

medicamentos para el cáncer:

ALTOS PRECIOS Y DESIGUALDAD

Resumen ejecutivo

NO  **ES SANO**

#noslajuegan

MEDICAMENTOS PARA EL CÁNCER: ALTOS PRECIOS Y DESIGUALDAD. Resumen ejecutivo.
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:



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SALUD PÚBLICA Y ADMINISTRACIÓN SANITARIA



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

uno.

EL PROBLEMA DEL CÁNCER

Las cifras del cáncer aumentan cada año. En 2012 se registraron 14 millones de nuevos casos en el mundo y se estima que 8,2 millones de personas murieron por causas relacionadas con cáncer, de las cuales más de la mitad fueron muertes prematuras. Se calcula que los casos de cáncer seguirán creciendo cada año y que en 2030 se diagnosticarán 21,6 millones de casos nuevos (1). En la actualidad, África, Asia y América del Sur concentran el 70% de las muertes por cáncer (2,3). Por tipo de cáncer, el cáncer de pulmón se establece como la primera causa de muerte a nivel global, seguido del cáncer colorrectal.

En España, el cáncer se ha convertido en la segunda causa de muerte, tras las enfermedades del sistema circulatorio (4). En el año 2016, un 27,5% de las muertes se debieron a tumores, principalmente de pulmón y colorrectal (5) y en 2017 el cáncer fue la principal causa de muerte en población de uno a 14 años (un 28,4% de las muertes) y de 40 a 79 años (44,5%) (4). 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 (6).

El cáncer genera pobreza y agrava aquellas situaciones de mayor vulnerabilidad en las que ya existe un riesgo de padecerla. Además de los costes directos, los costes indirectos de la enfermedad tienen que ver con la pérdida del empleo, los costes del alojamiento cerca de los lugares donde se aplica el tratamiento, el transporte especializado para las citas médicas, el cuidado de hijos y/o dependientes, etc. (7).

En España, se calcula que unas 25.000 personas con cáncer se encuentran cada año en riesgo de exclusión social a causa de la enfermedad, 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.

dos.

EL ACCESO A LOS FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

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. 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 (8). Un niño diagnosticado en Portugal tiene un 90% de probabilidades de seguir vivo cinco años después del diagnóstico. No corre la misma suerte un niño nacido en China, Ecuador o México: éste tendrá menos del 60% de probabilidades de sobrevivir. En los países más pobres del mundo, los niños afectados por leucemia podrían llegar a tener menos de un 20% de posibilidades de sobrevivir (9). Las desigualdades sociales y económicas globales

y dentro de cada territorio, incluso en los países más ricos, marcan una clara brecha de supervivencia.

En los últimos años, el precio medio de los nuevos medicamentos para el cáncer se ha disparado, alcanzando valores desorbitados. 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. Se estima que de 2003 a 2013 los precios medios de los fármacos contra el cáncer se multiplicaron por dos, de 4.500 dólares a más de 10.000 dólares por mes de tratamiento (10,11). 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% (12,13), los medicamentos están, sencillamente, fuera del alcance de muchas familias que tienen que elegir entre su salud o cubrir otras necesidades básicas.

En Europa, un estudio reciente de ESMO (European Society for Medical Oncology) 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 y 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 (14).

En España en 2016 más de dos millones de personas, un 4.4% de la población, no pudo comprar los medicamentos recetados por su

médico por causas económicas (15). Los fármacos antineoplásicos constituyen un 11.5% del gasto total en medicamentos hospitalarios (16) y se estima que el área oncológica siga creciendo y suponga más de un 20% del mercado hospitalario (17). 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 (18).

tres.

EL MERCADO DE LOS ONCOLÓGICOS

El progresivo incremento de los precios es una cuestión que preocupa a muchas autoridades, médicos, pacientes e investigadores (19). Algunos estudios sugieren que los actuales modelos de precios no son racionales, sino que reflejan lo que el mercado es capaz de soportar (20). A la preocupación del precio 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 (21), 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 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, 22 de las 40 terapias estudiadas tenían un coste añadido superior a 15.000 euros (22). Esta situación cuestiona los criterios de aprobación de fármacos que siguen las agencias reguladoras, en algunos casos sin contar con evidencias claras de seguridad y eficacia (21,23).

En 2017, el gasto total en fármacos hospitalarios en España fue de 6.448 millones de euros (24), 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, de los cuales cuatro (trastuzumab, rituximab, bevacizumab e imatinib) eran fármacos antineoplásicos (25). La oncología se ha posicionado como el área terapéutica más relevante del mercado hospitalario español, copando ya el 23,8% de éste (17). 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 era de 290,5 euros, en 2015 se situaba en 593,5 euros (16).

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 (14,26). Este sistema 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 así el máximo beneficio posible. Por otra parte, el sistema actual favorece que primero se negocien los precios en países como Estados Unidos, garantizando un máximo de partida para después negociar individualmente en cada país.

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. El precio fijado bajo la protección de la patente debería cubrir la recuperación de la inversión en I+D y un beneficio razonable. La realidad, sin embargo, es que no es posible conocer los costes reales de la investigación porque son secretos (27,28). A esto se añade la exclusividad de los datos y otros incentivos, como los certificados de protección suplementaria o la legislación sobre medicamentos huérfanos. De esta manera las compañías se sitúan en el mercado en una posición dominante que permite fijar el precio máximo que el comprador pueda pagar (27,29), lo que repercute en los recursos de los sistemas públicos, ejerciendo un abuso de posición que nada tiene que ver con premiar la innovación.

En los países en desarrollo, las personas luchan por pagar por estos productos un precio varias veces por encima del ingreso medio por habitante. Aproximadamente el 70% de las muertes por cáncer ocurren en países en desarrollo (30), 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 justifica.

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 (31) en los datos aportados por los laboratorios (32). Datos de la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (EFPIA) muestran que solo un 16% del total de las ventas anuales fue destinado a investigación (33) y un 21% a

producción (34) en las empresas farmacéuticas, mientras que los beneficios brutos de algunas de las mayores empresas del sector superan el 23% (35,36).

En el campo 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. 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. Esta opacidad alcanza los acuerdos de precio en cada país, donde las cláusulas de confidencialidad (37) impiden conocer los precios reales de los medicamentos. En el caso de España, esto llega a provocar diferencias de precios entre regiones e, incluso, entre hospitales, repercutiendo en la sostenibilidad del sistema.

Expertos de la Unión Europea (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 (32).

cuatro.

INVERSIÓN PÚBLICA EN I+D BIOMÉDICA CONTRA EL CÁNCER

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, avances en prevención, diagnóstico y nuevos tratamientos, y la definición de mejores estrategias que contribuyan a mejorar la salud y el bienestar social de todas las personas. Para conseguirlo, es fundamental contar con una clara apuesta pública que garantice 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. 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 (38). En 2016, el gasto total en I+D en España 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 2014 la I+D en salud en España no había recuperado valores de 2008 y constituyó un 20% del total de gasto en I+D, unos 2.500 millones de euros. De éstos, las instituciones gubernamentales ejecutaron el 40% del gasto, casi 1.000 millones de euros (39).

En cáncer, al igual que en otros campos, la investigación básica, traslacional y clínica resultan imprescindibles (40,41), y su interrelación y



complementariedad son de vital importancia. Tal y como lo reconocen muchos grupos de investigación de referencia (42,43), 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, entre 2009 y 2016, se invirtieron aproximadamente 88 millones de euros en proyectos de cáncer a través de las ayudas del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO) y, entre 2008 y 2017, 143 millones de euros a través de los Fondos de Investigación en Salud (FIS) de la Acción Estratégica en Salud del Ministerio de Sanidad. En comparación con otros sectores biomédicos, las áreas de cáncer y biología molecular y celular fueron las principales receptoras de fondos del MINECO en los últimos años. Respecto a las ayudas procedentes de fondos europeos, España participó en un total de 277 proyectos de cáncer entre 1998 y 2013 y, entre 2007 y 2013, más de 75 millones fueron a parar a los centros españoles participantes (44).

En cuanto a la investigación clínica, en España casi la tercera parte de los ensayos clínicos registrados desde el año 2013 son en cáncer y destaca por encima de la UE. España es uno de los países europeos con menores plazos para iniciar la investigación clínica de un fármaco desde la aprobación del Real Decreto de Ensayos Clínicos 1090/2015. En 2017 nuestro país era el cuarto de la UE en ensayos clínicos y el 50% habían sido promovidos por la industria farmacéutica (45).

cinco.

ESTUDIOS DE CASO

TRASTUZUMAB

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal utilizado en un tipo de tumores denominados HER2- positivos y está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz, cáncer de mama metastásico y cáncer gástrico metastásico. Este fármaco se encuentra comercializado por Roche como Herceptin® y fue aprobado en Europa en el año 2000. Se encuentra incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, sin embargo, muchas personas en el mundo todavía no pueden acceder a este fármaco. Casos como el de Tobeka Daki, una reconocida activista sudafricana que luchó por el acceso a trastuzumab (46), y otras campañas internacionales (47–51), han puesto de manifiesto la falta de acceso por su elevado precio.

En España, el precio por vial ronda los 500 euros, según fuentes consultadas (52), aunque desconocemos el precio real de referencia aprobado a nivel estatal, dado que la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos no lo ha publicado. Utilizando este dato, el coste aproximado de un tratamiento de cáncer de mama metastásico sería de 12.000 euros por paciente en nuestro país.

El descubrimiento de este fármaco y sus aplicaciones comienza en los años 80, principalmente gracias a investigaciones lideradas por Dennis Slamon, científico de la Universidad de California Los Ángeles (UCLA). Sus primeras investigaciones sobre este tratamiento para el cáncer de mama contaron con el apoyo del laboratorio Genentech, que entró a desarrollar

junto a la universidad este nuevo anticuerpo monoclonal. Pero un cambio de rumbo directivo provocó que Genentech retirara su apoyo, dejando de financiar la investigación en cáncer por considerarla poco rentable (53). 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 pacientes y consiguió sacar adelante su trabajo con el apoyo de filántropos y fundaciones. Gracias a ellos, el desarrollo de trastuzumab se impulsó y comenzaron los primeros ensayos (53). Tras estos primeros pasos en el desarrollo clínico de trastuzumab, Genentech recuperó su interés al ver que podía ser efectivamente un fármaco prometedor y puso en marcha los primeros ensayos clínicos en humanos en 1993. Roche, que había adquirido el 60% de Genentech en 1990, completó la compra en 2009 por 36.000 millones de euros (54).

En el análisis de la inversión pública en el desarrollo de trastuzumab desde 1998, los datos obtenidos muestran que casi la mitad (47%) de los ensayos clínicos de trastuzumab registrados en Europa y Estados Unidos se realizaron con fines no comerciales y con financiación procedente de universidades, centros de investigación o fundaciones sin ánimo de lucro (55,56), mientras que sólo un tercio de estos fueron financiados exclusivamente por la industria farmacéutica.

Por otra parte, 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, indicaciones, 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 (57). Se da, además, el caso de varias

patentes que han renovado su vigencia con la introducción de pequeñas modificaciones.

En la actualidad, trastuzumab (Herceptin®) supone el 18% del total de ventas de Roche y, junto con bevacizumab, el 63% en las ventas de oncológicos. 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 (36,58–75).

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab fue aprobado por primera vez en Europa en 2001 para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) comercializado por Bayer bajo el nombre de MabCampath®. Este fármaco tiene su origen en la Universidad de Cambridge en los años 80, donde se estudió su potencial para múltiples indicaciones, entre ellas para el tratamiento de esclerosis múltiple (EM). Aunque se priorizó su desarrollo para el tratamiento de leucemias, los investigadores de la Universidad de Cambridge continuaron los ensayos de alemtuzumab en esclerosis múltiple y en 2002 contaban con datos de 58 pacientes (76). Estos ensayos fueron realizados casi en su totalidad con financiación pública. La financiación de la industria no entró hasta fases más avanzadas de su desarrollo y con una inversión de algo menos de dos millones de libras (77).

El desarrollo clínico de alemtuzumab en EM continuó acompañado de fusiones y compraventas empresariales que terminaron con un acuerdo entre Bayer y Sanofi para la entrada en el campo de esta enfermedad. En ese momento, el precio medio de los tratamientos competidores para EM en Estados Unidos estaba en 36.000 dólares por tratamiento, muy por encima del mercado oncológico.

Los laboratorios quisieron entonces diferenciar el precio de alemtuzumab para EM del de alemtuzumab para LLC de forma que su entrada en este nuevo mercado estuviera alineada en precio con los tratamientos existentes. En 2012 Sanofi retiró del mercado MabCampath® (la marca de alemtuzumab para LLC) alegando “razones comerciales” (78,79). En 2013, un año después, alemtuzumab fue aprobado en Europa para el tratamiento de EM como Lemtrada® (80,81) con un precio que, todavía actualmente, es 15 veces mayor que el precio de MabCampath®.

El análisis de los registros de ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos revela que el 70% de los ensayos clínicos de alemtuzumab 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 (55,56). Desde su aprobación en 2013, este fármaco ha generado un total de 1.178 millones de euros en ventas.

BEVACIZUMAB

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Bevacizumab obtuvo su primera autorización en Estados Unidos en 2004 y en 2005 fue aprobado en Europa 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-label, es decir, fuera de ficha técnica, para tratar la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

Bevacizumab es otro ejemplo de un fármaco superventas con un precio elevado y una importante inversión más allá de la propia industria farmacéutica. El análisis de los datos de ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos muestra que tan sólo un 24% de estos ensayos 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 (55,56).

En España, el precio (PVL máximo) fijado por vial es de 1.272,89 euros (82). 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 tratamiento. Desde 2004, las ventas acumuladas de bevacizumab ya superan los 61.000 millones de euros y, a pesar de la próxima pérdida de patente y la reciente aparición de biosimilares, se espera que las ventas se mantengan más o menos estables hasta 2022 (83).

EL CASO AVASTIN®/ LUCENTIS®

La aplicación de bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) viene estudiada desde el principio de las investigaciones del fármaco, pero, a pesar de las múltiples indicaciones que se han ido sucediendo, el laboratorio nunca llegó a solicitar añadir esta indicación, sino que prefirió poner en el mercado otro medicamento: ranibizumab (Lucentis®), un fármaco derivado de una modificación de bevacizumab. De esta manera, la aparición de ranibizumab en 2007

lanzaba una alternativa específica y diferenciada para el tratamiento de la degeneración macular. El precio del tratamiento con este fármaco también estaba sensiblemente “diferenciado”, llegando a costar hasta 100 veces más de lo que costaría la aplicación intraocular de bevacizumab (84,85). En España, el precio por dosis de bevacizumab para aplicación intravítrea es de unos tres euros, mientras que la dosis con ranibizumab ascendería a 132 euros (86,87).

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 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 (88) y denunció el caso ante la Comisión Nacional del Mercado de la Competencia (CNMC) (89), que optó por desestimarlos. En Francia, la Ministra de Sanidad, Marisol Touraine, autorizó en 2015 el uso y reembolso de bevacizumab para DMAE, como alternativa a ranibizumab.

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 CAR-T (terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos). Estas terapias se basan en la modificación genética de los propios linfocitos T del

paciente para conseguir que destruyan específicamente las células tumorales.

La primera de ellas, Kymriah® (tisagenlecleucel) fue aprobada en Estados Unidos en agosto de 2017 para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños y jóvenes hasta 25 años que no responden a las terapias convencionales o experimentan una recaída (15-20% de los pacientes) (90). Unas semanas después, a mediados de octubre de 2017, se aprobó Yescarta® (axicabtagene ciloleucel), la segunda terapia CAR-T, esta vez para el tratamiento de un tipo de linfoma en población adulta denominado linfoma difuso de células B grandes.

La aprobación de estos nuevos tratamientos ha generado muchas esperanzas en el campo de la inmunoterapia pero, al mismo tiempo, grandes preocupaciones, no sólo por los efectos secundarios que han tenido sobre algunos pacientes (90), 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 teniendo en cuenta que las investigaciones en CAR-T han contado con una crucial apuesta pública. Sólo en Estados Unidos se han invertido 370 millones de dólares procedentes de fondos públicos desde 1998, y un 62% de los ensayos clínicos registrados en Europa y Estados Unidos se han llevado a cabo con fines no comerciales y con financiación procedente de universidades, centros de investigación o fundaciones sin ánimo de lucro, mientras que solo un 18% del total se realizaron con fines comerciales y fondos procedentes exclusivamente de la industria (55,56). Además, algunos de los principales investigadores que están detrás del desarrollo de estas terapias han reconocido que el coste de producción no supera los 15.000 dólares (91).

Por otra parte, todavía es necesario hacer una lectura cauta de sus resultados, ya que su aprobación se basó en dos ensayos clínicos que contaron con la participación de 63 pacientes en tisagenlecleucel (ELIANA trial) (92) y 101 pacientes en axicabtagene ciloleucel (ZUMA-1 trial) (93) y no se conocen a día de hoy datos de seguimiento que superen los 12 meses.

En España, se están llevando a cabo dos ensayos clínicos: 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 Clinic de Barcelona (94). El proyecto ARI es una iniciativa que se puso en marcha hace dos años en el Hospital Clinic con el objetivo de movilizar recursos para atención e investigación en cáncer y desarrollar un CAR-T, lo que convierte al hospital en uno de los poquísimos centros europeos capaces de ofrecer esta terapia (95).

La llegada de las primeras terapias celulares CAR-T ha estado acompañada de operaciones empresariales de enorme importancia y acuerdos público-privados millonarios, y está generando un mercado que, a la vista de los datos, se pronostica caro y competitivo.

seis.

RECOMENDACIONES

LOS ALTOS PRECIOS DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

- ✚ 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 sobre las decisiones de autorización y financiación adoptadas a nivel global y, en lo que respecta a España, a las asumidas por la Comisión Interministerial de Fijación de Precios de los Medicamentos.
- ✚ 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.

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

- ✚ Impulsar el desarrollo de modelos de investigación con financiación predominantemente pública que faciliten desvincular el coste de la investigación del precio final de los medicamentos.

- ✚ Vincular la financiación pública en investigación a condicionalidades que garanticen la futura accesibilidad, asequibilidad, disponibilidad y explotación de los datos y eficiencia del producto o la tecnología del producto que se transfiera, licencie o patente fruto de dicha financiación.
- ✚ Es necesario que España incremente su compromiso con la ciencia y la dotación de los recursos humanos y materiales suficientes. 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 rentables en términos comerciales.

TRANSPARENCIA, EVALUACIÓN DE RESULTADOS Y RENDICIÓN DE CUENTAS

- ✚ Es urgente tomar medidas en materia de transparencia en España, 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.
- ✚ Es necesario avanzar en materia de transparencia de datos y registro de las financiaciones públicas concedidas a la I+D, y las patentes, publicaciones y ensayos obtenidas con dichas financiaciones. El Registro Español de Ensayos Clínicos debería incorporar los resultados de los ensayos registrados, 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.

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

- ✚ 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.
- ✚ 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 y mejora de los servicios sanitarios y sociales.
- ✚ 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. 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.
2. t Hoen E. Access to cancer treatment. A study of medicine pricing issues with recommendations for improving access to cancer medication. Oxfam GB. Oxford; 2014.
3. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014.
4. 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
5. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2018. 2018.
6. World Health Organization (WHO). NEW European Cancer Observatory [Internet]. [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/>
7. Singletery J. The Costs of Cancer. 2017.
8. 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/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. IMS Institute for Healthcare Informatics. Global Outlook for Medicines Through 2018. Parsippany; 2014.
13. QuintilesIMS Institute. Global Oncology Trends 2017. 2017;
14. 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.
15. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Barómetro Sanitario 2016. 2017.
16. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016. 2017.
17. Medina A. El mercado hospitalario superará a las farmacias en 2019 por los tratamientos oncológicos. Expansión. 27 de febrero de 2018;
18. Albrecht T, Kiasuwa R, Van Den Bulcke M. European guide on quality improvement in comprehensive cancer control. Ljubljana. Brussels.; 2017.
19. 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.
20. Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):1-2.
21. 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.
22. 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.
23. Cohen D. Cancer drugs: high price, uncertain value. *BMJ.* 4 de octubre de 2017;359:j4543.
24. 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>
25. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Prescripción farmacéutica. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2016. 2017.
26. 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.
27. Lamata F, Gálvez R, Sánchez- Caro J, Pita Barros P, Puigventós F. Medicamentos: ¿derecho humano o negocio? Madrid: Díaz de Santos; 2017.
28. Lamata F. Fijación de precios y acceso justo al medicamento: ¿hablamos de derecho humano o de negocio? *Derecho y Salud.* 2017;27(Extraordinario).
29. t'Hoen E. Private patents and Public Health. Changing Intellectual property rules for access to medicines. Amsterdam: Health Action International; 2016.
30. World Health Organization (WHO). Cancer. WHO. 2017;
31. Rovira J. Patentes, transparencia e innovación en el mercado de los medicamentos: ¿Incompatibilidad o sinergia? En: Señaris JE del L, editor. Innovación y regulación en biomedicina: obligados a entenderse. Fundación Gaspar Casals; 2017.
32. Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Innovative payment models for high-cost innovative medicines. Luxembourg: European Union; 2018. 39 p.
33. 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.

40. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Libro Blanco de la Oncología Médica en España. 2006.
41. López-Otín C. La investigación oncológica en España. 2001;662(Febrero):247-53.
42. 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-espana-en-investigacion-contra-el-cancer-de-mama_45545_102.html
43. Europa Press. La Fundación CRIS Contra el Cáncer pide a la sociedad invertir en investigación en cáncer de próstata. 9 de junio de 2017;
44. Comisión Europea. CORDIS. Proyectos y Resultados [Internet]. [citado 9 de octubre de 2017]. Disponible en: http://cordis.europa.eu/projects/home_es.html
45. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Oncología e Investigación en España y su entorno. 2017;
46. 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/>
47. Don't trade our lives away. Campaign for Affordable Trastuzumab [Internet]. 2017 [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://donttradeourlivesaway.wordpress.com/category/protestcampaigns/campaign-for-affordable-trastuzumab/>
48. Fix the Patent Laws. Fix The Patent Laws [Internet]. [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.fixthepatentlaws.org/>
49. Médecins Sans Frontières. MSF Access Campaign [Internet]. 2018 [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.msfaccess.org/>
50. Patients For Affordable Drugs [Internet]. [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.patientsforaffordable-drugs.org/>
51. Union for Affordable Cancer Treatment (UACT) [Internet]. [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://cancerunion.org/>
52. Gobierno Vasco. Resolución de adjudicación. Suministro de enfuvirtida, trastuzumab, dornasa alfa y erlotinib. Vitoria; 2015. p. 1-3.
53. Bazell R. HER2: the making of Herceptin, a revolutionary treatment for breast cancer. Random House Inc, editor. 1998.
54. 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>
55. European Medicines Agency (EMA). EU Clinical Trials Register [Internet]. [citado 24 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
56. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. National Institutes of Health. [citado 24 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
57. Gawlitzek M, Luo S, Bevilacqua CT. US Patent: Production of proteins in glutamine-free cell culture media. Genentech, Inc; 9,714,293, 2015.
58. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2012. Basilea; 2013.
59. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2013. Basilea; 2014.
60. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2009. Basilea; 2010.
61. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2014. Basilea; 2015.
62. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance Report 2015. Basilea; 2016.
63. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2016. Basilea; 2017.
64. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2004. Basilea; 2005.
65. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2003. Basilea; 2004.
66. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2000. Basilea; 2001.
67. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 1999. Basilea; 2000.
68. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2010. Basilea; 2011.
69. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2008. Basilea; 2009.
70. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2005. Basilea; 2006.
71. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2007. Basilea; 2008.
72. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2006. Basilea; 2007.
73. Hoffmann-La Roche Ltd. Annual Report 2001. Basilea; 2002.
74. Roche Group. Annual Report 2002. Basilea; 2003.
75. Hoffmann-La Roche Ltd. Finance report 2017. Basilea; 2017.
76. 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.
77. University of Cambridge. A clinical science programme delivering the most effective therapy for multiple sclerosis- Coles and Compston [Internet]. p. 3-4. Disponible en: <http://impact.ref.ac.uk/CaseStudies/CaseStudy.aspx?Id=19850>
78. José M. Taboada. Carta informativa de la retirada de MabCampath. Sanofi- Aventis, SA; 2012.
79. European Medicines Agency (EMA). MabCampath (alem-tuzumab): Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. London; 2012.
80. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alem-tuzumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. 2014.
81. Laurance J. Pharmaceutical giant withdraws existing treatment to boost profits. The Independent. 2012;
82. 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.
83. Evaluate Pharma. World preview 2016, outlook to 2022. 2016.
84. 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). 2012.
85. 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://gruposdetrabaja.sefh.es/genesis/>
86. Organización Central del Gobierno Vasco. Resolución de adjudicación. Suministro de ranibizumab (DOE), treprostínilo (DOE), doxorubicina clorhidrato (DOE) en formulación liposomal pegilada, paliperidona (DOE), fibrinógeno humano (DOE), ipilimumab (DOE), dexketoprofeno (DOE) parenteral, hexaflorur. Vitoria; 2014.
87. Gobierno Vasco. Bevacizumab. Resolución de adjudicación. 2017.

88. 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>
89. 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)
90. Kuehn BM. The promise and challenges of CAR-T gene therapy. JAMA. 22 de noviembre de 2017;
91. Liz Szabo KHN. New gene therapy treatment could cost \$1M per patient. USAToday.
92. 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>
93. 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>
94. PROJECTE ARI- Assistència Recerca Intensiva [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.projecteari.com/>
95. Macpherson A. El Clínic aplica su inmunoterapia CART para leucemia financiada por donantes. La Vanguardia. 29 de noviembre de 2017