

7. Innovación farmacéutica y supervivencia con el cáncer: evidencias españolas y europeas

La supervivencia de los pacientes con cáncer, medida en un periodo predefinido (ej. uno, tres y cinco años), es el indicador más importante de la eficacia de la asistencia sanitaria en la lucha contra el cáncer. Este indicador refleja en qué medida los casos se diagnostican en un estadio potencialmente curable y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos. Comparando los datos de España para el periodo 1985-1999 con el periodo 1990-1994, pudo observarse un aumento significativo de la supervivencia global (40%-44% a los cinco años en hombres y 52%-57% en mujeres) en la mayoría de los tumores.¹ Existen muchos factores que contribuyeron al aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer con el paso de los años, en especial el diagnóstico más precoz con programas de cribado generalizados formalizados a través de los planes contra el cáncer regionales en las comunidades autónomas, pero también los nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales contribuyen significativamente al aumento de la supervivencia de los pacientes.

No hay estudios formales que vinculen el aumento de la supervivencia de los pacientes con diferentes tipos tumorales con la introducción de nuevos fármacos en España. Un estudio de este tipo procede de EEUU y demostró que el aumento en el número de fármacos disponibles en el periodo 1975-1995 explicaba alrededor del 50-60% del aumento de las tasas de supervivencia ajustadas por edad en el primer año después del diagnóstico². Con un enfoque alternativo, Lichtenberg investigó el efecto de la disponibilidad de nuevos fármacos sobre la supervivencia de 17 tipos de cáncer en más de 35 países. Los datos indicaron que las diferencias en el acceso a nuevos fármacos explican en parte la variación en el tiempo en las tasas de supervivencia relativas, y la variación entre países en las tasas de supervivencia relativas de personas con diferentes tipos de cáncer.



La supervivencia global del cáncer ha aumentado en España debido a un diagnóstico más precoz, programas de cribado y mejora del tratamiento, en concreto, la introducción de tratamientos farmacéuticos innovadores.

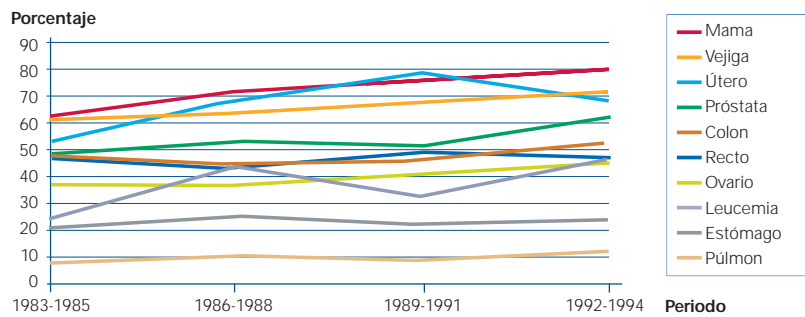
– Hay muy pocos estudios disponibles que vinculen la introducción y el uso de nuevos fármacos a mejoras en la supervivencia y/o la calidad de vida. Dichos estudios pueden realizarse usando datos longitudinales y/o transversales para estimar la relación entre la introducción de nuevos fármacos y las mejoras en el resultado. Son un complemento a los datos de ensayos clínicos, que miden el efecto de nuevos tratamientos a nivel de población, teniendo así en cuenta el acceso de los pacientes a los tratamientos.

– Un estudio transversal internacional examina el efecto del acceso a nuevos fármacos para el cáncer sobre las tasas de supervivencia del cáncer en varios países en un único año (2000). Las estimaciones indicaron que un aumento en el número de fármacos disponibles se asocia a un aumento tanto de la tasa de supervivencia a un año como a cinco años.

– Un estudio longitudinal para el periodo 1975-95 en EEUU demostró que el aumento del número de fármacos disponibles explicaba alrededor del 50-60% del aumento de las tasas de supervivencia ajustadas por edad en los primeros seis años después del diagnóstico. Se necesitan más estudios para documentar el efecto de la utilización de nuevos fármacos contra el cáncer sobre la supervivencia y la calidad de vida.

Supervivencia al cáncer en Europa y España

La supervivencia de los pacientes con cáncer, medida en un periodo predefinido (ej., uno, tres y cinco años), es el indicador más importante de la eficacia de la asistencia sanitaria en la lucha contra el cáncer. Este indicador refleja en qué medida los casos se diagnostican en un estadio potencialmente curable y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos. Los tres proyectos EURO CARE aportan información sobre la supervivencia global de los pacientes con cáncer en Europa.¹ Los proyectos EURO CARE 1, 2 y 3 informan

Figura 7.1. TENDENCIAS DE SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS POR TIPO DE TUMOR EN EUROPA. DATOS DE EUROCARE 3.¹

sobre la supervivencia global de los pacientes con cáncer en Europa. EUROCARE ha seguido a todos los pacientes con cáncer incluidos en los registros de cáncer de población regionales de los países participantes, reduciendo así al mínimo el sesgo de selección. Los datos

presentados en este capítulo se refieren a los resultados del EUROCARE 3, un estudio que incluyó a 1.815.584 pacientes adultos y 23.500 niños con cáncer de los registros participantes que fueron diagnosticados en los años 1990-1994. Las estimaciones españolas

proceden de los registros del cáncer del País Vasco, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona. Teniendo en cuenta la antigüedad del registro, puede esperarse que la supervivencia real sea mayor, especialmente para aquellos tumores con una alta probabilidad de respuesta al tratamiento. Sin embargo, el EUROCARE es la única fuente de información homogénea y sistemática que existe en Europa para permitir una interpretación fácil de los resultados y la comparabilidad entre los países.

En la figura 7.1 podemos ver la evolución de las tasas de supervivencia del cáncer en el tiempo. Aparte de los programas de detección precoz más agresivos, establecemos la hipótesis de que el lanzamiento de muchos productos farmacéuticos innovadores ha contribuido en gran medida al aumento en la supervivencia global. Comparando los datos de España para el periodo 1985-1999 con el periodo 1990-1994, pudo observarse un aumento significativo de la supervivencia global (40%-

Tabla 7.1. SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA POR TUMOR. EUROCARE 3. RESULTADOS EN HOMBRES.²

Hombres		Supervivencia año 1	Supervivencia año 2	Supervivencia año 3	
Cáncer	Observaciones	%	%	%	CI del 95%
Boca	2021	71	42	36	34-39
Esófago	992	33	14	13	10-16
Estómago	2848	44	28	27	25-29
Colorrectal/ano	5044	72	57	53	51-55
Hígado	881	26	13	10	8-13
Páncreas	762	15	6	5	3-8
Laringe	2214	88	71	67	64-69
Pulmón	8789	32	14	12	12-13
De piel (melanoma)	498	90	77	74	69-79
Próstata	3635	86	70	65	63-68
Testículos	298	92	89	87	84-91
Vejiga	3998	86	77	75	73-78
Riñón	999	71	58	56	52-60
SNC	651	34	21	19	16-22
Tiroides	122	84	81	82	68-98
LNH	277	87	79	73	68-79
Linfoma de Hodgkin	1083	69	57	53	49-57
Mieloma múltiple	350	70	46	34	28-41
Leucemia	764	64	50	47	42-52
Todas las localizaciones excluida la piel	36.021	62	47	44	43-45

^a A summary of this study is included in Nils Wilking and Bengt Jönsson, A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs, Karolinska Institutet, 2005, chapter 7.

Tabla 7.2. SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA POR TUMOR. EUROCARE 3. RESULTADOS EN MUJERES.²

Mujeres		Supervivencia año 1	Supervivencia año 2	Supervivencia año 3	CI del 95%
Cáncer	Observaciones	%	%	%	
Boca	322	78	55	52	47-59
Esófago	113	45	26	23	16-35
Estómago	1546	48	33	30	28-33
Colorrectal/ano	3709	73	58	55	53-57
Hígado	349	26	13	12	8-16
Páncreas	646	15	7	6	5-9
Laringe	42	92	79	80	65-98
Pulmón	773	33	16	13	11-16
De piel (melanoma)	695	98	91	90	86-93
Mama	9814	94	84	78	77-79
Cérvix	985	86	72	69	66-72
Útero	1741	89	78	75	73-78
Ovarios	1084	66	49	43	40-46
Vejiga	665	82	73	70	66-75
Riñón	465	76	64	61	56-66
SNC	461	37	20	18	14-22
Tiroides	437	87	86	86	81-90
LNH	191	89	80	76	70-83
Linfoma de Hodgkin	924	72	60	55	52-59
Mieloma múltiple	340	74	54	38	32-44
Leucemia	539	62	49	44	40-49
Todas las localizaciones excluida la piel	24699	72	60	56	56-57

44% a los cinco años en hombres y 52%-57% en mujeres) en la mayoría de los tumores.¹

La tabla 7.1 y la tabla 7.2 muestran las tasas de supervivencia relativas (ajustadas por otras causas de mortalidad) en España para diferentes tipos tumorales y periodos de tiempo.

Existen muchos factores que contribuyeron al aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer con el paso de los años, en especial el diagnóstico más precoz con programas de cribado generalizados formalizados a través de los planes contra el cáncer regionales en las comunidades autónomas, pero también los nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales contribuyen significativamente al aumento de la supervivencia de los pacientes. El asesor científico de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) se refiere a las mejoras en el aumento de supervivencia mediante fármacos novedosos contra el cáncer como sigue: “Como médicos sólo nos debe guiar el hecho de que estos productos están consiguiendo por primera vez aumentar la supervivencia y la tasa de curación. Si hace 15 años la esperanza de vida de un paciente con cáncer

colorrectal era de 7 meses ahora es de 24, se ha triplicado”.

El estudio transversal internacional

No hay estudios formales que vinculen el aumento de la supervivencia de los pacientes con diferentes tipos tumorales con la introducción de nuevos fármacos en España. La única prueba de un estudio de este tipo procede de EEUU y demostró que el aumento en el número de fármacos disponibles durante el periodo 1975-1995 explicaba alrededor del 50-60% del aumento de las tasas de supervivencia ajustadas por edad en el primer año después del diagnóstico³.

Un método alternativo es comparar las diferencias en supervivencia y el acceso a nuevos fármacos entre países en un mismo año. Dicho estudio ha sido realizado por Lichtenberg y como incluye a España, describiremos los datos, el método y los resultados en más detalle. En este estudio se investigó el efecto

de la disponibilidad de nuevos fármacos sobre la supervivencia de 17 tipos de cáncer en más de 35 países. Los datos proceden de dos fuentes diferentes:

- La base de datos GLOBOCAN 2000.³ Esta base de datos aporta información sobre la incidencia y la supervivencia por país y por tipo tumoral. Se ha construido usando la gran cantidad de datos disponibles en la Unidad de Epidemiología Descriptiva de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), parte de la Organización Mundial de la Salud. Estos datos de incidencia se recogen de registros de cáncer nacionales.

- IMS Lifecycle New Product Focus.⁴ Esta base de datos monitoriza los lanzamientos iniciales de nuevos productos farmacéuticos de marca y genéricos, permitiendo la identificación del fabricante, la fecha y el país de lanzamiento, la composición, la indicación, la posología y el envasado y el precio en el primer lanzamiento de más de 225.000 lanzamientos de productos en 69 países desde 1982.

Estos datos se usan para estimar un modelo que incluye tanto efectos fijos del tipo de cán-

Tabla 7.3. NÚMERO DE NUEVAS ENTIDADES QUÍMICAS POR PAÍS Y TIPO DE TUMOR DESDE 1982.

	Media, todas las localizaciones	Vejiga	Cerebro, sistema nervioso	Mama	Cuello uterino	Colon/recto	Riñón, etc.	Leucemia	Pulmón	Melanoma cutáneo	Mieloma múltiple	Linfoma no Hodgkin	Esófago	Ovario, etc.	Páncreas	Próstata	Estómago	Testículo
Media, todos los países	3,0	4,5	2,2	9,6	0,9	1,6	1,4	5,8	6,8	1,0	0,3	3,7	0,8	3,7	0,8	4,6	3,2	0,9
Irlanda	3,2	3	1	12	1	3	2	8	5	1	1	5	1	3	0	4	3	1
Italia	3,9	6	3	13	1	3	2	7	9	1	0	5	1	5	1	5	4	1
Suecia	3,8	6	3	11	1	1	1	9	8	1	1	5	1	5	1	6	4	1
Reino Unido	3,8	5	3	13	1	3	2	8	8	1	1	4	0	5	1	5	3	1
España	3,1	5	3	10	1	1	1	4	7	1	0	5	1	3	1	5	4	1
Francia	3,0	4	1	11	1	1	1	5	6	1	1	4	1	4	0	6	3	1

cer como efectos fijos de país, que controlan para todos los determinantes de la supervivencia del cáncer que son invariables en los tipos de cáncer dentro de un país determinado y que son invariables entre diferentes países para un determinado tipo de cáncer.

$$SURV_{ij} = \beta \ln(N_DRUG_{ij}) + \alpha_i + \delta_j + \epsilon_{ij} 1$$

Siendo:

$SURV_{ij}$ = la tasa de supervivencia (a 1 año o a 5 años) para el tipo de cáncer i en el país j .

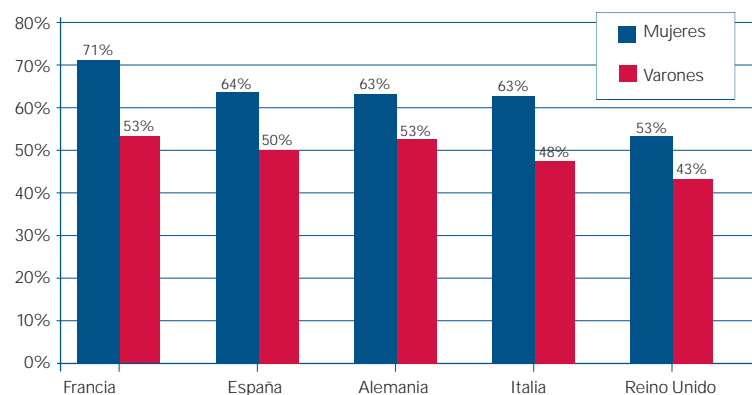
N_DRUG_{ij} = el número de fármacos para el tipo de cáncer i disponible en el país j .

α_i = un efecto fijo para el tipo de cáncer i .

δ_j = un efecto fijo para el país j .

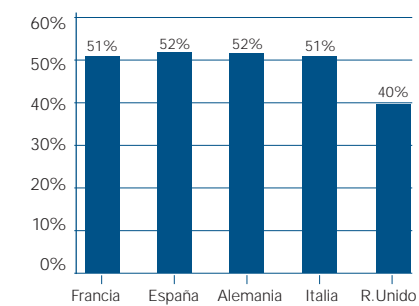
ϵ_{ij} = una alteración.

Debido a la inclusión de los efectos fijos de tipo de cáncer y país en el modelo, β representa el efecto de la disponibilidad relativa del fármaco dentro de un país o las tasas de supervivencia relativas dentro del país. Supongamos que, como media (en todos los países), la tasa de supervivencia del cáncer de tipo A es un 25% mayor que la tasa de supervivencia del cáncer de tipo B y el número de fármacos para el cáncer de tipo A es un 35% mayor que el número de fármacos para el cáncer de tipo B. Entonces, se esperaría que, si en un país concreto, el número de fármacos para el cáncer de tipo A fuera sólo un 20% mayor que el número de fármacos para el cáncer de tipo B, la tasa de supervivencia del cáncer de tipo A sería menor del 25% mayor que la tasa de supervivencia del cáncer de tipo B. De hecho, la estimación del modelo exige que la disponibilidad relativa de los fármacos para los diferentes tipos de cáncer varíe entre los países.

Figura 7.2. TASA DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS, TODAS LAS LOCALIZACIONES MENOS PIEL NO MELANOMATOSO.

El número de nuevas entidades químicas por país (selección de países en este informe) y tipo de tumor desde 1982 se muestra en la tabla 7.3.

En un nuevo estudio^b, investigamos el efecto de la edad de los fármacos contra el cáncer

Figura 7.3. % DE PACIENTES DE MUESTRA 2002-2006 TRATADOS CON FÁRMACOS LANZADOS DESPUÉS DE 1985, POR PAÍS.

sobre las tasas de supervivencia en cinco países: Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido. Distinguiremos entre 18 tipos diferentes de cáncer (cáncer de mama, cáncer de colon, leucemia, etc.). La figura 2 muestra las tasas de supervivencia para hombres y mujeres en los cinco países. El Reino Unido tiene una supervivencia significativamente menor. La figura 7.3 muestra el porcentaje de pacientes tratados con fármacos lanzados después de 1985 es significativamente menor en el Reino Unido que en los otros cuatro países.

Debido a las limitaciones de los datos, los datos sobre supervivencia ($SURV_{ij}$) y sobre utilización de fármacos (N_{dij}) se refieren a diferentes periodos de tiempo. Los datos de supervivencia se refieren a pacientes que fueron diagnosticados durante 1990-94 y segui-

^b Bengt Jönsson and Nils Wilking, A Global comparison of Patients Access to Cancer Drugs, Annals of Oncology, 18 (Supplement 3) 2007

Tabla 7.4. TASAS DE SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER (TODAS LAS LOCALIZACIONES EXCEPTO LA PIEL) Y NÚMERO ANUAL DE CASOS EN LOS PAÍSES SELECCIONADOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

País	Tasa de supervivencia a un año (%)	Tasa de supervivencia a 5 años (%)	Número anual de casos
Francia	81	61	268.742
Alemania	76	58	407.912
Italia	74	55	292.003
España	74	56	161.748
Suecia	81	62	42.670
Reino Unido	67	48	276.590

dos hasta 1999. Los datos de utilización de fármacos se refieren a los fármacos utilizados durante los periodos 2002T1-2006T1. Aunque hubiéramos preferido tener datos de supervivencia y utilización de fármacos para el mismo periodo, postulamos que la supervivencia y la utilización de fármacos están razonablemente muy correlacionadas serialmente.

La edad de los fármacos (en este caso, medida por la proporción de tratamientos post-1985) tiene un efecto positivo y estadísticamente significativo sobre las tasas de supervivencia tanto a un año como a cinco años. La diferencia en la fracción de fármacos para el cáncer post-1985 representó el 14-19% de diferencia de la tasa de supervivencia a los cinco años, ajustado por las diferencias internacionales en la distribución de las localizaciones del cáncer. Como los datos sobre supervivencia y sobre utilización de los fármacos se refieren a periodos de tiempo diferentes, esta estimación probablemente es conservadora.

La tabla 7.4 muestra las tasas de supervivencia a un año y cinco años para todos los

tipos tumorales combinados (excepto el de piel) en los países europeos seleccionados incluidos en el informe comparador.

Las estimaciones indicaron que un aumento en el número de fármacos disponibles se asocia a un aumento tanto en la tasa de supervivencia a un año como a cinco años. La muestra original incluye tanto países europeos como no europeos. Se han realizado otros dos análisis relacionados con esta distinción:

- Calculamos modelos de supervivencia usando la muestra completa de países, pero permitimos que el coeficiente $\ln(N_DRUG)$ fuera diferente en los sectores europeos y no europeos. No vimos indicios de que hubiera diferencias. La disponibilidad de los fármacos parece tener el mismo efecto sobre la supervivencia del cáncer dentro de Europa que tiene en el resto del mundo.

- Intentamos calcular los modelos de supervivencia usando sólo datos de países europeos. Esto reduce el tamaño de la muestra en un 60%. No obtuvimos resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, podrían

obtenerse resultados estadísticamente significativos basados exclusivamente en los datos europeos usando datos de la incidencia, mortalidad y utilización de fármacos en una serie temporal.

Conclusiones

Los nuevos antineoplásicos biológicos han contribuido a un mayor aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer.

Los datos indicaron que las diferencias en el acceso a nuevos fármacos explican en parte la variación en el tiempo en las tasas de supervivencia relativas, la variación entre países en las tasas de supervivencia relativas de personas con diferentes tipos de cáncer el año 2000. Las pruebas también apoyaron la hipótesis de que, *ceteris paribus*, la probabilidad de que un fármaco para el cáncer haya sido lanzado en un país depende de la incidencia de casos de cáncer elegibles para el tratamiento por ese fármaco en ese país.

En el estudio que hemos descrito, el acceso a nuevos fármacos se midió por el número de fármacos para un tipo de tumor concreto que se habían lanzado previamente en un determinado país. Esto no es una medida ideal: el lanzamiento de un fármaco es una condición necesaria para el consumo, pero no una condición suficiente. En investigaciones futuras, esperamos ampliar el análisis usando datos sobre la utilización de antineoplásicos en España y en los diferentes países europeos presentados en este informe para nuevos estudios sobre la mejora de resultados y el coste-efectividad de nuevos antineoplásicos.

Bibliografía

- 1 Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A. Survival of Cancer Patients in Europe: EURO-CARE-3 Study. *Annals of Oncology* 2003; 14 (Suppl 5). Available at: <http://www.eurocare.it>
- 2 López-Abente G et al. Situación del Cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Dic 2003. Elaborado a partir de Berrino et al. Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO-CARE-3 Study. *Annals of Oncology* Volume 14, 2003 Supplement 5
- 3 Globocan 2002. CANCERmondial. International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://www-dep.iarc.fr>.
- 4 IMS Global Insights. IMS LifeCycle New Product Focus. Available at: http://www.imshealth.com/web/product/0,3155,64576068_63872702_71263548_71263558,00.html