pacientes con mejores características pronósticas y menos comorbilidad<sup>50</sup>, que responden mejor al tratamiento y sufren menos efectos adversos.

El conocimiento de este fenómeno debe hacernos mirar con ojos críticos y un tanto incrédulos aquellos resultados publicados en los que la diferencia de efectos alcance la significación estadística de manera justa. Un ensayo clínico llevado a cabo con vinflunina frente al mejor cuidado de soporte en

pacientes con carcinoma urotelial de células transicionales resistente al platino no mostró diferencias entre los grupos cuando los datos se analizaron por intención de tratar (HR: 0,88; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,69-1,12), pero sí (aunque de manera marginal) cuando se analizó la “población elegible”

(HR: 0,78, IC95%: 0,61-0,99)<sup>51</sup>. No es extraño que, con estos antecedentes, *Revue Prescrire* haya calificado a la vinflunina como un “medicamento a separar”<sup>46</sup>, aunque fuera este ensayo clínico (junto con algún otro en fase 2) el que propició la aprobación del medicamento por parte de la EMA<sup>52</sup>.

## 9. Conclusiones

Los movimientos CW y RC han supuesto una bocanada de aire fresco mundial en la práctica clínica. Estas reflexiones no se planteaban hace unos años (dejar de hacer algo, *don't's*), pero empiezan a adquirir una preeminencia que sin duda ocasionará un cambio importante en los sistemas de salud, más acostumbrados en general a la filosofía del “hacer” (*do's*). En el área de oncología, tanto la alta especificidad de los tratamientos como su usualmente pobre tolerabilidad, unidas al alto coste de las intervenciones (diagnósticas o terapéuticas), propician que este tipo de medidas deban ser contempladas con especial interés. La evaluación crítica de las guías, el uso ju-

icioso de la quimioterapia paliativa o la utilización sistemática y protocolizada de nuevos medicamentos solo cuando las evidencias acerca de su eficacia estén bien establecidas, son algunos de los aspectos a considerar, sin olvidar desde luego la adecuada interacción informativa con el paciente. Una buena relación con este, explicándole bien las causas de lo que se hace y de lo que no se hace, evitará ideas equivocadas por su parte y aumentará el clima de empatía con el médico. En situaciones como las que aquí se han planteado adquiere su máximo sentido la frase de Claude Bernard: *“curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre”*.



## 10. Bibliografía

1. Wise PH. Cancer drugs, survival, and ethics. *BMJ*. 2016;5792.
2. Abola MV, Prasad V. The use of superlatives in cancer research. *JAMA Oncol*. 2016;2:139-41.
3. Schrag D. The price tag on progress — chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:317-9.
4. Tackling Wasteful Spending on Health. OECD Publishing; 2017. (Consultado en marzo de 2017). Disponible en: [http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/tackling-wasteful-spending-on-health\\_9789264266414-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/tackling-wasteful-spending-on-health_9789264266414-en)
5. Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform — the top five list. *N Engl J Med*. 2010;362:283-5.
6. Wolfson D, Santa J, Slass L. Engaging physicians and consumers in conversations about treatment overuse and waste: a short history of the Choosing Wisely Campaign. *Acad Med*. 2014;89:990-5.
7. OECD. Health at a Glance 2013: OECD indicators. 2013. (Consultado en febrero de 2017.) Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2013-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en)
8. Institute of Medicine (U.S.), Graham R, editores. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
9. Lo B, Field MJ, Institute of Medicine (U.S.), editores. Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
10. Detsky AS. Sources of bias for authors of clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J*. 2006;175:1033.
11. Lenzer J. Why we can't trust clinical guidelines. *BMJ*. 2013;346:f3830.
12. Scott IA, Guyatt GH. Clinical practice guidelines: the need for greater transparency in formulating recommendations. *Med J Aust*. 2011;195:29-33.
13. AGREE II. Instrumento para evaluación de guías de práctica clínica en línea. GuíaSalud. 2009. (Consultado en marzo de 2017.) Disponible en: <http://xa.yimg.com/kq/groups/21575486/1283169786/name/AGREE+II+Spanish.pdf>
14. Iannone P, Montano N, Minardi M, Doyle J, Cavarano P, Cartabellotta A. Wrong guidelines: why and how often they occur. *Evid Based Med*. 2017;22:1-3.
15. Langton JM, Drew AK, Mellish L, Olivier J, Ward RL, Pearson S-A. The quality of web-based oncology guidelines and protocols: how do international sites stack up? *Br J Cancer*. 2011;105:1166-72.
16. Vigna-Taglianti F. Quality of systematic reviews used in guidelines for oncology practice. *Ann Oncol*. 2006;17:691-701.
17. Burgers JS, Fervers B, Haugh M, Brouwers M, Browman G, Philip T, et al. International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the appraisal of guidelines and research and evaluation instrument. *J Clin Oncol*. 2004;22:2000-7.
18. Pantilat SZ. When it's the right care, more is better. *Arch Intern Med*. 2012;172:1172-3.
19. Heikkila R, Kaasa S. Chemotherapy in end of life care. *Ann Oncol*. 2017;28: 684-5.
20. Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D. Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Ann Oncol*. 2009;20:1555-9.
21. Chan W, Lam K, Siu W, Yuen K. Chemotherapy at end-of-life: an integration of oncology and palliative team. *Support Care Cancer*. 2016;24:1421-8.
22. Urtasun JA, Beveridge RD. ¿Cuál es la duración óptima de la quimioterapia paliativa en los pacientes con cáncer avanzado? *Clin Transl Oncol*. 2002;4:471-5.
23. Ij H. Chemotherapy near the end-of-life – a review of the literature. *J Palliat Care Med*. 2016;6:257. (Consultado en marzo de 2017.) Disponible en: <http://www.omicsgroup.org/journals/>

- chemotherapy-near-the-endoflife--a-review-of-the-literature-2165-7386-1000257.php?aid=72309
24. Reljic T, Kumar A, Klocksieben FA, Djulbegovic B. Treatment targeted at underlying disease versus palliative care in terminally ill patients: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7:e014661.
  25. Amano K, Maeda I, Shimoyama S, Shinjo T, Shirayama H, Yamada T, *et al*. The accuracy of physicians' clinical predictions of survival in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50:139-46.
  26. Davis C. Drugs, cancer and end-of-life care: a case study of pharmaceuticalization? *Soc Sci Med*. 2015; 131:207-14.
  27. Harrington SE, Smith TJ. The role of chemotherapy at the end of life: "when is enough, enough?" *JAMA*. 2008;299:2667-78.
  28. Jonsen AR. Bentham in a box: technology assessment and health care allocation. *Law Med Health Care*. 1986;14:172-4.
  29. López Briz E, Monte Boquet E, Bosó Ribelles V. Bioética y trasplante. En: Poveda Andrés JL, Font Noguerá I, Monte Boquet E, editores. *Bases para la atención farmacéutica al paciente trasplantado*. Barcelona: Edipharma; 2006. p. 67-76.
  30. Novoa A. El tratamiento del cáncer avanzado con antineoplásicos: inútil, inclemente y no informado. 2017. (Consultado en marzo de 2017.) Disponible en: <http://www.nogracias.eu/2017/03/21/el-tratamiento-del-cancer-avanzado-con-antineoplasicos-inutil-inclemente-y-no-informado-por-abel-novoa/>
  31. Sociedad Española de Oncología Médica. Nota de prensa. 2013. (Consultado en febrero de 2017.) Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/NP\\_231013\\_general\\_Congreso.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/NP_231013_general_Congreso.pdf)
  32. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Monografías SECPAL. Análisis y evaluación de los recursos de cuidados paliativos de España. 2016. (Consultado en marzo de 2017.) Disponible en: [http://www.infocuidadospaliativos.com/ENLACES/monografia9\\_analisis\\_directorio.pdf](http://www.infocuidadospaliativos.com/ENLACES/monografia9_analisis_directorio.pdf)
  33. Richey EA, Lyons EA, Nebeker JR, Shankaran V, McKoy JM, Luu T, *et al*. Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? *J Clin Oncol*. 2009;27:4398-405.
  34. DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol*. 2007;25:209-16.
  35. Thomas DW, Burns J, Audette J, Carroll A, Dow-Hygelund C, Hay M. Clinical development success rates 2006-2015. 2016. (Consultado en marzo de 2017.) Disponible en: <https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Bio-medtracker,%20Amplion%202016.pdf>
  36. Food and Drug Administration. 22 Case studies where phase 2 and phase 3 trials had divergent results. 2017. (Consultado en marzo de 2017.) Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM535780.pdf>
  37. European Medicines Agency. EMA Annual Report 2015. 2015. (Consultado en febrero de 2017.) Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2016/05/WC500206482.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2016/05/WC500206482.pdf)
  38. Wilking N, Jönsson B. A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs. Karolinska Institutet Stockholm, Sweden; 2005. (Consultado en marzo de 2017.) Disponible en: [http://www.medicine.mcgill.ca/epidemiology/courses/EPIB654/Summer2010/Policy/Cancer\\_Report%20Karolinska.pdf](http://www.medicine.mcgill.ca/epidemiology/courses/EPIB654/Summer2010/Policy/Cancer_Report%20Karolinska.pdf)
  39. Clopés Estela A. Acceso a nuevos fármacos oncológicos en Europa: el debate generado por el "Informe Karolinska". *Farm Hosp*. 2007;31:1-2.
  40. Light DW, Lexchin J. Why do cancer drugs get such an easy ride? *BMJ*. 2015;350:h2068.
  41. Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK, Tasneem A, Horton J, Chiswell K, *et al*. Characteristics of oncology clinical trials: insights from a systematic analysis of ClinicalTrials.gov. *JAMA Intern Med*. 2013;173:972-9.
  42. Moore TJ, Furberg CD. Development times, clinical testing, postmarket follow-up, and safety risks for the new drugs approved by the US Food and Drug Administration: the class of 2008. *JAMA Intern Med*. 2014;174:90-5.
  43. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs non-orphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011;305:2320-6.
  44. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, *et al*. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26:1547-73.
  45. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, *et al*. Updating the American Society of Clinical Oncology value framework: revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol*. 2016;34:2925-34.

46. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2017. *Rev Prescrire*. 2017;37:137-48.
47. Atkins D, Chang SM, Gartlehner G, Buckley DI, Whitlock EP, Berliner E, *et al*. Assessing applicability when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1198-207.
48. Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF, Joffe S. Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. *Lancet*. 2004;363:263-70.
49. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, Attalla M, De Gouveia P, Leibowitz-Amit P, *et al*. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol*. 2013;24:2972-7.
50. George SL. Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 1996;14:1364-70.
51. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, *et al*. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27:4454-61.
52. Gerullis H, Wawroschek F, Köhne C-H, Ecke TH. Vinflunine in the treatment of advanced urothelial cancer: clinical evidence and experience. *Ther Adv Urol*. 2017;9:28-35.