

medicamentos para el cáncer:

ALTOS PRECIOS Y DESIGUALDAD

MEDICAMENTOS PARA EL CÁNCER: ALTOS PRECIOS Y DESIGUALDAD.
Campaña No es Sano. Abril 2018

Autoras: Irene Bernal y Eva Iráizoz

Revisión y edición: Lydia Molina

Han colaborado en la revisión de este informe:

Mónica Cavagna- Socióloga, experta en Salud Pública

David Hammerstein- Cofundador Commons Network y miembro del Governing Board de Cochrane Collaboration

Luis López- Oncólogo

Vincenzo Pavone- Científico titular CSIC

Francesc Puigventós- Farmacéutico Hospitalario

Ancel.la Santos- Senior Policy Advisor, Health Action International

Grupo de revisión de la campaña NO ES SANO:

Eva M^a Aguilera (Médicos del Mundo)

Ramón Gálvez (Asociación por un Acceso Justo al Medicamento- AAJM)

Susana García (Organización de Consumidores y Usuarios- OCU)

José M^a González (Organización de Consumidores y Usuarios- OCU)

Ildefonso Hernández (Sociedad Española de Salud Pública- SESPAS)

Fernando Lamata (Asociación por un Acceso Justo al Medicamento- AAJM)

Vanessa López (Salud por Derecho)

Elena Moreno (Médicos del Mundo)

Abel Novoa (No Gracias)

Irene Romero (Universities Allied for Essential Medicines- UAEM)

Agradecimientos especiales:

Paloma Martínez- Alesón- Farmacéutica.

Jaime Manzano- Farmacéutico.

Diseño: Chocolate Comunicación

Maquetación: Eva Iráizoz

NO ES SANO.org

Promueven la campaña:



La fuerza
de tus decisiones



OMC



ORGANIZACIÓN
MÉDICA COLEGIAL
DE ESPAÑA

CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE MÉDICOS



SESPAS
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SALUD PÚBLICA
Y ADMINISTRACIÓN SANITARIA



Obra publicada bajo la licencia de Creative Commons.
Reconocimiento-No comercial- Sin obras derivadas 3.0

índice.

tablas.	4
figuras.	4
abreviaturas.	5
uno. INTRODUCCIÓN.....	6
dos. EL PROBLEMA DEL CÁNCER	7
2.1. Algunos datos importantes.....	7
2.2. Las nuevas terapias contra el cáncer.....	9
tres. EL ACCESO A LOS FÁRMACOS ONCOLÓGICOS.....	11
3.1. Los altos precios: una barrera global al acceso.....	12
cuatro. EL MERCADO DE LOS ONCOLÓGICOS.....	15
4.1. Gasto farmacéutico en España	16
4.2. ¿Cómo se fijan los precios?	17
cinco. INVERSIÓN PÚBLICA EN I+D BIOMÉDICA CONTRA EL CÁNCER.....	24
5.1. Investigación en cáncer en España.....	24
seis. ESTUDIOS DE CASO.....	29
6.1. TRASTUZUMAB.....	29
6.2. ALEMTUZUMAB.....	34
6.3. BEVACIZUMAB.....	41
6.4. NUEVAS TERAPIAS CAR-T	46
siete. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	51
ocho. BIBLIOGRAFÍA	55
anexo 1. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	63
anexo2 . METODOLOGÍA	65

tablas.

		Pág.
Tabla 1	Quince primeros principios activos de mayor gasto hospitalario, año 2015	16
Tabla 2	Precios por unidad de algunos fármacos oncológicos en Sudáfrica, India, Austria, España, Francia y Reino Unido (UK)	18
Tabla 3	Estimación del precio de un tratamiento completo (sólo fármaco) de alemtuzumab en esclerosis múltiple utilizando MabCampath® o Lemtrada®	35
Tabla 4	Estimación del precio/dosis de Avastin® y Lucentis® en DMAE	42

figuras.

		Pág.
Figura 1	Incidencia del cáncer en España	8
Figura 2	Grupos de fármacos clasificados en función de su mecanismo de acción	10
Figura 3	Gasto en I+D en salud en España 2008-2014 total y por sector de ejecución	25
Figura 4	Asignación de los fondos FIS y SAF por Comunidades Autónomas	26
Figura 5	Porcentaje de ensayos clínicos de trastuzumab por tipo de financiador	32
Figura 6	Ventas globales de Herceptin® desde su aprobación (1999-2017)	33
Figura 7	Historia de alemtuzumab 1980-2018	38
Figura 8	Porcentaje de ensayos clínicos de alemtuzumab por tipo de financiador.	39
Figura 9	Ventas de Lemtrada® desde su autorización para esclerosis múltiple (2013-2017)	40
Figura 10	Porcentaje de ensayos clínicos de bevacizumab por tipo de financiador	44
Figura 11	Ventas anuales de Avastin® desde su autorización (2004-2017)	45
Figura 12	Procedimiento de la terapia celular con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)	46
Figura 13	Porcentaje de ensayos clínicos de las terapias CAR-T por tipo de financiador	49

abreviaturas.

ADPIC	Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual
CAR-T	Células T con Receptor de Antígeno Quimérico (del inglés Chimeric Antigen Receptor T-cells)
CCAA	Comunidades autónomas
CIPM	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos
CNIO	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
CORDIS	Community Research and Development Information Service
EECC	Ensayos clínicos
EEUU	Estados Unidos
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EM	Esclerosis múltiple
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EMRR	Esclerosis múltiple recidivante- recurrente
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FIS	Fondos de Investigación en Salud
I+D	Investigación y desarrollo
ICO	Instituto Catalán de Oncología
INE	Instituto Nacional de Estadística
LLC	Leucemia linfocítica crónica
MINECO	Ministerio de Economía, Industria y Competitividad
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NCI	National Cancer Institute
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIB	Producto Interior Bruto
PVL	Precio de Venta del Laboratorio
REEC	Registro Español de Ensayos Clínicos
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
REPORT	Research Portfolio Online Reporting Tools
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
UCLA	Universidad de California Los Ángeles
UE	Unión Europea
US	Estados Unidos (del inglés, United States)
YLDs	Años vividos con enfermedad (del inglés, Years lived with disability)

uno.

INTRODUCCIÓN

Curar el cáncer se ha convertido en una prioridad para los sistemas sanitarios y profesionales de diferentes ámbitos, pero, sobre todo, para los pacientes que día a día se enfrentan a una enfermedad que, a pesar de los avances, sigue siendo una de las principales causas de muerte y de empobrecimiento para muchas personas y familias dentro y fuera de España. Responder a esta necesidad urgente es fundamental y debe hacerse asegurando la investigación, el acceso a los tratamientos, los cuidados y las prestaciones que sean necesarias y contando con la colaboración y el compromiso de todas las partes interesadas. Garantizar el derecho a la salud y el acceso a los fármacos que curan es responsabilidad de los Estados. También lo es garantizar el mantenimiento de los sistemas sanitarios dotándolos de los recursos humanos y técnicos que aseguren la calidad de la atención en términos de equidad y de justicia social en todas sus dimensiones.

La primera parte de este informe trata de revisar la problemática del cáncer en términos epidemiológicos, aproximarnos a los principales tratamientos y explorar las condiciones y barreras en el acceso a los fármacos oncológicos. La tendencia de los altos precios de los medicamentos tiene consecuencias directas sobre los sistemas de salud, incrementando de manera notable el gasto farmacéutico y en algunos países limitando el acceso de los pacientes. El mercado de los medicamentos oncológicos ha crecido de manera exponencial en los últimos años y tiene expectativas de seguir haciéndolo amparado en un marco regulatorio y de incentivos a la propiedad intelectual que favorecen los altos precios. Al mismo tiempo, es preciso poner de manifiesto la necesidad de invertir más en innovación biomédica, una pieza fundamental para avanzar en la lucha contra el cáncer, y dar valor a la enorme contribución que los pacientes realizan de manera altruista

a través de su participación en la investigación clínica oncológica.

Ilustrando estos aspectos, el informe aborda el estudio de casos concretos que relatan la historia de algunos fármacos, desde sus pasos más iniciales hasta su comercialización, y que pone en evidencia, entre otros asuntos, la importante participación pública a lo largo del proceso y la falta de retorno de dicha inversión después de décadas de comercialización.

Por último, y a la luz de las evidencias recogidas, se extraen una serie de conclusiones con recomendaciones que podrían permitir cambios en el sistema actual y que se proponen para ser consideradas.

Este informe cuenta también con algunas limitaciones debidas a la dificultad en el acceso a información relativa a precios reales, costes de investigación, patentes, gasto farmacéutico y ensayos clínicos, entre otras. Sobre los estudios de caso, los resultados no pretenden ser extrapolables a todos los fármacos actuales, pero sí poner en valor la innovación científica en centros públicos y sin ánimo de lucro de todo el mundo, fundamentales para el desarrollo presente y futuro de las tecnologías sanitarias. Con sus limitaciones, este informe tiene como objetivo profundizar en los aspectos mencionados y evidenciar la necesidad de revisar el sistema actual de innovación y acceso a medicamentos.

dos.

EL PROBLEMA DEL CÁNCER

2.1. ALGUNOS DATOS IMPORTANTES

La palabra cáncer expresa una preocupación seria y un importante reto. En primer lugar, para los pacientes, que día a día se enfrentan a una enfermedad que, a pesar de los avances, sigue siendo una de las principales causas de muerte, pérdida de calidad de vida y empobrecimiento. También lo es para sus familiares y amigos que los acompañan durante el proceso, los médicos que trabajan para curarlos y los investigadores que luchan por descubrir los mejores medicamentos y terapias para los pacientes de hoy y del futuro.

El cáncer evidencia el alcance y las consecuencias de una enfermedad que sobrepasa los límites de la atención médica e influye en otras variables sociales, económicas y culturales que entran a jugar un papel enormemente importante (1).

En 2012, se registraron 14,1 millones de nuevos casos en el mundo y se estima que 8,2 millones de personas murieron por causas relacionadas con el cáncer, de las cuales 4,3, más de la mitad, fueron muertes prematuras. Se calcula que en 2030 se habrán alcanzado los 21,6 millones de casos nuevos (2) y en 2035 el número de muertes producidas por tumores aumentará a más de 14 millones de personas (3). En el reparto de los porcentajes, los países de renta media y baja concentran el 65% de las muertes globales por cáncer y el 75% de las muertes prematuras (2). Este grupo de países se enfrenta a las mayores barreras en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades, principalmente por la debilidad de los sistemas sanitarios, la escasez de especialistas, la falta de políticas preventivas y la falta de acceso a los tratamientos debido a sus altos precios (3,4).

Además, se estima que de cáncer mueren más de 100.000 niños cada año, principalmente en países de renta media y renta baja (3), donde las estructuras de salud son escasas y los diagnósticos llegan demasiado tarde, cuando la enfermedad alcanza el peor pronóstico. La lejanía geográfica de los centros hospitalarios hace que las familias tengan que dedicar muchos recursos para llegar a ellos (transporte, alojamiento, abandono del trabajo y del hogar...), un coste que muchas veces no pueden asumir. Esto, junto a los gastos directos de la estancia hospitalaria y el tratamiento, provoca que muchos niños no puedan acceder a un tratamiento eficaz en el momento y el lugar adecuado, o que, en el caso de hacerlo, tengan que abandonarlo antes de tiempo. Además, muchos hospitales no cuentan con las instalaciones y equipamientos adecuados, y los medicamentos esenciales no siempre están disponibles (5).

Por tipo de cáncer, el cáncer de pulmón se establece como la primera causa de muerte a nivel global, seguido del cáncer colorrectal. En los hombres, el cáncer de próstata es el más frecuente, pero también el más controlado. En el caso de las mujeres, el cáncer de mama es tanto la primera causa de muerte como el tumor que más años vividos con enfermedad (YLDs) presenta (6). En cuanto a regiones, África, Asia y América del Sur y Central, concentran el 70% de las muertes por cáncer. Aunque está categorizado como una enfermedad no transmisible, lo cierto es que los cánceres debidos a infecciones víricas, como los causados por el virus del papiloma humano o la hepatitis C, son responsables del 20% de las muertes en países de renta baja y media (7,8).

En España, el cáncer se ha convertido en la segunda causa de muerte, tras las enfermedades del sistema circulatorio (9).

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2016, un 27.5% de las muertes (112.939 muertes) se debieron a tumores, principalmente de pulmón (22.187 casos) y colorrectal (15.802 casos); seguidos a una gran distancia por el cáncer de páncreas (6.789), el de mama (6.477) y el de próstata (5.752) (10). Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres. Por grupos de edad, el cáncer fue la principal causa de muerte de 1 a 14 años (un 28.4% de las muertes) y de 40 a 79 años (44.5%) (9).

En lo que respecta a casos nuevos, en España se registraron 247.771 en 2015 (148.827 hombres; 98.944 mujeres) (11). Por tipo de cáncer, el cáncer colorrectal es el que presenta un mayor número de casos nuevos anuales (41.441), seguido del de próstata y el de pulmón.

Del total de nuevos casos de cáncer detectados en España en 2015, el cáncer de próstata fue el más frecuente entre los hombres y el de mama entre las mujeres (figura 1). Las proyecciones para España prevén 315.413 casos nuevos para el año 2035 (12).

Estos datos reflejan el impacto del cáncer en la población, pero detrás de ellos hay muchas personas que afrontan las consecuencias de una enfermedad que puede llegar a ser invalidante y que tiene un gran impacto para los hogares y para el sistema. El cáncer genera pobreza y agrava aquellas situaciones de mayor vulnerabilidad en las que ya existe un riesgo de padecerla en tanto que tiene consecuencias directas sobre la economía de los hogares. A nivel productivo, por ejemplo, el cáncer puede ejercer un doble castigo: la enfermedad y la exclusión del mercado de trabajo (13).

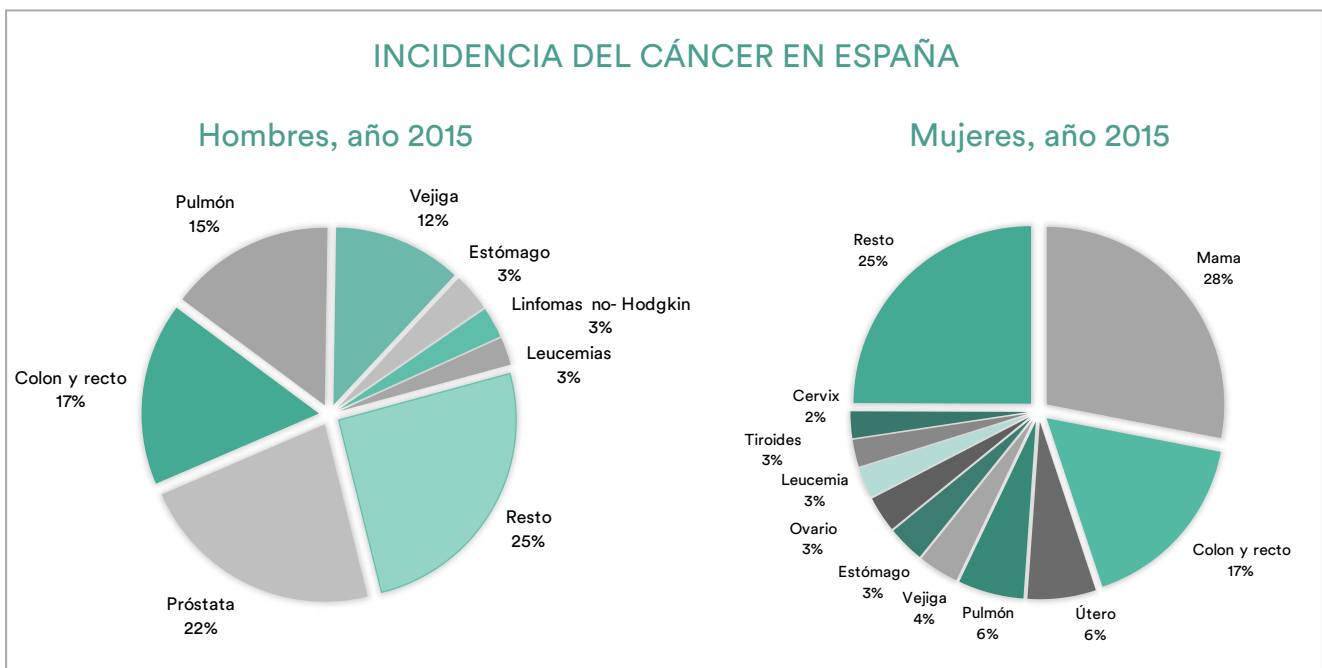


Figura 1. Incidencia del cáncer en España. Porcentaje de casos nuevos registrados en 2015 por sexo y tipo de cáncer. Fuente: REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) (11). Elaboración propia.

En países como EEUU, se calcula que en 2017 se habrán diagnosticado 1,7 millones de nuevos casos y, de acuerdo a los datos de 2014, los pacientes de cáncer gastaron aproximadamente 4.000 millones de su bolsillo en tratamientos para el cáncer (14). Las asociaciones alertan de que, a veces, ni siquiera los seguros sanitarios permiten a los pacientes de cáncer cubrir los gastos de los tratamientos que necesitan, en ocasiones debido a los altos copagos o porque directamente su seguro no cubre ese tratamiento. Pero además de los costes directos, se encuentran los indirectos que son mucho más difíciles de cuantificar y que tienen que ver con la pérdida del empleo, los costes del alojamiento cerca de los lugares donde se aplica el tratamiento, transporte especializado para las citas médicas, cuidado de hijos y/o dependientes, etc. (14).

Se calcula que unas 25.000 personas con cáncer se encuentran cada año en riesgo de exclusión social a causa de la enfermedad en España (1), lo que supone casi un tercio (el 27,7%) del total de diagnósticos en la población activa en España en 2017. Por otra parte, cada año se diagnostica de cáncer a un total de 9.832 personas desempleadas, de las que más de la mitad (5.232) no cobra ninguna prestación económica, lo que significa que las familias que tienen bajos ingresos o ninguno se ven obligadas a decidir, por ejemplo, entre pagar las facturas o comprar medicinas(1,15). A esto se suman las desigualdades regionales: en Canarias un 60% de los hogares no pueden hacer frente a los gastos extra que derivan de la enfermedad, en Andalucía asciende al 52% y en el País Vasco la cifra se reduce a un 18.9%.

2.2 LAS NUEVAS TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER

El cáncer es una enfermedad multicausal y multifactorial que se presenta de diversas maneras y su abordaje es multidisciplinar e integral, abarcando desde la prevención (incluyendo los cribados de diagnóstico precoz), hasta el tratamiento (quirúrgico, radioterápico o farmacológico), los cuidados paliativos o el acompañamiento psicológico y social de los pacientes y sus familias.

Este capítulo se centrará solamente en los fármacos oncológicos aunque, tal y como recordaban algunas sociedades médicas recientemente, cuando se habla de cáncer debe incluirse no solo la vertiente de tratamiento, también los aspectos epidemiológicos, diagnósticos, preventivos y de cribado y definición de población de riesgo (16). La **figura 2** muestra un resumen de los principales grupos de este tipo de fármacos y algunos ejemplos de principios activos. Lejos de pretender dar una lista exhaustiva, el objetivo de este resumen es ayudar a entender cuáles son los principales tratamientos y de qué forma actúan.

El conocimiento de las alteraciones genéticas y moleculares que producen el desarrollo de tumores y de metástasis, así como el desarrollo de fármacos que actúan a nivel de dichas alteraciones, ha permitido la investigación en terapias con mayor especificidad (17).

Es el caso de las nuevas terapias biológicas, que han supuesto un avance en el tratamiento de tumores, permitiendo ser más selectivos en el ataque al tumor y mejorando la calidad de vida de los pacientes. En esta línea, recientemente han aparecido las denominadas terapias CAR-T (terapias de células T con receptor de antígeno de antígeno quimérico) que tratan de

modificar el propio sistema inmunitario del paciente para conseguir que tenga la capacidad de atacar de forma precisa a las células tumorales. Son terapias que abren nuevos caminos de tratamiento y que es preciso evaluar en términos de resultados clínicos y riesgos para los enfermos, para lo cual son necesarias más evidencias (18,19).



QUIMIOTERAPIA

Estos fármacos son capaces de provocar, por medio de distintos mecanismos, alteraciones en las células ocasionando su muerte. En definitiva, destruyen de manera indiscriminada todas aquellas células que se reproducen rápidamente, como es el caso de las células tumorales.

Ejemplos: Cisplatino, 5-fluorouracilo, doxorubicina, paclitaxel, docetaxel.



HORMONOTERAPIA

Los fármacos de este grupo actúan modificando el funcionamiento hormonal con el fin de frenar el crecimiento de los tumores denominados hormonodependientes, es decir, que dependen de ciertas hormonas para crecer. Fundamentalmente, son fármacos dirigidos a cáncer de mama y próstata, así como ovario, endometrio o neuroendocrinos.

Ejemplos: Tamoxifeno, anastrozol, abiraterona, enzalutamida, fulvestrant.



TERAPIAS BIOLÓGICAS

Las terapias biológicas constituyen un conjunto de tratamientos diseñados para actuar de manera selectiva sobre células tumorales con una característica determinada y esto les confiere un mejorado perfil de efectividad y de efectos secundarios.

Los mecanismos de acción de las terapias biológicas son variados y los tratamientos varían. Por ejemplo, las **inmunoterapias** aprovechan la capacidad del sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer. A diferencia de los demás tratamientos disponibles, las inmunoterapias no se dirigen a destruir directamente las células tumorales sino que su acción consiste en estimular y potenciar la respuesta inmune antitumoral del enfermo para que ataque y destruya el tumor. El anticuerpo monoclonal alemtuzumab o las nuevas terapias CAR-T son ejemplos de inmunoterapias.

Otro grupo de terapias, denominadas **terapias dirigidas**, tratan de bloquear señales que necesita la célula tumoral para crecer o sobrevivir. Aquí encontramos fármacos como los anticuerpos monoclonales bevacizumab o trastuzumab.

Figura 2. Grupos de fármacos clasificados en función de su mecanismo de acción. Fuente: SEOM (20)

tres.

EL ACCESO A LOS FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

El acceso a los medicamentos seguros, eficaces y de calidad, constituye un eje fundamental en la articulación del derecho a la salud ¹. En el área oncológica, los avances científicos han sido muy notables durante los últimos años, especialmente debido a las estrategias de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento para frenar el cáncer (21). La palabra cáncer en la actualidad nos lleva a pensar en un escenario más esperanzador que hace unas décadas, pero todavía muchas personas en el mundo no pueden acceder a los medicamentos que necesitan y, aunque bien es cierto que el cáncer es una enfermedad que requiere un abordaje integral, el tratamiento farmacoterapéutico es crucial y determinante en muchos casos.

De esta manera, cumplir con la meta de reducir en un tercio la mortalidad prematura debido a enfermedades crónicas, incluido cáncer, en 2030 a nivel global (22), recogida en el marco de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, suena quizás lejano para demasiadas personas que ven cómo ciertos tumores - que disponen de tratamientos eficaces - se convierten en enfermedades insalvables. Es el ejemplo de enfermedades como la leucemia linfoblástica aguda. Este tipo de leucemia es uno de los cánceres más frecuentes en los niños y con mejores pronósticos si se trata a tiempo (23). Sin embargo, la imposibilidad de acceder a un tratamiento que cura condena a los niños que viven en países de rentas bajas y medias a la muerte. Un niño diagnosticado en Portugal tiene un 90% de probabilidades de seguir vivo 5 años después del diagnóstico. No corre la misma suerte un niño nacido en China,

Ecuador o México: este tendrá menos del 60% de probabilidades de sobrevivir.

Así lo muestra el último estudio CONCORD publicado recientemente (3), que también indica la imposibilidad de estimar la supervivencia en algunos países en vías de desarrollo donde los registros de cáncer son inexistentes (24) e incluso llevar a cabo un registro civil o de mortalidad es tarea complicada. Un hecho que se acentúa especialmente en el continente africano donde todavía siguen abiertos conflictos bélicos y guerras inacabadas desde hace décadas (25). La ausencia de datos es el reflejo de sistemas sanitarios con escasos recursos, baja cobertura y tremendamente frágiles. Se estima que, en los países más pobres del mundo, los niños afectados por leucemia podrían llegar a tener menos de un 20% de posibilidades de sobrevivir (26).

Cuando hablamos de cáncer, este mismo patrón se observa muy habitualmente, tanto a nivel global como dentro de cada país. Las desigualdades sociales y económicas globales y dentro de cada territorio, incluso en los países más ricos, marcan una clara brecha de supervivencia.

La probabilidad de que un paciente sobreviva a un cáncer de colon o una mujer a un cáncer de mama es altamente dependiente del lugar en el que resida (3) y está fuertemente asociado a un acceso garantizado a diagnósticos y tratamientos eficaces y adecuados, enmarcados dentro de un sistema sanitario de calidad que atienda a las necesidades de la población.

¹ El reconocimiento del Derecho a la Salud se remonta a la Carta de las Naciones Unidas (1945), la Declaración Universal de Derechos Humanos (1948) y la Constitución de la Organización Mundial de la Salud (1948). Este derecho también se plasma en el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales (1966), que recoge en su artículo 12.1 el derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental (242). La OMS en su Constitución, además, insiste en la necesidad de garantizar la disponibilidad, accesibilidad, aceptabilidad y calidad de establecimientos, bienes y servicios de salud para el ejercicio de este derecho (12).

Más de 30 países en África y Asia ni siquiera disponen de servicios de radioterapia (27).

En Nigeria, por ejemplo, no hay oncólogos médicos y la quimioterapia más básica tiene disponibilidad limitada, tanto en el sector público como en el privado (28). Los tratamientos disponibles son inaccesibles para los pacientes, que tienen que pagar de sus bolsillos el precio de los medicamentos. La falta de adherencia a los tratamientos en estos entornos es otro de los grandes problemas. Aunque un paciente pueda iniciar su tratamiento, el coste del medicamento y de los servicios sanitarios resulta inasumible y muchos pacientes tienden a abandonar sus terapias. Si te diagnostican un cáncer, tus posibilidades de sobrevivir dependen de tu código postal (29).

3.1 LOS ALTOS PRECIOS: UNA BARRERA GLOBAL AL ACCESO

La tendencia de los altos precios de los medicamentos se ha impuesto como una de las principales barreras de acceso a los tratamientos (30). En el caso del cáncer, como en otros, los altos precios de los tratamientos oncológicos o las nuevas inmunoterapias han puesto de manifiesto que nos encontramos ante un problema global, consecuencia del actual sistema de innovación. Un sistema más interesado en proteger los derechos de propiedad intelectual que en garantizar la innovación al servicio del interés público, a pesar de las llamadas de profesionales, sociedades científicas, expertos e incluso algunos dirigentes, verbalizadas con frases como, “los pacientes antes que las patentes” (31,32).

En los últimos años, el precio medio de los nuevos medicamentos para el cáncer se ha disparado, alcanzando valores desorbitados. Numerosos estudios reflejan este crecimiento. Algunos autores han estimado subidas del precio medio de los medicamentos oncológicos de más del 10% anual desde 1995 (33). Otros estudios muestran que, de 2003 a 2013, los precios medios de estos fármacos se multiplicaron por dos, de 4.500 dólares a más de 10.000 dólares por mes de tratamiento (34,35). En términos anuales estaríamos hablando de subidas de 54.000 a 120.000 dólares por año de tratamiento.

Si bien es cierto que los países de rentas bajas son los que más sufren las consecuencias de los altos precios en el acceso a los medicamentos, este problema ya no se circunscribe exclusivamente a estos países.

En Estados Unidos, donde el precio de las medicinas para el cáncer entre 2011 y 2016 aumentó en un 88% (36,37), los medicamentos están, sencillamente, fuera del alcance de muchas familias que tienen que elegir entre su salud o cubrir otras necesidades básicas. En una carta publicada en 2015, decenas de médicos (38) apoyaron a un grupo independiente de pacientes con el objetivo de bajar los precios de los medicamentos oncológicos. En ella recogían, entre otras evidencias, que, en 2014, todos los nuevos fármacos contra el cáncer aprobados por la agencia americana -Food and Drug Administration (FDA)- tenían un precio superior a 120.000 dólares al año, lo que supone de 25.000 a 30.000 dólares del bolsillo de las familias y más de la mitad del ingreso medio familiar.

El problema de los altos precios ha sido denunciado en numerosas ocasiones por diferentes campañas internacionales, en muchos casos lideradas por los propios pacientes.

Es el caso de Patients for Affordable Drugs (39), una organización independiente que tiene como objetivo conseguir el cambio político necesario en Estados Unidos para bajar los precios de los fármacos; o la Union for Affordable Cancer Treatment (UACT) (40), movimiento que aúna a pacientes con cáncer, a sus familias y amigos, a profesionales de la salud y a investigadores también preocupados por los altos precios y que luchan por conseguir acceso a cuidados y tratamientos para el cáncer que esté disponibles y sean asequibles para todas las personas que los necesiten.

En Europa, como en el resto del mundo, el precio de los nuevos medicamentos crece cada año, amenazando la sostenibilidad de los sistemas de salud y obstaculizando el acceso de las poblaciones más vulnerables a tratamientos para enfermedades como el cáncer. Un estudio, realizado en 2016 por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en 48 países europeos, concluye que el alto precio es un factor que contribuye de manera muy importante a las inequidades de acceso a los fármacos oncológicos en nuestro continente (41) y evidencia grandes disparidades de acceso en los países europeos estrechamente relacionadas con los niveles de desarrollo económico del país y su renta per cápita.

Así, muestra cómo los países del este de Europa, con rentas más bajas, sufren más desabastecimientos, tienen menor disponibilidad de fármacos y sus ciudadanos tienen que asumir mayores gastos por sus tratamientos oncológicos, lo que, en definitiva, tiene una consecuencia directa sobre el acceso de los pacientes a los fármacos que necesitan. Por ejemplo, en países como Serbia, Eslovaquia, Croacia, Bosnia, Bulgaria, Macedonia o Polonia, muchos de los medicamentos para el tratamiento del melanoma o el cáncer renal ni siquiera están incluidos en el listado nacional y, cuando lo hacen, no están financiados, por lo que los pacientes deben pagar el 100% del tratamiento (41).

España es uno de los países de la OCDE con mejor cobertura sanitaria y acceso a fármacos (42). Sin embargo, según datos del Ministerio de Sanidad (MSSSI) de 2016, un 4.4% de la población española no pudo comprar los medicamentos recetados por su médico por causas económicas (43), lo que supone más de dos millones de personas.

A pesar de este dato tan revelador, puede seguir existiendo la percepción de que la problemática de los altos precios de las innovaciones queda lejos de países como el nuestro, con una buena cobertura sanitaria. Sin embargo, es necesario tener en cuenta otras variables. Según el último informe del Ministerio de Sanidad, los fármacos antineoplásicos constituyen un 11.5% del gasto total en medicamentos hospitalarios y, en concreto, los anticuerpos monoclonales² experimentaron un incremento del gasto del 13% entre 2014 y 2015 (44).

² Según la clasificación ATC: fármacos antineoplásicos (grupo L01) y anticuerpos monoclonales (grupo L01XC).

Este aumento del gasto en fármacos obliga a recortar de otras partidas en un sistema sanitario con recursos finitos. La enfermedad del cáncer necesita una asistencia integral, más allá del tratamiento con fármacos, que implica a otras especialidades médicas, servicios y niveles de atención (45). Todas ellas partidas primordiales para el cuidado y la atención del paciente, que pueden quedar presupuestariamente desplazadas en un escenario en el que se estima que el área oncológica siga creciendo y suponga más de un 20% del mercado hospitalario (46).

Durante las últimas décadas, la innovación médica ha mejorado de manera sustancial la vida de millones de personas en todo el mundo. El reto ahora será hacer que estas mejoras lleguen a todas las personas sin dejar a nadie atrás (47).

cuatro.

EL MERCADO DE LOS ONCOLÓGICOS

Los fármacos para el cáncer constituyen uno de los grupos de medicamentos con precios más altos e ilustran una problemática que es global. En Estados Unidos, el precio medio de los nuevos fármacos contra el cáncer se multiplicó por 10 en 15 años (38). En 2012, expertos de todo el mundo en leucemia mieloide crónica ya alertaban de los altos e “insostenibles” precios de estos medicamentos (48).

Este progresivo incremento es una cuestión que preocupa a muchas autoridades públicas, médicos, pacientes e investigadores y algunos estudios sugieren que los actuales modelos de precios no son racionales, sino que reflejan lo que el mercado es capaz de soportar (49). A eso se suma el escaso valor terapéutico añadido que algunos de estos fármacos aportan. Así lo demuestra un artículo publicado recientemente en el British Medical Journal (50), que concluye que más de la mitad de los medicamentos para el cáncer aprobados en Europa entre 2009 y 2013 no presentan evidencias que muestren un beneficio clínico significativo en mejora de supervivencia o de calidad de vida.

En Estados Unidos, en 2014, se publicó un estudio que demostraba que 48 de los nuevos fármacos oncológicos aprobados por la FDA entre 2002 y 2014 solo aumentaban la supervivencia global del paciente algo más de dos meses (51). Si bien es muy importante prolongar la esperanza de vida de los enfermos de cáncer todo lo que se pueda, lo que parece cuestionable es que se paguen sumas de dinero tan altas por estos resultados, cuando estos precios ya resultan inasequibles para el 20% de la población en Occidente (52). Esta situación cuestiona los criterios de aprobación de fármacos de las agencias reguladoras, en algunos casos sin contar con evidencias claras de seguridad y eficacia (50,53).

En España, una revisión de 40 terapias oncológicas de alto precio, empleadas para el tratamiento de 13 tumores, mostraba que el aumento de la supervivencia global respecto a la alternativa con la que se comparaba era inferior a tres meses en 26 de las 34 terapias valoradas y sobre las seis no valoradas no existía información disponible en este indicador. Sin embargo, en 22 de las 40 terapias estudiadas había un coste añadido superior a 15.000 euros y, por ejemplo, seis de ellas incrementaban su coste entre los 30.000 euros y los 60.000 euros, con una supervivencia global aumentada de entre 2 y 3,7 meses (54).

Ya en 2012, algunos médicos del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (55) tomaron la decisión de no administrar a sus pacientes Zaltrap® para el cáncer colorrectal y continuar con su alternativa terapéutica, debido al escaso valor añadido que proporcionaba a un precio multiplicado por dos.

En 2014, se estimaba que en cinco años (año 2019) el gasto global en medicamentos se incrementaría en un 30%, en gran medida, debido fármacos para el cáncer e inmunosupresores (36,37). El gasto global en tratamientos oncológicos pasó de 107.000 millones de dólares en 2015 a 113.000 millones de dólares en 2016 y sigue siendo el área terapéutica con mayor volumen de ventas (56). Además, se espera que el crecimiento del mercado de la oncología esté entre un 6% y un 9% al año hasta 2021, cuando el volumen de ventas alcanzará los 147.000 millones de dólares (37).

4.1 GASTO FARMACÉUTICO EN ESPAÑA

En España, el mercado farmacéutico ha ido variando su composición de forma notable en los últimos cinco años. En la actualidad es el mercado hospitalario el que dirige su crecimiento y se estima que siga así en los próximos años hasta alcanzar los 11.300 millones en 2021, un 19% más que en 2016, en gran parte debido a la aparición de nuevas terapias e indicaciones (46).

En 2017, el gasto total en fármacos hospitalarios en España fue de 6.448 millones de euros (57), lo que supuso un crecimiento del 3,3% respecto al año anterior. En 2015, el 39% de este

gasto se debía a 15 principios activos (**tabla 1**), de los cuales cuatro (trastuzumab, rituximab, bevacizumab e imatinib) están clasificados como fármacos antineoplásicos (grupo L01) (44). Según Farmaindustria, en 2014 el gasto en medicamentos para el cáncer superó los 1.600 millones de euros, casi un 11% del gasto farmacéutico total del Sistema Nacional de Salud y un 2.7% del total del gasto sanitario público (58,59).

Las previsiones indican que, pese a la aparición de biosimilares y/o genéricos, el mercado oncológico seguirá creciendo en los próximos años como consecuencia de nuevos lanzamientos e indicaciones y de la entrada de más inmunoterapias. La oncología se ha posicionado como el área terapéutica más relevante del mercado hospitalario, copando ya el 23,8% de éste (46).

Grupo terapéutico	Principio Activo	Gasto PVL* (millones de euros)	% sobre total gasto PVL
Antivirales	Sofosbuvir y Ledipasir	557,8	7,5
Antivirales	Sofosbuvir	364,2	4,9
Inmunosupresores	Adalimumab	303,7	4,1
Antivirales	Ombitasvir, Paritaprevir y Ritonavir	230,2	3,1
Inmunosupresores	Etanercept	174	2,3
Inmunosupresores	Infliximab	170,7	2,3
Antivirales	Simeprevir	162,3	2,2
Antineoplásicos	Trastuzumab	136,7	1,8
Antineoplásicos	Rituximab	121	1,6
Antineoplásicos	Bevacizumab	118,1	1,6
Inmunoglobulinas	Inmunoglobulinas hum. Norm. (IgIV)	118	1,6
Antineoplásicos	Imatinib	115,7	1,6
Inmunoestimulantes	Interferon beta 1a	112,8	1,5
Antivirales	Tenofovir disoproxilo y emtricitabina	112,5	1,5
Antiemorrágicos	Factor VIII de la coagulación	106	1,4
	Total	2903,7	39

Tabla 1. Quince primeros principios activos de mayor gasto hospitalario, año 2015. Fuente: Informe 2017 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSI) (44). *PVL: Precio de Venta del Laboratorio.

Un sector que ha visto cómo los precios medios de los fármacos se duplicaron entre 2011 y 2015. Mientras que en 2011 el precio medio de un fármaco ³ era de 290,5 euros, en 2015 se situaba en 593,5 euros (44).

4.2. ¿CÓMO SE FIJAN LOS PRECIOS?

La pregunta sobre qué determina la fijación y la escalada de precios de los medicamentos oncológicos es crucial y para ella pocas respuestas auténticamente explicativas tenemos. La industria farmacéutica justifica los altos precios por la necesidad de hacer frente a los altos costes de la investigación. Sin embargo, la fijación de los precios de los fármacos es un proceso que responde a criterios que parecen arbitrarios y cada vez son más las voces que hablan de que son excesivos e insostenibles (41,48). Para algunos autores, responde a una estrategia en espiral por la cual el precio de un medicamento experimenta una subida anual constante respecto al año anterior. Los nuevos medicamentos se adaptarían al nivel del momento fijando su precio en base al mercado (60). Para otros, tiene más peso la teoría de los precios de referencia, por la que se establecen los precios de los nuevos medicamentos de acuerdo con los precios de terapias existentes añadiendo un incremento de un 10-20% (33).

El actual sistema global de fijación de precios incentiva que la industria marque los precios

de los nuevos medicamentos protegidos por patente en función de lo que el mercado pueda soportar para obtener el máximo beneficio posible. Si bien esta es la manera de fijar el precio en mercados de intercambios abiertos y competitivos, cabe preguntarse si también es la forma correcta de hacerlo en mercados de oligopolios donde el comprador principal es el Estado y con productos que son vitales para la supervivencia de las personas.

Por otra parte, el sistema actual favorece que primero se negocien los precios en países como Estados Unidos, garantizando un máximo de partida que no requiere del acuerdo gubernamental, para después negociar individualmente en cada país. Esta estrategia da lugar al lanzamiento secuencial de nuevos medicamentos (65), empezando por grandes mercados y retrasando la entrada en otros más pequeños y con menores precios. Por ejemplo, dentro de Europa, las compañías farmacéuticas suelen retrasar la solicitud de autorización de nuevos fármacos en Bélgica, donde los precios de los medicamentos son más bajos, y tienden a comenzar por países que puedan pagar más, con el fin de que el precio de referencia externo ⁴ no baje (66). Estos precios se publican sin descuentos ⁵, por lo que siempre existe el riesgo de que se esté referenciando un precio que no es real y se esté pagando más en unos países que en otros (65). Así, los precios de estos fármacos son distintos entre países de renta alta y las variaciones pueden oscilar entre el 28% y el 388% (67).

³ PVL medio de una presentación, por ejemplo, un vial.

⁴ En Europa se puso en marcha en 2010 un proyecto de colaboración voluntaria entre países con la intención de compartir los precios nacionales de los medicamentos. El programa se llama EURIPID y contiene datos sobre los precios oficiales de los medicamentos reembolsables con fondos públicos que se publican de conformidad con la Directiva de transparencia 89/105/CE.

⁵ En España, por ejemplo, los laboratorios están obligados a practicar deducciones sobre el precio industrial máximo de los medicamentos en las compras realizadas por los servicios sanitarios del Sistema Nacional de Salud y las oficinas de farmacia, a excepción de los medicamentos genéricos o aquellos que formen parte de conjuntos a los que aplique el sistema de precios de referencia (243).

Precio/ unidad (comprimido o vial)	Sudáfrica (€,2017)	India (€,2017)	Austria (€,2013)	España (€,2013)	Francia (€, 2013)	UK (€,2013)
Abiraterona acetato	nd	2,03 €	27,50 €	nd	27,50 €	25,08 €
Bendamustina	nd	88,15 €	301,20 €	nd	273,81 €	283,28 €
Bevacizumab	188,20 €	340,30 €	1.338,00 €	1.272,90 €	1.088,80 €	1.085,10 €
Bortezomib	nd	171,70 €	1.166,00 €	1.120,10 €	1.043,90 €	894,91 €
Erlotinib	nd	4,33 €	68,97 €	68,18 €	67,45 €	63,84 €
Lapatinib	nd	nd	17,64 €	14,49 €	16,58 €	11,80 €
Lenalidomida	nd	2,03 €	260,72 €	250,78 €	165,16 €	184,88 €
Nilotinib	1,15 €	nd	23,34 €	24,16 €	24,25 €	25,50 €
Sorafenib	nd	0,81 €	35,70 €	30,44 €	28,83 €	31,24 €
Trastuzumab	716,29 €	790,04 €	690,00 €	596,52 €	536,87 €	478,22 €

NOTA: Precio (PVL)/ unidad (comprimido o vial)

ND: no hay dato disponible. Puede ser porque no esté disponible el medicamento o porque no esté disponible el **dato del precio**.

Tabla 2. Precios por unidad de algunos fármacos oncológicos en Sudáfrica, India, Austria, España, Francia y Reino Unido (UK). Fuente: Vogler et al. 2016 y Tomlinson et al. 2017 (67,68).

La **tabla 2** muestra los precios por unidad de algunos fármacos en distintos países. De estos datos se desprende, entre otras cosas, que España viene a pagar más que países como Francia o Reino Unido y que, en concreto, fármacos como trastuzumab tienen precios más altos en Sudáfrica que en Europa.

Estas estrategias y dinámicas están respaldadas por un modelo de mercado que evita la competencia a través del blindaje que ofrece el actual sistema de patentes de los medicamentos que, al contrario de lo que puede parecer, no existe desde siempre. En Estados Unidos, se introdujeron a principios del siglo XX y en Europa comenzaron a aparecer en Alemania y Francia en los años 60 y 70. En España no aparecieron hasta comienzos de los años 90 (69).

La justificación de patentar las innovaciones biomédicas se basa en la idea de premiar al inventor o desarrollador, con el fin de seguir incentivando la inversión en I+D, y garantizar la recuperación de los costes y un beneficio razonable. Como indican algunos autores (69,70), el precio fijado bajo la protección de la patente debería cubrir dichos costes y beneficios. La realidad, sin embargo, es que no es posible conocer los costes reales de la investigación porque son secretos. A la protección de comercialización bajo el monopolio de la patente, se añade la exclusividad de los datos y otros incentivos, como los certificados de protección suplementaria o la legislación sobre medicamentos huérfanos. Todo ello permite que las compañías se sitúen en el mercado en una posición dominante que permite fijar

el precio máximo que el comprador pueda pagar (69,71), generando unas desigualdades de posición entre compradores y proveedores que repercute en los recursos de los sistemas públicos y ejerciendo un abuso de posición que nada tiene que ver con premiar la innovación.

El sistema de incentivos a la innovación debería tener como objetivo que la investigación pública y privada generasen las innovaciones que la sociedad considera prioritarias y al coste más bajo posible (72,73). Especialmente, cuando los datos de EFPIA (Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica) muestran que solo un 16% del total de las ventas fueron destinados a investigación (74) y un 21% a producción (75) en las empresas farmacéuticas, mientras que los beneficios brutos⁶ de algunas de las mayores empresas del sector superan el 23% (76,77).

En los países en desarrollo, las personas luchan por pagar por estos productos un precio varias veces por encima del ingreso medio por habitante. En una situación en la que no hay competidores, los compradores están a merced de un solo proveedor que se convierte en el titular del producto y en el propietario de la patente (7). De los 8,8 millones de muertes por cáncer en el mundo de hoy en día, aproximadamente

el 70% ocurren en países en desarrollo (78), una cifra que justificaría que muchos gobiernos hicieran uso de mecanismos como las licencias obligatorias, que podrían permitir la explotación de una patente por un tercero sin el consentimiento del titular si el interés público lo justifica⁷. En el campo de los oncológicos, un caso muy conocido de licencia obligatoria ha sido el de sorafenib, medicamento para cáncer renal. En 2012, las autoridades de India dieron luz verde a Natco Pharma Ltd. para comenzar a fabricar y vender este fármaco en el país (79). Otro caso destacado se ha dado recientemente en Colombia, donde el gobierno ha declarado imatinib como fármaco de interés público, lo que ha supuesto una bajada sustancial del precio original marcado por la farmacéutica (80).

Por otra parte, en el afán de proteger el nicho de mercado de un medicamento patentado, la industria recurre muchas veces a estrategias que evitan o retrasan la disponibilidad de los medicamentos genéricos o biosimilares, lo cual, a su vez, multiplica los efectos perversos de los altos precios (61). Para ello, es frecuente encontrar grandes litigios de laboratorios con el objetivo de frenar la aparición de genéricos cuando llega el momento de la expiración de su patente. Sin embargo, existen otras todavía más elaboradas, como el pay-for-delay⁸.

⁶ Beneficio bruto o beneficio antes de impuestos (BAI) (244).

⁷ Se trata de una de las flexibilidades que permite el Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio sobre los ADPIC (Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio). Así lo recoge también la Ley de Patentes española en su Artículo 95.

⁸ En Estados Unidos, esta estrategia aprovecha la ley Hatch-Waxman, que aprobó en 1984 el Congreso americano, para fomentar la producción de genéricos y por la cual el primer genérico autorizado goza de un periodo de exclusividad de mercado genérico de seis meses. Por su parte, el laboratorio que produce el medicamento de marca tiene también la posibilidad de sacar su propio genérico ("genérico autorizado") durante los 180 primeros días de la exclusividad de mercado del genérico, compitiendo así con sus ventas. Con esta amenaza encima de la mesa, el laboratorio del medicamento de marca paga al productor de genéricos para que retrase la puesta en el mercado de su genérico, a cambio de la promesa de no competir con un genérico autorizado. De esta manera, el fabricante del medicamento patentado alarga su exclusividad de mercado y el productor de genéricos obtiene un ingreso a cambio de evitar obstáculos en su lanzamiento futuro.

En Estados Unidos, el ejemplo del imatinib ilustra esta estrategia. El laboratorio llegó a un acuerdo de pay-for-delay con Sun Pharma, fabricante de genéricos, para retrasar 6 meses la entrada del imatinib genérico, una vez perdida la patente en julio de 2015. Cuando éste salió al mercado en febrero de 2016, lo hizo con un precio mínimamente inferior al de la marca: 140.000 dólares/año, frente a los 145.000 dólares del imatinib de marca. Al disfrutar el genérico de seis meses de exclusividad, la compañía podía fijar el precio que quisiera y durante 12 meses, tras la expiración de la patente, ambos laboratorios mantuvieron los altos precios de imatinib gracias a este acuerdo de duo-polio (61). En Europa, en 2005 la Comisión Europea multó a AstraZeneca con 60 millones de euros por incurrir en un mal uso del sistema de patentes con el propósito de bloquear o retrasar la entrada de genéricos de omeprazol. La Comisión concluyó que había existido un abuso de posición dominante (81).

La industria farmacéutica defiende que los altos precios de las innovaciones son inevitables por la necesidad de recuperar el gasto en I+D que supone sacar una nueva molécula al mercado, aspecto que suscita muchas dudas debido a la falta de transparencia (73) en los datos aportados por los laboratorios (72). Según un estudio del Tufts Center for the Study of Drug Development en Boston (EEUU) (82) el coste de desarrollo de un nuevo fármaco alcanzaría una media de 2.800 millones de dólares. Una cifra asumida por la industria, aunque cuestionada debido a la falta de transparencia metodológica y de publicidad de los datos (83)⁹.

LA ARBITRARIEDAD DEL PRECIO: EL CASO IMATINIB

Imatinib (Glivec®, de Novartis) salió al mercado en 2001 para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Su precio rondaba en Estados Unidos los 2.200 dólares al mes y había sido fijado tomando como referencia el precio del interferón, que era entonces el tratamiento habitual para esta enfermedad. En ese momento, un año de tratamiento de imatinib rondaba los 26.000 dólares. En 2016 alcanzó los 146.000 dólares. Creció entre un 10 y un 20% cada año (61). Al expirar la patente en 2015, el laboratorio había acumulado ventas de 48.000 millones de dólares (62).

Conviene hacer notar que el precio del genérico se encuentra en 126-216 dólares por paciente al año (63); que el coste de la investigación había sido cubierto en parte por presupuestos públicos; y que el laboratorio invirtió menos de 100 millones de dólares en los ensayos clínicos (64). Una cantidad que, si tenemos en cuenta la facturación anual del fármaco, se cubrió en el primer año. Por tanto, a partir de ese momento, los precios podrían haber estado cerca de 100-200 dólares persona/año y no por encima de 20.000-100.000 dólares por paciente al año.

Por su parte, la iniciativa DNDI calcula que el coste de desarrollo de una nueva molécula alcanza un máximo de 170 millones de dólares, teniendo en cuenta también las pérdidas en moléculas fallidas (84).

⁹ En 2013, el CEO de GlaxoSmithKline reconocía que la justificación de los altos precios por los costes de I+D, por aquel entonces estimados en 1.000 millones de dólares, era “uno de los grandes mitos de la industria” (245).

La naturaleza de los costes de investigación puede ser muy diversa y, en ocasiones, compleja y tendría que ver con el tipo de innovación, es decir, si es un derivado de un fármaco activo o, por el contrario, es un medicamento innovador en su totalidad.

En todo caso, diferentes estudios evidencian que en este proceso de desarrollo hay que

tener en cuenta la alta proporción de inversión pública en la investigación biomédica (85–87), que supondría costes a detraer en los cálculos de precio de I+D posteriores (69).

Así, un estudio que analiza los ensayos clínicos iniciados entre 2006 y 2013 -registrados en la ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) de la OMS- muestra que, en el

LA FIJACIÓN DE PRECIOS EN ESPAÑA

En España, la fijación de los precios de los medicamentos es un proceso que se inicia en el seno de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) del Ministerio de Sanidad. La Comisión, presidida por el Ministerio de Sanidad, está además formada por representantes del Ministerio de Hacienda, el Ministerio de Economía, tres comunidades autónomas y otras tres en calidad de oyentes. La CIPM es la encargada de decidir sobre el reembolso o financiación de cada fármaco y de fijar un precio industrial máximo – precio que es propuesto por la industria- y un precio de financiación para el SNS. En el caso de los medicamentos hospitalarios, este precio luego se renegocia en cada comunidad autónoma o bien en cada hospital. Hay que destacar que los tres representantes de las CCAA y los tres observadores lo son en turnos rotatorios de seis meses, lo que dificulta su seguimiento y la participación en la toma de decisiones, a pesar de ser quienes pagan la factura farmacéutica.

En el ámbito regional, el precio final de compra depende de un proceso de negociación entre las autoridades y las farmacéuticas, mediante acuerdos de diferentes tipos, aplicándose procedimientos públicos de adquisición. En general, el precio de

financiación de los medicamentos hospitalarios aprobado por la CIPM se modifica a la baja en estas negociaciones. Pero si esos precios iniciales aprobados por la CIPM son muy altos, estas modalidades de negociación en los centros sanitarios o servicios de salud permiten un ajuste muy moderado de los mismos. Por ello, el precio definido por la CIPM influye de forma decisiva en lo que finalmente se pagará por el medicamento.

Recientemente, se ha publicado el reglamento, composición y las primeras actas de decisiones de la CIPM. Un paso adelante en la mejora de la transparencia, aunque insuficiente a pesar de las reiteradas solicitudes por parte de sociedades científicas, colectivos profesionales y sociales y, recientemente, por el Tribunal de Cuentas (TC) (91). El último informe de actividad económica del MSSSI, constataba la inexistencia de procedimientos sobre funciones y responsabilidades en materia de política farmacéutica, así como la falta de criterios de evaluación para la inclusión de medicamentos en la prestación farmacéutica y la fijación de sus precios. El Congreso ha instado recientemente al Gobierno a asumir sus recomendaciones (92).

conjunto de países de altos ingresos, un 51,6% de los ensayos no eran financiados por la industria (87). Otra investigación pone de manifiesto que, de las inversiones globales totales en I+D en salud realizadas, el 60% provienen del sector empresarial, el 30% del sector público y aproximadamente el 10% de otras fuentes (incluidas organizaciones privadas sin fines de lucro) (86).

En el campo concreto de la oncología, un estudio reciente apunta un coste medio de 648 millones de dólares en el desarrollo de un nuevo fármaco para el cáncer. Tomando esta cifra como referencia, y teniendo en cuenta que el beneficio medio generado por fármaco alcanza los 1.654,4 millones (88), se estima que las compañías recuperarían en menos de cuatro años su inversión y generarían unos ingresos tras su comercialización que multiplicarían casi por 10 el gasto empleado en su I+D.

Desconocer el coste de un fármaco y los mecanismos por los que se fija el precio son elementos que obligan a una reflexión profunda sobre la escasa transparencia de un sector cuyas transferencias y reembolsos a menudo proceden del Estado. Los ciudadanos y ciudadanas pagamos la factura con nuestros impuestos, pero al sistema actual le faltan todavía muchos mecanismos que garanticen una rendición de cuentas adecuada (32) respecto al gasto que supone para las arcas españolas. En este sentido, con los medicamentos innovadores y, en concreto, los fármacos y terapias oncológicas, hay mucho trabajo por delante.

Al mismo tiempo, esta opacidad alcanza los acuerdos de precio en cada país, donde las

cláusulas de confidencialidad (89) impiden conocer los precios reales de los medicamentos. En el caso de España, donde las comunidades autónomas son las que pagan, esto llega a provocar diferencias de precios entre regiones e, incluso, entre hospitales, repercutiendo en la sostenibilidad del sistema.

Nos encontramos en un entorno en el que las preguntas sobre los costes y precios de los medicamentos no encuentran respuesta, como tampoco otras relativas, por ejemplo, a los ensayos clínicos y la publicidad de sus resultados (90).

En definitiva, todas estas cuestiones vienen favorecidas por un entorno regulador, a nivel nacional, europeo e internacional, que no permite el abordaje del actual desequilibrio entre el beneficio empresarial y el interés público (70). A esto se suma un sistema de incentivos a la propiedad intelectual que favorece la generación de una situación de altos precios y enormes beneficios.

Expertos de la UE han alertado de este asunto y reclaman en su último informe la adopción de medidas en materia de transparencia, incluyendo el conocimiento de los precios y los costes reales de I+D, la revisión del actual modelo de innovación basado en patentes y exclusividad de mercado y el estudio de mecanismos alternativos para incentivar la investigación (72). Nos encontramos en un momento en el que el sector oncológico se prevé como el área más rentable y beneficiosa en un contexto en el que la industria farmacéutica mantiene su crecimiento a nivel global (33,56,93).

LOS INCENTIVOS A LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Las patentes y la exclusividad de datos y mercado constituyen los principales incentivos a la innovación en fármacos otorgados por los estados y las agencias reguladoras.

Las patentes como incentivo a la propiedad intelectual se contemplan como un reconocimiento a la invención que impide que terceros puedan fabricar, reproducir, vender o utilizar, en el caso de procedimientos, la tecnología patentada, salvo autorización o cesión del titular. Las patentes que rodean a un fármaco son múltiples y variadas, afectando a todos los procesos, desde la investigación básica hasta sus indicaciones. Son otorgadas por las oficinas de la propiedad intelectual o de patentes nacionales o internacionales y cada una de ellas cuenta con una validez de 20 años desde su solicitud (94). Así, es frecuente encontrar fármacos protegidos por un centenar de patentes que se van sucediendo a lo largo de los años, desde el principio activo hasta las indicaciones o formas farmacéuticas, formando una auténtica arquitectura protectora. Además, los certificados complementarios de protección permiten alargar la patente de un principio activo hasta un máximo de cinco años una vez caducada su patente.

Los acuerdos ADPIC de propiedad intelectual recogen también una serie de flexibilidades que permiten que, en cuestiones de salud, el interés público prevalezca. En este sentido, existen mecanismos, como las licencias obligatorias, por los cuales los estados pueden hacer un uso gubernamental de la misma u obligar al titular de la patente a licenciarla a un tercero para producir genéricos por razones de salud pública (95,96). Sin embargo, en los últimos años, algunos países se han visto obligados a asumir condiciones más restrictivas de protección de la

propiedad intelectual en sus negociaciones comerciales con Estados Unidos y Europa. Estos acuerdos, conocidos como “ADPIC plus”, permiten la extensión de las patentes y de la exclusividad de datos, protegen el secreto de las negociaciones y limitan el uso de las licencias obligatorias, entre otros aspectos, poniendo en riesgo el acceso a los medicamentos (97,98).

Las agencias reguladoras confieren la exclusividad de datos y de mercado. Todos los nuevos medicamentos autorizados en Europa gozan de ocho años de exclusividad de datos y dos años adicionales de exclusividad de mercado. Esto son 10 años desde su autorización, periodo durante el cual el medicamento en cuestión quedaría protegido de la entrada de competidores, por ejemplo, su genérico, y que puede alargarse un año si durante ese tiempo se aprueban nuevas indicaciones.

Existen además una serie de compensaciones e incentivos que persiguen fomentar la investigación y el desarrollo de fármacos pediátricos y medicamentos para enfermedades raras (medicamentos huérfanos). La designación de un fármaco como medicamento huérfano otorga 10 años de exclusividad de mercado, una reducción en las tasas en los ensayos clínicos, la asistencia científico-técnica de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la posibilidad de llevar un solo procedimiento centralizado de autorización (99). En el caso de un fármaco pediátrico, gozaría de una extensión del certificado suplementario de protección de seis meses y dos años extra de exclusividad de mercado, en caso de que este tenga ya la designación de medicamento huérfano, además de la asistencia científica gratuita (100).

cinco.

INVERSIÓN PÚBLICA EN I+D BIOMÉDICA CONTRA EL CÁNCER

La investigación y la innovación son elementos determinantes para asegurar la prosperidad de la sociedad en todos los ámbitos. En concreto, la I+D biomédica, desde su vertiente más básica y fundamental hasta la investigación clínica, constituye el punto de partida para un mayor conocimiento de las enfermedades, sus causas, consecuencias y dinámicas; un mayor avance en prevención y diagnóstico; la incorporación de nuevos tratamientos, más seguros y efectivos; y la definición de mejores estrategias que contribuyan a mejorar la salud y el bienestar social de todas las personas. Y, para conseguirlo, es fundamental contar con una clara apuesta pública destinando los recursos suficientes para garantizar una ciencia competitiva y de calidad que ponga en el centro a las personas.

En España, la falta de financiación en ciencia y la disminución de recursos destinados a la I+D es un problema que viene siendo recurrente en esta última década y que se hace notar en los sectores científicos públicos y privados (101). En el sector público, las políticas de recortes tras la crisis de 2008 minaron los presupuestos dedicados a ciencia e innovación y, a pesar de que ha aumentado la captación de fondos de programas de I+D europeos, éstos no compensan la reducción de los recursos.

En 2016, el gasto total en I+D en España había subido un 0.66% respecto al año anterior, situándose en 13.260 millones de euros. Sin embargo, esta cifra suponía un 1.19% del PIB, muy por debajo de países como Reino Unido (1.69%), Francia (2.25%) o Italia (1.29%)

y descendía por quinto año consecutivo. En la Unión Europea, la media se situaba en un 2.03% en ese mismo año (102).

Mientras el conjunto de la UE28 invierte hoy un 25% más en I+D+i que antes del inicio de la crisis, nuestra economía invierte un 10% menos (103). España no ha recuperado los niveles de inversión de 2008. Es más, en este momento, el retroceso acumulado nos devuelve a niveles de 2004.

La I+D en salud¹⁰ en España, según datos de la OCDE del año 2014 (104), constituyó un 20% del total de gasto en I+D, unos 2.500 millones de euros. De estos, las instituciones gubernamentales ejecutaron el 40% del gasto, casi 1.000 millones de euros (**figura 3**). El gasto en I+D en el sector salud estaba en 2008 en 2.654 millones de euros y alcanzó su pico máximo en 2010 (2.760 millones de euros). En 2014 ni siquiera se habían recuperado los valores de 2008.

5.1 INVESTIGACIÓN EN CÁNCER EN ESPAÑA

Al igual que en otros campos, la investigación básica, traslacional y clínica en la especialidad de oncología resultan imprescindibles (105,106) y su interrelación y complementariedad son de vital importancia. Tal y como lo reconocen

¹⁰ De acuerdo con la clasificación NABS2007 (Nomenclature for the Analysis and comparison of Scientific programmes and Budget) de la OCDE, esta categoría incluye lo relacionado con la protección, promoción y restauración de la salud humana. Incluye prevención y vigilancia de enfermedades infecciosas y crónicas, monitoreo del estado de salud, promoción de la salud, salud laboral, salud pública (gestión y regulación), servicios de salud, nutrición y seguridad alimentaria, atención sanitaria a poblaciones en riesgo y vulnerables. (246)

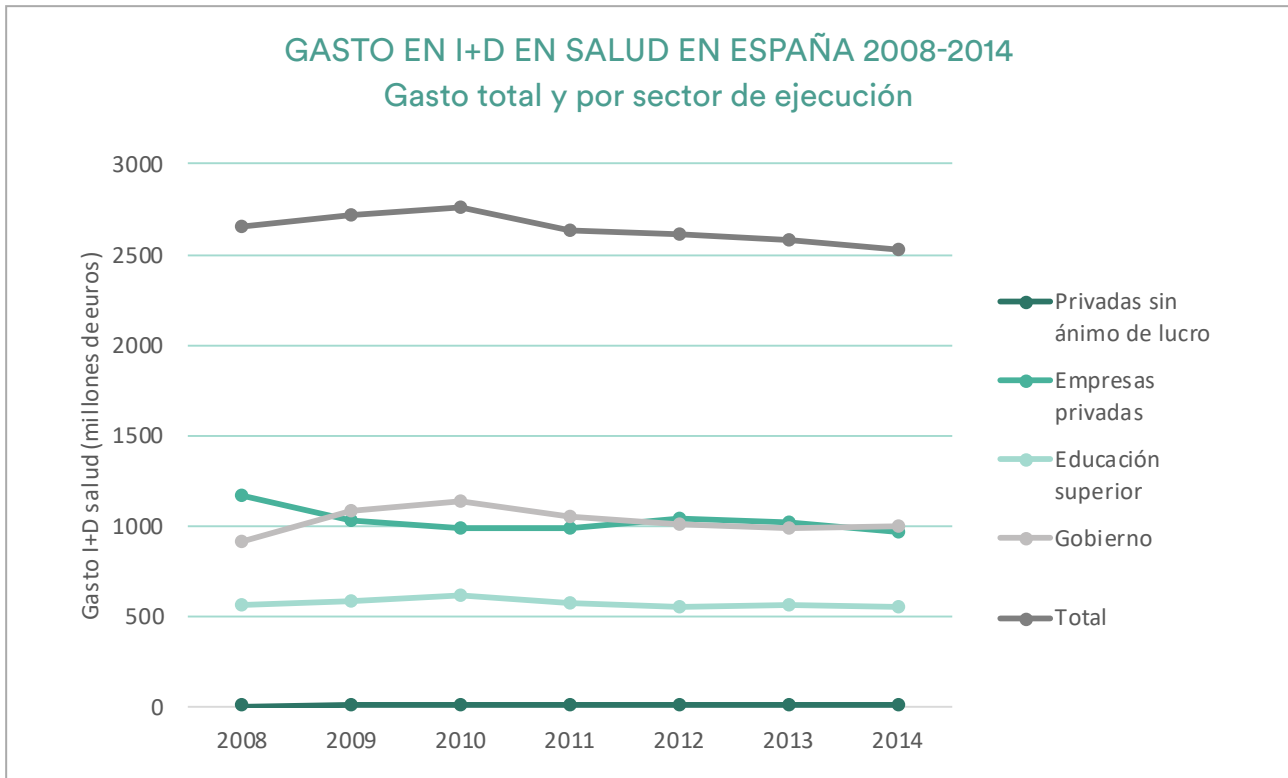


Figura 3. Gasto en I+D en salud en España 2008-2014 total y por sector de ejecución¹¹. Fuente: OCDE (104). Elaboración propia.

muchos grupos de investigación de referencia (107,108), mantener esa senda acompañada de un incremento de la inversión pública es no sólo fundamental, sino una verdadera necesidad para avanzar en la lucha contra el cáncer. En España, el primer Congreso de Oncología tuvo lugar en 1982 (106), pero tuvieron que pasar algunos años más para que el engranaje de la investigación en cáncer se pusiera en marcha. A principios de los 90 comenzaron las

colaboraciones con la industria, se creó el CNIO en 1998 (109) y arrancaron proyectos específicos de investigación con una inversión pública de aproximadamente 500 millones de pesetas anuales, lo que suponía unos tres millones de euros.

Hoy, 20 años más tarde, los datos sobre ayudas y proyectos finalistas dicen que, entre 2009 y 2016, se han invertido aproximadamente

¹¹ Según la clasificación de la OCDE, el sector "Educación superior" incluye universidades, escuelas y otras instituciones de educación superior, así como todos sus centros de investigación, institutos de investigación u hospitales adscritos con actividad investigadora.

88 millones de euros en proyectos de cáncer a través de las ayudas del MINECO -del área SAF/Biomedicina¹²-. Asimismo, entre 2008 y 2017, se han invertido 143 millones de euros a través de los Fondos de Investigación en Salud (FIS) de la Acción Estratégica en Salud del Ministerio de Sanidad. Los datos también muestran que dos terceras partes de las asignaciones de estos fondos han ido a parar a centros de Madrid y Barcelona (**figura 4**). Estas líneas de financiación son las más representativas en el ámbito de la I+D biomédica en España¹³.

Si lo comparamos con otros sectores entre 2010 y 2016, las principales áreas receptoras de fondos¹⁴ son cáncer y biología molecular y celular con un total de 228 millones en proyectos subvencionados por el MINECO. En cuanto a las aportaciones y/o préstamos a proyectos con empresas del Centro de Desarrollo Tecnológico en las mismas fechas, la oncología es la indicación terapéutica de mayor inversión, de entre las 25 establecidas, con 52 millones.

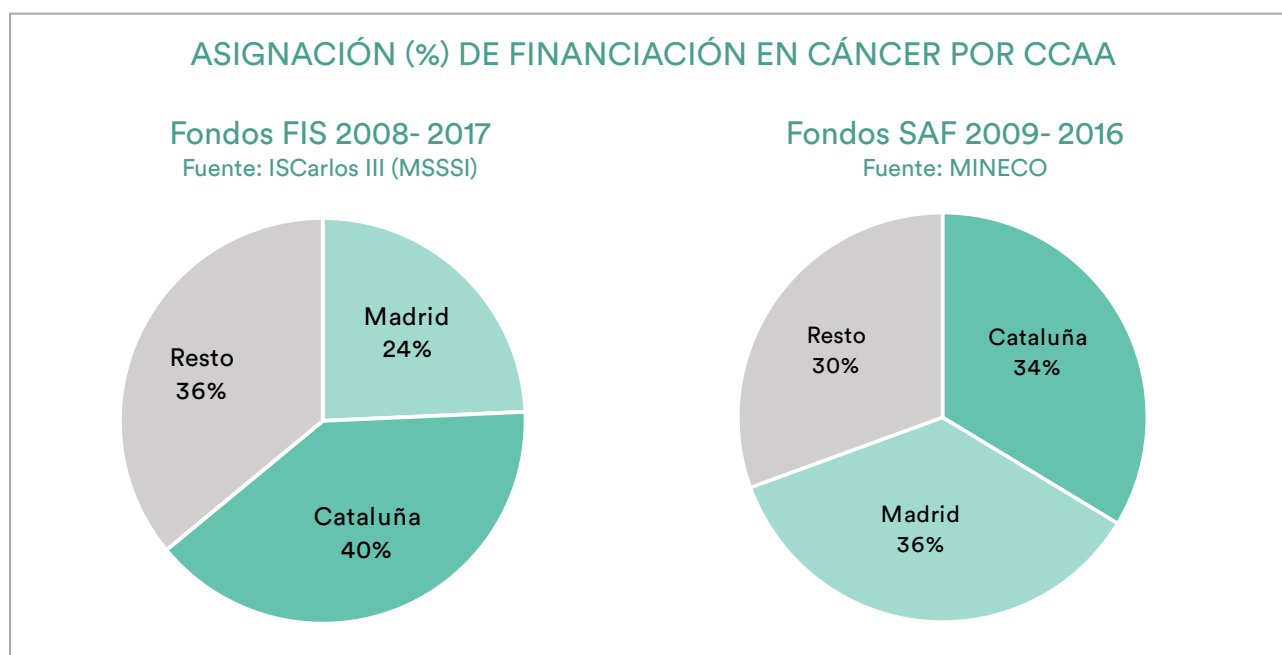


Figura 4. Asignación de los fondos FIS y SAF por comunidades autónomas. Fuente: datos del Instituto de Salud Carlos III (MSSSI) y Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO). Elaboración propia.

¹² Datos agregados sobre financiación en programas de cáncer del MINECO entre 2009 y 2016 (ambos años inclusive). Ver metodología de búsqueda y análisis (anexo).

¹³ Este capítulo refleja solamente la inversión pública en proyectos a través de convocatorias estatales. Por una parte, la gestionada por el Ministerio de Sanidad junto con el Instituto de Salud Carlos III a través de la Acción Estratégica en Salud y, por otra parte, el MINECO a través de los Planes Estatales de Investigación Científica y Técnica. Los datos no agregan la inversión en el CNIO u otros centros públicos con líneas presupuestarias propias ni tampoco las aportaciones de las CCAA.

¹⁴ Estos datos forman parte de un informe sobre Criterios de Interés Público en I+D Biomédica en España realizado por la Fundación Salud por Derecho y que serán presentados en 2018.

En cuanto a las relativas a los Programas Marco de la UE, se observa que España participó en un total de 277 proyectos de cáncer entre 1998 y 2013 a través de los diferentes programas plurianuales de la UE y conforme a los datos extraídos de CORDIS¹⁵. De estos, 89 proyectos fueron financiados entre 2007 y 2013 y sumaron un total de casi 430 millones de euros, de los cuales más de 75 millones fueron a parar a los centros españoles participantes¹⁶ (110). Según la Comisión Europea, entre 2007 y 2013 se financiaron en toda Europa un total de 1000 proyectos de cáncer por valor de 1.500 millones de euros. El programa europeo Horizonte 2020 que se desarrolla actualmente suma ya 272 proyectos de cáncer, con una asignación total de 415 millones de euros (111).

Si comparamos con otros países, la inversión en cáncer entre EEUU y el Reino Unido en 2007, por ejemplo, superaba los 1000 millones de euros anuales (112). La inversión media per cápita en EEUU era de 19,34 euros (112), mientras que en Europa era de 3,45 euros. Unas diferencias que muestran la puesta en valor de la inversión en ciencia como política pública en EEUU y como uno de los principales motores en el desarrollo de medicamentos y tecnologías sanitarias.

España queda muy lejos de estas cifras de inversión pública, pero también es importante

poner de manifiesto la presencia de otro tipo de inversiones que este informe no cuantifica, pero que desempeñan un papel fundamental para muchos centros de investigación y universidades. Es el caso de la Fundación La Caixa (113), la Asociación Española de Lucha Contra el Cáncer (114), Fundación CRIS (115) o la Fundación BBVA (116), entre otras, así como la inversión propia de la industria farmacéutica (117).

En esa línea y, para completar la fotografía, en lo que respecta a la investigación clínica, España sí que destaca en ensayos clínicos dedicados al cáncer. El primer dato lo obtenemos del Registro Español de Ensayos Clínicos (REEC), que recoge 1.052 resultados relativos a ensayos clínicos sobre cáncer publicados desde el año 2013 en España -de un total de 3200- y que involucraron, según lo reportado, a un total de 359.043 pacientes¹⁷. En España, una tercera parte de los EECC son en cáncer, muy por encima de la media de Europa, que está en un 24% (118). Uno de los principales motivos ha sido la aprobación del Real Decreto de Ensayos Clínicos 1090/2015 que, entre otras cosas, favorece que se lleven a cabo en nuestro país debido a que es uno de los países europeos con menores plazos para iniciar la investigación clínica de un fármaco, unos 139 días desde que se presenta la documentación hasta que se recluta al primer paciente.

¹⁵ CORDIS es la base de datos de la Comisión Europea que recoge los proyectos financiados con fondos europeos a través de los Programas Marco de la Unión Europea. FP5, FP6 y FP7 corresponden a los Programas Marco de los periodos 1998-2002, 2002-2006 y 2007-2013, respectivamente. Horizonte2020, el programa de financiación actual, lleva en marcha desde 2014 y se prolongará hasta 2020 y cuenta con un presupuesto de 77.000 millones de euros (247).

¹⁶ Datos agregados sobre financiación de programas de cáncer extraídos de CORDIS. Los programas anteriores a FP5 no se reflejan por falta de datos completos. Ver metodología (anexo).

¹⁷ El Registro Estatal de Ensayos Clínicos recoge el número total de pacientes del ensayo. Cabe destacar que un gran número de estos son multicéntricos, lo que implica pacientes de muchos otros centros que se encuentran fuera de España

España era el cuarto país de la Unión Europea en número de EECC en 2017, por detrás de Francia, Alemania e Italia y por delante del Reino Unido, y el 50% ha sido desarrollado por la industria farmacéutica (118). En este punto es necesario poner en valor dos aspectos. Por una parte, el compromiso de los pacientes del Sistema Nacional de Salud con la ciencia, cuyos resultados servirán para seguir avanzando en fármacos y tecnologías sanitarias que puedan beneficiar a otros pacientes en situaciones similares. En segundo lugar, el altruismo en su decisión de participar en un ensayo con una finalidad que le trasciende y que se pone al servicio de la sociedad.

En este contexto de investigación básica y aplicada han surgido numerosos debates sobre la necesidad de garantizar la independencia en estos procesos de médicos e instituciones.

Si el mercado de oncológicos tiene un enorme potencial para la industria farmacéutica, su interrelación con los médicos e instituciones, especialmente durante los ensayos clínicos, debe contar con toda una serie de garantías. En este contexto, donde confluyen el espacio público, el interés privado y la colaboración altruista de los pacientes, expertos y médicos, resulta imprescindible llamar la atención sobre determinados aspectos que merecen un cuidado especial en lo que respecta a las relaciones entre individuos-instituciones-industria, destacando principalmente la necesidad de transparencia en las reglas del juego, de rigor científico y la ausencia de conflictos de interés (105,119,120).

6.1. TRASTUZUMAB

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal¹⁸ que actúa sobre un tipo de células tumorales que tienen en su superficie una mayor cantidad de una proteína (o receptor) denominada HER-2. Esta proteína es responsable del crecimiento excesivo de estas células y, por tanto, del tumor. Por ello, estos tumores se denominan HER-2 positivos. En el caso del cáncer de mama, aproximadamente un 25% de los casos presentan tumores HER-2 positivos. Estos se caracterizan porque tienden a crecer de forma más rápida y presentan más posibilidades de recaída que aquellos que no presentan HER-2 en sus células (121–123).

Trastuzumab tiene la capacidad de reconocer a las células de tumores HER-2 positivos que crecen de forma descontrolada. Se une a los receptores HER-2 presentes en su superficie, indicando al sistema inmune que debe destruir esa célula tumoral, lo que acaba frenando el crecimiento del tumor. Este fármaco se encuentra comercializado por Roche como Herceptin® y fue aprobado por la FDA en 1998 y por la EMA en el 2000. Está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (CMP), cáncer de mama metastásico (CMM) y cáncer gástrico metastásico.

Desde 2015, se encuentra incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS (124). Sin embargo, casos como el de Tobeka Daki (125), ponen en duda su acceso en muchos países, principalmente por su elevado precio.

En España, la Comisión Interministerial de Precios no hace público los precios de financiación para el Sistema Nacional de Salud de los medicamentos hospitalarios. La normativa impide saber cuál es el precio de adquisición aprobado a nivel estatal para los centros. Según las publicaciones de compra pública del País Vasco, el vial de trastuzumab se compró en el año 2015 a un precio de 507,04 euros (130). De acuerdo a los informes publicados en la web del Grupo Génesis de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, este precio varía ligeramente en función del hospital¹⁹ (131–134). Utilizando este dato, el coste aproximado de un tratamiento de cáncer de mama metastásico sería de 12.000 euros por paciente²⁰.

Los biosimilares de trastuzumab han empezado a aparecer en Europa. Ontruzant (Samsung Bioepis) ha sido aprobado por la EMA en septiembre de 2017 (135) y existen otros tantos en fase III y/o que han solicitado aprobación. Entre estos últimos, destacan los de Mylan/Biocon, Celltrion, Pfizer o Amgen/Allergan (136–138). Se desconoce todavía el precio con el que aterrizará Ontruzant en España.

¹⁸ Los anticuerpos son sustancias producidas en nuestro organismo que actúan como parte de nuestro sistema inmunitario en la lucha contra las infecciones y otros agentes extraños. Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos sintetizados en el laboratorio y diseñados para reconocer y atacar células tumorales específicas.

¹⁹ El precio por vial de Herceptin® 150mg es de 620,38 euros según datos de informes del Hospital Virgen del Rocío y Hospital de Cabueñes, y de 573,85 euros según el informe del ICO (Instituto Catalán de Oncología).

²⁰ El cálculo sólo incluye el coste del fármaco (trastuzumab) para una mujer de 70kg que recibe una dosis inicial de 4mg/kg seguida de 2mg/kg en pauta semanal durante 6 meses.

LA HISTORIA DE TOBEKA DAKI

Tobeka Daki fue una activista sudafricana que luchó por el acceso a trastuzumab y que falleció debido a un cáncer de mama en noviembre de 2016. A pesar de ser una buena candidata, nunca pudo acceder al tratamiento debido a su alto precio: un año de tratamiento costaba 5 veces su salario anual. Se desconoce si el tratamiento le hubiese salvado la vida, pero lo que sí se sabe es que se le negó la oportunidad de probarlo. El liderazgo y compromiso de esta activista inspiró la Campaña Tobeka Daki para el acceso a Trastuzumab que lanzó en 2016 la coalición Fix the Patent Laws²¹ (126) para pedir un mayor acceso a este fármaco.

En Sudáfrica, trastuzumab tiene un precio de más de 700 euros por vial en el sector público, mucho mayor que en otros países como Reino Unido o Francia (68) e inasumible para un país con datos demoledores: más de un 50% de su población vive por debajo del umbral de la pobreza (127) y ocupa el puesto 119/188 en el Índice de Desarrollo Humano (128).

Cientos de mujeres que viven con cáncer y organizaciones de todo el mundo se unieron a la lucha de Tobeka para exigir a la farmacéutica la bajada del precio. Una campaña similar, Campaign for Affordable Trastuzumab (129), también se está llevando a cabo en India.

En India, CANMAb, el biosimilar de Mylan/Biocon, está disponible desde 2014. Roche aceptó una licencia voluntaria para evitar que el laboratorio indio Biocon recurriera a solicitar una licencia obligatoria, bajando en ese momento el precio de trastuzumab en India de unos 2.000 dólares a 1.300 dólares por vial, un precio que en 2014 quedaba todavía fuera del alcance de la mayoría de la población pero que permitió mantener a raya la batalla de la licencia obligatoria (139,140).

HISTORIA DE LA I+D DE TRASTUZUMAB

La relación entre el receptor HER-2 y el cáncer de mama fue constatada en los años 80, principalmente gracias a investigaciones lideradas por Dennis Slamon, científico de la Universidad de California Los Ángeles (UCLA), quien, junto a su equipo en el National Cancer Institute (NCI), fue capaz de mostrar que la presencia de este receptor se relacionaba con un aumento de la agresividad de los tumores mamarios (141).

²¹ Fix the Patents Law es una coalición compuesta por la campaña de acceso a medicamentos de Médicos Sin Fronteras (248), y Treatment Action Campaign, una organización sudafricana que tuvo un gran papel a finales de los 90 en la defensa del acceso a los tratamientos para el SIDA. En la actualidad lucha por defender el derecho a la salud desde diversas perspectivas (249).

Años después y gracias a las colaboraciones que se fueron estableciendo entre el Dr. Slamon y otros muchos investigadores, se consiguió demostrar cómo la unión de unos anticuerpos monoclonales específicos de HER2 a la superficie de las células causantes del tumor conseguía frenar su crecimiento (141). A partir de estos avances, Genentech, por aquel entonces una innovadora biotech, entró a desarrollar junto a la UCLA este nuevo anticuerpo monoclonal. Sin embargo, un cambio de rumbo directivo provocó que Genentech retirara su apoyo, dejando de financiar la investigación en cáncer por falta de rentabilidad (142). A pesar de todo, el Dr. Slamon siguió adelante con la convicción de que se abría un camino muy prometedor en el descubrimiento de un fármaco que podría curar a las pacientes²². En 1990, gracias a las aportaciones de los filántropos Lilly Tartikoff y Ronald O. Pareman y de muchos otros particulares, el desarrollo de trastuzumab se impulsó y comenzaron los primeros ensayos clínicos (142). Ese mismo año, Roche compraba el 60% de Genentech (143).

Tras estos primeros pasos en el desarrollo clínico de trastuzumab, Genentech recuperó su interés por trastuzumab al ver que podía ser efectivamente un fármaco prometedor y puso en marcha los primeros ensayos clínicos en humanos en 1993. De 1989 a 1997, las aportaciones de filántropos sumaron más de 13 millones de dólares que fueron a parar a UCLA, salvando así los baches económicos que plantearon durante esos años las continuas idas y venidas de Genentech.

En 2009, Roche completó la compra Genentech (144) por 36.000 millones de euros. Hoy en día, trastuzumab se mantiene como un superventas de Roche y ha permitido acumular ventas por valor de más de 60.000 millones de euros desde su comercialización.

TRASTUZUMAB Y EL BLINDAJE DE LAS PATENTES

Trastuzumab ilustra un ejemplo de un fármaco que cuenta con un complejo entramado de patentes que blindan el medicamento en todas sus dimensiones. Desde el propio anticuerpo hasta sus métodos de obtención, sus indicaciones, las formas de administración, técnicas de diagnóstico del tumor o, incluso, posibles combinaciones con otros fármacos. Nos encontramos ante un fármaco que empezó a patentarse en 1992 y que todavía en 2015 registra nuevas solicitudes (145).

De todas ellas, Genentech afirma que todavía tiene vigentes, al menos, 40 patentes de trastuzumab (146), por las cuales ha mantenido litigios con otras compañías intentando retrasar así la entrada de los biosimilares. Se da, además, el caso de varias patentes que han renovado su vigencia con la introducción de pequeñas modificaciones. El propio anticuerpo monoclonal, por ejemplo, fue patentado por primera vez en 1994 (147) y se volvió a patentar 7 veces más hasta 1998 (147).

²² La historia de Herceptin® se ha llevado a la gran pantalla con el título de “Prueba de Vida” protagonizada por Harry Connick Jr. y basada en la historia real relatada en el libro “Her-2” de Robert Bazell.

INVERSIÓN PÚBLICA EN I+D

Desde el año 2000²³, en Estados Unidos, 1694 proyectos para el estudio de trastuzumab han sido financiados con fondos públicos y suman más de 700 millones de dólares (148). De todos estos, 145 fueron asignados al University of California System, sumando un total de 67,2 millones de dólares, y 102 proyectos al National Cancer Institute, con un total asignado de 76,8 millones de dólares. En Europa, según datos publicados, son 12 los proyectos de trastuzumab -desde el año 2000- que suman una contribución pública de casi 14 millones de euros, de los cuales algo más de dos millones fueron a parar a centros españoles²⁴ (110).

Al igual que ocurre en las fases preclínicas, la aportación pública en el desarrollo clínico de trastuzumab fue especialmente relevante. El análisis de los datos obtenidos, a partir de los registros americano y europeo de ensayos clínicos (149,150), ilustra este hecho (**figura 5**): de los 641 ensayos clínicos de trastuzumab²⁵ registrados en Europa y Estados Unidos desde 2004 y 1998, respectivamente, casi la mitad se realizaron con fines no comerciales y con financiación procedente de universidades, centros de investigación o fundaciones sin ánimo de lucro. Alrededor de un tercio (32%) de estos ensayos fue financiado exclusivamente por la industria y un 21% recibió financiación mixta, compartida entre universidades, centros de investigación o fundaciones y la industria.

En el análisis por fase clínica del ensayo, observamos que las universidades, centros públicos y fundaciones lideraron y financiaron más del 50% de los ensayos clínicos fase II, aquellos en los que se comienza a comprobar la eficacia en sujetos enfermos. Por país, Estados Unidos concentra notablemente el mayor número de ensayos clínicos, seguido de China. En España, se han contabilizado un total de 112 ensayos clínicos desde 2004, según datos analizados del registro americano, europeo y español de EECC. De éstos, el Registro Español de Ensayos Clínicos, que empezó a registrar ensayos hace tan solo cuatro años, contiene 11 ensayos clínicos de trastuzumab que involucran, según la información disponible, a más de 3.000 pacientes²⁶.

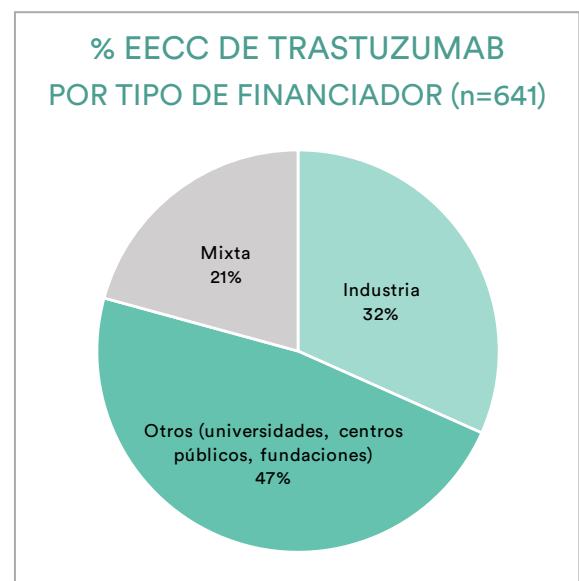


Figura 5. Porcentaje de ensayos clínicos de trastuzumab por tipo de financiador. Fuente: registros Europeo y americano de ensayos clínicos (149,150). Elaboración propia.

^{23, 24} Desconocemos datos de inversión anteriores al año 2000. Ver anexo para consultar metodología.

²⁵ Ver anexo para consultar metodología

²⁶ Desconocemos cuántos de estos pacientes han participado en España. El dato del REEC no contempla esta desagregación.

INDICACIONES Y VENTAS ANUALES

Trastuzumab (Herceptin®) supone el 18% del total de ventas de Roche y el 63% junto con bevacizumab en las ventas de oncológicos. En 2017, las ventas globales de trastuzumab ascendieron a 7.014 millones de francos suizos, unos 6.000 millones de euros (151). Según datos del propio laboratorio, desde la comercialización de este fármaco en 1999, la compañía habría acumulado más de 65 mil millones de euros en ventas (151–168) (figura 6). De 1999 a 2017, trastuzumab ha registrado un aumento casi constante de sus ventas, apoyadas por lanzamientos posteriores de formulación subcutánea.

Como ocurre en otros casos, la arquitectura de patentes salvaguarda la propiedad del laboratorio y responde a una estrategia muy recurrente que permite retrasar la entrada de competidores durante el máximo periodo de tiempo (169). Ocurre cuando se presentan nuevas fórmulas de un mismo fármaco con formas farmacéuticas o vías de administración diferentes. Aunque las patentes de trastuzumab hayan expirado, la nueva formulación permitiría proteger de nuevo el producto y diferenciarse de los biosimilares recién llegados que todavía mantienen la primera formulación intravenosa y, por tanto, resultan menos atractivos para el mercado.

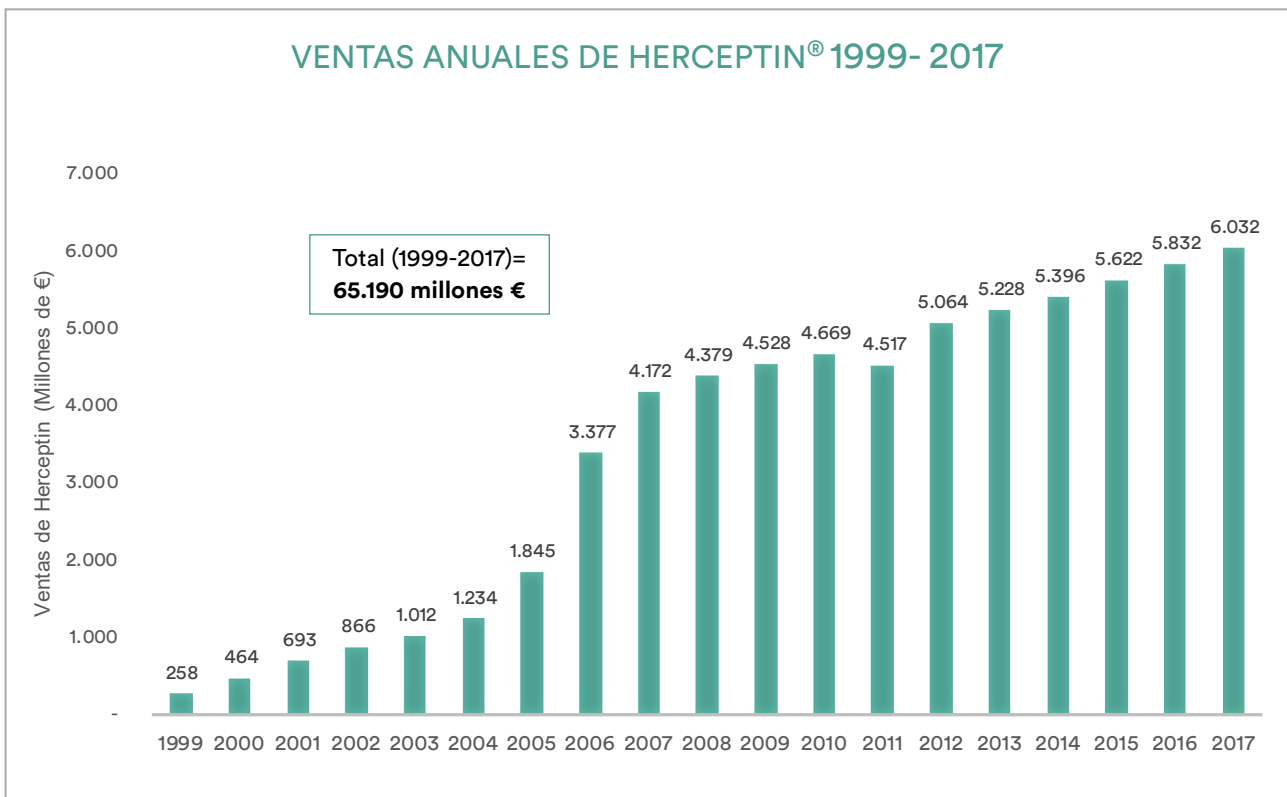


Figura 6. Ventas globales de Herceptin® desde su aprobación (1999-2017). Fuente: informes anuales de Roche (151–168). Elaboración propia.

6.2. ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab, originalmente conocido como Campath-1H, fue el primer anticuerpo monoclonal humanizado²⁷, una versión avanzada respecto a las anteriores y muy prometedora para los numerosos investigadores de la Universidad de Cambridge que fueron sumando descubrimientos en esta área (170,171). Esta molécula encontró su primera aplicación en los años 80 en el área de trasplantes. Pronto se descubrió su potencial en el tratamiento de leucemias y enfermedades autoinmunes y fue utilizada por primera vez para tratar la esclerosis múltiple en 1991 (172,173).

Alemtuzumab fue aprobado por primera vez en Europa en 2001 para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) bajo el nombre de MabCampath® y comercializado por Bayer-Schering. Sin embargo, en 2012 fue retirado (174,175) y, desde 2013, alemtuzumab se encuentra autorizado como Lemtrada® para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Está comercializado por Genzyme-Sanofi y, de acuerdo a su último informe anual, no perderá su patente hasta 2027 (176).

Alemtuzumab para EM se aprobó más tarde en EEUU dado su perfil 'dudoso' de seguridad. Lo hizo en 2014 tras un requerimiento especial de la FDA para controlar de manera más estrecha la seguridad del nuevo fármaco y asegurar un balance beneficio/riesgo positivo del medicamento a largo plazo (177,178).

En España, Lemtrada® está autorizado por la AEMPS y financiado para uso hospitalario. De acuerdo con informes publicados²⁸ (179,180), el precio por vial es de 7.250 euros (PVL) y el coste de un tratamiento para dos años²⁹ rondaría los 58.000 euros, 15 veces más por vial, como mínimo, que lo que hubiéramos pagado por el mismo tratamiento con MabCampath® (**tabla 3**). Los cálculos realizados a partir de los datos disponibles nos permiten estimar una diferencia de unos 56.000 euros por tratamiento y por paciente, lo que supondría un ahorro de más de dos millones de euros si se tratara con MabCampath®³⁰ a los pacientes afectados de EMRR en España.

²⁷ Tipo de anticuerpo producido en el laboratorio mediante la combinación de un anticuerpo humano con una pequeña porción de un anticuerpo monoclonal de un ratón o una rata.

²⁸ El precio del Lemtrada® no está publicado en la web del Ministerio de Sanidad (Comisión Interministerial de Precios). Sí está el precio de MabCampath® (en torno a 1200 euros/ vial) (250) (acuerdo del año 2008).

²⁹ Cálculo realizado a partir de la posología indicada en el tratamiento de EMRR y que contempla la administración de un primer ciclo de 12mg/día durante 5 días y, a los 12 meses, un segundo ciclo de 12mg/día durante 3 días (179), tras el cual se realiza un seguimiento durante 4 años.

³⁰ Cálculo realizado a partir de los siguientes supuestos: en España hay unos 36.800 pacientes afectados de EMRR (80% del total de EM). Si todos los pacientes afectados por EMRR se tratan en el mismo año en España, el sistema tendría que pagar:

- MabCampath®: 1277,45 euros/tratamiento x 36.800 pac= 47.010.160 euros
- Lemtrada®: 58.000 euros/tratamiento x 36.800 pac= 2.134.400.000 euros

Fármaco	Indicación	Precio (PVL)	Presentación	Precio/vial	Posología (mg/día)	Duración tratamiento (días)	TOTAL (€)
MabCampath®	EMRR	1.197,61 €	30mg/ ml 3 viales 1 ml sol perf	399,20 €	12	5 (ciclo 1) 3 (ciclo 2)	1.277,45 €
	EMRR	1.173,66 €	10 mg/ ml 3 viales 3ml sol perf	391,22 €	12	5 (ciclo 1) 3 (ciclo 2)	1.251,90 €
Lemtrada®	EMRR	7250	10 mg/ml 1 vial 1,2 ml sol conc inf	7.250,00 €	12	5 (ciclo 1) 3 (ciclo 2)	58.000 €

Tabla 3. Estimación del precio de un tratamiento completo (sólo fármaco) de alemtuzumab en esclerosis múltiple utilizando MabCampath® o Lemtrada®. Fuente: SEFH (180) y MSSSI (250). Elaboración propia.

La EM es una de las enfermedades neurológicas más comunes entre la población de 20 a 30 años (181). En términos globales afecta a más de 2 millones de personas. En España, unas 46.000 padecen esta enfermedad y la edad media de diagnóstico se sitúa en 35 años (182), una de las más altas de la Unión Europea.

En función del curso de la enfermedad, se clasifica en diferentes tipos. La esclerosis múltiple recurrente-recidivante (EMRR) es el más frecuente (alrededor de un 80% de EM). Se denomina así porque se caracteriza por la aparición de brotes impredecibles que se repiten a lo largo de la enfermedad.

Hoy en día, la EM no tiene cura todavía. Los diferentes tratamientos existentes en la actualidad se encaminan a retrasar o frenar la enfermedad, actuar sobre los brotes agudos y paliar los síntomas y reducir la aparición de brotes o la evolución de la enfermedad.

Recientemente, la FDA (marzo 2017) y la EMA (enero 2018) han autorizado un nuevo fármaco, ocrelizumab (Ocrevus®, de Roche), que parece presentar una eficacia muy superior a los anteriores. En Estados Unidos el precio fijado son 65.000 dólares anuales (183). En España se encuentra pendiente de reembolso y fijación de precio (184).

EL CASO CAMPATH® / LEMTRADA®

Tras las investigaciones pioneras en anticuerpos monoclonales de Milstein y Köhler a mediados de los años 70, el inmunólogo Herman Waldmann, también en la Universidad de Cambridge, comenzó a aplicar estos hallazgos en el área de los trasplantes. Con financiación del MRC (Medical Research Council, Reino Unido), Waldmann consiguió en 1980 desarrollar un anticuerpo que denominaron Campath® (de Cambridge Pathology). Los derechos del desarrollo de Campath® fueron asignados al British Technology Group (BTG), en esos momentos empresa pública que licenció y comercializó este hallazgo.

Tras los primeros ensayos en pacientes, en 1985 BTG otorgó los derechos de desarrollo y comercialización a Borroughs Wellcome, quienes prosiguieron el desarrollo de Campath® junto a la Universidad de Cambridge (185,186). Trabajos posteriores también de Waldmann mejoraron la molécula original y el resultado. Campath-1H fue testado ese mismo año en el primer paciente y, en los años siguientes, se estudió su potencial en otras enfermedades como linfomas, leucemias, artritis reumatoide o esclerosis múltiple, para esta última con ensayos clínicos que comenzaron en 1991. Años más tarde, Wellcome transfirió los derechos de desarrollo y comercialización a Leukosite e ILEX y en 1999 llegaron a un acuerdo de comercialización con Schering. En 2001, alemtuzumab (MabCampath®) fue aprobado por la EMA para el tratamiento de LLC.

Durante todo este tiempo, en la Universidad de Cambridge continuaron los ensayos de alemtuzumab en esclerosis múltiple (EM) y en 2002 contaban con datos de 58 pacientes (187). Estos ensayos fueron realizados casi en su totalidad con financiación pública. La financiación

de la industria entró en las fases II y III de desarrollo. De acuerdo a la Universidad de Cambridge, esta inversión fue de algo menos de dos millones de libras (188). La inversión privada llegó de la mano de un acuerdo con ILEX, hasta que en 2004 esta empresa fue adquirida por Genzyme, que se convirtió en licenciatario y poseedor de los derechos de desarrollo y comercialización de alemtuzumab.

Schering, que formaba parte del acuerdo de comercialización de alemtuzumab para LLC, se fusionó en 2006 con Bayer. Bayer-Schering traspasó estos derechos a Genzyme, pero se reservó los derechos de co-promover el desarrollo de alemtuzumab en EM (189). En 2011, la compañía francesa Sanofi compró Genzyme por 20.000 millones de dólares tras dos años de intensas negociaciones. El acuerdo se realizó mediante una estructura de Contingent Value Rights (CVR) (190) por el cual los inversores de Genzyme recibirían pagos adicionales por las ventas de alemtuzumab de acuerdo a una serie de metas.

La negociación de esta compra vino marcada por la discusión sobre cuánto beneficio económico podía generar alemtuzumab una vez aprobada su indicación en esclerosis múltiple. Un debate principalmente marcado por su precio: si el precio de alemtuzumab se mantenía en EM igual que en LLC, unos 7.000 dólares el tratamiento, no se alcanzaría el beneficio estimado por Sanofi (185). Además, el mercado de EM se movía en otras cifras: el precio medio de los tratamientos competidores para EM en EEUU estaba en 36.000 dólares el tratamiento. Sanofi necesitaba encontrar una manera de diferenciar el precio de alemtuzumab para EM del de alemtuzumab para LLC para que estuviera alineada en precio con los tratamientos existentes.

En 2012, Sanofi retiró del mercado MabCampath® (la marca de alemtuzumab para LLC) alegando “razones comerciales” (174,191). Independientemente de cómo fuera el futuro de alemtuzumab en EM, el fármaco ya había generado suficientes beneficios con sus ventas en el terreno oncológico. Ese mismo año, Sanofi presentaba una nueva solicitud de aprobación en la FDA y la EMA para esclerosis múltiple. Un editorial de The Lancet (191) ya mostraba preocupación por el posible aumento del precio del medicamento para EM y los problemas de suministro a los que se enfrentaban los pacientes con LLC en tratamiento tras la retirada del mercado de Campath®.

Más de un año después, en 2013, se confirmó el aumento de precio cuando alemtuzumab fue aprobado por la EMA para el tratamiento de EM como Lemtrada® (192,193). El precio de Lemtrada® es actualmente unas 15 veces mayor que el precio de MabCampath®. El coste del ciclo completo de tratamiento de EM con Lemtrada® en España es de unos 58.000 euros (179), mientras que en el caso de MabCampath® estaría en unos 1.200 euros³¹. con Lemtrada® es de unos 56.000 euros (179), mientras que en el caso de MabCampath® estaría en unos 3.800 euros³¹.

EL CASO ZENAPAX®/ ZINBRYTA®

El caso Campath®/ Lemtrada® no es el único en la historia de la esclerosis múltiple. Un caso similar es el del fármaco daclizumab: Zynbryta® (Biogen), antes comercializado como Zenapax® (Abbie).

Daclizumab representa una vez más la historia de un fármaco desarrollado en el ámbito público y manejado por la industria en función de sus intereses. Como en el caso de alemtuzumab, daclizumab fue inicialmente aprobado como Zenapax® en 1997 por la FDA para el rechazo agudo de transplantes y la EMA lo aprobó en 1999 (194). Posteriores investigaciones demostraron su efectividad en esclerosis múltiple. Ante esta nueva perspectiva de mercado, el medicamento fue voluntariamente retirado en 2009 (195) para volver a relanzarlo en 2016 como Zynbryta® y a un precio seis veces mayor.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado recientemente la suspensión inmediata y la retirada daclizumab para esclerosis múltiple, tras detectar casos de trastornos cerebrales inflamatorios graves en todo el mundo. Biogen por su parte ya ha solicitado la retirada del fármaco y la suspensión de los ensayos clínicos (196,197).

³¹ Cálculo realizado a partir de los datos extraídos de los acuerdos de fijación de precios de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) publicados (250).

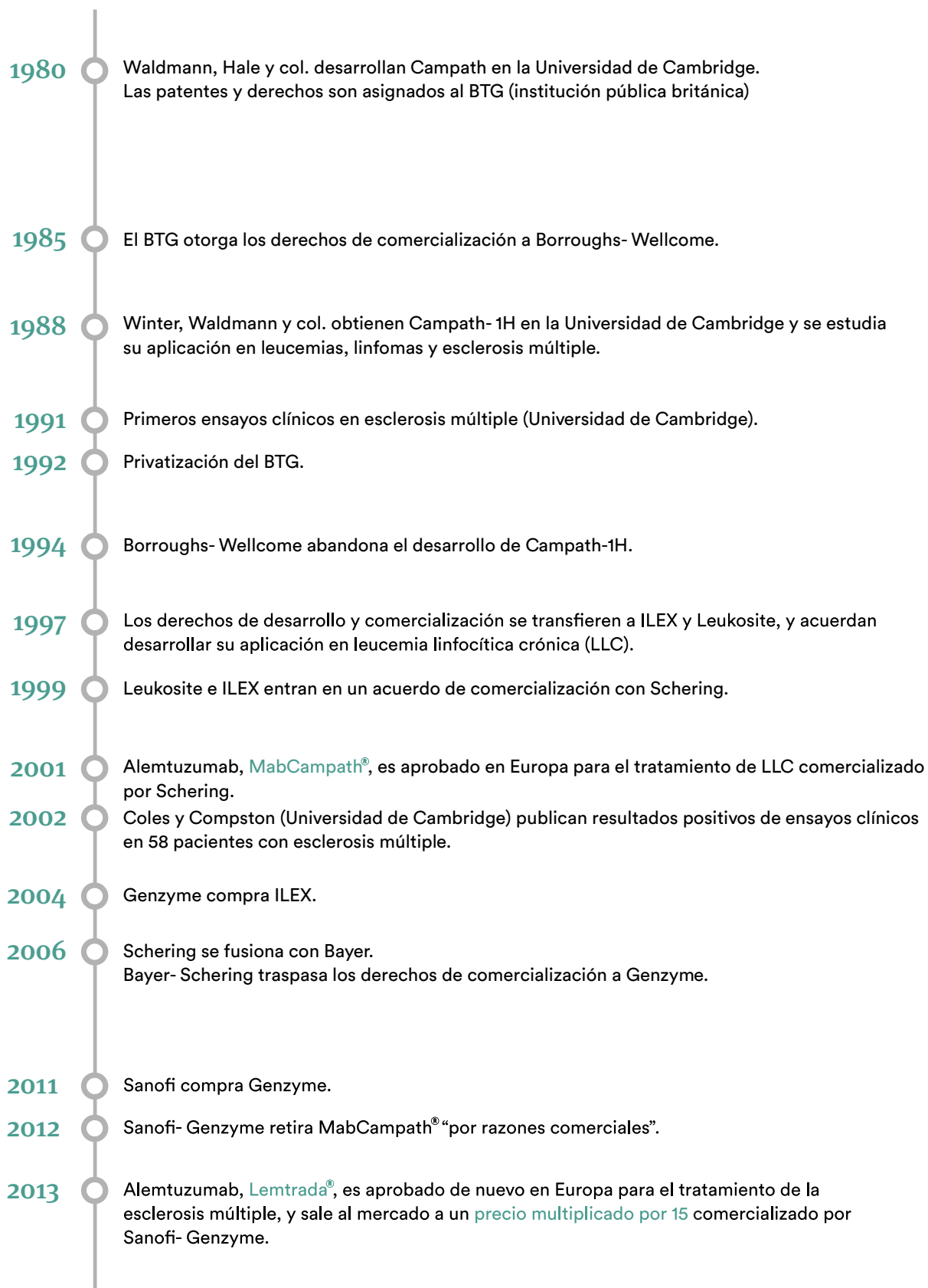


Figura 7. Historia de alemtuzumab 1980-2018. Elaboración propia.

INVERSIÓN PÚBLICA EN I+D

Una búsqueda con la metodología definida, similar al caso anterior (148), da como resultado 337 proyectos asignados a este fármaco en Estados Unidos desde 1993 que suman más de 156 millones de dólares procedentes de fondos públicos americanos. De todos estos, 35 fueron asignados a la Ohio State University³², con una financiación total de más de 20 millones de dólares, y 30 proyectos al National Cancer Institute, a través de la Basic Science y Clinical Science Divisions, con una financiación de más de 21 millones de dólares.

Al igual que ocurre en las fases preclínicas, la aportación pública en el desarrollo clínico de alemtuzumab fue especialmente relevante. El análisis de los datos obtenidos a partir de los registros americano y europeo de ensayos clínicos (149,150) ilustra este hecho (**figura 8**): el 70% de los ensayos clínicos registrados se realizaron con fines no comerciales y con financiación procedente de universidades, centros de investigación o fundaciones sin ánimo de lucro. Sólo un 13% de estos ensayos fueron financiados exclusivamente por la industria. La industria farmacéutica habría tenido una mayor participación en los estudios de fase III, mientras que el peso de las primeras fases clínicas recae principalmente en las universidades, centros públicos de investigación y fundaciones sin ánimo de lucro.

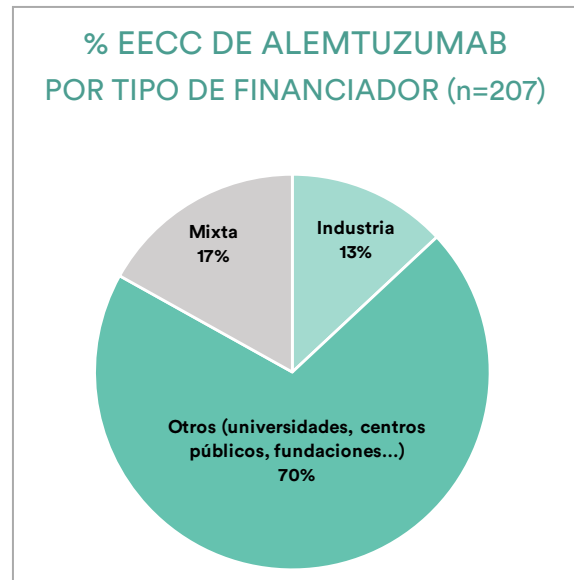


Figura 8. Porcentaje de ensayos clínicos de alemtuzumab por tipo de financiador. Fuente: registros europeo y americano de ensayos clínicos (149,150). Elaboración propia.

Desde 2013, el REEC ha registrado cuatro ensayos clínicos del medicamento Lemtrada® que involucran, según la información disponible, a más de 2.000 pacientes³³. De estos cuatro ensayos, tres están destinados al estudio del fármaco en EMRR, pero incorporando los datos de las bases europea y americana. Desde 2004 en España se han contabilizado un total de 16 ensayos clínicos de alemtuzumab.

³² El principal investigador que aparece en 26 de los 35 proyectos de la Ohio State es John C. Byrd, que, según datos reportados en TAGGS (251), ha recibido entre 1991 y 2018 más de 32 millones de dólares para investigación en cáncer.

³³ Desconocemos cuántos de estos han participado en España. No está disponible esa información en el REEC.

INDICACIONES Y VENTAS ANUALES

De acuerdo a los registros de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (198), Lemtrada® está autorizado desde septiembre de 2013 para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente- recidivante con enfermedad activa definida por criterios clínicos o de imagen.

Según los informes anuales de Sanofi disponibles en USA, Europa y Japón, la última patente registrada expirará en septiembre 2027. Lemtrada® ha generado 474 millones de euros en ventas en 2017, 425 millones de euros en 2016 y un total acumulado desde su autorización en 2013 para EM de 1.178 millones de euros en ventas (176,199–202) (figura 9). Sanofi ha reportado un beneficio bruto global de 12.160 millones de euros.



Figura 9. Ventas de Lemtrada® desde su autorización para esclerosis múltiple (2013-2017). Fuente: Informes anuales y financieros de Sanofi- Genzyme (176,199–202). Elaboración propia.

6.3. BEVACIZUMAB

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Bloquea la acción de un receptor denominado receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es responsable de la formación de vasos sanguíneos alrededor del tumor. Al inhibir esta formación, se reduce la vascularización que “alimenta” el tumor y, por tanto, su crecimiento.

Este fármaco obtuvo su primera autorización en Estados Unidos en 2004 y fue posteriormente aprobado por la EMA en 2005 para el tratamiento de cáncer colorrectal. Desde entonces, las indicaciones aprobadas han ido en aumento y, hoy en día, bevacizumab se encuentra autorizado para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón no-microcítico, cáncer de riñón, colorrectal y de ovario. Además, se utiliza off-label³⁴ para tratar la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), enfermedad ocular por la cual se destruye lentamente la visión central y aguda; una aplicación que viene estudiada desde el principio de la investigación del fármaco pero que no se llegó a aprobar.

Sobre bevacizumab y alguna de sus indicaciones han surgido ciertas dudas por parte de las agencias reguladoras. En Estados Unidos, la FDA decidió en 2011 suspender su uso en cáncer de mama metastásico tras no encontrar

evidencias suficientes sobre su relación beneficio-riesgo (203). En Europa, sin embargo, esta indicación sigue aprobada, aunque también fue revisada en 2010 y se incorporaron algunas limitaciones de uso y de combinación con otros fármacos.

En España, se encuentra autorizado por la AEMPS y está financiado para uso hospitalario en todas sus indicaciones. De acuerdo con la información disponible (204), el precio (PVL máximo) por vial (25mg/ml 16ml) es de 1272.89 euros. En cáncer de pulmón, por ejemplo, el precio aproximado por ciclo de tratamiento sería de 3.341,34 euros, un total de casi 58.000 euros por año de tratamiento³⁵.

La última patente expira en Europa y Estados Unidos hacia 2020, según el último informe anual de Roche (157), pero Mvasi, el biosimilar de Amgen, se aprobó en Estados Unidos en septiembre y se acaba de autorizar en Europa (205). Otros biosimilares ya están disponibles en algunos países como India o Rusia, pero los pronósticos no estiman pérdidas superiores a los 2000 millones de dólares para 2022, manteniendo por tanto su posición entre los 10 principales medicamentos contra el cáncer (56).

³⁴ Off-label es la práctica de utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, ya sea para un grupo de edad distinto, patologías, dosis o formas de administración diferentes a la indicación oficial cuando no existen otras alternativas terapéuticas y está regulado en España por el Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio (252).

³⁵ Precio calculado para un tratamiento con una dosis de 15mg/kg en ciclos de 3 semanas administrado a una persona de 70kg.

LA DEGENERACIÓN MACULAR Y EL CASO AVASTIN®/ LUCENTIS®

En 2007, se aprueba en Europa un nuevo medicamento: ranibizumab (Lucentis®) para la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la primera causa de ceguera en los mayores de 65 años en países de renta alta. Un nuevo fármaco que es, en realidad, una modificación de bevacizumab (Avastin®) y que cuenta con un mecanismo de acción muy similar: previene la formación de nuevos vasos sanguíneos y el crecimiento celular, en este caso, en la retina, mejorando así la agudeza visual.

Tanto bevacizumab como ranibizumab fueron desarrollados por Genentech/Roche y se comercializan ambos en Estados Unidos por Roche. Sin embargo, fuera de Estados Unidos ranibizumab es comercializado por Novartis, quien también tiene la exclusividad de los datos hasta 2015 (206).

El tratamiento con bevacizumab en aplicación intraocular fue ampliamente estudiado, mostrando evidencias de seguridad y eficacia mediante estudios financiados por organismos públicos. Sin embargo, la compañía no realizó

la solicitud de la indicación a las agencias reguladoras, responsables de autorizar su comercialización en dicha aplicación. El sistema actual de regulación no permite que pueda solicitarse la autorización por parte de un agente distinto al de la compañía farmacéutica. Esta situación mantiene fuera de indicación formal muchos medicamentos útiles en determinadas indicaciones por intereses comerciales (207).

De esta manera, la aparición de ranibizumab en 2007 lanzaba una alternativa específica y diferenciada para el tratamiento de la degeneración macular. Con la indicación ya autorizada oficialmente, el precio del tratamiento con este fármaco también estaba sensiblemente “diferenciado”, llegando a costar hasta 100 veces más que la aplicación intraocular de bevacizumab (180,208).

En España, según los datos de compra pública del País Vasco (209,210), el precio por dosis de bevacizumab para aplicación intravítrea es de unos tres euros, mientras que la dosis de ranibizumab ascendería a 132 euros (tabla 4). Si bien es cierto que estas estimaciones no tienen en cuenta el coste en recursos de la preparación

Fármaco	Presentación	Precio (PVL)	Precio/vial	mg/ vial	Posología	TOTAL (€/ dosis)
Avastin®	25 mg/ml 4 ml 1 vial concent soluc	262,43 €	262,43 €	100	1,25	3,28 €
	25 mg/ml 16 ml 1 vial concent soluc	965,38 €	965,38 €	400	1,25	3,02 €
Lucentis®	10 mg/ml 1 vial 0,3 ml sol inyect	792,92 €	792,92 €	3	0,5	132,15 €

Tabla 4. Estimación del precio/dosis de Avastin® y Lucentis® en DMAE. Datos: Gobierno Vasco. Resoluciones de adjudicación de contratación 2014 y 2017 (209, 210). Elaboración propia.

de bevacizumab, el incremento de precio es suficientemente acusado como para seguir esperando una relación económica favorable al uso off-label de este fármaco en DMAE.

Las comparaciones en cuanto a su eficacia y seguridad son similares en las alternativas bevacizumab y ranibizumab en todos los informes consultados de los servicios de salud y comités de farmacia de hospitales (211). Y en 2012, un informe técnico comparaba ranibizumab y bevacizumab en DMAE y concluía que ambos fármacos presentaban una eficacia equivalente, un perfil de seguridad similar y misma conveniencia (frecuencia y forma de administración), pero que ranibizumab suponía un coste añadido muy importante con impactos presupuestarios muy superiores a nivel de hospitales y del SNS (208).

Este hecho fue denunciado en Italia por la organización de consumidores Altroconsumo, al considerar que se podría haber promovido una diferenciación artificial de los productos de forma contraria a la competencia y con objeto de encaminar la demanda hacia el uso del más caro. Como consecuencia de la denuncia, la Autoridad Garante de la Competencia y el Mercado de ese país (AGCM) sancionó en 2014 a los laboratorios Roche y Novartis con multas de 90,6 y 92 millones de euros, respectivamente.

En España, la Organización de Consumidores y Usuarios (OCU) pidió explicaciones al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (212) y denunció el caso ante la Comisión Nacional del Mercado de la Competencia (CNMC) (213), que optó por desestimarlos. Años después, en enero de 2018, la actuación de la autoridad italiana de la competencia recibió el aval del Tribunal de Justicia de la Unión Europea (TJUE) (214), después de que el Consejo de

Estado italiano solicitase su opinión tras el recurso de los laboratorios. En Francia, la Ministra de Sanidad, Marisol Touraine, autorizó en 2015 el uso y reembolso de bevacizumab para DMAE. En España, algunas fuentes revelan una estimación de consumo baja de ranibizumab frente a bevacizumab, que coinciden con el dato publicado del MSSI de 2016 (44).

Bevacizumab ocupa el segundo lugar dentro de los productos más vendidos de 2016 (6.783 millones de francos suizos, en 1º puesto dentro de la división de oncológicos), con un aumento de las ventas globales de un 16%, seguido por trastuzumab. Ranibizumab está en 7º lugar con un 4% de las ventas.

INVERSIÓN PÚBLICA EN I+D

La inversión pública americana en bevacizumab de 2001 a 2017 suma más de 341 millones de dólares repartidos en 1864 proyectos. De todos estos, la institución con mayor asignación en estos años fue el National Cancer Institute, a través de sus divisiones Basic Science y Clinical Science, con una financiación total de casi 50 millones de dólares repartidos en 77 proyectos (148). En Europa, desde 2006 se han invertido 12,5 millones de euros en proyectos relacionados con bevacizumab (110).

La aportación de instituciones públicas y privadas sin ánimo de lucro en el desarrollo clínico de bevacizumab es especialmente relevante. El análisis de los datos obtenidos a partir de los registros europeo y americano de ensayos clínicos (149,150) muestra que tan sólo un 24% de los ensayos clínicos se realizaron con fines comerciales y fondos procedentes exclusivamente de la industria.

Sin embargo, más de la mitad (53%) se llevaron a cabo con fines no comerciales y con financiación procedente de universidades, centros de investigación o fundaciones sin ánimo de lucro (figura 10).

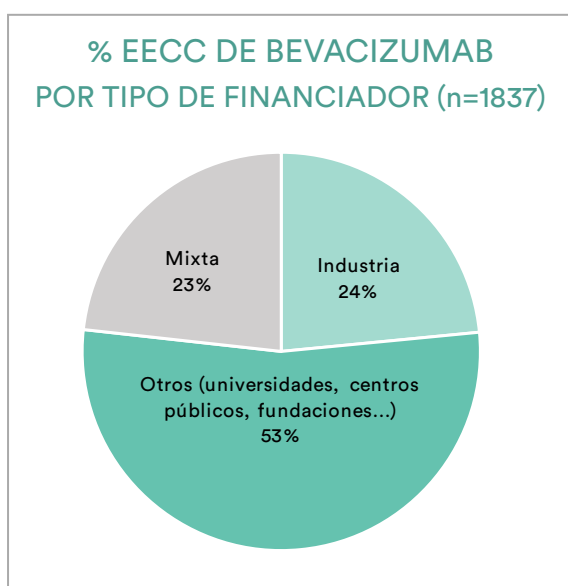


Figura 10. Porcentaje de ensayos clínicos de bevacizumab por tipo de financiador. Fuente: registros europeo y americano de ensayos clínicos (149,150). Elaboración propia.

Por país, Estados Unidos concentra notablemente el mayor número de ensayos clínicos, seguido de China. Según datos cruzados del registro americano, europeo y español de EECC, en España se han registrado un total de 190 ensayos clínicos desde 2004. De todos ellos, el Registro Español de Ensayos Clínicos desde 2013 reporta 29 ensayos clínicos de bevacizumab que involucran, según la información disponible, a más de 12.700 pacientes.

VENTAS ANUALES

Bevacizumab es, junto con trastuzumab, el medicamento más vendido en el área de oncología de Roche a nivel global. Desde 2004, las ventas acumuladas de bevacizumab ya superan los 61.000 millones de euros (figura 11) y, a pesar de la próxima pérdida de patente, se espera que las ventas se mantengan más o menos estables hasta 2022 (56).

Sobre las cifras de ventas repercuten las numerosas indicaciones que tiene el fármaco y con ello la ampliación de su mercado. En 12 años, desde su aprobación en 2004, se ha dado luz verde a 11 indicaciones diferentes. Además, en 2018, se añadirá la combinación de bevacizumab con atezolizumab para carcinoma de células renales y cáncer de pulmón no microcítico.

³⁴ Off-label es la práctica de utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, ya sea para un grupo de edad distinto, patologías, dosis o formas de administración diferentes a la indicación oficial cuando no existen otras alternativas terapéuticas y está regulado en España por el Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio (252).

³⁵ Precio calculado para un tratamiento con una dosis de 15mg/kg en ciclos de 3 semanas administrado a una persona de 70kg.

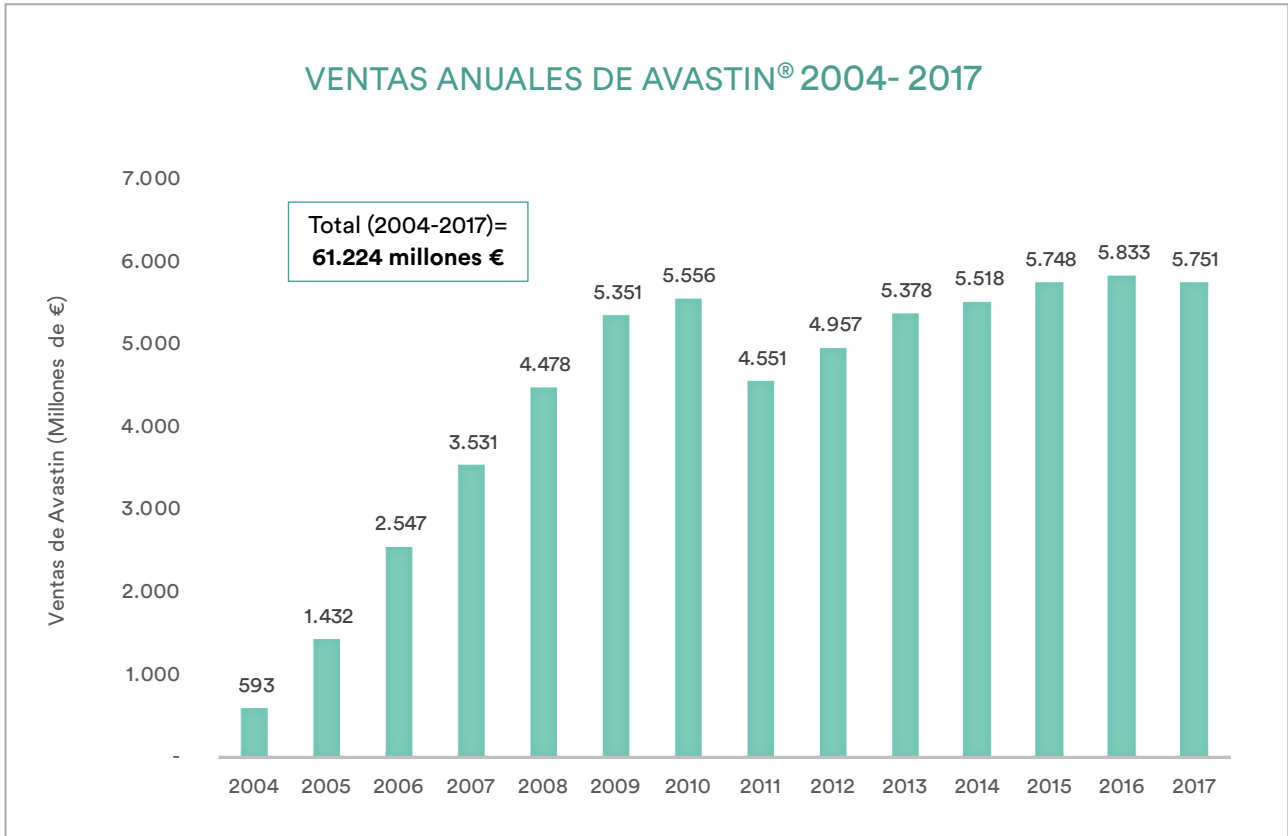


Figura 11. Ventas anuales de Avastin® desde su autorización (2004-2017). Fuente: Informes anuales de Roche (151-159, 162-166). Elaboración propia.

6.4. NUEVAS TERAPIAS CAR-T

En los últimos meses han sido aprobadas en Estados Unidos dos nuevas terapias oncológicas muy prometedoras y que se engloban dentro de las denominadas terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos: las terapias CAR-T. Estas terapias se basan en la modificación genética de los propios linfocitos

T³⁶ del paciente para conseguir que destruyan específicamente las células tumorales. Para ello, se extrae una muestra de la sangre del paciente, se aíslan sus linfocitos T y se modifican en el laboratorio. Tras esta modificación, las células, que son infundidas de nuevo en el paciente, reconocen y se unen a la superficie de las células tumorales, provocando una respuesta que las destruye (215). Por tanto, ya no estamos hablando de fármacos al uso, sino más bien de un procedimiento terapéutico (**figura 12**).

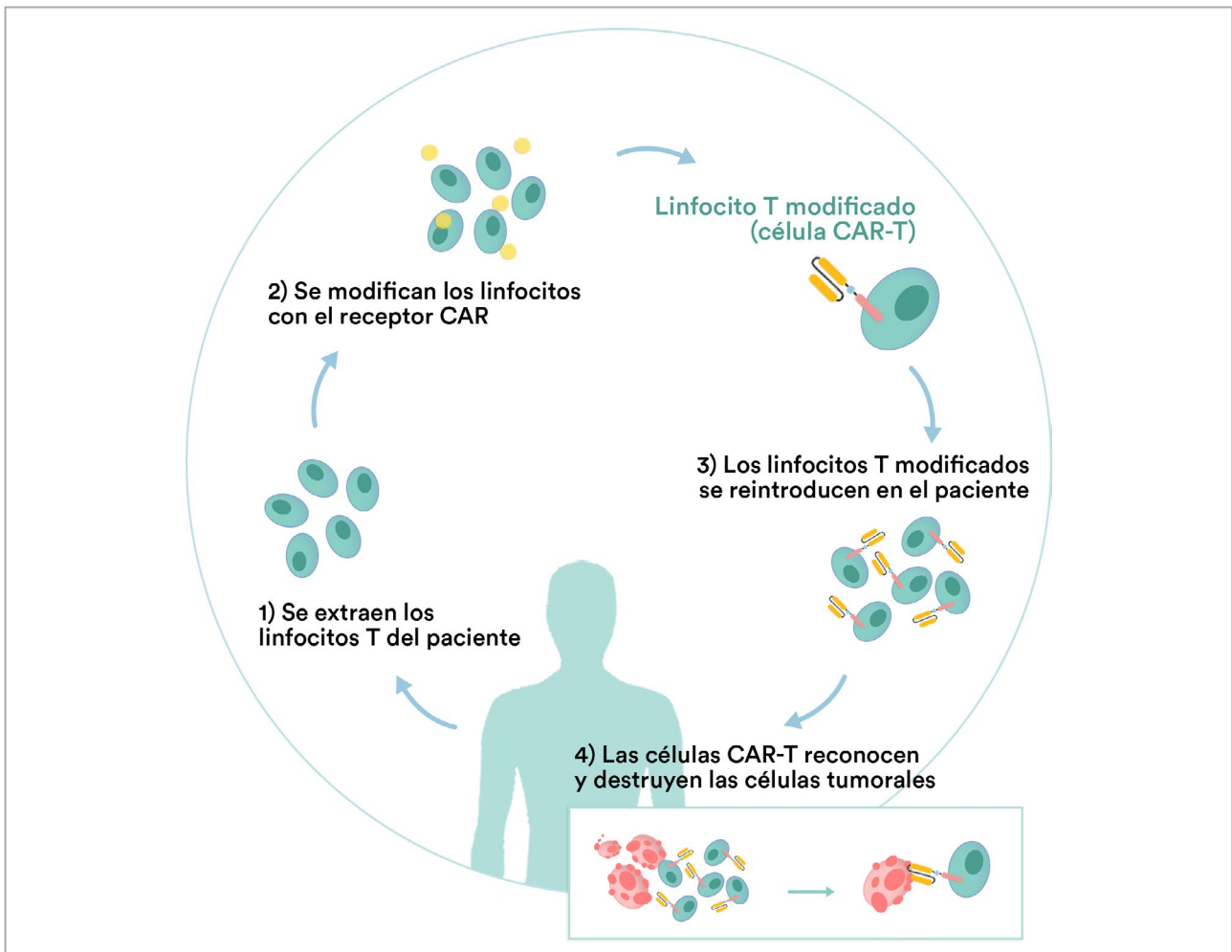


Figura 12. Procedimiento de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T). Fuente: elaboración propia. Adaptado del MSK Cancer Center (216).

³⁶ Los linfocitos T o células T son un tipo de glóbulos blancos que forman parte del sistema inmunitario. Se denominan "T" porque son generados en el timo.

Kymriah (tisagenlecleucel) se convirtió en agosto de 2017 en la primera terapia CAR-T aprobada por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños y jóvenes de hasta 25 años que no responden a las terapias convencionales o experimentan una recaída (15-20% de los pacientes) (217).

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda es un tipo de cáncer de la sangre y la médula ósea en el que se produce una producción excesiva y descontrolada de glóbulos blancos o linfocitos. Estas células leucémicas invaden la sangre con rapidez y pueden llegar a propagarse por otras partes del cuerpo como los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) y los testículos (en los hombres). Esto afecta al sistema inmunitario provocando infecciones frecuentes, anemia y sangrados fáciles, entre otros síntomas.

La LLA es el cáncer que se diagnostica con más frecuencia en los niños y representa aproximadamente el 25% de los diagnósticos de cáncer en los niños menores de 15 años. En España, se detectan unos 39 nuevos casos anuales por millón de niños de 0 a 14 años (218).

Hasta ahora, el tratamiento se basa principalmente en quimioterapia y, en casos de recaída, se realizan trasplantes de médula ósea. Su pronóstico es más favorable en niños que en adultos (23).

Unas semanas después de la aprobación de tisagenlecleucel, a mediados de octubre de 2017, se aprobó Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Se trata de la segunda terapia CAR-T, esta vez para el tratamiento de un tipo de linfoma no-Hodgkin en población adulta denominado linfoma difuso de células B grandes.

La aprobación de estos nuevos tratamientos en Estados Unidos ha generado muchas esperanzas en el campo de la inmunoterapia pero, al mismo tiempo, grandes preocupaciones, no sólo por los efectos secundarios que ha tenido sobre algunos pacientes (217), sino también por los exorbitantes precios de salida en Estados Unidos: 475.000 dólares por tratamiento para tisagenlecleucel y 373.000 dólares para axicabtagene ciloleucel. Unos precios que llaman la atención cuando algunos de los principales investigadores que están detrás del desarrollo de estas terapias han reconocido que el coste no supera los 15.000 dólares (219).

A esto se suma que en estas nuevas terapias personalizadas los ensayos clínicos son mucho menores en número de pacientes. Para estos casos, su aprobación se basó en dos ensayos clínicos que contaron con la participación de: 63 pacientes en tisagenlecleucel (ELIANA trial) (220) y 101 pacientes en axicabtagene ciloleucel (ZUMA-1 trial) (221). Por otra parte, el seguimiento de la respuesta al tratamiento de los pacientes apenas supera los 12 y 8 meses, respectivamente (19,220–223), lo cual obligaría a hacer, de momento, una lectura cauta de los resultados.

Por otra parte, la falta de transparencia (224) sobre los datos y los criterios sobre los cuales se han decidido los precios de estas terapias generan vacíos de información enormemente relevante que, debido a la confidencialidad, quedarán sin respuesta para pacientes, investigadores, clínicos y reguladores.

INVERSIÓN PÚBLICA EN I+D

El desarrollo de linfocitos T contra tumores obtuvo sus primeros resultados en 1988 en EEUU, tras las investigaciones pioneras del Dr. Steven Rosenberg, oncólogo e investigador del National Cancer Institute, y la primera célula CAR-T se desarrolló en 1993 en Israel de la mano del Dr. Zelig Eshhar (228).

A partir de entonces, numerosas instituciones y centros de investigación han seguido apostando por este campo. Muchas de las investigaciones se han llevado a cabo en centros públicos. Uno de los países que más dinero público ha invertido ha sido EEUU, a través de los National Institutes of Health (NIH)³⁷. De acuerdo con los datos disponibles, desde 1998 los NIH habrían financiado en Estados Unidos 982 proyectos, con una asignación de más de 370 millones de dólares relacionados con la investigación de terapias celulares con receptores de antígeno quimérico³⁸.

LINFOMA NO- HODGKIN

El linfoma es un cáncer que se da en las células del sistema linfático y que se diferencia de las leucemias en que aparece, en primer lugar, en el tejido linfático (bazo, amígdalas, vasos linfáticos...) y no en la sangre circulante.

Los linfomas malignos se denominan linfomas no hodgkinianos (LNH), para diferenciarlos del linfoma de Hodgkin, con diferentes características clínicas y buen pronóstico. La incidencia de los LNH en España oscila entre 30 y 70 nuevos casos al año por millón de habitantes y afecta de manera más frecuente a adultos.

El linfoma difuso de células B grandes es el tipo de linfoma no-Hodgkin más frecuente (alrededor de un 30% de todos los LNH) y se enmarca en el grupo de LNH más agresivos. Los síntomas son muy variables e inespecíficos (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga, infecciones...) y el tratamiento varía en función del paciente, aunque normalmente se basa en quimioterapia y, en algunos casos, radioterapia (225–227).

Los primeros ensayos CAR-T para el tratamiento de tumores fueron realizados en cáncer de ovario y, posteriormente, en neuroblastomas infantiles, con financiación de los institutos de salud australianos y estadounidenses. Pese a que estos primeros ensayos fueron

³⁷ La base de datos RePORT del US Department of Health and Human Services (148) arroja como resultado 546 proyectos asignados de 2006 a 2017 que suman 300 millones de dólares. De todos estos, la institución con mayor asignación en estos años fue el National Cancer Institute a través de su Division of Basic Sciences que contó con 28 millones de dólares. Por su parte, la Universidad de Pensilvania ha tenido asignados 21 millones de dólares en los últimos 10 años. Además, la web Grantome, que recoge toda la financiación de los NIH a las diferentes instituciones, tiene recogidas entradas anteriores a 2006. Entre 1992 y 2006 aparecen un total de 605 proyectos asignados a 24 instituciones americanas. Los datos de inversión, que aparecen desde 1998 a 2006, apuntan a un total de más de 70 millones de dólares repartidos en esos años en 418 proyectos. (ver metodología en anexo).

³⁸ Las 10 instituciones que más dinero recibieron entre 2006 y 2017 fueron el Instituto de Investigación del Cáncer Sloan Kettering, Baylor College of Medicine, la Universidad de Pensilvania, el National Cancer Institute, la Universidad de Texas, la Universidad de California, el Instituto de Investigación Fred Hutchinson, el Instituto Dana Farber, el Instituto Wistar y la Universidad de Minnesota, en total casi 220 millones de dólares (148,241).

decepcionantes en cuanto a su eficacia (229), los ensayos continuaron y hasta finales de 2016 se habían registrado unos 220 ensayos de células CAR-T, de los cuales 188 están en curso (230).

Al igual que en los fármacos anteriores, los ensayos con CAR-T están siendo financiados con grandes aportaciones públicas y privadas sin ánimo de lucro. De acuerdo con los ensayos revisados, solo un 18% de los ensayos clínicos se realizaron con fines comerciales y fondos procedentes exclusivamente de la industria y un 20% tendría financiación mixta. Sin embargo, un 62% se llevaron a cabo con fines no comerciales y con financiación procedente de universidades, centros de investigación o fundaciones sin ánimo de lucro (**figura 13**). Las fases donde se encuentra la principal diferencia es en la fase I y en la fase I/II, momentos en los que ha habido una mayor apuesta de la inversión pública, como viene siendo frecuente en los casos revisados con anterioridad (149,150).

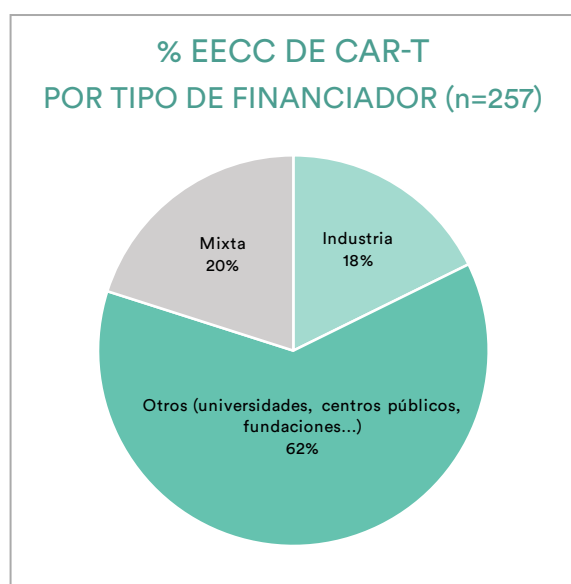


Figura 13. Porcentaje de ensayos clínicos de las terapias CAR-T por tipo de financiador. Fuente: registros europeo y americano de ensayos clínicos (149, 150).Elaboración propia.

La mayor parte de los ensayos se están llevando a cabo en EEUU y en China. En Europa se dan principalmente en Reino Unido, Alemania y Francia. En España, se están llevando a cabo dos: el primero en el marco del ensayo multicéntrico de tisagenlecleucel en el Hospital San Joan de Deu y el segundo en el marco del proyecto ARI en el Hospital Clínic de Barcelona (231). Si lo comparamos con otros países o con otros fármacos no son muchos. Sin embargo, el Proyecto ARI representa una oportunidad para el desarrollo de nuevas terapias celulares con fondos públicos.

EL PROYECTO ARI

El proyecto ARI nace de la iniciativa de Ari Benedé, una chica diagnosticada de LLA que falleció el 2 de septiembre de 2016. Esta iniciativa ha conseguido la movilización de recursos para la investigación y la atención domiciliaria por valor de 1.134.584 euros provenientes de 56 empresas, 23 fundaciones y asociaciones y 1.477 particulares (231).

Se puso en marcha hace dos años con el objetivo de continuar con la investigación biomédica en cáncer y desarrollar un CAR-T para el Clínic, un hospital que ya llevaba estudiando esta terapia más de 20 años (232).

El ensayo en CAR-T ha tratado de momento a 10 pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que no habían respondido a los tratamientos convencionales (231) y evalúa la seguridad y la eficacia de su propio procedimiento terapéutico. El hecho de llevar a cabo este ensayo con un CAR-T propio convierte al Hospital Clínic en uno de los poquísimos centros europeos capaces de ofrecer esta terapia (232).

EL MERCADO DE LAS CAR-T

La llegada de las primeras terapias celulares CAR-T ha estado acompañada de operaciones empresariales de enorme importancia.

TISAGENLEUCCEL

Es una terapia cuyo origen se encuentra en la Universidad de Pensilvania³⁹ y el Children's Hospital of Philadelphia, tras más de dos décadas de investigación lideradas por el Dr. Carl June (233,234). En 2011, los avances demostrados llamaron la atención de la industria y, en 2012, la farmacéutica Novartis firmó un acuerdo con la Universidad de Pensilvania, por el cual la compañía recibió la licencia de la terapia por 20 millones de dólares. De acuerdo con la información publicada por la propia universidad, este acuerdo ha permitido la construcción de un centro con capacidad para tratar a 400 pacientes al año (235). En total, la compañía asegura que ha invertido 1.000 millones de dólares⁴⁰ para el desarrollo de estas nuevas terapias, no obstante, no se han podido conseguir registros y evidencias que lo avalen.

AXICABTAGENE CILOLEUCCEL

La segunda terapia aprobada por la FDA tiene su origen en el NCI de Estados Unidos, donde no sólo tuvo lugar buena parte de la investigación básica⁴¹, también se realizó el primer ensayo clínico de terapia celular adoptiva en 2010 con fondos propios del NCI y de los NIH (236).

A partir de entonces, comenzaron las conversaciones con Kite Pharma (237,238), una biotech americana, cerrando en 2012 el primer acuerdo de colaboración entre la empresa y el Gobierno. Estos acuerdos permitieron otorgar hasta seis licencias exclusivas a Kite por parte del NCI y se establecieron más de una docena de patentes sobre terapias celulares adoptivas (239).

En agosto de 2017, Gilead Sciences adquirió Kite por un valor de 11.900 millones de dólares. Una operación millonaria que colocó a la farmacéutica en un mercado nuevo y gracias a la cual los inversores de Kite aumentaron considerablemente el valor de sus acciones (240), que pasaron de costar 17 dólares en 2014 a 50 dólares a finales de 2016. Las previsiones eran que Kite pudiera generar ventas de entre 1.000 y 2.000 millones con su nueva terapia.

Kite había acordado con el Gobierno la obtención de la licencia para el desarrollo de axicabtagene ciloleucel a cambio de unos royalties de aproximadamente un 5% de las ventas del producto derivado de la patente. Lo sorprendente es que no existe tal licencia porque el tratamiento derivado no fue patentado por el NCI quien, al parecer, consideró que no tenía demasiadas perspectivas comerciales (240).

Aunque este apartado refleja solamente el trabajo de dos empresas, otros muchos centros e instituciones públicas están trabajando en estas terapias. Lo prometedor que resulta frente a ciertos tumores está generando un mercado que a la vista de los datos se pronostica caro y competitivo.

³⁹ La Universidad de Pensilvania habría recibido en los últimos 10 años financiación pública americana por un total de casi 30 millones de dólares repartidos en 87 proyectos de CAR-T (148).

⁴⁰ La campaña No es Sano remitió una carta a Novartis en 2017 preguntando sobre los criterios para la fijación del precio del tisagenlecleucel y los gastos de I+D entre otros. En su respuesta la compañía habla de una inversión de 1000 millones, pero sin información desglosada al respecto.

⁴¹ El National Cancer Institute recibió entre 1998 y 2017 más de 28 millones de dólares repartidos en 59 proyectos de CAR-T y procedentes de los NIH americanos. (148)

El objetivo de este informe ha sido proporcionar algunas evidencias sobre el acceso y financiación de los fármacos oncológicos dentro y fuera de nuestras fronteras. No obstante, siendo conscientes de la dimensión del problema y de la dificultad de acceder a muchos de los datos, este informe tiene limitaciones que no nos han permitido profundizar en aspectos tan importantes como el empobrecimiento de muchas personas y familias debido a la enfermedad o conocer en mayor profundidad otros elementos, como la equidad en el acceso de los pacientes en todas las comunidades autónomas.

Este informe se centra en medicamentos oncológicos y los resultados obtenidos -que se circunscriben a los casos concretos que aquí se presentan- evidencian que es más frecuente la participación pública en el desarrollo de fármacos de lo que se asume en ámbitos profesionales y ciudadanos. Una participación muy importante tanto en las fases preclínicas como clínicas.

Los capítulos iniciales muestran aspectos concretos sobre parte de la inversión en innovación biomédica, el mercado global y español y los principales elementos que dificultan el acceso a estos medicamentos. Los estudios de caso escogidos son fármacos que ilustran cómo se han desarrollado algunos de los conocidos blockbusters, cómo se comportan las dinámicas del mercado farmacéutico global y las repercusiones del actual sistema de incentivos y de propiedad intelectual. A continuación, se presentan en cuatro bloques diferenciados las conclusiones de este informe.

1.

LOS ALTOS PRECIOS DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

El precio de los tratamientos oncológicos crece de manera continua y sostenida, situando a la oncología como una de las principales áreas de mercado de la industria. Los altos precios son una barrera para los ciudadanos comprometiendo los recursos disponibles de un sistema público con capacidades económicas finitas.

Las variables sobre las que se soporta la definición del precio de un fármaco son difíciles de objetivar, dada la falta de transparencia en los costes de investigación y producción.

Las diferencias que se constatan en el precio de los medicamentos entre diferentes países sugieren fuertemente la hipótesis de que los precios son fijados por la industria farmacéutica en función del análisis de cada mercado y su capacidad de pago.

RECOMENDACIONES

- ✚ Cambiar el sistema actual de fijación de precios de forma que las decisiones de precio se sustenten sobre criterios objetivos, a partir de los costes reales y auditados de investigación y producción más un beneficio razonable.
- ✚ Incorporar medidas de transparencia y la estricta ausencia de conflictos de interés comercial en los procesos de decisiones de precio a nivel global y, en lo que respecta a España, aquellos asumidos por la Comisión Interministerial de Fijación de Precios de los Medicamentos, y que la información sea accesible para los ciudadanos a través de su web.

- ✚ Hacer más transparentes las negociaciones, así como el seguimiento de la inversión en todos aquellos medicamentos sujetos o no a techo de gasto, con un alto impacto presupuestario y con precios que no quedan del todo justificados.

2.

FINANCIACIÓN, RETORNO DE LA I+D BIOMÉDICA E INCREMENTO DE LA INVERSIÓN

En los casos de estudio presentados, la inversión pública en I+D es muy importante con respecto a la inversión total, abarcando tanto la fase de investigación básica como clínica. Además, se constata que la mayor parte de la inversión de la industria se da en las fases de desarrollo clínico más avanzadas.

La inversión en I+D biomédica en España se encuentra muy por debajo de las medias europeas, aunque se constata que el interés por la investigación básica y también clínica en cáncer crece gracias al interés científico y al compromiso de los y las pacientes y a su enorme contribución al mejor conocimiento de esta enfermedad.

El informe confirma el avance en la investigación y desarrollo de las líneas terapéuticas gracias a la suma de los esfuerzos de los diferentes grupos de investigación. Las sinergias del trabajo colectivo y colaborativo tienen un alto valor social, por ello el acceso público a los datos y resultados de los proyectos financiados con dinero público debe ser una prioridad.

RECOMENDACIONES

- ✚ Impulsar el desarrollo de modelos de investigación de medicamentos oncológicos con financiación predominantemente pública que faciliten desvincular el coste de la investigación del precio final de los medicamentos y que permitirán, entre otros aspectos, precios asequibles.
- ✚ Vincular la financiación pública en investigación a condicionalidades que garanticen, para la generación de bienes públicos, la futura accesibilidad, asequibilidad, disponibilidad y explotación de los datos y la eficiencia del producto o la tecnología del producto que se transfiera, licencie o patente fruto de dicha financiación. Asimismo, estas salvaguardas sobre la explotación futura del fármaco deberían extrapolarse a los ensayos clínicos en los centros públicos.
- ✚ Es necesario que España incremente su compromiso con la ciencia y la dotación de los recursos humanos y materiales que sean necesarios para recuperar el espacio digno que merece. Además, la agenda de investigación biomédica pública debe priorizar las necesidades en salud de la población, incluyendo también I+D en aquellas enfermedades que no sean tan rentables en términos comerciales.

3.

TRANSPARENCIA, EVALUACIÓN DE RESULTADOS Y RENDICIÓN DE CUENTAS

El informe pone de manifiesto la imposibilidad de acceder a los acuerdos de precios fijados entre Gobierno e industria para los medicamentos de uso hospitalario.

Los registros españoles, así como la información relativa a financiación de proyectos en I+D biomédica disponible, deberían mejorarse. Los mecanismos actuales no permiten conocer de manera sistematizada ni las patentes vinculadas a proyectos con financiación pública, ni las publicaciones o los ensayos clínicos. Por otra parte, el Registro Español de Ensayos Clínicos (REEC) no incorpora los resultados de los ensayos y proporciona registros muy incompletos de los estudios registrados.

Se pone de manifiesto la imprescindible evaluación independiente en seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos, reservando los procesos de aprobación acelerada para su utilización con carácter excepcional.

En la actualidad, el gasto farmacéutico se publica en forma de datos agregados, distinguiendo tres subgrupos: gasto farmacéutico hospitalario, productos farmacéuticos y sanitarios con receta médica (oficinas de farmacia) y productos sanitarios sin receta médica. También se muestra el agregado por Comunidad Autónoma y por mutualidades. Se desconoce el gasto farmacéutico por fármaco, hospital y los datos del número de pacientes tratados por comunidad autónoma.

RECOMENDACIONES

- ✚ Es urgente tomar medidas en materia de transparencia en España en lo relativo a la publicación de los dosieres y acuerdos de precio y financiación de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, así como aquellos sujetos a techo de gasto.
- ✚ Es necesario avanzar en materia de transparencia de datos y registro de estos por las Administraciones Públicas sobre financiaciones concedidas a la I+D, patentes obtenidas con dichas financiaciones y publicaciones y ensayos clínicos vinculados. Asimismo, el Registro Español de Ensayos Clínicos (REEC) debería incorporar en todos los ensayos los resultados, tanto los positivos como los negativos.
- ✚ Es urgente mejorar los sistemas actuales de rendición de cuentas sobre el gasto farmacéutico para conocer y analizar mejor los gastos incrementales de la factura farmacéutica hospitalaria.

4.

¿INCENTIVOS A LA INNOVACIÓN O ABUSO DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL?

Se evidencian estrategias empresariales como que, ante la posibilidad de añadir una nueva indicación, se prefiere volver a patentar y relanzar el producto bajo una nueva marca por razones puramente comerciales.

Se observa una compleja arquitectura de patentes alrededor de un mismo fármaco, con el objetivo de proteger beneficios y retrasar la entrada de biosimilares o genéricos, así como prácticas evergreening de antiguas patentes, por ejemplo, a través de la introducción de nuevas formas de administración del fármaco.

RECOMENDACIONES

- ✚ Desarrollar mecanismos que controlen y sancionen el abuso de competencia, las estrategias de evergreening o acciones que retrasen la entrada de biosimilares y/o genéricos, con el incremento de las exigencias de novedad para el patentado de nuevas moléculas.
- ✚ Si el actual modelo de patentes genera sobrepuestos de los medicamentos, promover un modelo alternativo de innovación con precios controlados y justos podría repercutir en un menor gasto farmacéutico. De forma que, en el reparto del presupuesto sanitario, se pudiese destinar una mayor inversión en investigación en las prioridades en salud, la prevención, los cuidados, y en la mejora de los servicios sanitarios y sociales, entre ellos, los servicios de ayuda a la dependencia, tan necesarios para muchas familias.
- ✚ Revisar el modelo actual de incentivos a la propiedad intelectual en aras de impulsar modelos alternativos de innovación más allá de las patentes.
- ✚ Revisar el actual modelo de transferencia de tecnologías de las instituciones públicas al sector privado en dos aspectos principales: 1) reservando parcialmente la propiedad pública de las patentes vendidas y 2) evitando las licencias exclusivas.

1. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Observatorio del Cáncer [Internet]. 2018 [citado 1 de febrero de 2018]. Disponible en: http://observatorio.aecc.es/?_ga=2.189527339.1031277409.1517481034-2135970622.1517481034
2. World Health Assembly. Cancer prevention and control in the context of an integrated approach. Resolution WHA70.12 adopted by the seventieth World Health Assembly. 2017;(December):1-9.
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;14(17).
4. Tekinturhan E, Audureau E, Tavalacci M-P, Garcia-Gonzalez P, Ladner J, Saba J. Improving access to care in low and middle-income countries: institutional factors related to enrollment and patient outcome in a cancer drug access program. *BMC Health Serv Res*. 2013;13(1):304.
5. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li C-K, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*. 2013;14:e104-16.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Compare 2016 [Internet]. University of Washington. 2018. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
7. Hoen E. Access to cancer treatment. A study of medicine pricing issues with recommendations for improving access to cancer medication. *Oxfam GB*. Oxford; 2014.
8. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Organización Mundial de la Salud. 2014.
9. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de defunciones según la causa de muerte para el año 2016 [Internet]. 2018 [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175
10. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2018. 2018.
11. Red Española de Registros de Cáncer. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa [Internet]. 2015. Disponible en: <http://redcan.org/es/page.cfm?id=21&title=estadisticas>
12. World Health Organization (WHO). European Cancer Observatory [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2012 [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/>
13. Barnay T, Ali M, Halima B, Duguet E, Lanfranchi J, Le Clainche C. La survenue du cancer : effets de court et moyen termes sur l'emploi, le chômage et les arrêts maladie. Paris; 2015.
14. Singleterry J. The Costs of Cancer. Addressing patients' costs. American Cancer Society- Cancer Action Network. 2017.
15. Agencia EFE. El cáncer deja cada año a unos 25.000 enfermos en riesgo de exclusión social. *Eldiario.es*. 1 de febrero de 2018;
16. Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Asociación Española de Urología (AEU), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Oncología Quirúrgica (SEOQ), et al. Comunicado Oficial SEOR: Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer. 2018.
17. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). ¿Qué es la Medicina de Precisión? [Internet]. 2018 [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/ique-es-la-medicina-de-precision>
18. Prasad V. Immunotherapy: Tisagenlecleucel — the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers. *Nat Rev Clin Oncol*. 4 de octubre de 2017;15(1):11-2.
19. Oncologic Drugs Advisory Committee. Tisagenlecleucel- FDA Briefing Document. 2017. Report No.: BLA 125646.
20. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Información sobre el Cáncer - Guía actualizada de tratamientos [Internet]. 2017 [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada>
21. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, Jacobs EJ, Schymura MJ, Noone A-M, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer*. 1 de mayo de 2012;118(9):2338-66.
22. United Nations. Objetivos y metas de Desarrollo Sostenible [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
23. National Cancer Institute. Leucemia linfoblástica aguda infantil [Internet]. National Institutes of Health. 2017 [citado 11 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq>
24. Coleman MP. Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity. *Lancet*. 8 de febrero de 2014;383(9916):564-73.
25. Setel PW, Macfarlane SB, Szreter S, Mikkelsen L, Jha P, Stout S, et al. Who Counts? A scandal of invisibility: making everyone count by counting everyone. *Lancet*. 2007;370.

26. World Health Assembly. Cancer prevention and control in the context of an integrated approach. Resolution WHA70.12 adopted by the seventieth World Health Assembly. 2017;(December):1-9.
27. Samiei M. Challenges of making radiotherapy accessible in developing countries. *Cancer Control*. 2013;
28. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
29. Pérez Oliva M. Cuando sobrevivir al cáncer depende del código postal. *El País*. 6 de febrero de 2018;
30. Workman P, Draetta GF, Schellens JHM, Bernards R. How much longer will we put up with \$100,000 cancer drugs? *Cell*. 2017;168(4):579-583.
31. Tedros G. Innovative technologies to promote healthy lives and well-being. En: WHO-WIPO-WTO Technical Symposium on Sustainable Development Goals: Ginebra: World Health Organization; 2018.
32. United Nations Secretary General's High-Level Panel on Access to Medicines. Informe del Grupo de Alto Nivel del Secretario General de las Naciones Unidas sobre el Acceso a los Medicamentos. 2016.
33. Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. NBER Work Pap Ser. 2015;53(9):1689-99.
34. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: Justum pretium—the just price. *J Clin Oncol*. 2013;31(28):3600-4.
35. Hillner BE, Smith TJ. Efficacy does not necessarily translate to cost effectiveness: a case study in the challenges associated with 21st-century cancer drug pricing. *J Clin Oncol*. 1 de mayo de 2009;27(13):2111-3.
36. IMS Institute for Healthcare Informatics. Global Outlook for Medicines Through 2018. Parsippany; 2014.
37. QuintilesIMS Institute. Global Oncology Trends 2017. 2017;
38. Tefferi A, Kantarjian H, Rajkumar SV, Baker LH, Abkowitz JL, Adamson JW, et al. In support of a patient-driven initiative and petition to lower the high price of cancer drugs. *Mayo Clin Proc*. agosto de 2015;90(8):996-1000.
39. Patients For Affordable Drugs [Internet]. 2018 [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.patientsforaffordabledrugs.org/>
40. Union for Affordable Cancer Treatment (UACT) [Internet]. 2018 [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://cancerunion.org/>
41. Cherny N, Sullivan R, Torode J, Saar M, Eniu A. ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe. *Ann Oncol*. 2016;27:1423-43.
42. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Health at a Glance 2017. OECD Publishing; 2017. (Health at a Glance).
43. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Barómetro Sanitario 2016. 2017.
44. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016. 2017.
45. Albrecht T, Kiasuwa R, Van Den Bulcke M. European guide on quality improvement in comprehensive cancer control. Ljubljana. Brussels.; 2017.
46. Medina A. El mercado hospitalario superará a las farmacias en 2019 por los tratamientos oncológicos. *Expansión*. 27 de febrero de 2018;
47. United Nations. Leaving no one behind — SDG Indicators [Internet]. 2018 [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://unstats.un.org/sdgs/report/2016/Leaving-no-one-behind/>
48. Experts in Chronic Myeloid Leukemia, Abboud C, Berman E, Cohen A, Cortes J, DeAngelo D, et al. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 30 de mayo de 2013;121(22):4439-42.
49. Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):1-2.
50. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359.
51. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—The pursuit of marginal indications and a Me-too mentality that stifles innovation and creativity. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 1 de diciembre de 2014;140(12):1225.
52. Wise PH. Cancer drugs, survival, and ethics. *BMJ*. 9 de noviembre de 2016;355:i5792.
53. Cohen D. Cancer drugs: High price, uncertain value. *BMJ*. 4 de octubre de 2017;359:1-5.
54. Oyagüez I, Frías C, Seguí MÁ, Gómez-Barrera M, Casado MÁ, Queralt Gorgas M. Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España. *Farm Hosp*. 2013;37(3):240-59.
55. Bach PB, Saltz LB, Wittes RE. A Hospital Says 'No' to an \$11,000-a-Month Cancer Drug - The New York Times [Internet]. The New York Times. 2012 [citado 26 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2012/10/15/opinion/a-hospital-says-no-to-an-11000-a-month-cancer-drug.html?mcubz=3>
56. Evaluate Pharma. World preview 2016, outlook to 2022. 2016.

57. Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas. Indicadores sobre Gasto Farmacéutico y Sanitario [Internet]. 2018 [citado 10 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.minhfp.gob.es/es-ES/CDI/Paginas/EstabilidadPresupuestaria/InformacionAAPPs/Indicadores-sobre-Gasto-Farmacéutico-y-Sanitario.aspx>
58. Farmaindustria: el gasto farmacéutico en cáncer lleva estable desde 2009. Redacción Médica. 11 de septiembre de 2017;
59. Luis-Yagüe Sánchez JR. La innovación en cáncer. Farmaindustria. Madrid; 2017.
60. Light DW, Kantarjian H. Market spiral pricing of cancer drugs. *Cancer*. 2013;119(22):3900-2.
61. Kantarjian HM. The Arrival of Generic Imatinib Into the U.S. Market: An Educational Event. *The ASCO Post*. 2016.
62. Novartis. Novartis Financial Data 2002-2015 [Internet]. 2018 [citado 7 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.novartis.com/investors/financial-data>
63. Hill A, Gotham D, Fortunak J, Meldrum J, Erbacher I, Martin M, et al. Target prices for mass production of tyrosine kinase inhibitors for global cancer treatment. *BMJ Open*. 27 de enero de 2016;6(1):e009586.
64. Love J. R&D costs for Gleevec [Internet]. Knowledge Ecology International. 2013. Disponible en: <https://www.keionline.org/22170/>
65. Toumi M, Rémuzat C, Vataire A-L, Urbinati D. External reference pricing of medicinal products: simulation-based considerations for cross-country coordination Final Report. 2014.
66. Maervoet J, Toumi M. Time to market access in England, Wales, France and Belgium. En: *ISPQR 15th Annual European Congress*. Berlin; 2012.
67. Vogler S, Vitry A, Babar ZUD. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: A cross-country price comparison study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):39-47.
68. Tomlinson C, Moyo H, Rizvi Z, Waterhouse C, Meyer S, Low M. Exploring patent barriers to cancer treatment access in South Africa: 24 medicine case studies. 2017.
69. Lamata F, Gálvez R, Sánchez-Caro J, Pita Barros P, Puigventós F. Medicamentos: ¿derecho humano o negocio? Madrid: Díaz de Santos; 2017.
70. Lamata F. Fijación de precios y acceso justo al medicamento: ¿hablamos de derecho humano o de negocio? *Derecho y Salud*. 2017;27(Extraordinario).
71. t'Hoen E. Private patents and Public Health. Changing Intellectual property rules for access to medicines. Amsterdam: Health Action International; 2016.
72. Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Innovative payment models for high-cost innovative medicines. Luxembourg: European Union; 2018. 39 p.
73. Rovira J. Patentes, transparencia e innovación en el mercado de los medicamentos: ¿Incompatibilidad o sinergia? En: Señarís JE del L, editor. *Innovación y regulación en biomedicina: obligados a entenderse*. Fundación Gaspar Casals; 2017.
74. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). The pharmaceutical industry in figures. *The pharmaceutical industry: a key asset to scientific and medical progress*. 2017.
75. European Commission. *Pharmaceutical sector inquiry*. Final report. 2009.
76. Pfizer Inc. *Pfizer Financial Report 2017*. Appendix A. New Jersey; 2017.
77. F. Hoffmann-La Roche Ltd. *Finance Report 2016*. Basilea; 2017.
78. World Health Organization (WHO). *Cancer*. WHO. 2017;
79. Jain D, Darrow JJ. An exploration of compulsory licensing as an effective policy tool for antiretroviral drugs in india an exploration of compulsory licensing as an effective policy tool for antiretroviral drugs in an exploration of compulsory licensing as an effective poli. *India Heal Matrix*. 2013;23(425).
80. Díaz Pinilla L, Guevara R, Lamprea Bermudez N, Lizarazo O. Caso imatinib: análisis técnico y jurídico del trámite de patente en Colombia. 2016.
81. European Commission. *Competition: Commission fines AstraZeneca €60 million for misusing patent system to delay market entry of competing generic drugs* [Internet]. 2005 [citado 2 de abril de 2018]. Disponible en: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-05-737_en.htm?locale=en
82. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 1 de mayo de 2016;47:20-33.
83. Avorn J. The \$2.6 Billion Pill — Methodologic and Policy Considerations. *N Engl J Med*. 14 de mayo de 2015;372(20):1877-9.
84. Maxmen A. Busting the billion-dollar myth: how to slash the cost of drug development. *Nature*. 24 de agosto de 2016;536(7617):388-90.
85. Sampat BN, Lichtenberg FR. What Are The Respective Roles Of The Public And Private Sectors In Pharmaceutical Innovation? *Health Aff*. 1 de febrero de 2011;30(2):332-9.
86. Røttingen J-A, Regmi S, Eide M, Young AJ, Viergever RF, Årdal C, et al. Mapping of available health research and development data: what's there, what's missing, and what role is there for a global observatory? *Lancet*. 12 de octubre de 2013;382(9900):1286-307.
87. Atal I, Trinquart L, Porcher R, Ravaud P. Differential globalization of industry- and non-industry-sponsored clinical trials. *PLoS One*. 2015;10(12):1-17.

88. Prasad V, Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med.* 1 de noviembre de 2017;177(11):1569.
89. Morgan SG, Vogler S, Wagner AK. Payers' experiences with confidential pharmaceutical price discounts: A survey of public and statutory health systems in North America, Europe, and Australasia. *Health Policy (New York).* abril de 2017;121(4):354-62.
90. Anderson ML, Chiswell K, Peterson ED, Tasneem A, Topping J, Califf RM. Compliance with Results Reporting at ClinicalTrials.gov. *N Engl J Med.* 12 de marzo de 2015;372(11):1031-9.
91. Tribunal de Cuentas. Informe número 1185 de fiscalización de la actividad económica desarrollada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en relación con el área farmacéutica, ejercicios 2014 y 2015. 1185 2017.
92. Ministerio de la Presidencia y para las Administraciones. Resolución de 23 de noviembre de 2017, aprobada por la Comisión Mixta para las Relaciones con el Tribunal de Cuentas, en relación con el Informe de fiscalización de la actividad económica desarrollada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igu. Serie A. Núm 168 Boletín Oficial de las Cortes Generales; 2018 p. 39355-7.
93. Anderson R. Pharmaceutical industry gets high on fat profits. *BBC News.* 6 de noviembre de 2014;
94. Gobierno de España. Disposición 8328 del BOE núm. 177 de 2015. Ley 24/2015, de 24 de julio, de Patentes. Boletín Oficial del Estado 2015.
95. World Trade Organization. Declaration on the TRIPS agreement and public health. Doha; 2001.
96. World Trade Organization. TRIPS and pharmaceutical patents. Obligations and exceptions [Internet]. 2006 [citado 19 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/factsheet_pharm02_e.htm
97. MSF Access Campaign. TRIPS, TRIPS Plus and Doha [Internet]. 2011 [citado 2 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.msfaccess.org/content/trips-trips-plus-and-doha>
98. Mellema T, Bloemen S, Maybarduk P. TTIP and Affordable Medicines. How TTIP may obstruct progress towards sustainable access to medicines. *Health Action International.* Amsterdam; 2016.
99. European Medicines Agency (EMA). Orphan incentives [Internet]. 2018 [citado 7 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017
100. European Medicines Agency (EMA). Rewards and incentives for paediatric medicines [Internet]. 2018 [citado 7 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000607.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1c
101. Larraga V, Álvarez I, Ávila J, Barbadic M, Cuevas Badallo A, Lopera Serrano J. Informe sobre la Ciencia y la Tecnología en España. Fundación Alternativas. Madrid; 2017.
102. European Commission. Eurostat. Science, technology and innovation. [Internet]. 2018 [citado 18 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/science-technology-innovation/overview>
103. Fundación Cotec para la Innovación. Informe COTEC 2017. Madrid; 2017.
104. Organisation for Economic Cooperation and Development. Gross domestic expenditure on R&D by sector of performance and socio-economic objective in NABS2007. Spain. [Internet]. 2018 [citado 19 de febrero de 2018]. Disponible en: http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=RD_ACTIVITY#
105. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Libro Blanco de la Oncología Médica en España. 2006.
106. López-Otín C. La investigación oncológica en España. 2001;662(Febrero):247-53.
107. Lijarcio A. Expertos reclaman más lucha contra el cáncer de mama [Internet]. *Consalud.es.* 2018 [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.consalud.es/pacientes/terapias/invierte-suficiente-espaa-en-investigacion-contra-el-cancer-de-mama_45545_102.html
108. Europa Press. La Fundación CRIS Contra el Cáncer pide a la sociedad invertir en investigación en cáncer de próstata. 9 de junio de 2017;
109. CNIO. Portal de Transparencia CNIO [Internet]. [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.cnio.es/es/transparencia/index.asp>
110. Comisión Europea. CORDIS. Proyectos y Resultados [Internet]. [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: http://cordis.europa.eu/projects/home_es.html
111. European Commission. Cancer. Research and Innovation [Internet]. 2018 [citado 19 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/research/health/index.cfm?pg=area&areaname=cancer>
112. Kanavos P, Sullivan R, Lewison G, Schurer W, Eckhouse S, Vlachopioti Z. The role of funding and policies on innovation in cancer drug development. 2009.
113. La Caixa. Oncología - Obra Social [Internet]. [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <https://obrasocialcaixa.org/es/investigacion-y-becas/investigacion-ciencias-vida-salud/oncologia>
114. Asociación Española Contra el Cáncer. Fundación AECC de lucha contra el cáncer [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.aecc.es/es>
115. Fundación CRIS. CRIS contra el cáncer [Internet]. 2018 [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <http://criscancer.org/es/>
116. Fundación BBVA. Investigación - FBBVA [Internet]. [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.fbbva.es/investigacion/>

117. Díaz-Rubio E. La investigación traslacional en la oncología clínica: retos y oportunidades. *Farm Hosp*. 2010;34:1-7.
118. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Oncología e Investigación en España y su entorno*. 2017;
119. Sociedad Española de Salud Pública (SESPAS). Posicionamiento SESPAS sobre Conflictos de Interés en las recomendaciones sobre salud y decisiones sanitarias [Internet]. 2017 [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <http://sespas.es/2017/03/06/posicionamiento-sespas-sobre-conflictos-de-interes-en-las-recomendaciones-sobre-salud-y-decisiones-sanitarias/>
120. Prasad V, Rajkumar S V. Conflict of interest in academic oncology: moving beyond the blame game and forging a path forward. *Blood Cancer J*. 4 de noviembre de 2016;6(11):e489.
121. Knowledge Ecology International (KEI). NIH funded research involving trastuzumab (marketed by Roche under the trade name Herceptin) [Internet]. 2010 [citado 25 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.keionline.org/node/1031>
122. European Medicines Agency (EMA). Herceptin [Internet]. [citado 25 de octubre de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WCOb01ac058001d124
123. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Herceptin. EPAR summary for the public. London; 2011.
124. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines- 20th list. 2017.
125. Treatment Action Campaign (TAC). Tobeka Daki Campaign for Access to Trastuzumab [Internet]. 2017 [citado 26 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://tac.org.za/campaigns/tobeka-daki-campaign-access-trastuzumab/>
126. Fix the Patent Laws. Fix The Patent Laws [Internet]. [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.fixthepatentlaws.org/>
127. World Bank. South Africa | Data [Internet]. World Bank Data. 2018 [citado 4 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/country/south-africa>
128. Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Informe sobre Desarrollo Humano 2016. Desarrollo humano para todos. Nueva York; 2016.
129. Don't trade our lives away. Campaign for Affordable Trastuzumab [Internet]. 2017 [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://dontradeourlivesaway.wordpress.com/category/protestcampaigns/campaign-for-affordable-trastuzumab/>
130. Gobierno Vasco. Resolución de adjudicación. Suministro de enfuvirtida, trastuzumab, dornasa alfa y erlotinib. *Vitoria: Gobierno Vasco*; 2015. p. 1-3.
131. Lozano A, Fernández EM, Carbajales M. Trastuzumab. 2008.
132. Institut Català d'Oncologia. Trastuzumab en Carcinoma Gàstric Metastàtic HER2+. 2010.
133. Bautista J. Trastuzumab en tratamiento adyuvante de cáncer de mama HER2 positivo. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío. 2006.
134. Hospital Universitari de Bellvitge. Tractament del càncer de mama en neoadjuvència. Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia. 2008.
135. European Medicines Agency (EMA). Ontruzant [Internet]. 2017 [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004323/human_med_002188.jsp&mid=WCOb01ac058001d124
136. Pfizer. Pfizer Presents Positive Pivotal Data for PF-05280014, an Investigational Biosimilar to Herceptin® (trastuzumab), at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress [Internet]. 2017 [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_presents_positive_pivotal_data_for_pf_05280014_an_investigational_biosimilar_to_herceptin_trastuzumab_at_the_european_society_for_medical_oncology_esmo_2017_congress
137. Generics and Biosimilar Initiative. EMA accepts applications for pegfilgrastim and trastuzumab biosimilars from Biocon/Mylan. 2017.
138. Amgen. Amgen y Allergan presentan datos de fase III sobre ABP 980, el candidato biosimilar de Trastuzumab, en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica [Internet]. 2017 [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.amgen.es/es-es/prensa/noticias-espana/2017/09/biosimilar-abp-980/>
139. Palmer E. Roche dropping Herceptin price in India by 30% [Internet]. FiercePharma. 2013 [citado 19 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.fiercepharma.com/m-a/roche-dropping-herceptin-price-india-by-30>
140. Fix The Patents Law, Cancer Alliance. Case Study: Trastuzumab. No low prices in sight for breast cancer patients. 2012.
141. National Cancer Institute (NCI). A story of discovery: HER2's genetic link to breast cancer spurs development of new treatments [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/HER2>
142. Bazell R. HER2: the making of Herceptin, a revolutionary treatment for breast cancer. Random House Inc, editor. 1998.
143. Genentech. Genentech and Roche Holding LTD Form Pioneering Relationship; Roche to Own 60 Percent of an Independent Genentech [Internet]. Genentech. 1990 [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.gene.com/media/press-releases/4305/1990-02-02/genentech-and-roche-holding-ltd-form-pio>
144. Genentech. Roche Completes Acquisition of Genentech [Internet]. Genentech. 2009 [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.gene.com/media/press-releases/12007/2009-03-26/roche-completes-acquisition-of-genentech>

145. Gawlitzek M, Luo S, Bevilacqua CT. US Patent: Production of proteins in glutamine-free cell culture media. Genentech, Inc; 9,714,293, 2015.
146. United States District Court for the District of Delaware. Genentech vs. Pfizer case. 2017.
147. Hudziak RM, Shepard HM, Ullrich A, Fendly BM. US Patent: Monoclonal antibodies directed to the HER2 receptor. Genentech, Inc; 5,677,171, 1994.
148. National Institutes of Health (NIH). US Department of Health and Human Services. NIH Research Portfolio Online Reporting Tools (RePORT) [Internet]. [citado 23 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://projectreporter.nih.gov/reporter.cfm?def=1>
149. European Medicines Agency (EMA). EU Clinical Trials Register [Internet]. [citado 24 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
150. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. National Institutes of Health. [citado 24 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
151. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2017. Basilea; 2017.
152. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2012. Basilea; 2013.
153. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2013. Basilea; 2014.
154. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2009. Basilea; 2010.
155. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2014. Basilea; 2015.
156. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2015. Basilea; 2016.
157. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2016. Basilea; 2017.
158. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2004. Basilea; 2005.
159. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2003. Basilea; 2004.
160. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2000. Basilea; 2001.
161. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 1999. Basilea; 2000.
162. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2010. Basilea; 2011.
163. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2008. Basilea; 2009.
164. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2005. Basilea; 2006.
165. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2007. Basilea; 2008.
166. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2006. Basilea; 2007.
167. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2001. Basilea; 2002.
168. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2002. Basilea; 2003.
169. Vokinger KN, Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari A. Strategies that delay market entry of generic drugs. *JAMA Intern Med.* 1 de noviembre de 2017;177(11):1665.
170. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 7 de agosto de 1975;256(5517):495-7.
171. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature.* 24 de marzo de 1988;332(6162):323-7.
172. Coles AJ. Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* enero de 2013;10(1):29-33.
173. Waldmann H, Hale G. CAMPATH: from concept to clinic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29 de septiembre de 2005;360(1461):1707-11.
174. European Medicines Agency (EMA). MabCampath (alemtuzumab): Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. London; 2012.
175. Taboada J. Carta informativa de la retirada de MabCampath. Sanofi- Aventis, SA; 2012.
176. Sanofi. Annual Report 2016. 2016.
177. Genzyme Corporation. The Lemtrada REMS Program [Internet]. 2017 [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.lemtradarems.com/>
178. Food and Drug Administration (FDA). Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>
179. Martínez I, Delgado O. Alemtuzumab. Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente. Informe de la Comisión Balear. 2015;1-40.
180. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
181. Esclerosis Múltiple España. Qué es la Esclerosis Múltiple [Internet]. [citado 20 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/que-es/>
182. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of multiple sclerosis 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. 2013.
183. Reuters staff. Roche's star MS medicine Ocrevus wins EU approval [Internet]. Reuters. 2018 [citado 8 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.reuters.com/article/us-roche-ocrevus/roches-star-ms-medicine-ocrevus-wins-eu-approval-idUSKBN1F10JN>
184. Esclerosis Múltiple España. La Agencia Europea del Medicamento autoriza el ocrelizumab [Internet]. 2018 [citado 8 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.esclerosismultiple.com/la-agencia-europea-del-medicamento-autoriza-el-ocrelizumab/>
185. Biotechnology and Medicine Education Trust (Biotechmet). The start of a long journey- What is biotechnology [Internet]. 2017 [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.whatisbiotechnology.org/exhibitions/campath/start>
186. Research Excellence Framework (REF). Alemtuzumab case study [Internet]. 2014. Disponible en: <http://impact.ref.ac.uk/CaseStudies/CaseStudy.aspx?Id=19850>
187. Coles AJ, Cox A, Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. *J Neurol.* 27 de enero de 2006;253(1):98-108.
188. Coles AJ, Comp. A clinical science programme delivering the most effective therapy for multiple sclerosis [Internet]. University of Cambridge. 2014. p. 3-4. Disponible en: <http://impact.ref.ac.uk/CaseStudies/CaseStudy.aspx?Id=19850>
189. Sanofi Genzyme. Genzyme and Bayer HealthCare enter new strategic agreement [Internet]. 2009 [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://news.genzyme.com/press-release/genzyme-and-bayer-healthcare-enter-new-strategic-agreement>

190. Sanofi-Aventis, Genzyme. Sanofi-Aventis takeover of Genzyme. 2011.
191. The Lancet. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Lancet*. 24 de noviembre de 2012;380(9856):1792.
192. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alemtuzumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. 2014.
193. Laurance J. Pharmaceutical giant withdraws existing treatment to boost profits. *The Independent*. 2012;
194. European Medicines Agency (EMA). Zenapax [Internet]. 2009 [citado 8 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%3Fcurl%3Dpages/medicines/human/medicines/000198/human_med_001175.jsp%26mid%3DWC0b01ac058001d124
195. European Medicines Agency (EMA). Public statement on Zenapax (daclizumab). Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Londres; 2009.
196. La EMA suspende y retira Zinbryta, un fármaco para la esclerosis múltiple [Internet]. *Acta Sanitaria*. 2018 [citado 8 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.actasanitaria.com/ema-zinbryta-esclerosis-multiple/>
197. Agencia Europea del Medicamento, European Medicines Agency (EMA). EMA recommends immediate suspension and recall of multiple sclerosis medicine Zinbryta [Internet]. EMA. 2018 [citado 8 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002920.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
198. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Lemtrada, INN-alemtuzumab. Londres; 2013.
199. Sanofi. Annual Report 2013. 2013.
200. Sanofi. Financial report 2015. 2015;1-193.
201. Sanofi. Financial report 2014. 2014;
202. Sanofi. Half Year Financial Report 2017. 2017.
203. Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials - an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. *Int J Dev Biol*. 19 de julio de 2011;55(4-5):383-8.
204. Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Acuerdos adoptados por la CIPM de fecha 27 de marzo de 2008 en relación con el PVL máximo. 2008.
205. European Medicines Agency (EMA). Mvasi [Internet]. 2018 [citado 9 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004728/human_med_002217.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
206. Torjesen I. Why using Avastin for eye disease is so difficult. *BMJ*. 1 de mayo de 2012;344:e3012.
207. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp*. 1 de septiembre de 2009;33(5).
208. Galván M, Santos B, Bautista J, Galván Banqueri M, Santos Ramos B, Bautista Paloma J. Informe técnico de evaluación de bevacizumab en degeneración macular asociada a la edad (indicación fuera de ficha técnica). Grupo GENESIS. SEFH. 2012.
209. Organización Central del Gobierno Vasco. Resolución de adjudicación. Suministro de ranibizumab (DOE), treprostinilo (DOE), doxorubicina clorhidrato (DOE) en formulación liposomal pegilada, paliperidona (DOE), fibrinógeno humano (DOE), ipilimumab (DOE), dexketoprofeno (DOE) parenteral, hexaflorur. Vitoria; 2014.
210. Gobierno Vasco. Bevacizumab. Resolución de adjudicación. Vitoria; 2017. p. 1-3.
211. Fraga MD, Valenzuela JC, Andrés N SM. Informe técnico. Utilización de fármacos inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular por vía intravítrea. SES-CAM. 2012.
212. Organización de Consumidores y Usuarios (OCU). OCU pide a Ana Mato medidas contra el despilfarro sanitario [Internet]. 2014 [citado 19 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.ocu.org/organizacion/que-hacemos/nuestras-acciones/2014/despilfarro-sanitario-peticion-ana-mato>
213. Organización de Consumidores y Usuarios (OCU). Roche y Novartis (Avastin vs. Lucentis) - Denuncia ante la CNMC [Internet]. 2014. [citado 19 de marzo de 2018]. Disponible en: [https://www.ocu.org/organizacion/que-hacemos/nuestras-acciones/2014/roche-y-novartis-\(avastin-v-lucentis\)-denuncia-cnmc](https://www.ocu.org/organizacion/que-hacemos/nuestras-acciones/2014/roche-y-novartis-(avastin-v-lucentis)-denuncia-cnmc)
214. Tribunal de Justicia Europeo. Sentencia del Tribunal de Justicia (Gran Sala) de 23 de enero de 2018. 2018.
215. Barrett DM, Singh N, Porter DL, Grupp SA, June CH. Chimeric Antigen Receptor therapy for cancer. 2014.
216. Grisham J. CAR T Cell therapies are a growing area of research [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2015 [citado 21 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/blog/car-t-cell-therapy-growing-area-research>
217. Kuehn BM. The promise and challenges of CAR-T gene therapy. *JAMA*. 22 de noviembre de 2017.
218. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI- SEHOP). Cáncer infantil en España. 2014.
219. Szabo L. New gene therapy treatment could cost \$1M per patient [Internet]. *USA Today*. 2017 [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.usatoday.com/story/news/2017/10/16/new-gene-therapy-treatment/769240001/>
220. U.S. National Library of Medicine. Determine efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell ALL (ELIANA) [Internet]. 2017 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849>
221. U.S. National Library of Medicine. A phase 1-2 multicenter study evaluating KTE-C19 in subjects with refractory aggressive non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1) [Internet]. 2017 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216>
222. Novartis. Novartis pivotal CTL019 6-month follow-up data show durable remission rates in children, young adults with r/r B-cell ALL [Internet]. 2017 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-pivotal-ctl019-6-month-follow-data-show-durable-remission-rates>

223. Gilead. Kite's Yescarta™ (Axicabtagene Ciloleuce) becomes first CAR T Therapy approved by the FDA for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy [Internet]. 2017 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2017/10/kites-yescarta-axicabtagene-ciloleuce-becomes-first-car-t-therapy-approved-by-the-fda-for-the-treatment-of-adult-patients-with-relapsed-or-refractory-large-bcell-lymphoma-after-two-or-more-lines-of-system>
224. Moon S. Removing the blindfold on medicines pricing. *BMJ*. 26 de febrero de 2018;360:k840.
225. Fundación Josep Carreras. Linfoma no Hodgkin [Internet]. 2017 [citado 12 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.fcarreras.org/es/linfomanohodgkin>
226. De La Serna J. AEAL Explica: Linfoma B Difuso de Células Grandes. 2011.
227. National Cancer Institute. Linfoma no Hodgkin en adultos [Internet]. 2017 [citado 12 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-lnh-adultos-pdq>
228. Eshhar Z, Waks T, Grosst G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the γ or C subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Immunology*. 1993;90:720-4.
229. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, Eshhar Z, Mavroukakis SA, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 15 de octubre de 2006;12(20 Pt 1):6106-15.
230. Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med*. septiembre de 2017;9(9):1183-97.
231. PROJECTE ARI- Assistència Recerca Intensiva [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.projecteari.com/>
232. Macpherson A. El Clínic aplica su inmunoterapia CART para leucemia financiada por donantes. *La Vanguardia*. 29 de noviembre de 2017.
233. Porter DL, Hwang W-T, Frey N V., Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*. 2 de septiembre de 2015;7(303):303ra139-303ra139.
234. Mullin E. Carl June - University of Pennsylvania. *FierceBiotech*. 2018.
235. The Trustees of the University of Pennsylvania. Novartis-Penn Center for Advanced Cellular Therapeutics Unveiled at Penn Medicine [Internet]. *Penn Medicine News*. 2016 [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2016/february/novartis-penn-center-for-advanc>
236. Kochenderfer JN, Yu Z, Frasher D, Restifo NP, Rosenberg SA. Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells. *Blood*. 11 de noviembre de 2010;116(19):3875-86.
237. Kite Pharma. Kite Pharma announces exclusive license with the National Institutes of Health for multiple neoantigen directed T-Cell Receptor (TCR) product candidates to treat solid tumors expressing mutated KRAS [Internet]. 2016 [citado 14 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://ir.kitepharma.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=990203>
238. Struver Z. Kite Pharma uses CRADAs to conduct important clinical research on new cancer treatments [Internet]. *Knowledge Ecology International*. 2016 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.keionline.org/23167/>
239. Struver Z. Kite Pharma press releases & news stories related to relationship with National Cancer Institute [Internet]. *Knowledge Ecology International*. 2016 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.keionline.org/23173/>
240. Richtel M, Pollack A. Harnessing the U.S. taxpayer to fight cancer and make profits. *The New York Times*. 19 de diciembre de 2016.
241. Grantome. Grantome. The entirety of funding information. [Internet]. 2015 [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://grantome.com/>
242. Alto Comisionado de Naciones Unidas para los Derechos Humanos (ACNUDH). Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales [Internet]. 1966. Disponible en: <http://www.ohchr.org/SP/ProfessionalInterest/Pages/CES-CR.aspx>
243. Gobierno de España. Real Decreto Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. *Boletín Oficial del Estado España*; 2010.
244. *elEconomista.es*. Beneficio antes de impuestos (BAI) o beneficio bruto. *Diccionario de Economía* [Internet]. *El Economista*. [citado 19 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.eleconomista.es/diccionario-de-economia/bai-beneficio-antes-de-impuestos-o-beneficio-bruto>
245. Hirschler B. GlaxoSmithKline boss says new drugs can be cheaper. *Reuters*. 14 de marzo de 2014;
246. Organisation of Economic Cooperation and Development. Comparison between NABS 2007 and NABS 1992. 2008.
247. European Commission. Research and innovation funding: making a real difference. 2016.
248. Médecins Sans Frontières. MSF Access Campaign [Internet]. 2018 [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.msfacecess.org/>
249. Treatment Action Campaign. TAC – Treatment Action Campaign [Internet]. [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://tac.org.za/>
250. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Información sobre Financiación de Medicamentos [Internet]. 2018 [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/financiacion/home.htm>
251. US Department of Health and Human Services. HHS TAGGS. Government Grants - Federal Funds Awarded [Internet]. [citado 23 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://taggs.hhs.gov/>
252. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *España: Boletín Oficial del Estado*; 2009.

anexo 1.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ADHERENCIA. El grado de cumplimiento terapéutico en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la pauta posológica y el plazo prescritos por el profesional sanitario.

ALTERNATIVA TERAPÉUTICA. Medicamento distinto en composición que se utiliza para tratar la misma enfermedad con efectos clínicos similares

ANTICUERPOS. Sustancias producidas en nuestro organismo que actúan como parte de nuestro sistema inmunitario en la lucha contra las infecciones y otros agentes extraños. También denominados inmunoglobulinas (Ig).

ANTICUERPO MONOCLONAL. Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos sintetizados en el laboratorio y diseñados para reconocer y atacar células tumorales específicas.

ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANIZADO. Tipo de anticuerpo producido en el laboratorio mediante la combinación de un anticuerpo humano con un anticuerpo monoclonal de un ratón o una rata.

ANTINEOPLÁSICO. Fármaco contra el cáncer que impide el desarrollo o crecimiento de células tumorales malignas que pueden producir el tumor o cáncer (neoplasias).

AÑOS VIVIDOS CON ENFERMEDAD (YLDs). Expresión de la pérdida de salud en una enfermedad o discapacidad de gravedad y duración determinadas. Se calcula multiplicando el número de casos, la duración media de la enfermedad y un factor que refleja la severidad en una escala de 0 (salud óptima) a 1 (muerte).

BIOSIMILAR. Medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad al medicamento biológico original o producto de referencia y que mantiene la misma vía y pauta de administración.

CÁNCER. Grupo de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo.

CONFLICTOS DE INTERÉS. Situación en la que un individuo y su acción se encuentran indebidamente influidos por un interés secundario, generalmente de tipo económico o personal.

ENSAYOS CLÍNICOS. Estudios experimentales de un medicamento en pacientes para evaluar su seguridad y eficacia. Constan de 4 fases: fase I) se evalúa la seguridad y el comportamiento del fármaco en individuos sanos (menos de 100); fase II) se comprueba la eficacia y se complementan los datos de seguridad en pacientes que sufren la enfermedad de interés (entre 100 y 200); fase III) se evalúa su seguridad y eficacia en condiciones reales de uso y en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles. Se realiza en un mayor número de pacientes (desde varios cientos hasta miles) y son la base para la futura aprobación del fármaco; fase IV) estudios que se realizan después de la comercialización para controlar la aparición de efectos secundarios a largo plazo o no descritos con anterioridad (farmacovigilancia). Además, también pueden servir para explorar nuevas indicaciones o formulaciones.

ESTUDIO POST-AUTORIZACIÓN. Estudios que se realizan una vez el fármaco ha sido autorizado y comercializado. Incluye los ensayos de fase IV.

FARMACOTERAPIA. Aplicación de los medicamentos para la prevención y tratamiento de enfermedades.

FICHA TÉCNICA. Resumen de las características del medicamento que contiene la información científica esencial destinada a los profesionales sanitarios.

FORMULACIÓN. Proceso por el cual se incorpora el principio activo en una preparación final lista para su administración.

GENÉRICO. Medicamento que presenta la misma composición y la misma forma farmacéutica que el medicamento original o de referencia y que ha demostrado ser equivalente en eficacia y seguridad.

GRUPO TERAPÉUTICO (SISTEMA ATC). Sistema de clasificación de los medicamentos según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química.

HIPERMEDICALIZACIÓN / SOBREMEDICALIZACIÓN. Utilización excesiva e injustificada de fármacos en enfermedades o procesos vitales.

HORMONOTERAPIA. Terapias que actúan modificando el funcionamiento hormonal con el fin de frenar el crecimiento de los tumores que dependen de ciertas hormonas para crecer.

INCIDENCIA. Número de casos nuevos de una enfermedad en una población y un periodo de tiempo determinado.

INDICACIÓN. Descripción de la enfermedad que se va a tratar con un medicamento y la población a la que va dirigido.

INMUNOSUPRESOR. Sustancia química que produce la suprime o inhibe total o parcialmente la respuesta inmunitaria.

INMUNOTERAPIAS. Grupo de terapias biológicas que aprovechan la capacidad del sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer.

INVESTIGACIÓN BÁSICA. Investigación que tiene como finalidad la obtención y recopilación de información para ir construyendo una base de conocimiento que se va agregando a la información previa existente y, en el caso del estudio de nuevos fármacos, de la que pueda partir la investigación clínica.

LICENCIAS OBLIGATORIAS. Mecanismo contemplado en las flexibilidades de los acuerdos de propiedad intelectual (ADPIC) por el cual los estados pueden hacer un uso gubernamental de una patente u obligar al titular de la patente a licenciarla a un tercero para producir genéricos o biosimilares por razones de salud pública.

LINFOCITOS T. Un tipo de glóbulos blancos (linfocitos) que forman parte del sistema inmunitario y que son capaces de reconocer y activar una respuesta inmunitaria que permita destruir directa o indirectamente las células infectadas o malignas. Se denominan "T" porque se generan en el timo.

LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES. Guía de medicamentos elaborada por la Organización Mundial de la Salud que incluye más de 400 fármacos considerados esenciales para responder a las principales necesidades de salud pública a nivel global.

MONOPOLIO. Derecho exclusivo de comercialización de un medicamento por parte de un laboratorio farmacéutico.

MORTALIDAD. Número de personas que fallecen en una determinada población y periodo de tiempo.

OLIGOPOLIO. Situación del mercado en la que el número de vendedores es muy reducido, de manera que controlan y acaparan las ventas de determinados productos como si hubiera monopolio.

PATENTE FARMACÉUTICA. Conjunto de derechos exclusivos concedidos por un Estado al inventor de un nuevo producto o tecnología farmacéutica susceptible de ser explotado comercialmente por un periodo limitado de tiempo.

PRINCIPIO ACTIVO. Es la materia prima, sustancias o mezclas de sustancias dotadas de un efecto farmacológico.

PROPIEDAD INTELECTUAL. Conjunto de derechos privados reconocidos por las creaciones intencionales de un individuo.

QUIMIOTERAPIA. Terapia que utiliza fármacos que provocan, por medio de distintos mecanismos, la destrucción indiscriminada de todas aquellas células que se reproducen rápidamente, como es el caso de las células tumorales.

RADIOTERAPIA. Terapia contra el cáncer en la que se administran altas dosis de radiación para destruir las células cancerosas y reducir tumores.

RECEPTOR. Molécula presente en las células que es capaz de reconocer y unirse a otras moléculas que provienen del exterior celular con el fin de generar una respuesta.

EVERGREENING. Estrategia que permite, mediante diferentes mecanismos, extender la patente de un fármaco que está a punto de expirar.

TERAPIAS BIOLÓGICAS. Conjunto de tratamientos diseñados para actuar de manera selectiva sobre células tumorales con una característica determinada, lo cual les confiere un mejorado perfil de efectividad y de efectos secundarios.

TERAPIAS DIRIGIDAS. Grupo de terapias biológicas que tratan de bloquear señales que necesita la célula tumoral para crecer o sobrevivir.

TUMOR. Masa anormal de tejido que resulta cuando las células se multiplican más de lo debido o no mueren cuando debieran. Los tumores pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). También se llama neoplasia.

VALOR TERAPÉUTICO AÑADIDO. El beneficio clínico diferencial que aporta un fármaco frente a una alternativa terapéutica existente.

anexo 2.

METODOLOGÍA

A continuación, se detalla una breve descripción de las fuentes de información y bases de datos utilizadas en el estudio de la financiación pública y los ensayos clínicos, así como la estrategia de búsqueda utilizada para cada estudio de caso y el procedimiento de extracción de los datos.

Todas las búsquedas se realizaron entre septiembre y octubre de 2017. La definición de los criterios y la resolución de dudas se gestionaron entre las personas que participaron en la búsqueda, extracción y análisis de los datos de forma consensuada.

A. FINANCIACIÓN PÚBLICA

NIH RePORTER

El proyecto RePORT (Research Portfolio Online Reporting Tools) (148) es una iniciativa del Department of Health and Human Services (HHS) del gobierno estadounidense que comprende una serie de herramientas entre las que se encuentra RePORT Expenditures and Results Tool (RePORTER). RePORTER es un repositorio de los proyectos financiados por los NIH que, además, incluye información de las publicaciones y patentes asociadas a cada proyecto.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de proyectos con financiación de los NIH a través de RePORTER se realizó entre septiembre y diciembre de 2017, utilizando el motor de búsqueda avanzada de la web. Los proyectos resultantes se descargaron en formato .csv y se analizaron con el programa Microsoft Excel 2016.

Para ello, se introdujeron los siguientes criterios de búsqueda:

1. Se seleccionaron todos los años fiscales. El campo “fiscal year” posibilita seleccionar desde 1985 hasta 2018.
2. En el campo “text search” se introdujo la siguiente sintaxis:
 - a. TRASTUZUMAB: trastuzumab OR Herceptin@.
 - b. ALEMTUZUMAB: alemtuzumab OR Campath@. Se utilizó Campath@ y no Lemtrada@ dado que los sucesos de interés en la historia de la I+D de alemtuzumab se dieron con anterioridad a la retirada de Campath@ y la entrada de Lemtrada@.

c. BEVACIZUMAB: “bevacizumab OR Avastin@”

d. CAR-T: “chimeric antigen receptor” OR “axicabtagene ciloleucel” OR tisagenlecleucel.

Los datos obtenidos podrían estar subestimados, dado que no se puede asegurar que la lista de proyectos obtenida sea exhaustiva. RePORTER no asegura tener datos completos previos al año 2008.

Con el fin de obtener la financiación total asignada a los proyectos, se sumaron las columnas FY Total Cost y FY Total Cost (subprojects).

Se realizó, además, un análisis del número de proyectos por centro de investigación (organization name) y el cálculo de la cantidad total asignada a cada centro. También se obtuvo la suma total de la financiación asignada y el número de proyectos por año fiscal.

CORDIS

CORDIS (Community Research and Development Information Services) es el repositorio público de información acerca de todos los proyectos europeos de investigación. La web se abrió en 1994.

El Servicio de Proyectos y Resultados (110) recoge datos de los proyectos financiados bajo los programas europeos Horizonte2020, FP7, FP6, FP5 y anteriores hasta 1990.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda avanzada en el Servicio de Proyectos y Resultados para extraer los datos de proyectos biomédicos de cáncer y realizados en España. Para ello, la búsqueda se filtró con los siguientes parámetros: término: “cancer”; tipo de contenido: “Proyecto”; tema: “Biotecnología médica y Medicina y sanidad”; país: “España”.

Los resultados de la búsqueda se descargaron en formato .csv. Sin embargo, la información contenida en el archivo descargable no incluye los datos relativos a financiación ni la información de los centros coordinadores o participantes del proyecto.

La extracción de los datos de coste total, financiación europea, contribución a España, instituciones participantes en España y localización de estas, se realizó de forma manual desde la página web a la hoja de cálculo.

Los proyectos encontrados sólo daban financiación desglosada por centros participantes en el programa FP7, por lo que la contribución monetaria a centros españoles sólo se pudo extraer en parte. En la visualización, se descartaron los proyectos anteriores al programa FP5 por no disponer de la información relativa al coste del proyecto. Se incluyeron por tanto los relativos a los programas FP5, FP6 y FP7. En el momento de la búsqueda (octubre 2017), los proyectos de Horizonte2020 no estaban reflejados.

GRANTOME

Grantome (241) es un proyecto liderado por un grupo de investigadores basados en Cleveland (Estados Unidos). La web recoge datos de proyectos financiados por los National Institutes of Health (NIH) con una interfaz intuitiva y simple.

La web permite de manera gratuita visualizar los datos en forma de gráficos, lo que le confiere una gran ventaja respecto a otras a la hora de obtener una aproximación rápida, fácil y esquemática de la financiación pública en los medicamentos de interés. También permite cribado por años, financiador, institución receptora de la financiación, tipo de financiación, centros de investigación o investigador principal a través de listados desplegados. La principal limitación es la imposibilidad de descarga de forma gratuita de todos los datos y gráficos generados, lo cual no permite trabajar posteriormente en su análisis. Al mismo tiempo, es necesario aclarar que los datos de los proyectos son fiables pero incompletos. Grantome es un repositorio menos exhaustivo que los oficiales (RePORTER) en cuanto a número de proyectos y datos reportados de cada proyecto.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de proyectos con financiación de los NIH a través de Grantome se realizó entre septiembre y diciembre de 2017 utilizando el motor de

búsqueda simple de la web. Para ello, se introdujeron los nombres de los principios activos como correspondía: “trastuzumab”, “alemtuzumab”, “bevacizumab” y “chimeric antigen receptor” para CAR-T.

Se cribaron y visualizaron los datos utilizando los recursos disponibles en la web (filtros y herramientas gráficas). Los datos de interés se extrajeron de forma manual a un archivo Excel para su posterior análisis.

B. ENSAYOS CLÍNICOS

B.1. REGISTROS Y FUENTES

REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS DE LA UNIÓN EUROPEA (EUDRA CT)

En Europa, la base de datos de ensayos clínicos (EudraCT) (149) de la Agencia Europea de Medicamentos incluye información sobre todos los ensayos clínicos de fármacos realizados en la Unión Europea o el Espacio Económico Europeo (EEA) desde el 1 de mayo de 2004.

Desde julio de 2014, esta base de datos incluye, además, resúmenes de los resultados de los ensayos a disposición del público. En el caso de los ensayos realizados en la UE después del 1 de enero de 2015, todos estos resultados se deben publicar con independencia de las implicaciones positivas o negativas.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda y cribado de ensayos clínicos de la Unión Europea se realizó de forma manual.

Para ello, se introdujo en el motor de búsqueda el término correspondiente al medicamento de interés, en nuestros casos: ‘trastuzumab’, ‘alemtuzumab’ y ‘bevacizumab’ y “chimeric antigen receptor” OR “axicabtagene ciloleucel” OR tisagenlecleucel.

Posteriormente, se descargaron página a página los ensayos resultantes de la búsqueda. Los resultados se trasladaron uno a uno a una base de datos Excel,

incluyendo para el posterior análisis sólo aquellos resultados que cumplieran con los criterios de inclusión y rechazando aquellos que no los cumplieran.

La información de cada ensayo clínico (EC) trasladada a la base de datos Excel incluía: identificador 'Eudra' del EC, nombre del financiador, tipo de financiación (comercial/no comercial), fase del EC, estado, número de pacientes incluidos en el EC, si había tenido lugar en España, y se introducía un comentario en caso de necesitar aclarar o añadir algo.

Para simplificar, el estado en el que se encontraba el ensayo clínico se codificó de la siguiente manera: 'ONG' incluía los que seguían en marcha (ongoing) o los que habían sido temporalmente parados (temporarily halted); 'COMP' se refería a los completados (completed), terminados (terminated) o prematuramente finalizados (prematurely ended); por último, 'withdrawn' incluía todos aquellos que se habían retirado por alguna razón y así lo indicaban en la base de datos.

Criterios de inclusión/ exclusión

TRASTUZUMAB

Se incluyeron aquellos ensayos que en su punto D ("IMP Identification") incluían 'Herceptin®', 'trastuzumab', 'trastuzumab subcutáneo' o trastuzumab biosimilar (siempre que se indicara como 'trastuzumab'), siempre y cuando estos fueran categorizados en el punto de D como 'Test' ('IMP Role').

Se excluyeron todos aquellos EC que no cumplieran el criterio de inclusión, también aquellos que hacían referencia a 'trastuzumab emtansina' (Kadcyla). Además, se excluyeron aquellos que, aun cumpliendo los criterios de inclusión, utilizaban también 'Herceptin®', 'trastuzumab', 'trastuzumab subcutáneo' o trastuzumab biosimilar como comparador. Con esto asumimos que el objetivo del ensayo clínico es el de mejorar la eficacia, seguridad, posibles combinaciones y dosificaciones del fármaco test y no exclusivamente el de testar un biosimilar.

ALEMTUZUMAB

Se incluyeron aquellos ensayos que en su punto D ("IMP Identification") incluían 'Lemtrada®', 'alemtuzumab', o alemtuzumab biosimilar (indicado como 'alemtuzumab'), siempre y cuando éstos fueran

categorizados en el punto de D como 'Test' ('IMP Role')

Se excluyeron aquellos que, aun cumpliendo los criterios de inclusión, utilizaban también 'Lemtrada®', 'alemtuzumab', o alemtuzumab biosimilar como comparador. Con esto asumimos que el objetivo del ensayo clínico es el de mejorar la eficacia, seguridad, posibles combinaciones y dosificaciones del fármaco test y no exclusivamente el de testar un biosimilar.

BEVACIZUMAB

Se incluyeron aquellos ensayos que en su punto D ("IMP Identification") incluían 'Avastin®', 'bevacizumab', o bevacizumab biosimilar (siempre que se indicara como 'bevacizumab'), y siempre y cuando estos fueran categorizados en el punto de D como 'Test' ('IMP Role')

Se excluyeron aquellos que, aun cumpliendo los criterios de inclusión, utilizaban también 'Avastin®', 'bevacizumab', o bevacizumab biosimilar como comparador. Con esto asumimos que el objetivo del ensayo clínico es el de mejorar la eficacia, seguridad, posibles combinaciones y dosificaciones del fármaco test y no exclusivamente el de testar un biosimilar.

CAR-T

Se observó que estas terapias podían responder a diversos términos en su definición de tratamiento (por ejemplo, 'CD19- cells', 'modified T-cells...'). Se incluyeron aquellos ensayos que en su punto D ("IMP Identification") incluían 'tisagenlecleucel', 'axicabtagene ciloleucel' o 'chimeric antigen receptor', y, en el caso de encontrar otros términos, se comprobó que fueran sinónimos para su inclusión.

REGISTRO AMERICANO DE ENSAYOS CLÍNICOS (CLINICALTRIALS.GOV)

Clinicaltrials.gov (150) es una página web que recoge registros de ensayos clínicos (EECC) y estudios observacionales de medicamentos e intervenciones de uso humano realizados en Estados Unidos. Está en funcionamiento desde febrero del año 2000 y fue creada a raíz del Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA), a través del cual la FDA requería al U.S. Department of Health and Human Services (HHS), a través de los NIH, que estableciera un registro de información de ensayos clínicos financiados, tanto por el Estado, como por entidades privadas.

La web está mantenida por la National Library of Medicine (NLM) de los National Institutes of Health (NIH) en Estados Unidos. Toda la información recogida en esta base de datos está proporcionada por los financiadores o los principales investigadores de los ensayos clínicos. Algunos de estos ensayos son multicéntricos e implican a otros países fuera de EEUU. Sin embargo, no todos los EECC realizados en EEUU están recogidos en esta base de datos, debido a que no todos requieren su registro por ley, principalmente aquellos estudios observacionales que no incluyen el testado de un fármaco o dispositivo.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de ensayos clínicos a través del registro americano se realizó de forma manual y el cribado se realizó con el programa Microsoft Excel 2016.

Para ello, se introdujo en el motor de búsqueda avanzada el término correspondiente al medicamento de interés en el apartado destinado a indicar la intervención o el tratamiento (intervention/treatment), en nuestros casos: 'trastuzumab', 'alemtuzumab' y 'bevacizumab'. Para las terapias CAR-T se introdujeron los términos 'chimeric antigen receptor OR axicabtagene ciloleucel OR tisagenlecleucel' en el apartado general ('Other terms'), ya que se observó que estas terapias podían responder a diversos términos en su definición de tratamiento (por ejemplo, 'CD19- cells', 'modified T-cells...'). Posteriormente, se descargaron los ensayos resultantes de la búsqueda en formato .csv y se transformó para su manejo óptimo en forma de base de datos. Tras sucesivas

limpiezas y cribados, sólo se incluyeron para posterior análisis aquellos resultados que cumplían con los criterios de inclusión y se rechazaron aquellos que no los cumplían.

Criterios de inclusión/ exclusión

TRASTUZUMAB

Para el cribado en la base de datos se utilizaron los siguientes filtros:

- En la categoría 'intervention' sólo se seleccionaron aquellos que estaban clasificados como DRUG, BIOLOGICAL o RADIATION.
- De estos, sólo aquellos que incluían en esta categoría el término 'trastuzumab' o 'Herceptin®' se incluyeron.
- Se descartaron todos los que hacían referencia a 'trastuzumab emtansina'
- En el caso en el que aparecieran 'trastuzumab' y 'trastuzumab emtansina', se buscó el EC por su número de registro en la web clinicaltrials.us para comprobar si trastuzumab estaba siendo sólo un comparador.

Se descartaron los EECC que presentaban los campos vacíos. Se descartó también un EC en el que se indicaba "no disponible" ("no longer available") así como aquellos en los que el número de participantes era nulo ("null" ó 0).

ALEMTUZUMAB

Para el cribado en la base de datos se utilizaron los siguientes filtros:

- En la categoría 'intervention' sólo se seleccionaron aquellos que estaban clasificados como DRUG, BIOLOGICAL o RADIATION.
- De estos, sólo aquellos que incluían en esta categoría el término 'alemtuzumab' o 'Lemtrada®' se incluyeron.
- Se descartaron aquellos que presentaban los campos vacíos, aquellos en los que se indicaba "no disponible" (no longer available) y también los EC en los que el número de participantes era nulo (null o 0).

BEVACIZUMAB

Para el cribado en la base de datos se utilizaron los siguientes filtros:

- En la categoría 'intervention' sólo se seleccionaron aquellos que estaban clasificados como DRUG, BIOLOGICAL o RADIATION.
- De estos, sólo aquellos que incluían en esta categoría el término 'bevacizumab' o 'Avastin®' se incluyeron.
- Se descartaron aquellos que presentaban los campos vacíos, aquellos en los que se indicaba "no disponible" (no longer available) y también los EC en los que el número de participantes era nulo (null o 0).

CAR-T

Estas terapias respondían a diversos términos en su definición de tratamiento. Se incluyeron todos los ensayos clínicos que devolvió la búsqueda, por la imposibilidad de filtrar sin introducir sesgos y errores.

B.2. COMBINACIÓN Y ANÁLISIS DE LAS BASES DE DATOS

Tras el cribado y la selección de ensayos clínicos, las bases de datos europea y americana de cada fármaco se unificaron para obtener datos globales.

Para ello, se unificaron las variables y las categorías y se eliminaron los duplicados.

1. UNIFICAR VARIABLES Y CATEGORÍAS

Para la clasificación de los datos, se mantuvieron y ordenaron en función de las siguientes variables y categorías:

- ID
- Nombre del financiador
- Tipo de financiación: categorizada en "industria", "otros" y "mixta".
 - i. "Industria": industria privada con fines comerciales.
 - ii. "Otros": incluye universidades, fundaciones, centros de investigación, NIH, agencias estatales... En la base de datos americana se asumió que los NIH, las agencias federales, y las fundaciones y organizaciones privadas

sin ánimo de lucro, conducían los ensayos sin fines comerciales y se categorizaron junto a las denominadas "non-commercial" europeas dentro de este grupo.

iii. "Mixta": "Otros" + "industry"

- Estado: "ONG" (incluye "ongoing" y "temporarily halted"), "COMP" (incluye "completed", "prematurely ended") y "withdrawn".
- Enrollment: número de pacientes incluidos en el ensayo clínico.
- Fase del ensayo clínico: I, I/II, II, II/III, III, IV.

2. ELIMINAR DUPLICADOS

La base de datos americana incluye un campo ("Other IDs") en el que recoge otros números de identificación del ensayo clínico, de esta manera nos permite detectar la existencia de duplicados. Se procedió a la detección de duplicados, normalmente pertenecientes a ensayos multicéntricos, y se comprobó que los datos publicados en ambas bases coincidían para el mismo ensayo.

Si los datos coincidían, se procedía a la eliminación del duplicado en alguna de las dos bases de datos, normalmente de la europea, y se marcaban en la otra para reconocimiento.

Si los datos no coincidían, se procedía a la unificación de ambos en función de los siguientes casos:
a) Si el número de pacientes no coincidía ("enrollment"), se seleccionaba el dato que indicaba un mayor número de pacientes (al igual que se hizo en la base de datos europea en el caso de ensayos multipaíses donde no coincidía el tamaño de la muestra);
o b) en el caso de que el financiador ("sponsor") no coincidiera, se incluían los dos financiadores, separados por "/".

3. ANÁLISIS

El análisis se realizó por:

- Tipo de financiación: número de ensayos clínicos realizados por "industria", "otros" o "mixta".
- Número de pacientes incluidos en el ensayo: número de pacientes total.
- Fase del ensayo: total de ensayos fase I, I/II, II, II/III, III, IV, y desagregados por tipo de financiación.

FE DE ERRATAS. Madrid, mayo de 2018.

A partir de la versión original publicada en abril de 2018 se han subsanado algunas erratas de edición y errores tipográficos, de naturaleza mínima y que en ningún caso cambian el sentido del informe o de cualquiera de sus contenidos. Dichos cambios se detallan a continuación:

- Pág. 5: del título de la figura 11 se elimina “e indicaciones aprobadas”, por no corresponder dicha descripción al gráfico en cuestión.
- Pág. 9: se corrige en el texto la indicación de “Tabla 1” por “Figura 2” por ser esta última la correspondiente.
- Págs. 16, 18, 24, 26, 32, 33, 34, 39, 40, 42, 44, 46, 49: se han corregido la indicación del número de tablas y figuras por no ser los números correspondientes.
- Pág. 16: “Las previsiones indican que, pese a la aparición de biosimilares...” se corrige por “Las previsiones indican que, pese a la aparición de biosimilares y/o genéricos...”.
- Pág. 20: “El laboratorio llegó a un acuerdo de pay-for-delay con Sun Pharma, fabricante de biosimilares, para retrasar 6 meses la entrada del imatinib biosimilar, una vez perdida la patente en julio de 2015. Cuando el biosimilar salió al mercado (...) Al disfrutar el biosimilar de seis meses de exclusividad...” se corrige por “El laboratorio llegó a un acuerdo de pay-for-delay con Sun Pharma, fabricante de genéricos, para retrasar 6 meses la entrada del imatinib genérico, una vez perdida la patente en julio de 2015. Cuando éste salió al mercado (...). Al disfrutar el genérico de seis meses de exclusividad...”. Esta corrección (biosimilar por “genérico”) se debe a que imatinib no es un medicamento biológico y, por tanto, no es un biosimilar sino un genérico.
- Pág. 23: de la frase “... un solo procedimiento centralizado de autorización huérfanos (99)” se elimina la palabra “huérfanos” por ser un error de edición.
- Pág. 31: de la frase “... ha permitido acumular ventas por valor de más de 60.000 millones...”, la cifra se corrige por “65.000 millones”, que es la que corresponde al total de ventas.
- Pág. 33: se añade en el gráfico “Ventas globales de Herceptin desde su aprobación (1999-2017)” el sumatorio del total de ventas de Herceptin desde su aprobación de la siguiente manera: “Total (1999-2017)= 65.190 millones €”.
- Pág. 34: error tipográfico: “Alentuzumab” se cambia por “Alemtuzumab”, y se añade para mayor aclaración: “...alemtuzumab para EM...”.
- Pág. 37: se corrige la frase “El coste del ciclo completo de tratamiento de EM con Lemtrada® es de unos 56.000 euros (179), mientras que en el caso de MabCampath® estaría en unos 3.800 euros” por “El coste del ciclo completo de tratamiento de EM con Lemtrada® en España es de unos 58.000 euros (179), mientras que en el caso de MabCampath® estaría en unos 1.200 euros”. Error de edición: las cifras no se correspondían con los cálculos realizados y mostrados en la Tabla 3. Se añade “en España” por considerar que era necesaria la aclaración.
- Pág. 40: se añade en el gráfico “Ventas globales de Lemtrada desde su aprobación (2013-2017)” el sumatorio del total de ventas de Lemtrada desde su aprobación de la siguiente manera: “Total (2013-2017)= 1.178 millones €”.
- Pág. 42: se añaden las referencias bibliográficas “(209, 2010)” al gráfico.
- Pág. 45: se añade en el gráfico “Ventas globales de Avastin desde su aprobación (2004-2017)” el sumatorio del total de ventas de Avastin desde su aprobación de la siguiente manera: “Total (2004-2017)= 61.224 millones €”. Se añaden también las referencias bibliográficas en el título (151-159, 162-166).
- Pág. 49: se añaden las referencias bibliográficas “(149, 150)” al título de la figura 13.
- Pág. 50: error tipográfico “...adquirió Kite porW un valor...” se cambia por “...adquirió Kite por un valor...”.
- Pág. 51: se corrige la redacción de un punto por resultar confuso y necesitar clarificación. Se cambia “sobre las decisiones adoptadas a nivel global y, en lo que respecta a España, a las asumidas por la (...), de manera que sean accesibles...” por “en los procesos de decisiones de precio a nivel global y, en lo que respecta a España, aquellos asumidos por la (...), y que la información sea accesible...”.
- Pág. 53: se corrige la redacción de un punto por resultar confuso y necesitar clarificación. Se cambia “...principalmente en lo relativo a los dosieres de precios, las decisiones, los acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y los acuerdos con techo de gasto.” por “... en lo relativo a la publicación de los dosieres y acuerdos de precio y financiación de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, así como aquellos sujetos a techo de gasto.”
- Pág. 54: “... con el objetivo de proteger beneficios y retrasar la entrada de biosimilares...” se corrige por “... con el objetivo de proteger beneficios y retrasar la entrada de biosimilares o genéricos...”, dado que esta conclusión afecta a ambos.

N  **ES SANO**