
EL COSTE DEL CÁNCER EN ESPAÑA: ¿QUÉ PODEMOS ESPERAR DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES?

| Laura Diego · Pedro Rey-Biel |

Laura Diego

Es Licenciada en Farmacia, Máster en *Regulatory Affairs* y Doctora en Biomedicina por la Universidad Pompeu Fabra. Ha desarrollado su carrera profesional en torno a la gestión, evaluación e información de medicamentos desde distintos ámbitos de la sanidad pública. Actualmente es la Coordinadora del Centro de Información de Medicamentos de Cataluña (CedimCat). En relación con la evaluación de medicamentos, ha sido Secretaria del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del Institut Català de la Salut y actualmente es vocal del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Hospitalario (CAMUH) en Cataluña. En la actualidad participa en un proyecto de investigación relacionado con el estudio de la utilización de medicamentos. Es autora y co-autora de varias publicaciones nacionales e internacionales y es miembro del comité editorial de varios boletines de información farmacoterapéutica que se editan en Cataluña.

Pedro Rey-Biel

Pedro Rey-Biel es Profesor del Departamento de Economía e Historia Económica de la Universitat Autònoma de Barcelona. Actualmente, combina su labor investigadora con la docencia en Rady School of Management (UCSD) y Barcelona Graduate School of Economics. Tras realizar el Máster en Economía y Finanzas del CEMFI, con una tesis sobre incentivos a desarrollar nuevos medicamentos para enfermedades que afectan a países en vías de desarrollo, obtiene el título de Doctor en Economía por University College London en 2005. Ha co-autorado varios artículos sobre Economía de la Salud, aunque su área principal de investigación es la Economía del Comportamiento. Ha publicado en numerosas revistas internacionales y es editor de *Journal of Economic Behavior and Organization* y de *Journal of Socio-Economics*.

1. INTRODUCCIÓN

Uno de cada tres españoles será diagnosticado de cáncer en algún momento de su vida, enfermedad que en la actualidad ya es la primera causa de mortalidad entre los hombres y la segunda entre las mujeres. Además de un importante problema de salud pública, el cáncer implica altos costes económicos tanto para los pacientes como para el sistema sanitario. Se estima que en el año 2009 la carga económica del cáncer supuso en España unos 9.000 millones de euros (Luengo-Fernández R. *et al.*, 2013). A pesar de que la mortalidad por esta enfermedad se ha estabilizado o incluso ha disminuido en determinados tipos de tumores, el envejecimiento de la población ha provocado un aumento del número de nuevos casos. Además, la aplicación de programas de cribado y las mejoras en el diagnóstico y tratamiento han incrementado significativamente la supervivencia, aumentando el número de pacientes candidatos a ser tratados. Por otra parte, la introducción en el mercado de nuevos tratamientos y el aumento en espiral de sus precios, más en el actual contexto de crisis económica, está provocando un creciente problema en los servicios sanitarios de todo el mundo, que nos debe hacer reflexionar sobre la viabilidad del sistema actual y su sostenibilidad. Este debate exige explorar estrategias que permitan reducir los costes sanitarios sin comprometer la eficacia de los tratamientos y la seguridad de los pacientes. Especialmente porque, en breve, varios de los medicamentos biotecnológicos utilizados en oncología, con un gran impacto sobre los presupuestos, perderán su patente en Europa y se abrirán las puertas a la comercialización de medicamentos biosimilares. Su introducción implicará nuevos retos para gestores y clínicos, pero también proporcionará la oportunidad de establecer una cierta competencia en el mercado, con un previsible impacto positivo sobre los presupuestos sanitarios.

Este capítulo revisa la carga y el coste del cáncer en España, con especial atención al tratamiento farmacológico. En particular, se exploran los motivos que llevan a los altos costes de los medicamentos oncológicos, su impacto en los presupuestos así como los retos y oportunidades que la introducción de los medicamentos biosimilares tendrán previsiblemente sobre el coste del tratamiento oncológico.

2. SITUACIÓN DEL CÁNCER EN ESPAÑA

2.1. Incidencia, mortalidad y supervivencia

En el mundo se diagnostican cada año 12 millones de nuevos casos de cáncer. Se espera que esta cifra aumente a 27 millones de nuevos casos en el año 2030. En relación con la mortalidad, incluso aunque algunos países hayan alcanzado cierta estabilización, se le atribuyen al cáncer un total de 7,6 millones de defunciones anuales y se espera que esta cifra aumente hasta los 13 millones en el año 2030 (Jemal A. *et al.*, 2011).

La incidencia del cáncer está aumentando por motivos multifactoriales. A pesar de que tanto el crecimiento como el envejecimiento de la población han contribuido de forma importante al incremento en el diagnóstico de nuevos casos, la realidad es que no sólo es explicable por estos dos motivos. Los factores no modificables, como la susceptibilidad genética, la exposición medioambiental a carcinógenos, los estilos de vida, el consumo de tabaco y alcohol, así como los factores nutricionales y la obesidad, han contribuido a su incremento (Jönsson B. *et al.*, 2007). Los datos más recientes indican que en el año 2012 se diagnosticaron en España 215.534 nuevos casos de cáncer, aproximadamente 2/3 partes en personas mayores de 65 años. Se estima que actualmente el riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años es del 25,1% (SEOM, 2014). Tal como se observa en la figura 1, el cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado en las mujeres mientras que en hombres es el de próstata.

Figura 1. Localizaciones más frecuentes de cáncer en España en 2012

	Hombre	Mujer	Ambos sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

Fuente: SEOM, 2014

Según los últimos datos disponibles, el cáncer es la segunda causa de muerte en España, y en el resto de Europa, sólo después de las enfermedades cardiovasculares (INE, 2014). En el año 2012 el cáncer causó en España un total de 102.762 muertes, aproximadamente el 75% en mayores de 65 años. Estos datos sitúan el riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años en un 10,2% (SEOM, 2014).

Los datos más recientes estiman que en las dos últimas décadas la tasa de mortalidad por cáncer ha descendido un 13% en nuestro país, lo que nos sitúa muy cerca de la media de los países de la OCDE (SEOM, 2014). Al igual que en el resto de Europa, los tres tumores que causan más defunciones en España son, por este orden, el de pulmón, el colorrectal y el de mama (MSSSI, 2010). A pesar de que se ha observado un descenso en la mortalidad por la mayoría de los tumores, en los hombres, la mortalidad tan sólo se ha estabilizado en los tumores colorrectales, el melanoma y las leucemias, mientras que se observa un aumento en la mortalidad de páncreas. En las mujeres también se ha producido un descenso de la mortalidad durante este periodo y es destacable que la mortalidad por cáncer de mama en España se sitúa entre las más bajas de Europa. Las diferencias entre géneros son especialmente llamativas en el cáncer de pulmón. En el caso de los hombres se observa una disminución de la mortalidad por este tipo de tumor, mientras que éste aumenta significativamente entre las mujeres, debido fundamentalmente al descenso en la prevalencia del consumo de tabaco iniciado en los hombres hace 20 años y al retraso en la adquisición del hábito tabáquico de las mujeres españolas (MSSSI, 2010). Las estimaciones más recientes apuntan a que en breve el cáncer de pulmón podría pasar a ser el de mayor mortalidad también entre las mujeres en Europa (Malvezzi M. *et al.*, 2013).

Es indiscutible que los avances que se han producido en las áreas de diagnóstico, el tratamiento y el cribado han provocado un incremento significativo de la supervivencia al cáncer en las últimas décadas. Según el estudio EURO CARE-5, que analiza los registros de cáncer de 29 países europeos, aunque la supervivencia ha aumentado de forma constante entre todas las regiones europeas, persiste la brecha, especialmente con los países del este. Estas diferencias podrían estar explicadas por la ausencia de financiación pública y de planes nacionales de cáncer (De Angelis R. *et al.*, 2014). España se sitúa entre los países de Europa con mejor supervivencia para la mayoría de los tumores, tan sólo está por debajo de la media en 3 de los 10 tumores estudiados (pulmón, ovario y riñón).

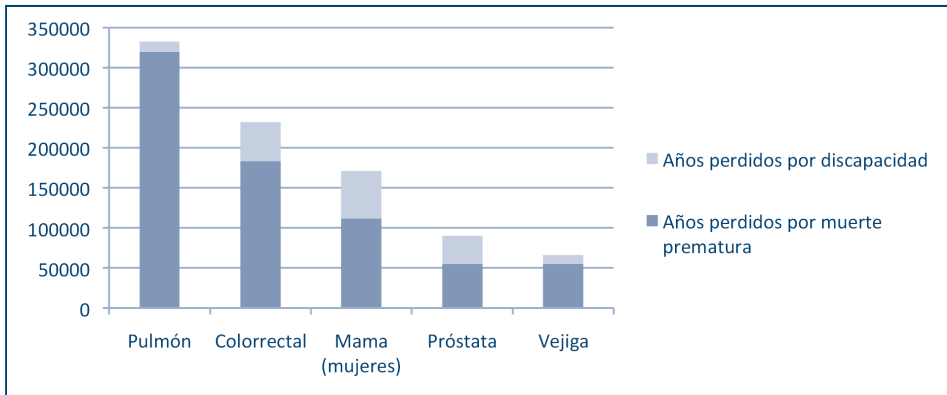
El aumento en el número de casos diagnosticados así como las mejoras observadas en la supervivencia, que actualmente es superior al 50%, 82% y 84% (a 5 años) en algunos de los cánceres más frecuentes como el colorrectal, el de mama y el de próstata respectivamente, plantean nuevos retos de cara a garantizar la equidad y la accesibilidad de la atención oncológica, que se está convirtiendo en un creciente problema para los servicios sanitarios de todo el mundo (De Angelis R. *et al.*, 2014; Ferro T. *et al.*, 2011).

2.2. La carga del cáncer

La OMS define la carga de la enfermedad como el impacto de un problema de salud en un área específica medida por la mortalidad y la morbilidad. A menudo se cuantifica en términos de años de vida ajustados por discapacidad (o DALY, por “Disability Adjusted Life Years”). Se trata de una medida desarrollada por la OMS y el Banco Mundial que integra el número de años perdidos debido a la muerte prematura y los años vividos con discapacidad. Así, un DALY vendría a ser un año de vida saludable perdido (Jönsson B. *et al.*, 2007). La carga de la enfermedad mide la diferencia entre el estado de salud real y una situación ideal en la que las personas viven hasta una edad avanzada sin enfermedad ni discapacidad.

Según GLOBOCAN (2008), el cáncer supuso en España una pérdida de 1.800.793 años de vida saludables, 59% de ellos en hombres. En general la carga del cáncer está fundamentalmente causada por la mortalidad, aunque en algunos tipos de tumores la discapacidad puede tener un peso considerable. Del total de DALY, cinco tumores (pulmón, colorrectal, mama, estómago y próstata) representan el 51% de la carga del cáncer (ver figura 2).

Figura 2. Años de vida ajustados por discapacidad (DALY) de los tumores con mayor carga en España en 2008



Fuente: GLOBOCAN 2008

3. EL COSTE DEL CÁNCER

Además del inmenso sufrimiento que provoca el cáncer, tiene asociados unos enormes costes económicos, derivados del alto precio de los tratamientos y de las pérdidas de productividad que implica. Los pacientes y familiares sufren asimismo una reducción en sus ingresos y gastos generados de la atención a los enfermos.

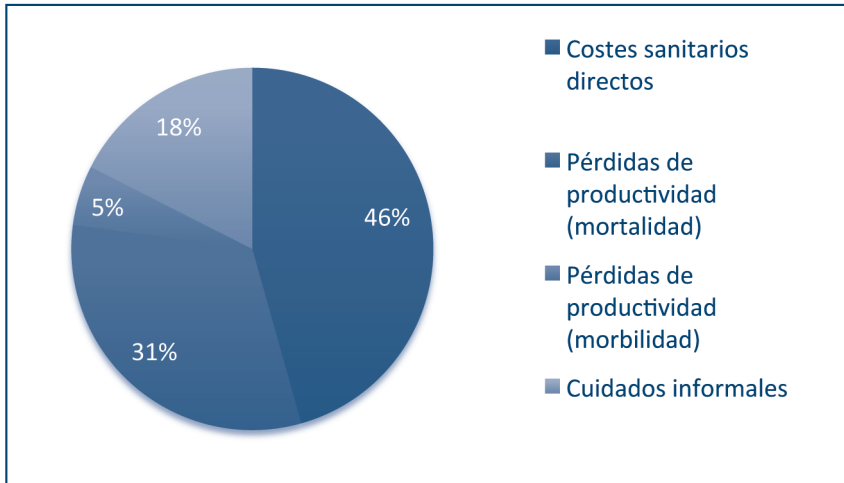
Un estudio reciente estima que el coste económico del cáncer en los 27 países de la UE en el año 2009 fue de 126.000 millones de euros, cifra que todavía está por debajo del coste atribuible a las enfermedades cardiovasculares (Luengo-Fernández R. *et al.*, 2013). Los costes a los que se enfrenta la sociedad se dividen en costes directos, representados por los recursos sanitarios dedicados a la prevención y tratamiento, y costes indirectos, derivados de la incapacidad laboral (Jönsson B. *et al.*, 2007). El número de estudios que comparan los costes directos e indirectos del cáncer son limitados. No obstante, tradicionalmente se ha considerado que los costes directos podrían suponer entre el 25-30% de los costes totales del cáncer (Jönsson B. *et al.*, 2007). Sin embargo, estas cifras podrían haber quedado obsoletas a medida que aumentan las opciones de tratamiento disponibles y especialmente ante el extraordinario incremento del precio de los medicamentos observados en los últimos años. Precisamente según Luengo-Fernández R. *et al.* (2013), en Europa esta cifra podría aumentar hasta un 40%.

Existe una alta variabilidad en el nivel de gasto entre los diferentes países europeos. España se sitúa muy cercana a la media europea, siendo Alemania el país en el que el coste es más elevado. En el estudio de Luengo-Fernández *et al.* se encuentra una asociación positiva, aunque no significativa, entre el gasto sanitario en cáncer y una menor mortalidad aunque esta relación se hace aún más débil una vez se controla por factores como la riqueza nacional o el nivel de ingresos. En esta misma línea, el trabajo publicado por Ades F. *et al.* (2013) ha encontrado una correlación entre el gasto sanitario y una menor mortalidad por cáncer en los 27 países de la UE. Los resultados de este trabajo, que ha tenido una gran repercusión en los medios de comunicación, muestran que en los países con un gasto sanitario per cápita de hasta alrededor de 2.600 euros la mortalidad para todos los tipos de cáncer alcanza al 45% de los pacientes diagnosticados, mientras que ésta disminuye hasta el 40% al aumentar el gasto en 370 euros adicionales (Castedo A., 2013).

Aunque a la vista de esta correlación puede resultar tentador concluir que para mejorar la supervivencia del cáncer es necesario gastar más, el argumento no es necesariamente causal. Estos trabajos no permiten extraer conclusiones sobre qué país utiliza mejor sus recursos sanitarios. No olvidemos que desde hace tiempo sabemos que los países con mayor gasto sanitario no son necesariamente los que obtienen mejores resultados en salud (OCDE, 2012) y que, a medida que se incrementa el gasto en sanidad, los beneficios clínicos que obtenemos son cada vez más marginales. (Enthoven AC, 1978). Además, tanto los determinantes del gasto como la mortalidad están correlacionados con muchos otros factores, por lo que la relación causa-efecto entre gasto y mortalidad no es directa. Entre estos factores se encuentran los procedimientos de reembolso, la accesibilidad a los servicios sanitarios, el salario medio, el nivel educativo y las condiciones de vida y de trabajo (Sullivan R. *et al.*, 2011).

Existen escasos estudios sobre el coste económico del cáncer en España. Los datos más recientes del estudio de Luengo-Fernández R. *et al.* (2013) ponen de manifiesto que en 2009 los costes totales del cáncer en España alcanzaron los 9.016 millones de euros, lo que supuso el 0,86% del PIB. Tal como se muestra en la figura 3, el 46% de estos costes totales (4.114 millones de euros) se atribuyen a gastos sanitarios directos del cáncer, que supusieron un total del 4% del gasto sanitario total.

Figura 3.
Distribución de los componentes del coste total del cáncer en España (2009)



Fuente: Luego-Fernández R. *et al.*, 2013

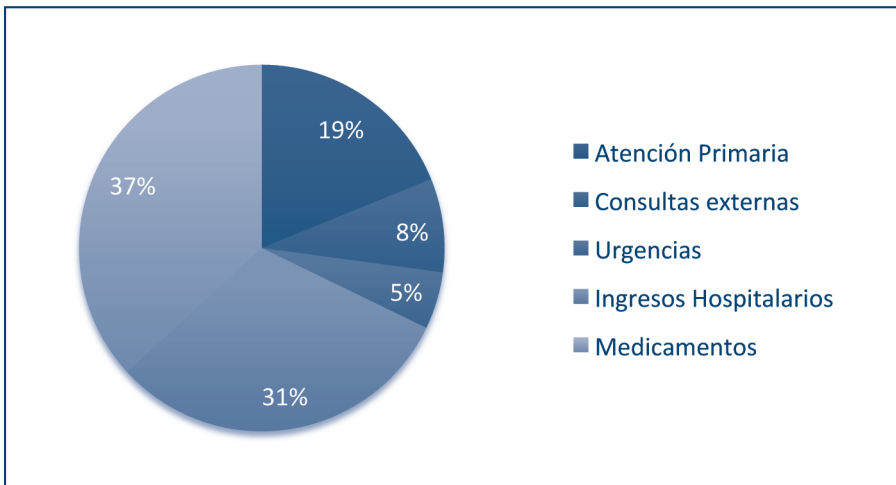
3.1. El coste del tratamiento oncológico

Resulta extraordinariamente complicado conocer con exactitud el gasto que se realiza en España en medicamentos oncológicos. Existen dos motivos fundamentales para ello. En primer lugar, se trata de una cuestión administrativa y tiene que ver con la manera en la que se facturan los tratamientos. Una parte importante de estos medicamentos se dispensan en el ámbito hospitalario, donde los costes de adquisición varían entre centros y se imputan dentro del gasto hospitalario. Algunas comunidades disponen de un fondo específico para financiar los medicamentos de coste elevado que se administran en el hospital de día. Además, una parte menor se dispensa en las oficinas de farmacia a través de las recetas del SNS. En segundo lugar, si la información la extraemos de estudios, puede haber una cierta variabilidad en los costes imputados, puesto que entre los medicamentos incluidos en ocasiones se tienen sólo en cuenta los costes de los tratamientos antineoplásicos mientras que en otras se computan también los tratamientos adyuvantes, como por ejemplo los antieméticos o los factores estimulantes de colonias.

El coste del tratamiento farmacológico supuso en España, tal como se muestra en la figura 4, la mayor partida dentro de los costes sanitarios del cáncer, seguida muy

de cerca por los ingresos hospitalarios. El coste de los medicamentos oncológicos supuso un 37% del total de los costes sanitarios del cáncer. Esta cifra se aleja considerablemente de la media europea (26%) (Luengo-Fernández R. *et al.*, 2013). Por otra parte, si los comparamos con los datos aportados por los estudios de López-Bastida J. *et al.* (2003) que la situaban en un 16% y Antoñanzas F. *et al.* (2006), que los cifraba en el 15% del total de los costes sanitarios directos, se pone de manifiesto el considerable incremento en los últimos 10 años de la proporción del gasto sanitario dedicado al tratamiento farmacológico en oncología. En todo caso, estos datos se deben interpretar con cautela, ya que el primer estudio estaba realizado únicamente en Canarias y el segundo tan sólo incluía cuatro tipos de tumores.

Figura 4. Distribución de los costes directos del cáncer en España (2009)



Fuente: Luengo-Fernández R. *et al.*, 2013

3.2. Perspectivas de evolución del gasto farmacéutico en oncología

Según los últimos datos disponibles, España dedicó en el año 2011 un 9,3% de su PIB al gasto sanitario, dato muy similar a la media de los países de la OCDE. En estos países, después de casi una década de crecimiento del gasto sanitario, éste descendió bruscamente en 2010 debido a la crisis económica. Y desde entonces se ha estabilizado (OCDE, 2013). La necesidad de reducir el gasto sanitario público ha provocado que el gasto farmacéutico haya sido uno de los objetivos principales de los recortes presupuestarios (OCDE, 2012). En España, que tradicionalmente ha

estado a la cabeza de los países con mayor gasto farmacéutico per cápita, las medidas de reducción del gasto aplicadas (reducción del PVP, aplicación de copagos y exclusión de medicamentos de la financiación) han frenado el crecimiento de gasto farmacéutico, e incluso éste ha experimentado crecimiento negativo desde 2009.

En el área de oncología, sin embargo, el gasto farmacéutico ha crecido en los últimos años más que en otras áreas, muy por encima del crecimiento de la economía o del presupuesto global hospitalario. Actualmente se estima que estos medicamentos suponen el 20% del mercado español. La principal causa se debe a un incremento en el número de pacientes que tratamos, pero también a que los nuevos medicamentos oncológicos se caracterizan por tener un coste comparativamente más elevado que los existentes. Si bien es cierto que el gasto farmacéutico total en estos medicamentos ha disminuido ocho puntos porcentuales entre 2010 y 2012, este descenso ha sido frenado por el efecto provocado por la introducción de nuevas terapias dirigidas en oncología (IMS Health, 2013). El gasto en medicamentos oncológicos tiene un mayor impacto a nivel hospitalario, que es donde se concentra la utilización de las terapias con un precio más elevado, lo que tiene consecuencias importantes sobre el presupuesto de los hospitales. Por ejemplo, en el año 2012, que ha sido el primer año en el que se ha observado un crecimiento negativo del gasto farmacéutico hospitalario, este descenso se ha visto ralentizado, al menos en parte, por el incremento en el gasto en oncología. Los datos hacen pensar que la tendencia continuará en esta línea debido a la creciente introducción de nuevos medicamentos en oncología. Sólo en el último año, 8 de los 31 medicamentos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) estaban indicados en el tratamiento del cáncer. De acuerdo con las previsiones de IMS Health, el crecimiento del gasto hospitalario seguirá siendo negativo hasta el año 2017, aunque la perspectiva de la introducción a partir de 2014 de 25 nuevos medicamentos oncológicos que actualmente están fase III, podría provocar que éste descenso sea menor de lo deseado por los gestores sanitarios (IMS Health, 2013).

Existen una serie de condicionantes que hacen que el área de la oncología sea especialmente atractiva para las compañías farmacéuticas. La primera, la rápida evolución de los conocimientos sobre el cáncer. La segunda, la rapidez con la que se aprueban los medicamentos en relación con otras áreas, al menos en Estados Unidos (DiMasi JA *et al.*, 2007). En tercer lugar, los precios que los medicamentos pueden llegar a alcanzar. De hecho, la oncología fue el área terapéutica que más ventas generó en el año 2012, alcanzado unas ventas mundiales de 66.000 millones de

dólares. Concretamente, tres anticuerpos monoclonales contra el cáncer (rituximab, trastuzumab y bevacizumab) se encuentran entre los diez medicamentos que generaron más beneficios a nivel mundial (GEN, 2013).

De cara al futuro, podemos esperar que los avances que se produzcan en el campo de la biología molecular sean un importante catalizador del desarrollo de nuevos tratamientos antitumorales. La considerable inversión realizada por la industria farmacéutica en I+D hace pensar que esta tendencia continuará a corto plazo y las previsiones apuntan unas perspectivas de crecimiento de un 9% hasta el 2018. La oncología es el área terapéutica en la que están en investigación un mayor número de moléculas (Evaluate Pharma, 2013; StatBite, 2012). Existe una cierta correlación entre el número de medicamentos por tipo de cáncer y la incidencia y mortalidad que llevan asociadas (Hirsch BR. *et al.*, 2013) Sin embargo, se observa una mayor concentración de los esfuerzos de I+D en los tumores más prevalentes, como el de pulmón, respecto a los que presentan una mayor incidencia, como el de próstata. No obstante, hay en estudio moléculas para aquellos tumores con una baja tasa de supervivencia a los 5 años como el de páncreas, el de pulmón y el de hígado (Deloitte, 2013).

3.3. Determinantes de los precios de los medicamentos oncológicos

En el actual contexto de crisis financiera, se ha avivado el debate sobre el precio de los tratamientos contra el cáncer. Esta situación llama especialmente la atención en Estados Unidos, donde el precio del coste del tratamiento medio mensual ha pasado de 100 dólares en los años 1965-1969 a más de 5.000 dólares en 2005-2009, lo que responde a las limitaciones de Medicare para poder modular los precios de este tipo de medicamentos (Bach P., 2009). Esta situación ha llevado a que desde la propia profesión médica se demanden precios más asequibles. La mejora de la supervivencia en determinados tumores ha incrementado y los costes del tratamiento, que está afectando directamente a la sostenibilidad económica de muchas familias, podría comprometer el acceso de los pacientes a terapias efectivas (Himmelstein DU. *et al.*, 2009; Experts in Chronic Myeloid Leukaemia, 2013). En España y en el resto de Europa, sin ser tan dramática la situación para el paciente, ya que la cobertura pública es mayor y los precios son inferiores, las administraciones sanitarias observan con preocupación el incremento del coste de los tratamientos oncológicos.

El proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos es costoso y conlleva incertidumbre en su resultado. Se estima que pueden pasar entre 10-15

años desde el descubrimiento de una molécula hasta su comercialización. Además, sólo una de cada 5.000 moléculas descubiertas tienen éxito, aunque la probabilidad mejora cuando las moléculas llegan a ensayos clínicos en fase III, en las que tres de cada cinco llegan a ser autorizadas (Deloitte, 2013). No obstante, este aspecto es común a todas las áreas terapéuticas. Por tanto, ¿qué determina entonces los elevados precios de los medicamentos en oncología en relación con otras áreas terapéuticas?

Los argumentos habitualmente empleados para justificar precios tan elevados se basan fundamentalmente en tres aspectos. El primero es el coste de su desarrollo. A pesar de que los datos son limitados, poner un medicamento oncológico en el mercado se estima que podría ser un 20% más caro que la media del resto de los medicamentos (Adams CP. *et al.*, 2006). El coste del desarrollo de un nuevo antineoplásico, se estima según la industria farmacéutica, en 1.200-1.300 millones de dólares (DiMasi JA. *et al.*, 2007). Algunos autores consideran que esta cifra podría estar sobreestimada, puesto que además de los costes del desarrollo podría incluir una serie de costes no directamente relacionados con la I+D como salarios, incentivos, infraestructura o marketing. Expertos independientes rebajan esta cifra hasta valores del 4% - 25% de la estimación (Kantarjian HM. *et al.*, 2013). En segundo lugar, hay que destacar que uno de los mayores retos en la investigación oncológica se encuentra en la alta tasa de fracaso en los estudios fase III y, por tanto, el número de autorizaciones de comercialización que desde esta fase progresan es menor que en otras áreas terapéuticas (57,1% vs 68,4%) (DiMasi JA. *et al.*, 2007). No obstante, la tasa de éxito global en oncología es similar a otras áreas, ya que este efecto se compensa debido a que las moléculas progresan más fácilmente en las fases iniciales del desarrollo (Deloitte, 2013). Hay que tener también en cuenta que con los medicamentos oncológicos hay más probabilidades, al menos en EEUU, de que la autorización sea más rápida. En EEUU se autorizan un 70% de los medicamentos oncológicos a través de un procedimiento acelerado, frente al 40% en el resto, lo que permite mejorar el rendimiento de la molécula y disfrutar de más años de patente. Hay que añadir además que la mitad de los fármacos oncológicos reciben el status de medicamento huérfano frente a un 13% del resto. Ésto les confiere 7 años de exclusividad de mercado al margen de la patente y ciertos beneficios fiscales. De esta forma, a pesar del incremento de costes, se puede afirmar que los fármacos oncológicos reciben un trato más favorable (Bunnell C., 2012). En tercer lugar, aunque es cierto que los tratamientos oncológicos son susceptibles de ser utilizados en un menor número de personas y, en principio, durante menos tiempo, las com-

pañías farmacéuticas exigen un precio más elevado, de forma que consigan retornar la inversión previa (DiMasi JA. *et al.*, 2007; Deloitte, 2013). Sin embargo, este argumento es difícil de sostener, ya que si éste fuera el caso, al incluir nuevas indicaciones o cuando en la práctica observamos que la supervivencia aumenta respecto a los resultados iniciales, deberíamos observar reducciones en el precio de los medicamentos.

Existen otro tipo de consideraciones que también influyen en el precio de los medicamentos oncológicos, pero que generalmente no son tenidas en cuenta. La primera, es que al tratarse de una enfermedad generalmente incurable, los pacientes son tratados con los medicamentos disponibles (en combinación o de forma secuencial), lo que da lugar a la creación de un monopolio virtual. A diferencia del tratamiento de las enfermedades curables, la utilización de un tratamiento no excluirá el tratamiento con otros agentes cuando éste fracase (Siddiqui M. *et al.*, 2012). En segundo lugar, aunque la concepción actual del cáncer está cambiando, los tratamientos para algunas enfermedades con pronóstico mortal, como el cáncer, tienen más valor para muchos pacientes y pagadores y, por tanto, podrían estar dispuestos a pagar un mayor precio por ellos (Paris V. *et al.*, 2013). De hecho, al menos en dos ocasiones el NICE ha superado su umbral de coste-efectividad para la autorización de medicamentos oncológicos, como son el imatinib y el trastuzumab (Raftery J., 2009). Por último, según el NICE, una parte esencial del problema está en que además del aumento del coste del desarrollo de ensayos clínicos, sus ineficiencias y la carga adicional impuesta por los reguladores locales que retrasan la salida al mercado del producto y erosionan la vida de la patente, el sector se está enfrentando en estos últimos años a una pérdida sin precedentes del número de patentes de algunos de los medicamentos “blockbusters” que generan más beneficios. Así, para recuperar la inversión y además afrontar la pérdida de ingresos futuros, se ha cargado en los nuevos medicamentos un precio adicional, respecto a los tratamientos de primera línea, como forma de compensar las pérdidas futuras (Rawlins M. *et al.*, 2011).

3.4. El valor de la innovación

Si bien es cierto que la incorporación de nuevos medicamentos en oncología ha introducido nuevas perspectivas en el pronóstico y la calidad de vida en el tratamiento del cáncer, también es cierto que los beneficios son variables en cada caso. Los avances terapéuticos en relación con el pronóstico se podrían dividir entre aquellos

que tienen impacto en la supervivencia a largo plazo, los que mejoran el pronóstico unas semanas o meses o los que producen mejoras sobre la calidad de vida y conveniencia de los pacientes (Borràs JM., 2009). En realidad, pocos de los nuevos medicamentos han demostrado impacto en la supervivencia a largo plazo. Entre estos pocos, el imatinib, indicado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, es quizás el ejemplo más claro. Su introducción en el año 2006 supuso un incremento de la supervivencia a los 10 años, desde un 20% a un 85%, y cambió el paradigma del tratamiento de la enfermedad (Kantarjian HM. *et al.*, 2013). Sin embargo, la mayoría de los avances que se han producido en los últimos años se han concentrado fundamentalmente o bien en mejoras de la supervivencia de semanas o meses o en la calidad de vida. No obstante, parece que éste hecho no es siempre percibido de esta manera (Nadler E. *et al.*, 2006).

Mientras que existe consenso en que los precios de los medicamentos oncológicos son cada vez más elevados, no está claro que ocurra lo mismo con sus ventajas terapéuticas. No todos los medicamentos ofrecen beneficios significativos respecto a las alternativas disponibles (Garattini S. *et al.*, 2002; Fojo T. *et al.*, 2010). De hecho, tanto si lo medimos a través de coste-efectividad, prolongación de los años de vida o años de vida ajustados por calidad, en muchas ocasiones existe una baja correlación entre eficacia y precio (Hillner BE. *et al.*, 2009). El problema fundamental se encuentra en que las agencias reguladoras autorizan los tratamientos en base a una serie de criterios de eficacia y seguridad, pero sin exigir a las compañías farmacéuticas un umbral de beneficio clínico previamente determinado. De esta forma, es el propio sistema el que incentiva la salida al mercado de medicamentos en base a resultados de mejora de la supervivencia global de semanas e incluso días, con un precio más elevado, pero que una vez están comercializadas provocan que las opciones anteriormente disponibles se perciban como subóptimas (Siddiqui M. *et al.*, 2012).

En el caso concreto de nuestro país, la autorización de un medicamento, salvo en contadas excepciones, supone además su inclusión automática dentro de la financiación pública. De esta manera, una vez comercializado, resulta extraordinariamente complicado que, en un sistema de pagos por terceros, no se utilice a pesar de que su valor sea limitado. Es decir, la demanda de tecnologías sanitarias está inducida por la oferta, de forma que su simple disponibilidad hace que haya una tendencia a utilizarlas, independientemente del valor que ofrezcan. Pero no debemos olvidar que la aprobación de medicamentos que no ofrecen ventajas significativas sobre los

existentes incrementa la carga sobre los servicios sanitarios y los pacientes. En este contexto parece legítimo que el sistema sanitario se cuestione hasta qué punto debe financiar estos tratamientos.

Algunos países, como Suecia o el Reino Unido, incorporan evaluaciones de coste-efectividad a la hora de decidir sobre la inclusión de un medicamento en la financiación pública. El NICE se ha convertido en el referente y ha llegado a rechazar la utilización en el NHS de varios antitumorales que superaban el umbral de coste-efectividad previamente establecido, lo que ha generado un gran debate entre la opinión pública y hace que se ponga en cuestión el límite de coste-efectividad establecido para los medicamentos (Raftery J., 2009). Sin embargo en España no disponemos de un modelo responsable de adopción de la innovación. Ante la falta de instituciones que a nivel central evalúen el grado de innovación de los nuevos medicamentos, algunas Comunidades Autónomas, como Cataluña, han puesto en marcha sus propios comités de evaluación, que en base a análisis de coste-efectividad, han establecido una serie de criterios para la utilización de estos medicamentos, con el objetivo de garantizar la equidad y la accesibilidad a los nuevos tratamientos oncológicos. Desde el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, recientemente, se han realizado algunos tímidos avances en esta línea. Los primeros pasos han estado orientados a la realización de informes de posicionamiento terapéutico, que incorporando la opinión de las Comunidades Autónomas, permitan disponer de información sobre la eficacia y seguridad comparada de los medicamentos respecto a los medicamentos considerados de primera línea, aunque no incorporan ninguna información económica.

La financiación de los medicamentos debería ser selectiva e incluir criterios de coste-efectividad en la toma de decisiones de forma que nos permitan discriminar el valor de la verdadera innovación. Es imprescindible tener en cuenta el coste de oportunidad a la hora de decidir qué medicamentos han de incluirse en la prestación pública, y en el contexto actual, con una limitación de recursos mayor, la eficiencia debe guiar más aún la toma de decisiones. Esto nos permitiría establecer las condiciones de uso de los medicamentos y priorizar los tratamientos en base a una serie de criterios claros, objetivos y transparentes.

La aplicación de este tipo de políticas va en contra de lo que algunos consideran libertad de mercado en un entorno que se regula por la oferta y por la demanda. Las empresas argumentan que la aplicación de este tipo de medidas ahogará a la in-

dustria farmacéutica y repercutirá en un menor número de innovaciones disponibles. Sin embargo, la experiencia nos indica lo contrario. Una editorial recientemente publicada en el *New York Times* explicaba la decisión del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de eliminar del formulario del hospital el ziv-aflibercept, tras haber comprobado en un estudio que tenía una eficacia similar al bevacizumab en el cáncer metastásico de colon, pero que sin embargo doblaba su precio (Bach P. *et al.*, 2013). En una semana, Sanofi-Aventis redujo el precio de ziv-aflibercept en un 50%. Este caso muestra cómo la evaluación de la relación coste/beneficio por paneles de expertos y la investigación de resultados en la práctica clínica pueden condicionar la utilización de los medicamentos y su precio, dejando un cierto margen de beneficios para la industria farmacéutica (Kantarjian HM. *et al.*, 2013).

4. LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN ONCOLOGÍA

El tratamiento contra el cáncer se apoya en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La mayoría de los pacientes con cáncer requerirán la utilización de varias de estas estrategias de forma combinada o secuencial. Los avances que se han producido en el campo de la biología molecular han ampliado el conocimiento de las características metabólicas del individuo y la genética del tumor, permitiendo el desarrollo durante la última década de terapias dirigidas. Estos tratamientos se centran en el uso de una serie de moléculas que bloquean el crecimiento y diseminación tumoral con una menor interferencia sobre las células no cancerosas. Además, algunos de estos tratamientos tienen la ventaja adicional de estar asociados a determinados marcadores, lo que hace posible predecir el éxito del tratamiento en determinados subgrupos de pacientes y que éste sea cada vez más personalizado. La biotecnología ha permitido el desarrollo de varios anticuerpos monoclonales capaces de actuar sobre algunos de estos marcadores. No hay que olvidar tampoco que también otros medicamentos obtenidos por la biotecnología, como las eritropoyetinas o los factores estimulantes de colonias de granulocitos, desempeñan también un papel fundamental en el manejo de algunos efectos adversos provocados por la quimioterapia y la radioterapia.

La industria farmacéutica ha visto en los tratamientos biotecnológicos la forma de capitalizar nuevas oportunidades, por lo que en los últimos años hemos visto una reorientación en la dirección de la innovación dirigida hacia este sector. Su utilización no es exclusiva en oncología. Se emplean también en otras patologías como la es-

cleriosis múltiple o la artritis reumatoide. Estos medicamentos tienen en común el tener un precio muy elevado, que en algún caso puede superar los 100.000€ por paciente y año. Entre los motivos para este elevado precio está el que los costes del desarrollo son más elevados que para las moléculas tradicionales y también, en buena parte, al enorme valor que perciben los pacientes de ellos, además de que no exista competencia en el mercado que induzca la caída de su precios. La rápida adopción de los medicamentos biotecnológicos ha provocado un incremento importante del gasto farmacéutico, fundamentalmente a nivel hospitalario, que es el ámbito en el que se dispensan aproximadamente el 90% de estos productos. Según los datos de IMS Health, en el año 2011 los medicamentos biológicos en España representaron el 46% de las ventas, es decir, un total de 2.800 millones de euros (Ruiz-Tagle J., 2012). Este crecimiento también se observa en otros países. De hecho, en el año 2012 por primera vez estos medicamentos ocupaban ya los 8 primeros puestos de las ventas mundiales, siendo tres de ellos medicamentos oncológicos (GEN, 2013). A pesar de que no existen previsiones exactas sobre el peso que tendrá la biotecnología en los próximos años, de momento se observa que su ritmo de crecimiento es aproximadamente el doble que el de las moléculas de síntesis química (Morelli G., 2013).

4.1. La introducción de biosimilares

La EMA define los biosimilares como medicamentos de origen biotecnológico similares a otros fármacos biológicos innovadores, en los cuales la patente ha expirado, que son producidos por un fabricante distinto, en nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos. Es decir son copias similares, pero no idénticas, de los medicamentos originales. Por ello, cuentan con las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia, tienen un precio menor.

Es importante destacar que los biosimilares no son medicamentos genéricos. A diferencia de los medicamentos de síntesis química tradicionales, los medicamentos biotecnológicos son moléculas altamente complejas, inestables con un alto peso molecular y un tamaño muy superior. Esto implica que los biosimilares no se puedan caracterizar completamente como idénticas al original, ya que no es sencillo reproducir con exactitud un medicamento biológico. A pesar de que se conozca su secuencia de ADN, resulta muy complejo replicar tanto su estructura como su proceso de fabricación, que es determinante a la hora de caracterizar el producto obtenido. Por este motivo, en biotecnología es frecuente escuchar la

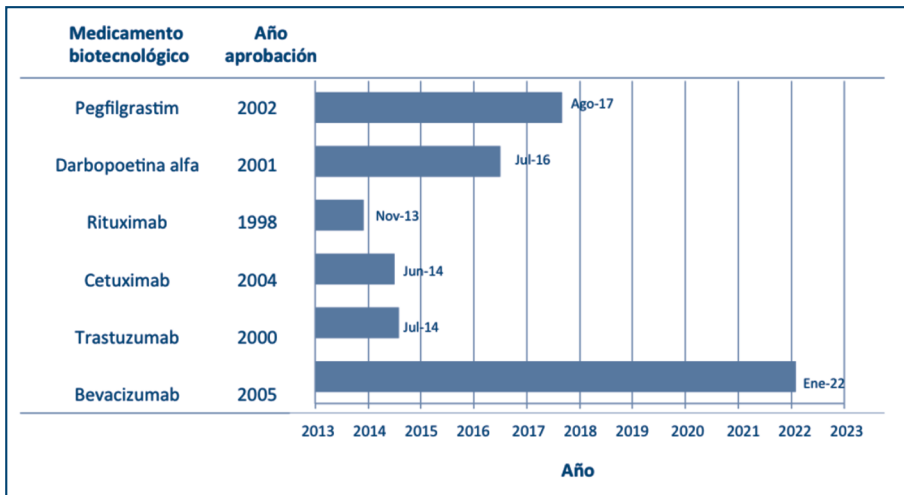
frase “el proceso es el producto”, ya que la definición de las etapas del proceso de fabricación son las que garantizan que no se produzcan alteraciones clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia del producto final. (Jodar Masanes R. *et al.*, 2008).

Debido precisamente a la complejidad de todos éstos aspectos, la EMA desarrolló un marco regulatorio específico que definió los datos necesarios para apoyar la autorización de los medicamentos biosimilares, que además son apoyados por directrices específicas para cada tipo de producto biotecnológico. Poner un medicamento genérico en el mercado es relativamente sencillo en cuanto a que tan sólo han de demostrar a través de estudios de bioequivalencia que sus concentraciones en sangre son tan similares al original que podemos esperar que sus efectos clínicos sean los mismos (INFAC, 2007). Sin embargo, los motivos anteriormente explicados hacen necesario que en el caso de los biosimilares, en el ejercicio de comparabilidad sea preciso incluir además ensayos clínicos comparativos destinados a establecer la eficacia y seguridad en la indicación específica que establezca el regulador para cada medicamento, así como un plan específico de farmacovigilancia (común a todos los medicamentos biológicos).

Desde el año 2006 disponemos en Europa de medicamentos biosimilares. El primero que se introdujo fue la hormona del crecimiento recombinante humana (somatropina), seguido de otros dos medicamentos ampliamente utilizados en oncología, la eritropoyetina recombinante humana (epoetina) y el factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante (filgrastim). Estos dos últimos sirven como tratamiento adyuvante en la anemia y la neutropenia inducida por quimioterapia y radioterapia respectivamente. Se prevé que, de aquí al año 2020, doce medicamentos biotecnológicos perderán la protección de patente, lo que traerá consigo una segunda oleada de biosimilares en la que están fundamentalmente implicados medicamentos para el tratamiento del cáncer, la artritis reumatoide y la diabetes *mellitus* (Rovira J. *et al.*, 2011). Entre ellos, se encuentran varios anticuerpos monoclonales, moléculas más complejas que los biosimilares hasta ahora comercializados. En septiembre de 2013 la EMA autorizó los dos primeros biosimilares de un anticuerpo monoclonal, el infliximab, para la artritis reumatoide. En el ámbito de la oncología el rituximab indicado en la leucemia linfática crónica y el linfoma no-Hodgkin ha sido el primer anticuerpo monoclonal en perder la protección de patente en Europa (Noviembre de 2013). Tal como muestra la figura 5 a éste le seguirán durante 2014 cetuximab y trastuzumab, dos tratamientos habitualmente empleados

en algunos de los tumores que suponen una mayor carga como el cáncer colorrectal, de estómago y de mama. Actualmente ya se están realizando ensayos clínicos con rituximab y trastuzumab, lo que hace prever que se comercializarán a medio plazo.

Figura 5. Fechas previstas de la pérdida de la patente en Europa de algunos medicamentos biotecnológicos utilizados en oncología



Fuente: Mellstedt H., 2013

La principal ventaja de la comercialización de biosimilares es la introducción de competencia en el mercado, con la consecuente reducción de precios de los medicamentos que traerá consigo. Sin embargo, llama la atención de que a pesar de que los biosimilares cuentan con todas las garantías de la EMA, la adopción de estos medicamentos en Europa ha sido baja y considerablemente más lenta de lo esperada (IMS Health, 2011). Esto se ha podido deber en parte a las reservas mostradas por los profesionales en relación con su eficacia y seguridad pero también debido a la controversia que se generó en torno a su intercambiabilidad con el original (Dorantes Calderon B., 2009; Aapro MS., 2012). Los datos disponibles de dos productos, la epoetina-alfa y el filgrastim, muestran que la aceptación de la primera ha sido más baja fundamentalmente debido a que se trata de un tratamiento que requiere ser utilizado a largo plazo, lo que generaba cierta incertidumbre sobre su seguridad, pero también en parte porque se vio inmersa en una guerra de precios con la entrada de moléculas de segunda generación Mellstedt H., 2013; Ledford H., 2010).

El filgastrim ha sido mejor aceptado, dado que en la indicación de neutropenia inducida por la quimioterapia el tratamiento es corto y los profesionales perciben un menor riesgo en cuanto a efectos adversos. Hay que destacar que ha habido una mayor reticencia a la hora de utilizar filgastrim en las dos indicaciones, donantes sanos de células progenitoras de sangre y neutropenia crónica, en las cuales no se dispone de estudios de eficacia pero para las cuales la EMA permite la extrapolación de datos (Mellstedt H., 2013).

La comercialización de biosimilares de anticuerpos monoclonales en oncología traerá consigo nuevas oportunidades pero también nuevos retos. La mayor oportunidad será la reducción en los costes de los tratamientos, que resulta especialmente atractiva en este área, puesto que estos medicamentos tienen un gran impacto sobre los presupuestos. Algunos datos recientes indican que en Estados Unidos, el 60% del gasto generado por los 10 medicamentos más utilizados en oncología es atribuible a medicamentos biológicos (Zelenetz AD. *et al.* 2011). Pero la introducción de biosimilares de anticuerpos monoclonales también traerá consigo algunos obstáculos adicionales y es que son moléculas más complejas que los biosimilares que se han comercializado hasta ahora.

Hasta el momento el debate se ha centrado fundamentalmente en el marco legal y regulatorio, puesto que hasta ahora los productos han sido relativamente sencillos de evaluar, ya que existen marcadores subrogados de eficacia. Recientemente, la EMA ha publicado extensas directrices para el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, en las que ya ha dejado patente las dificultades que los fabricantes se pueden encontrar a la hora de demostrar la eficacia y seguridad de medicamentos biosimilares de los anticuerpos monoclonales en el contexto de la oncología. Estas directrices explicitan que se tomarán decisiones caso a caso que determinen los criterios de comparabilidad. Algunas variables clínicas de eficacia como la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, que son aceptadas como medidas del beneficio clínico de los tratamientos podrían no servir para establecer la equivalencia con el producto de referencia, ya que podrían estar influidas por la carga tumoral o el tratamiento previo, pero no relacionadas con el biosimilar y el de referencia. Así, las directrices reconocen que el ejercicio de comparabilidad se debe centrar en demostrar la eficacia y la seguridad, pero no en el beneficio sobre el paciente, ya que éste ha sido previamente demostrado por el producto original. En este sentido, las directrices consideran que algunas variables subrogadas, como la respuesta global, la respuesta com-

pleta o el cambio en la masa tumoral, podrían considerarse más apropiadas en oncología (Aapro MS., 2013). De momento, todo parece indicar que el debate sobre la eficacia de los biosimilares en oncología se centrará en la idoneidad de las variables apropiadas para estudiar la eficacia y en el poder de los estudios de equivalencia. Otra cuestión que ya ha sido y continuará siendo controvertida, será la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad de estos estudios a las indicaciones aprobadas en la molécula original, pero no estudiadas durante el proceso de desarrollo del medicamento biosimilar (DTB, 2013), algo que actualmente la regulación permite. De acuerdo con las directrices de la EMA, la extrapolación está permitida siempre que el mecanismo de acción sea el mismo entre las dos indicaciones y/o sea posible su justificación basada en la evidencia disponible teniendo en cuenta la experiencia acumulada con el producto de referencia y los datos de eficacia y seguridad del medicamento biosimilar (Cortés J. *et al.*, 2013). Estas cuestiones hacen que, sin embargo, los oncólogos expresen su preocupación hacia estos tratamientos, que a diferencia de los adyuvantes, se utilizan con fines curativos.

Respecto a la seguridad, la inmunogenicidad, característica inherentes a todos los medicamentos biológicos, biosimilares o no, continúa siendo una de las preocupaciones fundamentales. Aunque en la mayoría de los casos no tiene consecuencias clínicas, la experiencia acumulada con el incremento de casos de aplasia de células rojas que se produjo tras la reformulación de la epoetina-alfa, ya alertó sobre la importancia en la manipulación de los productos biológicos en general (Aapro MS., 2012). Con el objetivo de minimizar los riesgos, la autorización de biosimilares requiere demostrar que no aumentan la inmunogenicidad respecto al medicamento original. Aunque los estudios preclínicos o en animales no siempre nos permiten detectar la respuesta en humanos, algunos consideran que el riesgo de detección de efectos adversos graves es menor con los biosimilares que para los biológicos originales. Además con el fin de mejorar la seguridad de todos esos medicamentos biológicos, así como la confianza del prescriptor, la EMA exigirá un plan de gestión de riesgos (Aapro MS., 2013). Sin embargo, hay propuestas que van incluso más allá y exigen que toda la información que manejan las compañías farmacéuticas sobre los biosimilares sea pública y consultable. (Vulto AG. *et al.*, 2012). Sería además deseable disponer de toda la información y experiencia acumulada proveniente de los ensayos clínicos llevados a cabo en otros países, a pesar de que los medicamentos no se puedan comercializar en Europa.

4.2. Perspectivas de futuro: reducción de los costes asociados con los biosimilares

A pesar de las grandes expectativas generadas por los primeros biosimilares que salieron al mercado, su éxito ha sido limitado si lo comparamos con los genéricos. En el año 2007, las proyecciones estimaban unas ventas mundiales de 16.000 millones de dólares, que llegados al 2011 fueron en realidad de 600 millones de dólares. El nuevo escenario plantea unas ventas potenciales de 25.000 millones de dólares en el año 2020 (Morelli G., 2013). En el año 2011 el 80% del mercado mundial de biosimilares se encuentra en Europa, siendo Alemania y Francia los países responsables de la mitad del mercado Europeo, con un 34% y 17% respectivamente (IMS Health, 2011). El grado de penetración de éstos ha sido muy variable, debido fundamentalmente a los precios locales, las políticas de reembolso, la influencia que ejercen los agentes implicados así como sus actitudes ante la adopción y su uso.

La adopción en nuestro país, a pesar de que se está incrementando, ha sido más lenta de lo esperada y se sitúa en torno al 10% (Morelli G., 2013). Entre los motivos para explicar este hecho está en primer lugar las menores reducciones de precio observadas, que en la práctica han supuesto una reducción de los precios de sólo el 20-30%, considerablemente menores a las de los genéricos de moléculas de síntesis, que se estima pueden alcanzar hasta un 70-80% (Rovira J. *et al.*, 2011). Este menor descuento se explica porque los requisitos para el desarrollo, fabricación y aprobación de biosimilares son considerablemente más costosos que los de los genéricos. Se estima que la inversión necesaria para poner un medicamento genérico en el mercado puede oscilar entre 3-6 millones de euros, mientras que para los biosimilares hablamos de inversiones de entre 100 y 200 millones de euros. Asimismo, el tiempo medio que requiere el desarrollo de un genérico ronda los 3 años mientras que se estima de entre 5 y 8 años para un biosimilar (Simoens S., 2011). En cualquier caso, a pesar de que la reducción de precio esperable sea más baja, no deberíamos desestimar el potencial ahorro, y es que se trata de medicamentos con un coste muy elevado. Estudios recientes apuntan que una reducción del precio del 20% en seis medicamentos podría tener un potencial impacto de 1.600 millones de euros al año en Europa (Cornes P., 2012). En segundo lugar, la falta de experiencia inicial con este tipo de productos ha jugado también un papel importante. Existe una cierta reticencia por parte de los profesionales a su utilización, debido a la desconfianza, injustificada, respecto a su eficacia y a su seguridad y al debate generado en torno a su sustitución por el producto original, que hace que muchas veces los

medicamentos biosimilares sean percibidos como medicamentos inferiores (Dorantes Calderón B., 2009). Algunos expertos consideran que la poca experiencia en el uso de los biosimilares cuando salen al mercado implica asumir riesgos elevados. Esta cuestión nos debería hacer reflexionar sobre lo que cuesta asumir riesgos con las copias de medicamentos que llevan años en el mercado y lo relativamente sencillo que resulta asumir los riesgos de los nuevos medicamentos de los que no disponemos de más experiencia que la de ensayos clínicos que proporcionaron su autorización.

A pesar de que la literatura coincide en cuál es la magnitud del problema, no está claro cuál será el futuro de los medicamentos biosimilares en oncología y el potencial impacto que estos podrían tener sobre los presupuestos. Algunas previsiones apuntan a que la penetración de los biosimilares podría ser hasta del 50% en el año 2020, si asumimos que los descuentos se sitúan en torno al 20-30% (IMS Health, 2011). Hay que tener en cuenta que a pesar de que los requisitos clínicos para poner en el mercado los anticuerpos monoclonales supondrán nuevos obstáculos, estos aparecen en un momento en el que se juntarán dos elementos claves para su éxito. Por un lado, coincidirá la expiración de la patente de muchas de las moléculas que más gasto generan en oncología. Entre ellas se encuentran rituximab, trastuzumab y bevacizumab, que son los tres antitumorales que se encuentran entre las 10 moléculas que generaron mayores ventas mundiales en 2012 (GEN, 2013). Por otra parte, la crisis financiera está obligando a los sistemas sanitarios a realizar considerables recortes presupuestarios, momento en el que los biosimilares podrían contribuir a contener la creciente espiral de gasto. Esto permitiría liberar recursos para su utilización en otras áreas sin comprometer la calidad asistencial. En tercer lugar, en esta nueva oportunidad, los profesionales dispondrán de una cierta experiencia de uso con los biosimilares y estarán más familiarizados con su uso. En todo caso, el potencial impacto que los medicamentos biosimilares tendrán lo veremos en oncología a medio y largo plazo. Los biosimilares de rituximab y trastuzumab se encuentran en estudios fase III, sin embargo no parece probable que el biosimilar de rituximab vaya a ser autorizado antes de 2015 (Mellstedt H., 2013).

La experiencia adquirida con los primeros biosimilares nos puede hacer anticipar una serie de factores que pueden ser claves y que determinarán su éxito. En primer lugar, el papel que adopten los servicios sanitarios y su capacidad de influencia serán determinantes para la adopción de los nuevos biosimilares. Siguiendo el modelo de Alemania, con una larga tradición en la utilización de genéricos, de precios de refe-

rencia y de incentivos ligados a la prescripción, los profesionales tienen una cierta confianza en genéricos que parece trasladarse también a los biosimilares. Además, debemos tener en cuenta que el conocimiento sobre los biosimilares todavía se está construyendo en Europa. En este sentido, será esencial que desde la administración pública se dediquen una serie de esfuerzos a mejorar los conocimientos de los profesionales con respecto a los biosimilares para reducir la incertidumbre que éstos tienen con respecto a su eficacia y seguridad. En segundo lugar, habría que destacar que, por ejemplo en el caso del filgastrim, se ha observado en algunos países una externalidad positiva sobre el volumen de ventas una vez introducido el biosimilar. Si en realidad lo que buscamos es una reducción de costes en base a un menor precio, debemos ser cautos en que el efecto ahorro no desaparezca por un incremento de utilización de las tecnologías como ha sucedido en Inglaterra o Suecia (IMS Health, 2011). Pero quizás el mayor de los retos a los que se enfrentan los biosimilares en oncología no es a la competencia directa con el original sino a la introducción de innovadores que puedan desplazar la demanda hacia nuevos medicamentos como ya ocurrió con las epoetinas.

5. DISCUSIÓN

El *status quo* es insostenible. El envejecimiento progresivo de la población ha provocado un aumento en el número de nuevos casos de cáncer y, en vista a las proyecciones demográficas, el número de nuevos casos seguirá en aumento en los próximos años. Además, como resultado del cribado y los avances en el diagnóstico y el tratamiento, ha mejorado la supervivencia de determinados tipos de tumores, lo que ha provocado que se incremente el volumen de personas atendidas por los servicios sanitarios. Pero el problema no está únicamente aquí. En la última década hemos asistido a un considerable aumento en el número de nuevas terapias sistémicas, muchas de ellas terapias dirigidas, que han transformado el abordaje del tratamiento del cáncer y las expectativas de su pronóstico en determinados tumores y subgrupos de pacientes. Estas innovaciones tienen un precio considerablemente más alto y su rápida adopción ha provocado un importante incremento del gasto farmacéutico hospitalario en los últimos años. Por estos motivos, los sistemas sanitarios de todo el mundo, sumidos en plena crisis financiera, se enfrentan al dilema de intentar contener el gasto y garantizar la equidad y accesibilidad a los medicamentos oncológicos sin detrimento de la calidad en la asistencia. La solución a este problema, que es común a todos los países

desarrollados, no es única ni sencilla y requiere de la aplicación de varias actuaciones de manera coordinada.

Dado que los recursos sanitarios son limitados, si el coste de los tratamientos oncológicos continúa en aumento, será necesario que destinemos una mayor parte del PIB a la financiación de estos medicamentos o bien que reduzcamos la oferta de prestaciones públicas. Por tanto, es necesario introducir una serie de mecanismos para la contención del gasto sanitario público, pero garantizando la equidad y la accesibilidad a los tratamientos. Para conseguir esto, disponemos de dos mecanismos básicos: disminuir el precio o el volumen de los tratamientos. En relación con el primero, la pérdida de patente de algunas anticuerpos monoclonales nos podría ofrecer la oportunidad de reducir el precio de los tratamientos de algunos de los medicamentos biotecnológicos que más gasto generan en oncología.

Aunque la experiencia muestra que la permeabilidad de los primeros biosimilares comercializados ha sido menor y más lenta de lo esperada, el actual contexto económico podría actuar como catalizador. Sin embargo, requerirá que con anterioridad queden salvadas algunas de las nuevas dificultades científico-técnicas a las que se enfrentan los biosimilares de los nuevos anticuerpos monoclonales en oncología. En todo caso, el éxito de los biosimilares vendrá determinado por tres aspectos fundamentales: la habilidad de los servicios sanitarios en influir sobre el prescriptor, las reducciones de precio que se consigan en estos nuevos medicamentos y la capacidad de la industria de generar nuevas moléculas hacia las que se desplace la demanda. Para los gestores sanitarios esta será una oportunidad extraordinaria de mejorar la accesibilidad a los tratamiento, reducir costes y liberar recursos, que podrán ser utilizados en otras áreas. Sin embargo, desde todos los ámbitos se incide en que será esencial que el sistema dedique recursos a la formación de clínicos. Han pasado ya ocho años desde de la autorización del primer biosimilar, pero todavía existe un cierto desconocimiento entre muchos profesionales sobre algunas características básicas y una desconfianza injustificada sobre estos medicamentos. De cara a facilitar su adopción, será también necesaria la aplicación de estrategias para la gestión de la prescripción tales como establecer objetivos y ligarlos a incentivos, teniendo siempre la precaución de que la reducción de precios no provoque externalidades como hemos observado en otras ocasiones. En cualquier caso, debemos ser conscientes de que los potenciales beneficios económicos de la comercialización de biosimilares en oncología se verán en el medio plazo ya que no se espera la comercialización de ningún anticuerpo monoclonal de forma inmediata.

Es importante destacar que sabemos que son varios los factores determinantes del creciente coste de los tratamientos contra el cáncer y por tanto, a pesar de la importancia de la adopción de los biosimilares en la práctica clínica, las políticas de contención del gasto en medicamentos en oncología no pueden centrarse exclusivamente en la promoción de medicamentos más económicos que hayan perdido su patente. En este sentido, conocemos que uno de los problemas fundamentales es la rápida adopción de las nuevas tecnologías (Sullivan R. *et al.*, 2011). Es cierto que la introducción de nuevos medicamentos ha supuesto mejoras en cuanto al pronóstico en determinados tipos de tumores. La introducción imatinib, supuso un cambio radical en la supervivencia a largo plazo de la leucemia mieloide crónica. Sin embargo, los beneficios en otras de las innovaciones no son tan obvios.

Muchos de los nuevos medicamentos, aun siendo más caros, no necesariamente producen resultados significativamente mejores y tan sólo ofrecen ventajas marginales respecto a las opciones terapéuticas disponibles (Fojo T. *et al.*, 2010). En este sentido, conviene recordar además que la mayoría de los nuevos tratamientos introducidos no sustituyen a los anteriores sino que son complementarios de éstos. Es por tanto necesario que la financiación de los medicamentos sea selectiva y nos permita discriminar los nuevos tratamientos que ofrecen valor y de esta manera caminar hacia un modelo sostenible de adopción de la innovación.

De las reducciones del gasto farmacéutico observadas en los últimos años, hemos aprendido que para modular el gasto en farmacia no sólo es importante actuar sobre el precio de los medicamentos, sino también sobre el volumen. En oncología, el gasto ha aumentando porque en realidad disponemos de más recursos y podemos hacer más por los pacientes (Smith TJ. *et al.*, 2011). Ante la disponibilidad de tecnologías sanitarias, la tendencia es utilizarlas, a pesar de que su valor sea marginal (Shain M. *et al.*, 1959). A pesar de que la evaluación de la calidad de la atención oncológica tradicionalmente se ha centrado en la infrutilización de la atención recomendada, cada vez hay más evidencia, aunque es difícil de cuantificar, de la sobreutilización (Malin JL. *et al.*, 2013). Y es que más no es siempre mejor ni implica una mejor atención oncológica, pero lo que es más importante, puede que además sea en perjuicio del paciente (Esserman LJ. *et al.*, 2013). Finalmente, uno de los grandes retos a los que nos enfrentamos consiste en trasladar todas estas inquietudes a los ciudadanos de forma que sus expectativas sobre los tratamientos se adecuen a la realidad.

6. CONCLUSIÓN

La perspectiva del incremento de la carga del cáncer en los próximos años en un entorno en el que los recursos son limitados, hace necesaria la introducción de medidas que por una parte garanticen la equidad y la accesibilidad de los pacientes a aquellos tratamientos oncológicos que hayan demostrado su eficacia y se consideren coste-efectivos, pero que a su vez permitan modular el crecimiento del gasto. En este sentido, la incorporación de biosimilares de tratamientos adyuvantes como de los anticuerpos monoclonales en el ámbito de la oncología supone la oportunidad de ofrecer medicamentos con las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia que los originales, y contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario sin comprometer la calidad de la asistencia oncológica. Por tanto, la comercialización de éstos no debe ser afrontada con temor, sino todo lo contrario, ya que generará una cierta competencia en el mercado que repercutirá, sin lugar a duda, de forma positiva en el tratamiento contra el cáncer. La adopción de biosimilares en la práctica clínica traerá consigo un potencial ahorro, que además de positivo para la sociedad, puede tener beneficios para los propios pacientes oncológicos. La reducción de precios podría mejorar la accesibilidad de éstos a determinados tratamientos y la sustitución de un original podría liberar recursos que podrían ser destinados a otras áreas de tratamiento. No obstante, el efecto final dependerá en gran medida de la capacidad del sistema sanitario para reducir los precios de los biosimilares y para formar e informar a los profesionales y los pacientes, de forma que no se genere una nueva espiral de gasto proveniente de las reticencias a usar biosimilares como opción terapéutica igualmente válida.

BIBLIOGRAFÍA

Apró MS. What do prescribers think of biosimilars?. *Target Oncol.* 2012 Mar;7 Suppl 1: S51-5.

Apró MS. Biosimilars in oncology: current and future perspectives. *GABI.*2013; 2:2.

Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? *Health Aff (Millwood).* 2006; 25(2):420-428.

Ades F, Senterre C, de Azambuja E, Sullivan R, Popescu R, Parent F, *et al.* Discrepancies in cancer incidence and mortality and its relationship to health expenditure in the 27 European Union member states. *Ann Oncol.* 2013; (En prensa).

Antoñanzas F, Oliva J, Velasco M, Zozaya N, Lorente R, López-Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuadernos Económicos ICE* 2006; 72: 281-309.

Bach PB. Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. *N Engl J Med.* 2009;360(6):626-33.

Bach P, Saltz LB, Wittes RE, 2012. In cancer care, costs matters. Disponible en: http://www.nytimes.com/2012/10/15/opinion/a-hospital-says-no-to-an-11000-a-month-cancer-drug.html?_r=0 [Accedido 07/10/2013].

Borràs JM. Perspectivas de future de la atención oncológica. En: del llano J, Rpvira J, cord. *La evaluación económica en farmacogenómica oncológica y hematológica.* Madrid: SPA, S. L; 2009. 127-135.

Bunnell C. Integrating value assessment into discussions about the price of cancer drugs. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):932-4.

Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, *et al.* Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med.* 2002;346(7):469-75.

Castedo A, 2013. A más gasto sanitario, más supervivencia al cancer. Disponible en: http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/09/28/actualidad/1380364463_156214.html.

Cornes P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. *Target Oncol.* 2012;7 Suppl 1:S57-67.

Cortés J, Curigliano G, Diéras V. Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(2):233-9.

Deloitte, 2013. Access to cancer medicines in Australia. Disponible en: http://www.deloitte.com/view/en_AU/au/insights/browse-by-industry/life-sciences-and-healthcare/282f77c76ff00410VgnVCM1000003256f70aRCRD.htm. [Accedido 07/10/2013].

De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, *et al.* Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.

DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007; 25(2): 209-216.

DTB. What are biosimilars and are they important? *Drug Ther Bull.* 2013;51(5):57-60.

Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farm Hosp.* 2009;33(4):181-182.

Enthoven AC. (1978). Shattuck Lecture--cutting cost without cutting the quality of care. *N Engl J Med.* 1978;298(22):1229-38.

Esserman LJ, Thompson IM Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA.* 2013;310(8):797-8.

Evaluate Pharma, 2013. Evaluatepharma wprld preview 2013, Outlook to 2018_Returning to growth. Disponible en: <http://www.evaluategroup.com/Public/Reports/Evaluate-World-Preview-2013-Outlook-to-2018.aspx>. [Accedido 7/10/2013].

Experts in Chronic Myeloid Leukemia. 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;* 2013; 21(22):4439-42.

Ferro T, Borràs JM. Una bola de nieve está creciendo en los servicios sanitarios: los pacientes

supervivientes de cancer. Gaceta Sanitaria. 2011; 25(3):240-245.

Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. J Natl Cancer Inst. 2009;101(15):1044-8.

Fojo T, Parkinson DR. Biologically targeted cancer therapy and marginal benefits: are we making too much of too little or are we achieving too little by giving too much?. Clin Cancer Res. 2010;16(24):5972-80.

Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. BMJ. 2002; 325(7358):269-71.

GEN. Top 20 Best-Selling Drugs of 2012. Disponible en: <http://www.genengnews.com/insight-and-intelligence/top-20-best-selling-drugs-of-2012/77899775/>. [Accedido 7/10/2013]

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. 2009; 27(13):2111-3.

Himmelstein DU, Thorne D, Warren E, Woolhandler S. Medical bankruptcy in the United States, 2007: results of a national study. Am J Med 2009;122(8):741-6.

Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK, Tasneem A, Horton J, Chiswell K, et al. Characteristics of Oncology Clinical Trials: Insights From a Systematic Analysis of ClinicalTrials.gov. JAMA Intern Med 2013;173(11):972-9.

INE, 2014. Nota de prensa: Defunciones según Causa de Muerte. Año 2012. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>. [Accedido 7/4/2014].

INFAC, 2007. Los genéricos, 10 años después... ¿seguimos hablando del +/- 20%?. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckserv01/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v15_n8.pdf. [Accedido 7/10/2013].

IMS Health, 2011. Shaping the biosimilars opportunity. A global perspective on the evolving biosimilars landscape. Disponible en: http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars_Whitepaper.pdf. [Accedido 7/10/2013].

IMS Health, 2013. Análisis del Mercado hospitalario 2008-2012. Disponible en: <http://static.correofarmaceutico.com/docs/2013/04/23/merhos.pdf>. [Accedido 7/10/2013]

Jack A. 2007. Drug pricing: No cure, no cost. *BMJ*; 335(7611):122-3.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.

Jodar Masanés R, Perayre Badia M. Biosimilares. *BIT*.2008; 20:8.

Jönsson B, Wilking N. The burden and cost of cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (suppl 3): 8–22.

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.

Ledford H. 'Biosimilar' drugs poised to penetrate market. *Nature*. 2010 Nov 4;468(7320): 18-9.

Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol*. 2008;9(11):1102-7.

López-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Duque-González B. [Socioeconomic costs of cardiovascular disease and cancer in the Canary Islands (Spain) in 1998]. *Gac Sanit*. 2003;17(3): 210-7.

Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013 [En prensa].

Malin JL. Does value mean quality? The payer's perspective. *J Oncol Pract*. 2013;9(3): 116-8.

Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(3):792-800.

Mellstedt H. Anti-neoplastic biosimilars--the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 5:v23-8.

Morelli G. Biosimilars: Future and trends. *Jornada Medicamentos Biosimilares: Presente y Futuro Europa vs España*. Madrid, 12 de febrero de 2013.