



# Por una oncología sostenible

CARLOS CAMPS

Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Valencia

Los avances conseguidos en los últimos años en el terreno científico han permitido un espectacular avance tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento de las enfermedades oncológicas. Estos hechos constituyen un extraordinario motivo de satisfacción, pero paradójicamente, se han convertido también en un motivo de preocupación, ante el aumento vertiginoso de los precios de estos nuevos medicamentos en los últimos años y consecuentemente, el creciente consumo de recursos económicos. Es por ello, que la sostenibilidad y equidad en el acceso a los tratamientos oncológicos son dos de los principales retos a los que se enfrentan los sistemas sanitarios de todo el mundo hoy en día.

**KEY WORDS:** cáncer, oncología, precio, costes, sostenibilidad, innovación, financiación, beneficio clínico, valor.

Los costes totales del cáncer en España referidos al año 2015 fueron del 10.93% con respecto al gasto sanitario público, lo que representa el 0.66% del PIB español, siendo el coste del consumo de antineoplásicos con respecto al gasto farmacéuticos del 16.31%. Tras el análisis de los costes directos, indirectos e intangibles que impactan en el SNS, el coste total del cáncer se estimó en 7.168 millones de euros en 2015, lo que representa un coste aproximado de 154,34 euros por persona. Debe destacarse la importancia de los costes directos en España, que se estiman en unos 4.818 millones de euros, un 94 por ciento recayeron directamente sobre los hospitales y sólo un 6 por ciento en Atención Primaria. Los costes indirectos son muy importantes y difíciles de cuantificar, pero se calculan en unos 7.398 millones de euros, de ahí la importancia de la curabilidad del cáncer y consecuentemente del mayor logro en beneficio clínico de los pacientes sometidos a tratamiento (tabla 1).

Los precios con que se comercializan nuevos medicamentos han aumentado de forma extraordinaria en los últimos años, siendo un problema que debe abordarse. Un nuevo medicamento contra el cáncer rutinariamente cuesta más de 100,000\$ por año de tratamiento en EE.UU<sup>3</sup>. Sin embargo, cuando se ajusta el poder adquisitivo "per cápita", los medicamentos son más inasequibles en las naciones económicamente en desarrollo, como India y China<sup>4</sup>. No solo los precios de lanzamiento son altos y crecientes, sino que los precios de los medicamentos individuales a menudo se incrementan durante los períodos de exclusividad de patente.





Si queremos lograr la sostenibilidad, solo hay dos variables en las que podemos ser más exigente: con los beneficios o con los costes de los nuevos medicamentos. El gasto en fármacos oncológicos tiene que ver con la supervivencia, pero no sabemos exactamente la magnitud del beneficio de los nuevos medicamentos. Deberíamos intentar que los medicamentos tengan un precio adecuado al grado de beneficio, partiendo del hecho que en el caso de los nuevos fármacos antineoplásicos no aportan el mismo beneficio clínico para todos los pacientes. Algunos de ellos incorporan importantes beneficios en salud, mientras que para otros sus aportaciones son marginales. Una publicación del 2017 no señala que de las 62 nuevas moléculas activas en cáncer aprobadas por la FDA y la EMA entre 2003 y 2013, de 53 se tenían información en mayo de 2015. De estas 53 drogas, 23 (43%) aumentaron la Supervivencia Global (SG) en 3 meses o

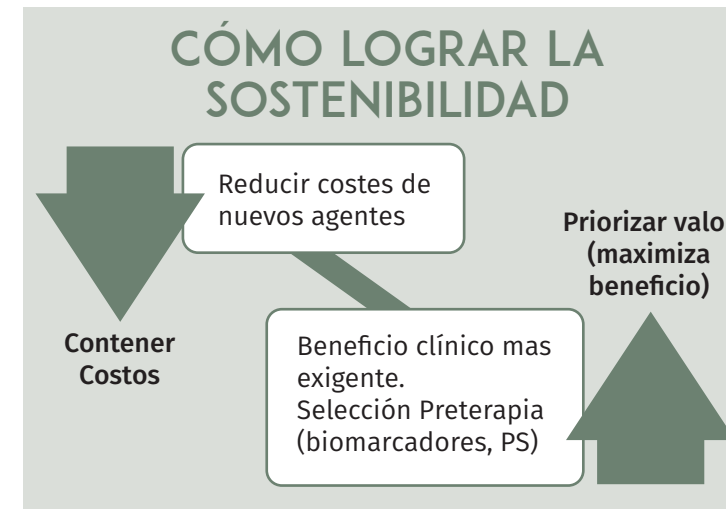
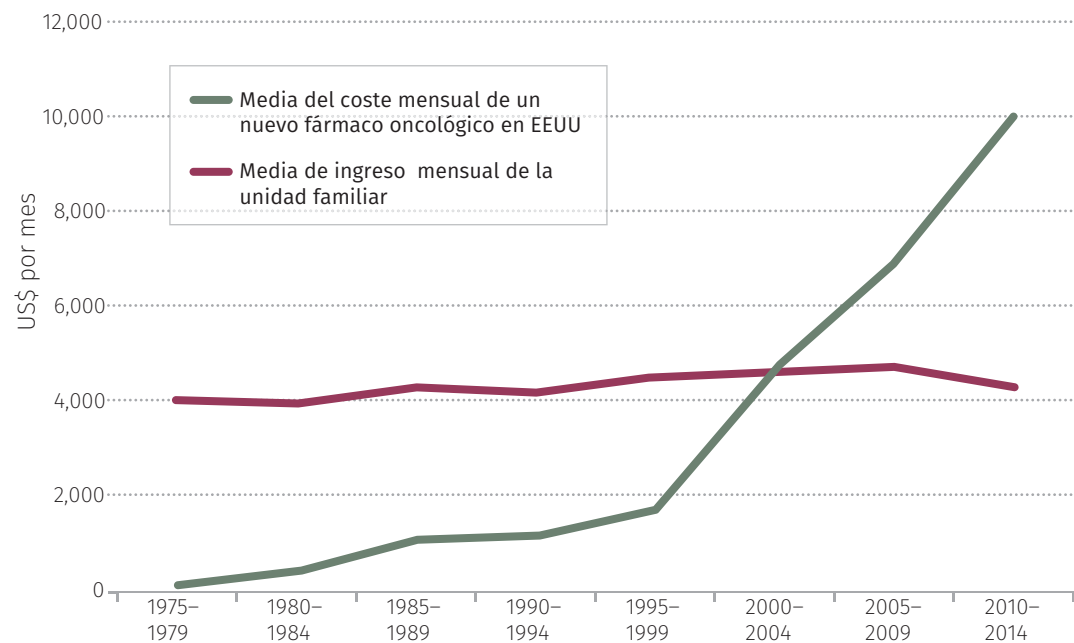
**TABLA 1**  
COSTES DIRECTOS DEL CÁNCER EN 2015 EN ESPAÑA<sup>2</sup>.

Tipo	Coste (millón de euros)	Porcentaje (%)
Hospital	2.797	58
Fármacos antineoplásicos	1.717	36
Atención primaria	304	6
Costes directos	4.818	100

más, 6 (11%) menos de 3 meses, y 8 (15%) en una magnitud desconocida; sin embargo, no fue necesario sugerir que las 16 restantes (30%) no mejoraron la SG en relación con el mejor tratamiento alternativo<sup>5</sup>.

**FIGURA 1**

RELACIÓN DEL COSTE MENSUAL DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS FRENTE A LA MEDIA SALARIAL MENSUAL EN EEUU DURANTE EL PERIODO 1975-2014<sup>3</sup>.



Los altos precios de los medicamentos perjudican a los pacientes, a menudo directamente a través de mayores gastos personales que pueden reducir los niveles de cumplimiento del paciente y conducir a resultados desfavorables. Además, perjudican a la sociedad, al imponer cargas de precios acumulativos que son insostenibles. Hay estudios que ha demostrado que los costos de fabricación de medicamentos contra el cáncer son bajos y no reflejan los precios actuales de los medicamentos. El costo de formulación y empaquetamiento, incluido un margen de beneficio del 50%, para cuatro inhibidores de la tirosina cinasa aprobados por la FDA (imatinib, erlotinib, lapatinib y sorafenib) varía entre 128 y 4,020\$ US por persona-año, mientras que los precios anuales de estos medicamentos en los EE.UU. se encuentran entre 75.161 y 139.138\$<sup>6</sup>.

Otro factor importante que destaca el ponente es la relación entre el término de bancruptcy o bancarrota y su efecto sobre los pacientes con cáncer. Estos son más propensos a declararse en bancarrota que la población general, pero se desconoce el impacto de la "angustia financiera grave" en los resultados de salud entre los pacientes con cáncer. En un estudio en pacientes con cáncer en el estado de Washington, estos se encuentran en mayor riesgo de quiebra que las personas sin diagnóstico de cáncer. Se pudo observar que los pacientes con cáncer tenían 2.65 veces más probabilidades de ir a la quiebra que las personas sin cáncer<sup>7</sup>.

En relación la mortalidad temprana y bancarrota en un estudio también de Scott Ramsey et al.<sup>8</sup>, señala que la angustia financiera severa requiere protección de bancarrota después del diagnóstico de cáncer ya que parece ser un factor de riesgo para la mortalidad. Se necesita más investigación para comprender el proceso por el cual la angustia financiera o toxicidad financiera extrema influye en la supervivencia después del diagnóstico de cáncer y para encontrar estrategias que puedan mitigar este riesgo. (Tabla 2).

Si queremos lograr la sostenibilidad, solo hay dos variables en las que podemos ser más exigente: los beneficios y los costes



**TABLA 2**

IMPACTO DE LA QUIEBRA EN LA MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS EN LA MUESTRA COINCIDENTE DEL PUNTAJE DE PROPENSIÓN<sup>8</sup>.

Tipo de cáncer	Riesgo	Muertes	Hazard Ratio	Intervalo Confianza 95%	P
<b>Global</b>	<b>17.021</b>	<b>2.026</b>	<b>1,79</b>	<b>1,64 - 1,96</b>	<b>&lt; ,001</b>
<b>Mama</b>	3.788	280	1,48	1,15 - 1,91	,003
<b>Pulmón</b>	958	350	1,55	1,22 - 1,98	< ,001
<b>Melanoma</b>	1.197	51	1,50	0,83 - 2,72	,179
<b>Tiroides</b>	952	23	1,71	0,69 - 4,27	,249
<b>Próstata</b>	2.365	214	2,07	1,56 - 2,74	< ,001
<b>Leucemia/Linfoma</b>	1.792	254	1,22	0,93 - 1,61	,146
<b>Útero</b>	739	42	1,09	0,55 - 2,16	,795
<b>Colorrectal</b>	1.430	217	2,47	1,85 - 3,31	< ,001
<b>Otros</b>	3.800	595	1,49	1,25 - 1,78	< ,001

El precio es independiente del grado de innovación de un nuevo tratamiento, lo que sugieren que los modelos de precios actuales no son racionales, sino que simplemente reflejan lo que el mercado soportará. En Europa, la mayor parte de la investigación clínica sobre el cáncer está dedicada a innovaciones terapéuticas y tiene como objetivo principal la aprobación regulatoria. Una vez que un medicamento contra el cáncer ingresa en el mercado común, cada estado miembro determina su uso en el mundo real en función de sus propios criterios: fijación de precios, reembolso e indicaciones clínicas. Tal panorama de investigación clínica centrada en la innovación podría descuidar las cuestiones relevantes para el paciente en el mundo real, como la efectividad comparativa de las distintas opciones de tratamiento o el monitoreo a largo plazo de la seguridad. La innovación debe centrarse en el paciente como recomienda la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), con investigación clínica aplicada coordinada sistemáticamente junto con el desarrollo de fármacos<sup>9</sup>.

Otro hecho importante es la evaluación del beneficio clínico de nuevos medicamentos para el tratamiento de tumores sólidos avanzados en el momento de su aprobación por la FDA y buscar una relación entre el precio y el beneficio clínico de estos medicamentos. En un estudio de Vivot y col., se analizaron todas las nuevas entidades moleculares y los nuevos productos biológicos para el tratamiento del cáncer no hematológico avanzado, que fueron aprobados por la FDA entre 2000 y 2015<sup>10</sup>. La conclusión fue que muchos nuevos medicamentos contra el cáncer recientemente aprobados por la FDA no tuvieron un alto beneficio clínico medido por las escalas actuales. No encontraron ninguna relación entre el precio de las drogas y el beneficio para la sociedad y los pacientes.

Otro punto a destacar es la baja correlación entre supervivencia y los end points surrogados. En un estudio de Prasad y col., encontraron que la mayoría de los estudios de validación de nivel sustitutivo de los end points surrogados en oncología presentaban bajas correlaciones con la supervivencia<sup>11</sup> (Figura 3). Por lo tanto, la evi-

¿Qué tipo de beneficio tenemos que tener como referencia? ¿Cómo medir el beneficio de los nuevos fármacos oncológicos?

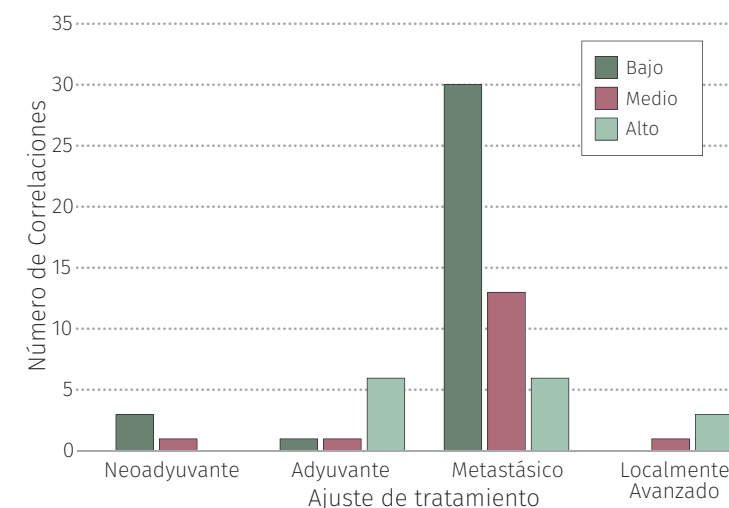
dencia que respalda el uso de end points surrogados en oncología es limitada. Hay estudios que sugieren que la FDA puede estar aprobando muchos medicamentos tóxicos y costosos que no mejoran la supervivencia global. Surge así, una serie de las cuestiones más importantes con los nuevos fármacos de alto coste ¿Qué tipo de beneficio tenemos que tener como referencia? ¿Cómo medir el beneficio? ¿Qué magnitud de beneficio estamos dispuestos a financiar?.

Ante esta situación muchas entidades han intentado conseguir herramientas con el objetivo de constituir un punto de partida para la toma de decisiones compartida considerando el sistema de valores del paciente, realizar estimaciones del impacto económico de las recomendaciones y educar a los proveedores y pacientes. Entre estas herramientas encontramos la escala ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)<sup>12</sup>, la escala ASCO-VF (American Society of Clinical Oncology Value Framework)<sup>13</sup>, las categorías NCCN Evidence Blocks<sup>14</sup> y DrugAbacus<sup>15</sup>.

A menudo, la toma de decisiones de salud es compleja y sin soluciones sencillas. Muchas de las decisiones de salud requieren de una evaluación cuidadosa de los tratamientos opcionales, así como la utilización de criterios múltiples para evaluar las alternativas disponibles. La metodología de análisis multicriterio (MCDA) se utiliza en diferentes áreas, y en el ámbito de los medicamentos en particular, permite incorporar criterios, identificados y ponderados para su relevancia, que vayan más allá de la eficacia, eficiencia y seguridad de los fármacos en la toma de decisiones. Concretamente, permite la incorporación explícita y transparente de juicios sociales y morales como la equidad, la gravedad de la enfermedad y la necesidad clínica y social. Este sistema posibilita la aproximación a la evaluación y al valor de un determinado fármaco de una manera más completa, de manera estandarizada, objetiva, transparente, sistemática, ponderada y eficiente. El MCDA es una metodología que actualmente se utiliza en agencias e instituciones internacionales, como la Agencia Europea del Medicamento.

**FIGURA 3**

CORRELACIONES POR AJUSTE DE TRATAMIENTO. Existe una baja correlación de la supervivencia y "end points" surrogados<sup>11</sup>





Por otro lado, el Innovómetro es una herramienta preparada por el Ministerio de Sanidad para medir el grado de innovación de un medicamento antes de la decisión sobre precio y financiación de este. En realidad, el Innovómetro es una serie de baremos que determinan, más allá de la eficacia (que miden los ensayos clínicos) y la posición de un determinado fármaco en el arsenal terapéutico de una enfermedad (tarea que ya realiza el IPT/Informe Posicionamiento Terapéutico), si un medicamento nuevo ofrece auténtica innovación respecto a las opciones de tratamiento actuales. Es un modelo en el que los medicamentos quedan clasificados en dos grupos según hagan una aportación significativa (A), o no (B), en el ámbito de la eficacia y la seguridad, valor al que se le añadiría un subíndice de 0 a 100 en función de las ventajas incrementales que ofrece el nuevo medicamento en la determinada indicación.

Sin embargo, a pesar de todas estas iniciativas, cuando se fijan los precios, en muchas ocasiones, no hay correlación entre estos precios y el porcentaje de curación de los fármacos o beneficio entre los pacientes.

El precio de los medicamentos es, desde hace tiempo, uno de los principales obstáculos para acceder a ellos y un reto creciente a la sostenibilidad de los sistemas de salud financiados públicamente. Es esencial entender cómo se determina el precio de un medicamento para identificar o diseñar formas de intervención pública que puedan modificarlos de la forma más adecuada desde la perspectiva del bienestar social, que debe considerar tanto la asequibilidad de los medicamentos y la sostenibilidad de los sistemas de salud, así como el mantenimiento de un adecuado nivel y orientación de la innovación y, eventualmente, la protección y fomento de la industria de un país.

Uno de los datos más importantes es la transparencia ya que por lo general, no se dispone de información pública fiable y completa sobre la seguridad, la eficacia, los precios, las fuentes de inversión y los costos del desarrollo de medica-

mentos que salvan vidas. La transparencia también es clave para garantizar el retorno público de la inversión pública en el desarrollo de medicamentos. En definitiva, un mayor conocimiento de la manera en que las compañías farmacéuticas fijan los precios podría ayudar a determinar si los altos costos son justificados o no. Posiblemente el sistema más racional, y que sigue en principio la lógica de un consumidor corriente, es el sistema de fijación o regulación del precio en base al valor. Se trata, en pocas palabras, de medir y valorar los costos y beneficios de un medicamento y comparar la relación costo-efectividad calculada con un umbral predeterminado, por debajo del cual se acepta el precio solicitado.

Como conclusiones señalar, que existen evidencias suficientes que apoyan que es el momento de reconsiderar los criterios que se siguen para la autorización de nuevos medicamentos. Las escalas ESMO y ASCO son excelentes puntos de partida para la clasificación del beneficio clínico oncológico. Las escalas necesitan muchas correcciones metodológicas claves. La definición beneficio clínico según ESMO y ASCO no son idénticos

Se debe hacer un esfuerzo para: autorizar los nuevos medicamentos con evidencias robustas de una adecuada relación beneficio-riesgo. Evaluar la efectividad y la efectividad comparada de los medicamentos en su aplicación clínica rutinaria y de manera orientada a los pacientes. Es preciso reorientar la investigación y exigir que los medicamentos demuestren evidencias firmes para que constituyan un verdadero avance en la mejora de la salud de los pacientes.

En definitiva, se debe establecer nuevos criterios para recoger datos de forma prospectiva y eficiente, que sirvan para autorizar los nuevos medicamentos. Además, necesitamos más investigaciones que desarrollen mayores evidencias científicas de la potencialidad de estos fármacos y más esfuerzos por parte de la Administración, que debería facilitar la introducción de estos medicamentos a un precio reducido poniendo la mirada en los pacientes oncológicos. ■



# REFERENCIAS

- 1 Aimfa. Informe "La carga del cáncer en España." 2018.
- 2 Badia X, Tort M, Manganelli A-G, Camps C, Diaz-Rubio E. The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. November 2018. doi:10.1007/s12094-018-1972-7.
- 3 Prasad V, De Jesús K, Mailankody S. The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:381.
- 4 Goldstein DA, Clark J, Tu Y, et al. Global differences in cancer drug prices: A comparative analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(18\_suppl):LBA6500-LBA6500.
- 5 Salas-Vega S, Iliopoulos O, Mossialos E. Assessment of Overall Survival, Quality of Life, and Safety Benefits Associated With New Cancer Medicines. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):382-390.
- 6 Hill A, Gotham D, Fortunak J, et al. Target prices for mass production of tyrosine kinase inhibitors for global cancer treatment. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009586-e009586.
- 7 Ramsey S, Blough D, Kirchoff A, et al. Washington State cancer patients found to be at greater risk for bankruptcy than people without a cancer diagnosis. *Health Aff (Millwood)*. 2013;32(6):1143-1152.
- 8 Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, et al. Financial Insolvency as a Risk Factor for Early Mortality Among Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):980-986.
- 9 Kempf E, Bogaerts J, Lacombe D, Liu L. "Mind the gap" between the development of therapeutic innovations and the clinical practice in oncology: A proposal of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) to optimise cancer clinical research. *Eur J Cancer*. 2017;86:143-149.
- 10 Vivot A, Jacot J, Zeitoun J-D, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1111-1116.
- 11 Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: A systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1389-1398.
- 12 Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(11):2901-2905.
- 13 Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2563-2577.
- 14 Carlson RW, Jonasch E. NCCN Evidence Blocks. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5 Suppl):616-619.
- 15 Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Drug Abacus. <https://drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>.