EL VALOR DEL MEDICAMENTO DESDE UNA PERSPECTIVA SOCIAL

weber®

El valor del medicamento desde una perspectiva social

Autor:

weber®

Informe dirigido por:
Álvaro Hidalgo-Vega

Edita:
© Fundación Weber
C/ Las Norias, 123
28221 Majadahonda - Madrid

email: iris.sanpedro@weber.org.es

ISBN: 978-84-947 703-2-6
D.L.: M-8863 2018

Impreso en Madrid, marzo 2018

LISTADO DE ACRÓNIMOS 5
1/ PRESENTACIÓN 7
2/ LA CONTRIBUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A LA ECONOMÍA 9
El empleo en la industria farmacéutica 10
Producción y valor añadido en la industria farmacéutica 15
Investigación y desarrollo en la industria farmacéutica 21
Otras magnitudes económicas de la industria farmacéutica 27
El potencial de la biotecnología 33
3/ AHORRO EN COSTES DIRECTOS E INDIRECTOS DE LOS MEDICAMENTOS 35
Ahorro en costes directos 36
Adherencia al tratamiento y ahorro de costes 49
Mejoras en la productividad laboral 51
El poder de las vacunas 56
4/ RESULTADOS EN SALUD Y CALIDAD DE VIDA 59
Mortalidad y esperanza de vida 60
VIH / SIDA 66
Cáncer 73
Enfermedades cardiovasculares 85
Diabetes mellitus 89
Enfermedades respiratorias 93
Vacunas 97
Hepatitis C 101
Trastornos mentales 104
Enfermedad de Parkinson 110
Esclerosis múltiple 113
Artritis reumatoide 117
Psoriasis 121
Migraña 122
Enfermedades raras 124
5/ CONCLUSIONES 129
REFERENCIAS 133
ANEXO FICHAS 151

LISTADO DE ACRÓNIMOS

4-VPH: Vacuna tetravalente
AAD: Agentes antivirales directos
ABPI: *Association of the British Pharmaceutical Industry*
ACV: Accidente cerebrovascular
AEE: Área Económica Europea
APVP: Años potenciales de vida perdidos
AR: Artritis reumatoide
AVAC: Año de vida ajustado por calidad
AVG: Año de vida ganado
BG-12: Dimetilfumarato
CMM: Cáncer de mama metastásico
COF: Combinación con fluoxetina
COMT: Catecol-O-metiltransferasa
CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud
DE: Desviación Estandar
DLQI: *Dermatology Life Quality Index*
DQoLS: *Dermatology Quality of Life Scale*
EC: Enfermedad crónica
EDSS: *Expanded Disability Status Scale*
EFPIA: *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*
EJC: Empleo a jornada completa
EMA: *European Medicines Agency*
ENAS: Eventos no asociados al SIDA
ENI: Enfermedad neumocócica invasiva
EP: Enfermedad de Parkinson
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EQ-5D-3L: Euroqol-5 dimensiones -3 niveles
EV: Esperanza de vida
EVA: Escala Visual Analógica
FAME: Fármaco Modificador de la Enfermedad
FDA: *Federal Drug Administration*
HAART: *High Active Anti-Retroviral Therapy* (Terapia Antirretroviral de Gran Actividad)
HbA1C: Hemoglobina glucosilada
HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
Hib: Haemophilus influenzae tipo b
HR: Hazard Ratio
I+D+i: Investigación, desarrollo e innovación
IC95%: Intervalo de confianza al 95%
INE: Instituto Nacional de Estadística
ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LABA: Agonista beta-2 de acción prolongada
LAMA: Anticolinérgico de acción prolongada
LCIG: Gel intestinal de levodopa/carbidopa
LCOLI: Levodopa-carbidopa oral de liberación inmediata
LDL-C: *Low density lipoprotein - cholesterol*
M€: Millones de euros
MAO-B: Monoamino oxidasa B
MenC: Meningococo C
MMHH: Medicamentos huérfanos
MME: Medicamentos modificadores
MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OD: Odds ratio
OMS: Organización Mundial de la Salud
PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*
PDC: Proporción de Días Cubiertos
PDQ-39: Parkinson Disease Questionnaire 39
PhRMA: *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*
PIB: Producto Interior Bruto
Q-LES-Q: *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*
RCB: Ratio coste-beneficio
RCEI: Ratio coste efectividad incremental
RVS: Respuesta viral sostenida
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SF-36: *Short Form 36-item Health Survey*
TAG: Trastorno de ansiedad generalizada
TARc: Terapia antirretroviral combinada
TDM: Trastorno depresivo mayor
Tdpa: Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina
TM: Tumor maligno
UE: Unión Europea
UPDRS: *Unified Parkinson Disease Rating Scale*
VAB: Valor Añadido Bruto
VCN: Vacuna conjugada frente al neumococo
VG: Verrugas genitales
VHC: Virus de la Hepatitis C
VIH: Virus de Inmunodeficiencia humana
VNC13: Vacuna neumocócica conjugada tridecavalente
VNC7: Vacuna neumocócica conjugada heptavalente
VPH: Virus del papiloma humano
VPI: Vacuna antipoliomielítica inactivada
VPO: Vacuna antipoliomielítica oral atenuada

PRESENTACIÓN

La industria farmacéutica es un sector empresarial conformado por compañías dedicadas a la fabricación, preparación y comercialización de medicamentos destinados al tratamiento y la prevención de enfermedades. Gran parte de la labor de la industria farmacéutica consiste en la realización y financiación de investigación y desarrollo (I+D) con el fin de introducir en el mercado nuevos medicamentos seguros y eficaces.

La innovación farmacéutica implica un complejo proceso científico y tecnológico, asociado a dilatados periodos de investigación y un notable esfuerzo inversor. Se estima que desarrollar una nueva molécula puede llegar a costar 2.700 millones de dólares y conllevar un tiempo de hasta 15 años[1–3]. A lo largo de este proceso, más de 10.000 moléculas son investigadas y luego descartadas antes de descubrir una molécula con probada eficacia y seguridad.

La introducción de nuevos fármacos en el mercado ha contribuido a mejorar sustancialmente la salud y la calidad de vida de las personas de las sociedades modernas, ya sea encontrando cura a enfermedades, reduciendo síntomas, mejorando la supervivencia, previniendo la enfermedad, acelerando el tiempo de tratamiento y recuperación, aminorando los efectos secundarios de la medicación, reduciendo la interacción negativa con otros fármacos, o presentando formas de administración más cómodas para el paciente. Las mejoras son en muchos casos extensibles a los cuidadores informales (familiares o amigos) de los pacientes, que pueden tener una vida más independiente y dedicar más tiempo al ocio y al trabajo.

Por otro lado, la innovación farmacéutica resulta una herramienta muy útil para la optimización de los recursos sanitarios, debido a los costes en los que se puede evitar incurrir gracias a conseguir prevenir o tratar de manera más eficaz las diversas patologías a las que están dirigidos. La reducción en el uso de recursos -como hospitalizaciones, visitas médicas o cuidados personales- que dejan de ser necesarios gracias al mejor estado de salud puede generar ahorros y liberar recursos para otros usos. De igual manera, la mejora clínica producida por la innovación farmacéutica puede redundar en mejoras en la productividad laboral del paciente, reduciendo el número de bajas laborales y el presentismo o merma de productividad en el trabajo.

Asimismo, el farmacéutico es uno de los sectores más innovadores y productivos de la economía y, como tal, contribuye a generar valor añadido y empleo cualificado. Se trata de un sector altamente cualificado, con un notable retorno social del capital humano que además supone unos potentes efectos tractores sobre otros sectores económicos, que multiplican los efectos positivos sobre la economía.

El valor social de la innovación farmacéutica no se limita por lo tanto a las medidas clásicas de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos controlados, sino que se mide conjuntamente a través del efecto que tiene sobre los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes, el impacto sobre los gastos individuales y sociales evitados, incluidas las mejoras en productividad laboral, y la contribución que supone para la economía en su conjunto.

Este estudio tiene como **objetivo principal** dar una visión general sobre el valor económico, clínico y social que han aportado los medicamentos en las sociedades occidentales. Para ello, se sintetiza parte de la extensa evidencia científica publicada al respecto en la literatura reciente, mostrando ejemplos ilustrativos de las aportaciones que han supuesto los medicamentos más innovadores a lo largo del tiempo.

La revisión narrativa de literatura incluye publicaciones científicas, fuentes de literatura gris y documentos de organismos relevantes como patronales, la OCDE o la Comisión Europea (evidencia publicada hasta septiembre de 2017). Para el capítulo de contribución a la economía se recurrió a bases de datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística, Eurostat y SABI, entre otras. En la elaboración del informe se ha priorizado la información referente a España y la UE.

La estructura del informe se basa en tres capítulos centrales. El primer capítulo analiza el valor de la industria farmacéutica en términos de su contribución a la economía nacional, incluyendo su aportación a la creación de empleo, valor añadido, investigación y desarrollo, y otros ámbitos en los que la industria farmacéutica repercute positivamente de manera tanto directa como indirecta e inducida.

El segundo capítulo analiza el impacto que ha tenido la introducción de nuevos fármacos y mejoras en la adherencia sobre el ahorro en costes, ya sean éstos costes sanitarios (hospitalizaciones, visitas médicas, medicación, cuidados personales, etc.) o costes indirectos para la sociedad, como pérdidas de productividad laboral. El capítulo dedica un apartado especial al efecto que han tenido las vacunas sobre el consumo de recursos.

El tercer capítulo, mucho más extenso, revisa los efectos que ha producido la innovación farmacéutica sobre los resultados en salud y calidad de vida. Para analizar esta aportación en términos de resultados clínicos, se pone especial énfasis en la disminución de la mortalidad, el incremento en la esperanza de vida, la mejora de la supervivencia, la presencia de síntomas y la calidad de vida autopercibida. Se incluye un apartado general y posteriormente se profundiza sobre los resultados producidos en distintas enfermedades crónicas concretas, como el VIH/SIDA, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, la artritis reumatoide, los trastornos mentales o la migraña, por nombrar solo algunas de ellas.

El informe concluye con un breve resumen de los hallazgos encontrados en la revisión de la literatura y las reflexiones más importantes que se derivan de los mismos.

Finalmente, cabe destacar que en el anexo del informe, en esta versión digital*, se presentan alrededor de 90 fichas resumen de aquellas publicaciones que consideramos clave en esta revisión. Estas fichas señalan el tipo de contribución del que trata la publicación, y recogen tanto una síntesis de la misma como una breve reseña o comentario en el que se destaca la importancia que tiene esa publicación en concreto. El lector podrá encontrar vínculos automáticos a las fichas a lo largo del documento, notificados con el símbolo ● al lado de una referencia concreta, que informan de la existencia de una ficha resumen y permiten acceder a ella de manera directa.

** Descarga disponible en: www.farmaindustria.es y www.weber.org.es*

2

LA CONTRIBUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A LA ECONOMÍA

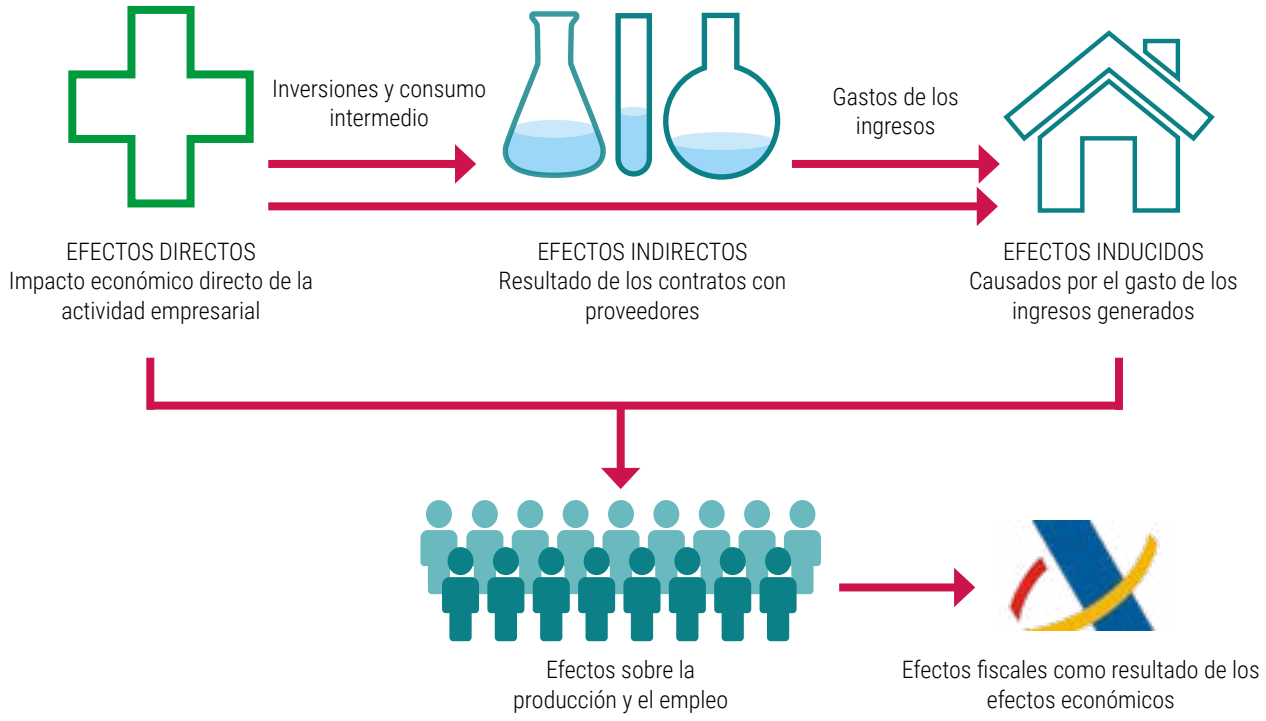
La industria farmacéutica es uno de los principales motores científicos, tecnológicos e industriales de las economías desarrolladas, generando un importante valor económico, que es posible aproximar a través de su contribución al desarrollo, conocimiento, valor añadido y empleo. En este capítulo se pretende dar una visión de la contribución económica que aporta la industria farmacéutica en España, en Europa y en el mundo. Para ello, se analizan tanto las principales magnitudes económicas, a partir de fuentes oficiales, como distintos informes y estudios realizados en este ámbito.

Un aspecto relevante de la industria farmacéutica son sus efectos tractores sobre otros sectores económicos, de los que se nutre y a los que provee. Así, la contribución económica de la industria farmacéutica no solo se produce a través de los efectos en la producción y el empleo generados de manera directa en el propio sector, sino que se extiende a los efectos que genera de manera indirecta e inducida.

Los efectos indirectos se corresponden con la producción y el empleo generados en los sectores que se benefician indirectamente de las inversiones y el consumo de la industria farmacéutica, es decir, en aquellos sectores que le suministran bienes y servicios necesarios para su actividad (por ejemplo, la industria química y de alimentación). Por su parte, los impactos inducidos son aquellos producidos gracias al consumo de bienes y servicios que realizan los empleados de los sectores beneficiados directa o indirectamente de las inversiones y el gasto de la industria farmacéutica (Gráfico 1).

La forma más habitual de estimar los efectos indirectos e inducidos es a través del análisis input-output, que permite analizar la vinculación de una rama con todas aquellas que usan su producto (output) y con todas aquellas que le suministran recursos productivos (inputs).

GRÁFICO 1. EFECTOS ECONÓMICOS DIRECTOS, INDIRECTOS E INDUCIDOS.



Fuente: Ostwald (2013)[4].

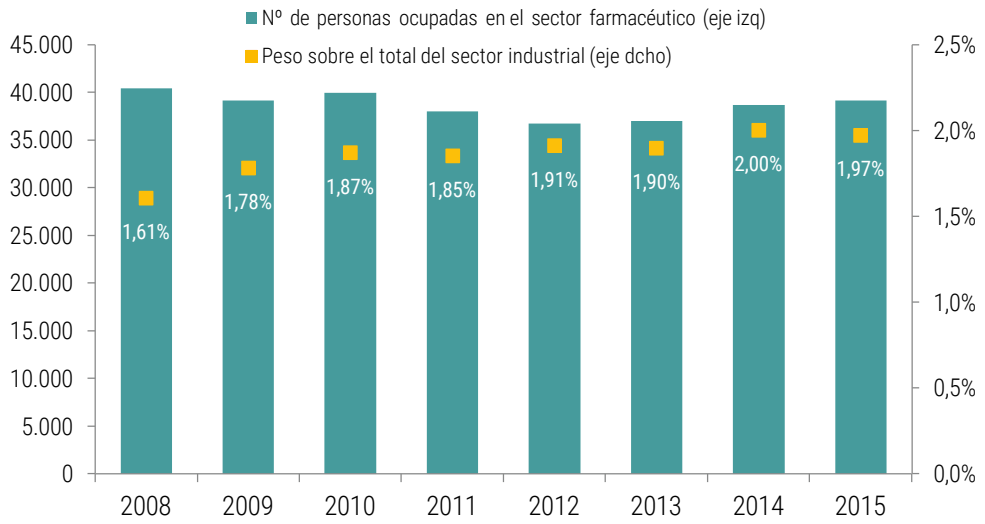
Finalmente, analizaremos el papel de la industria farmacéutica como líder tecnológico y gran inversor en investigación, desarrollo e innovación (I+D+i), así como su contribución al comercio exterior y a los ingresos fiscales nacionales.

EL EMPLEO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica es una fuente de empleo cualificado. En España, se estima que da empleo a unas 39.100 personas[5], una gran parte de ellas (el 59%) con estudios universitarios[6]. Se trata del sector de alta tecnología que más empleo genera, un 58% del total[7].

El empleo de la industria farmacéutica se ha incrementado un 3,2% desde 2012, y ha ganado peso respecto al total de ocupados de la industria, pasando de representar el 1,6% de los ocupados industriales totales en 2008 a casi el 2% en 2015 (Gráfico 2).

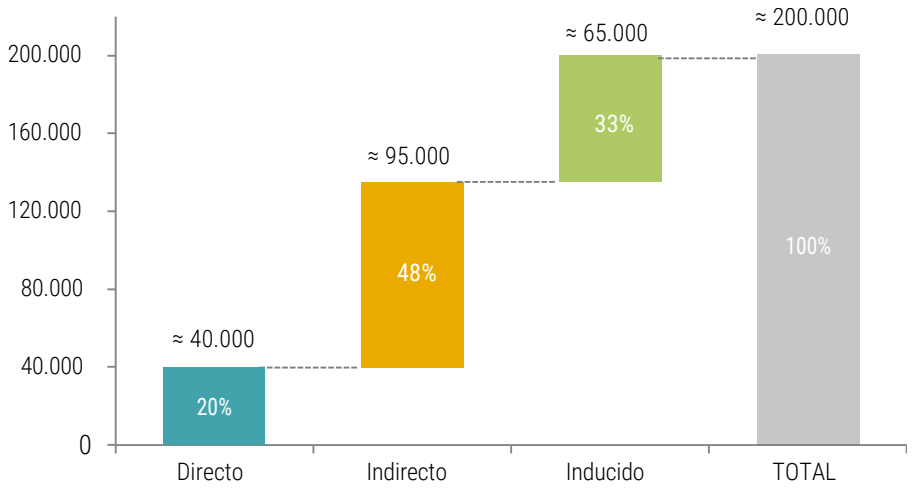
GRÁFICO 2. EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE OCUPADOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y DE SU PESO SOBRE EL TOTAL INDUSTRIA EN ESPAÑA, 2008-2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta Industrial de Empresas, INE[5].

Respecto a su efecto inductor sobre otros sectores económicos, se ha estimado que en España por cada empleo directo se generaron 4 empleos (2,4 indirectos y 1,6 inducidos). Estos datos proceden de un estudio publicado en 2006, en el que se estimó que el empleo directo generado por la industria farmacéutica en España (unos 40.000 puestos), representó solo un 20% del empleo total generado por el sector, siendo el 48% empleo indirecto generado por otros sectores relacionados con la industria farmacéutica y el 33% restante empleo inducido (Gráfico 3)[8] .

GRÁFICO 3. GENERACIÓN DE EMPLEO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO DEL SECTOR FARMACÉUTICO EN ESPAÑA (Nº PERSONAS).

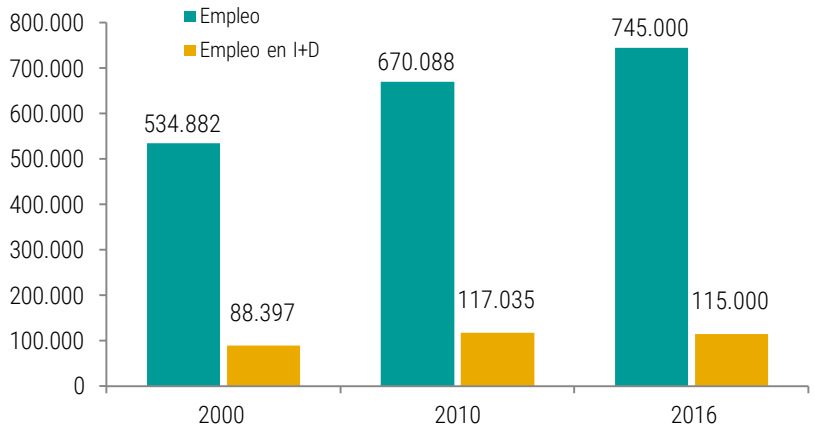


Fuente: Elaboración propia a partir de Nueno (2006)[8].

Ya a nivel europeo, la EFPIA (*The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)* estima, en base a la información que recaba de sus asociaciones miembro, que la industria farmacéutica aglutina en

Europa a una fuerza laboral directa de 745 mil personas en 2016 (un 39% más que en el año 2000), de las cuales 115 mil se dedican a investigación y desarrollo (Gráfico 4). El sector genera entre 3 y 4 veces más empleo de manera indirecta e inducida que directamente[9].

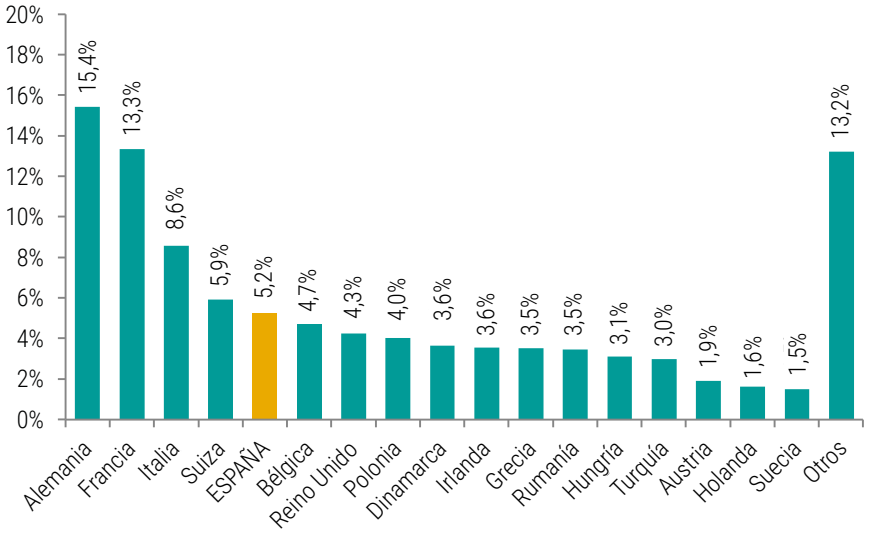
GRÁFICO 4. EVOLUCIÓN DEL EMPLEO Y DEL EMPLEO EN I+D DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA (NÚMERO DE PERSONAS), 2000-2016.



Fuente: EFPIA (2017)[9].

Según los datos de la EFPIA, los países europeos con mayores niveles de empleo en la industria farmacéutica son, por este orden, Alemania, Francia, Italia, Suiza y, en quinto lugar, España, con el 5,2% del total (Gráfico 5).

GRÁFICO 5. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO DIRECTO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA, POR PAÍSES (%), 2015.

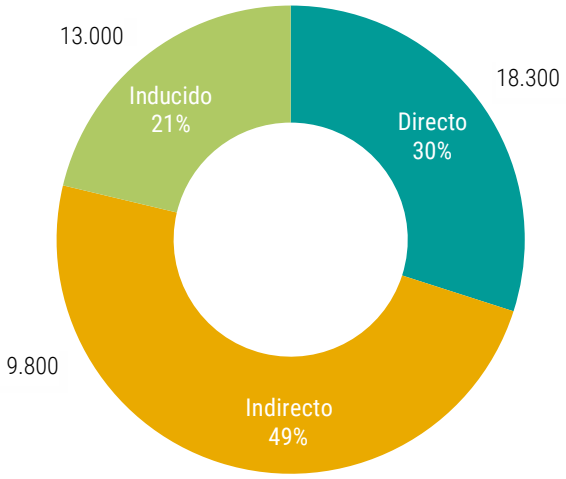


Fuente: EFPIA (2017)[9].

En Alemania, el país europeo con más empleo farmacéutico, el empleo directo generado por la industria representaba en 2003 el 30% del empleo total. Según este estudio, la mayor generación de puestos de trabajo (un 49%) se producía de manera indirecta a través de las relaciones del sector farmacéutico con sus proveedores y clientes (Gráfico 6). En cambio, el empleo inducido –el generado a través de los bienes de consumo adqui-

ridos con las nuevas rentas generadas tras la expansión de la producción farmacéutica– suponía un 21% del empleo total[10].

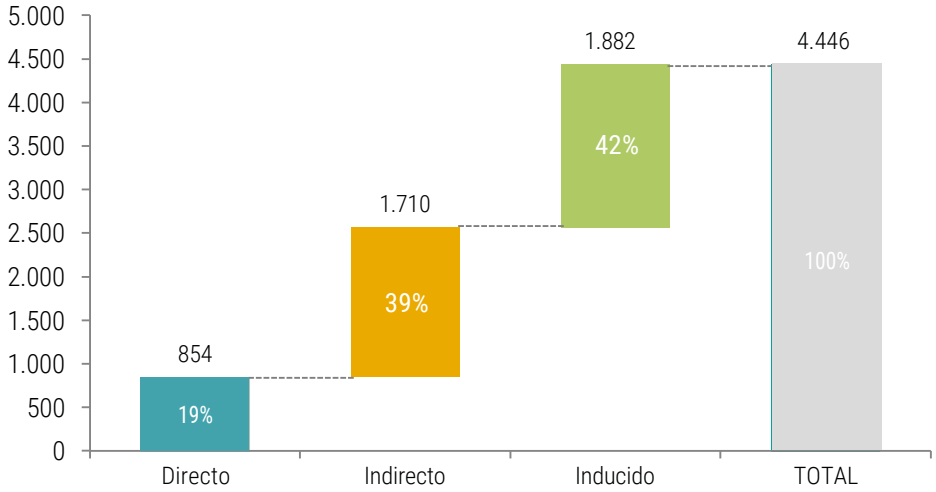
GRÁFICO 6. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO GENERADO POR LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ALEMANIA, 2003.



Fuente: Elaboración propia a partir de Nusser (2007)[10].

A nivel mundial, se estima que el empleo directo generado por la industria farmacéutica es de unos 5,1 millones de personas en 2014, un 42% más que en 2006 [11]. Frente a los 745.000 empleos de Europa, en Estados Unidos la industria farmacéutica emplea directamente a unas 854.000 personas, y a 4,4 millones de personas si se incluye el total de empleos generados en el país, siendo el 39% de ellos creados de manera indirecta y el 42% de manera inducida (Gráfico 7)[12]. Es decir, por cada empleo directo de la industria se generan otros 4,2 empleos.

GRÁFICO 7. GENERACIÓN DE EMPLEO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO EN EEUU (MILES DE PERSONAS), 2014.

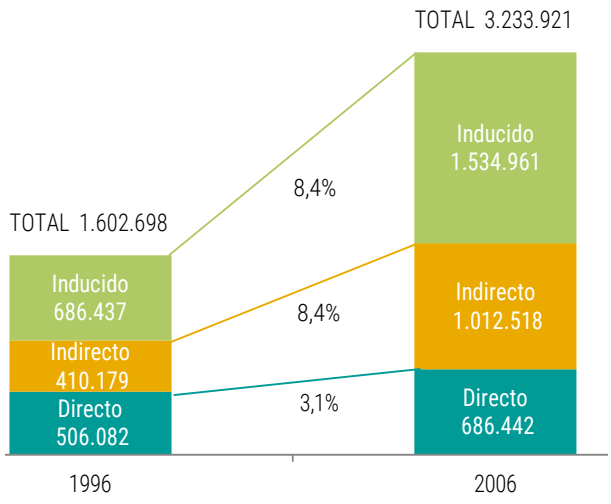


Fuente: Elaboración propia a partir de Battelle (2016)[12].

Otro estudio realizado para Estados Unidos pone de manifiesto que los efectos indirectos e inducidos del empleo del sector biofarmacéutico se están incrementando a lo largo del tiempo, en tanto que entre 1996 y 2006 han crecido a unas tasas anuales medias de 9,5% y 8,4%, respectivamente, frente al 3,1% del crecimiento del

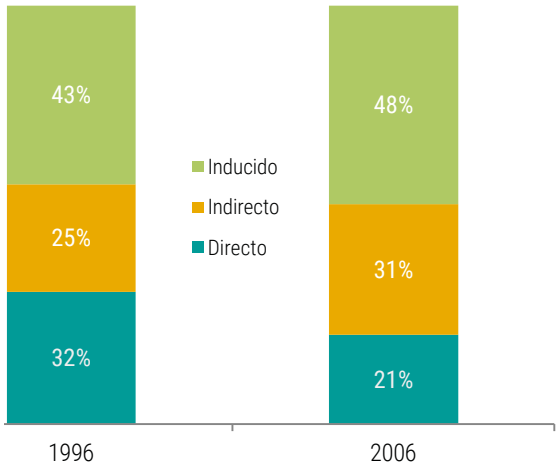
empleo directo (Gráfico 8). Esto se traduce en que el empleo directo ha pasado de suponer el 32% del empleo total del sector a representar solo el 21% (Gráfico 9)[13].

GRÁFICO 8. CONTRIBUCIÓN DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO AL EMPLEO DE EEUU, 1996 Y 2006 (PUESTOS DE TRABAJO Y CRECIMIENTO ANUAL MEDIO EN EL PERIODO).



Fuente: Elaboración propia a partir de Archstone Consulting (2009)[13].

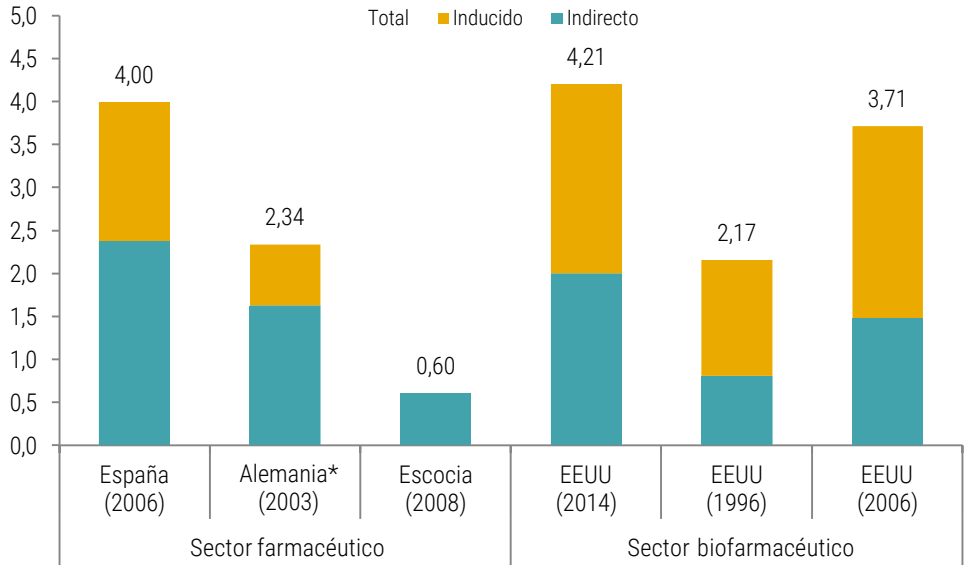
GRÁFICO 9. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO, DE EE UU 1996 Y 2006.



Fuente: Elaboración propia a partir de Archstone Consulting (2009)[13].

En resumen, los distintos estudios analizados estiman que, en Europa y Estados Unidos, el empleo generado de manera indirecta e inducida por el sector farmacéutico (o biofarmacéutico) es entre dos y cuatro veces superior al empleo generado directamente por el sector (Gráfico 10).

GRÁFICO 10. EFECTO MULTIPLICADOR DE CADA EMPLEO DIRECTO GENERADO EN EL SECTOR FARMACÉUTICO/ BIOFARMACÉUTICO EN ESPAÑA, ALEMANIA, ESCOCIA Y ESTADOS UNIDOS.



*El estudio de Alemania considera el sector farmacéutico basado en la investigación.

Fuente: Elaboración propia a partir de Nueno (2006)[8], Nusser (2007)[10], ABPI (2008)[14], Battelle (2016)[12] y Archstone Consulting (2009)[13].

La industria farmacéutica es una fuente de empleo cualificado. En el mundo, la industria da empleo a más de 5 millones de personas, más de la mitad de ellas con estudios superiores.

En España, emplea de forma directa a más de 39.000 trabajadores, siendo el sector industrial de alta tecnología que más empleo genera.

Además, el sector cuenta con importantes efectos tractores sobre el empleo de otros sectores económicos: genera entre 2 y 4 veces más empleos indirectos e inducidos que directos.

IFPMA (2017)[11], Nueno (2006)[8], Nusser (2007)[10], ABPI (2008)[14], Battelle (2016)[12], Archstone Consulting (2009)[13].

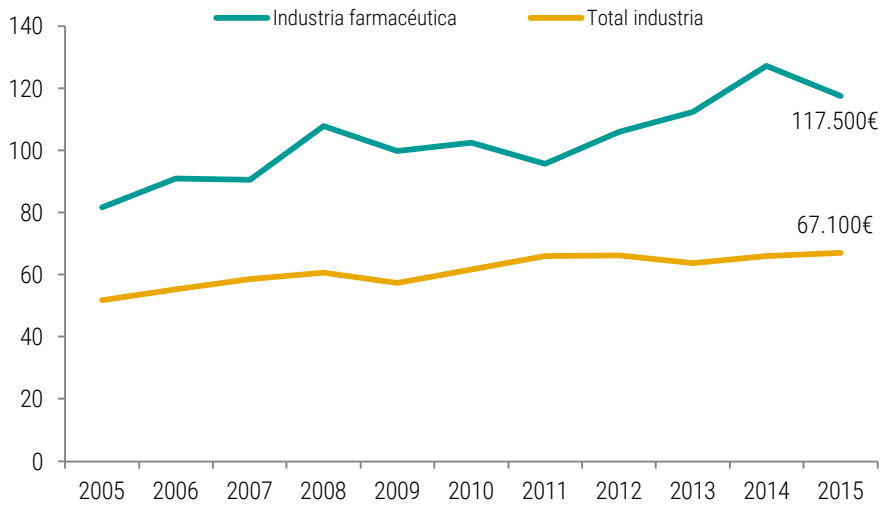
PRODUCCIÓN Y VALOR AÑADIDO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Dadas las características de sus productos y de sus trabajadores, la industria farmacéutica es un sector industrial de alta productividad y generación de valor añadido, que cuenta además con un importante efecto arrastre sobre la producción de otros sectores económicos interrelacionados.

Se estima que actualmente existen en España unas 343 empresas fabricantes de productos farmacéuticos, con una cifra de negocio de 13.672 millones de euros[5]. El valor añadido bruto de esta industria asciende a 4.595 millones de euros en 2015, un nivel inferior al de 2014, pero un 17% superior al promedio del periodo 2005-2014. El valor de su producción asciende a 13.043 millones de euros, equivalentes a un 2,5% del valor de producción industrial total[5].

El farmacéutico es un sector de elevada productividad, con casi 118.000 euros por empleado, frente a los 67.000 euros promedio del sector industrial[15]. Las diferencias se han incrementado a lo largo del tiempo, pasando de un rango promedio de 59% durante 2005-2008 a un rango promedio de 81% durante 2013-2015 [15] (Gráfico 11).

GRÁFICO 11. EVOLUCIÓN DE LA PRODUCTIVIDAD (VAB/OCUPADO) DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN COMPARACIÓN CON LA DEL TOTAL DE LA INDUSTRIA (MILES €), EN ESPAÑA, 2005-2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat[15].

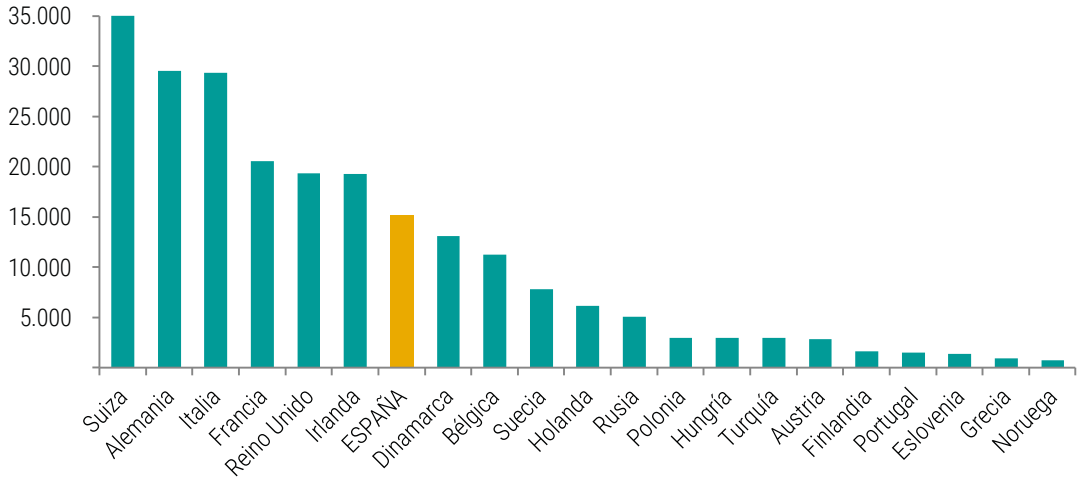
El farmacéutico ha sido en 2015 el sector manufacturero de mayor productividad por empleado solo por detrás del sector de coquerías y refino de petróleo, superando a sectores como el aeronáutico, el químico o el metalúrgico, y situándose un 75% por encima de la productividad promedio del sector industrial (Gráfico 12)[5].

GRÁFICO 12. PRODUCTIVIDAD (VALOR AÑADIDO A COSTE DE LOS FACTORES / PERSONAL OCUPADO MEDIO) DE LOS SECTORES MANUFACTUREROS EN ESPAÑA, 2015.

Fuente: Elaboración propia a partir de la Estadística Estructural de Empresas del INE[5].

Con un volumen de 15.200 millones de euros en 2015, el sector farmacéutico español es el séptimo a nivel europeo en términos de producción, con un 6,4% del total (Gráfico 13).

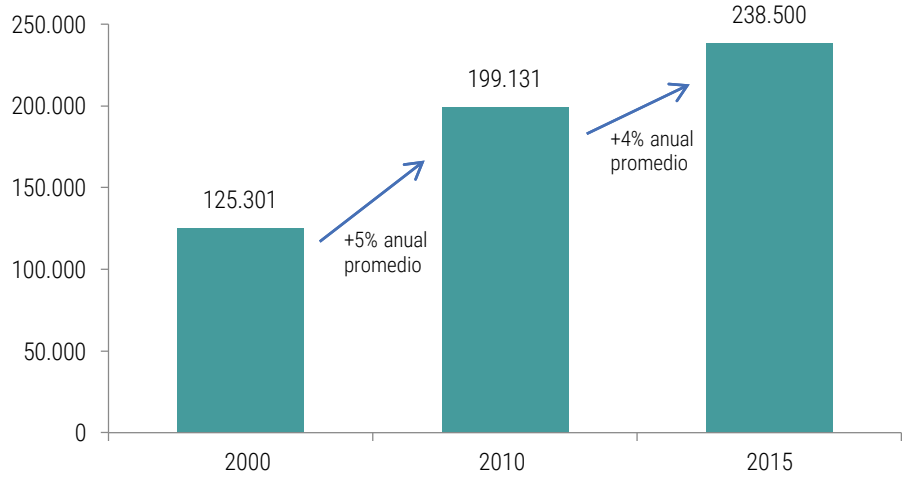
GRÁFICO 13. PRODUCCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA (M€), 2015.



Fuente: EFPIA (2017) [9].

La industria farmacéutica europea ha experimentado una notable expansión a lo largo de los últimos 15 años. En 2015, el sector generó en su conjunto productos por valor de más de 238.000 millones de euros, lo que supone un incremento del 90% con respecto al año 2000 (Gráfico 14).

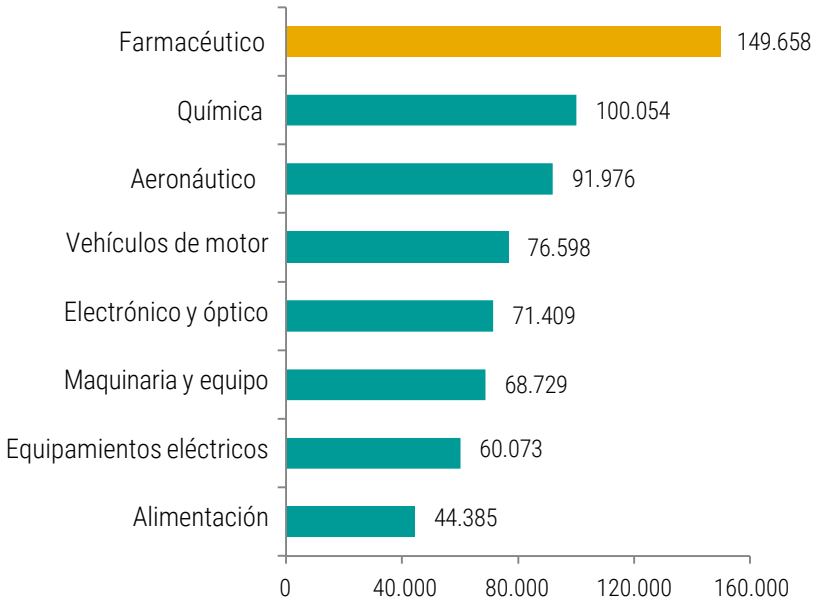
GRÁFICO 14. EVOLUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA (M€ Y CRECIMIENTO PROMEDIO INTERANUAL), 2000-2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2017) [9].

La productividad de la industria farmacéutica, medida en términos de valor añadido bruto por empleado, resulta muy superior a la de otros sectores altamente tecnológicos. En la UE, el valor añadido bruto por empleado del sector fue de casi 150.000 euros en 2014, una cifra muy superior a la de otros sectores industriales, como el químico (100m), el aeronáutico (92m), el de vehículos de motor (77m), el de equipamiento electrónico (71m) o el de maquinaria y equipo (69m) (Gráfico 15)[15]. Por su parte, en el Reino Unido, el VAB fue de 149.000 libras por empleado (164.000€) en 2012, frente a los 80.000 libras del sector químico o del de vehículos de motor[16].

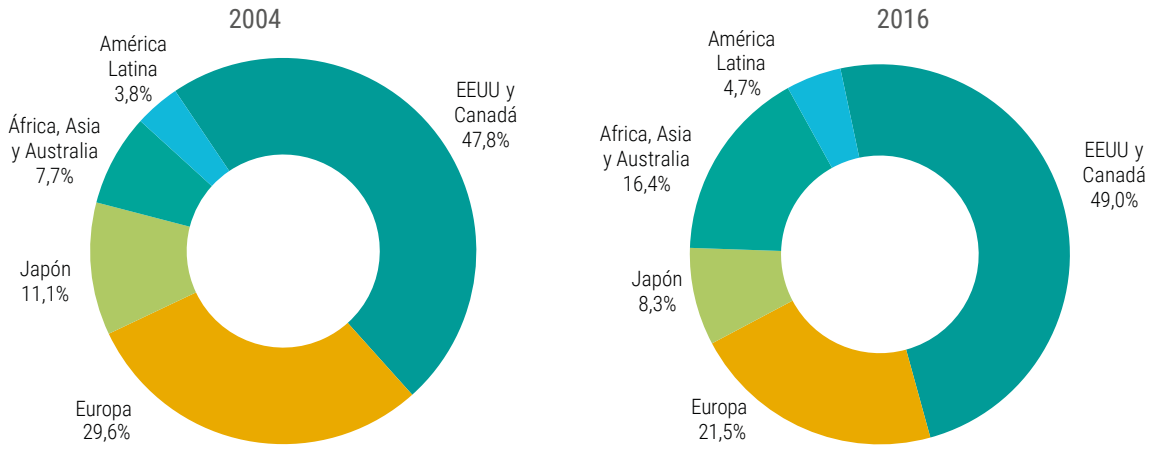
GRÁFICO 15. PRODUCTIVIDAD PROMEDIO POR EMPLEADO EN LOS PRINCIPALES SECTORES Y SUBSECTORES INDUSTRIALES EN LA UE-28, 2014.



Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat[15].

Por su parte, a nivel mundial se estima que la producción de la industria farmacéutica asciende a un valor total de 750.000 millones de euros en 2014 (o 997.000 M$), lo cual supone un 53% más que en 2006 [11]. Respecto la procedencia de las ventas de medicamentos a nivel mundial, Norteamérica sigue siendo la zona geográfica de mayor peso (con un 49% de las ventas totales en 2016), seguido de Europa (22%). Las ventas de Asia, África y Australia (16% del total mundial) han superado a las de Japón (8%) (Gráfico 16)[9, 17].

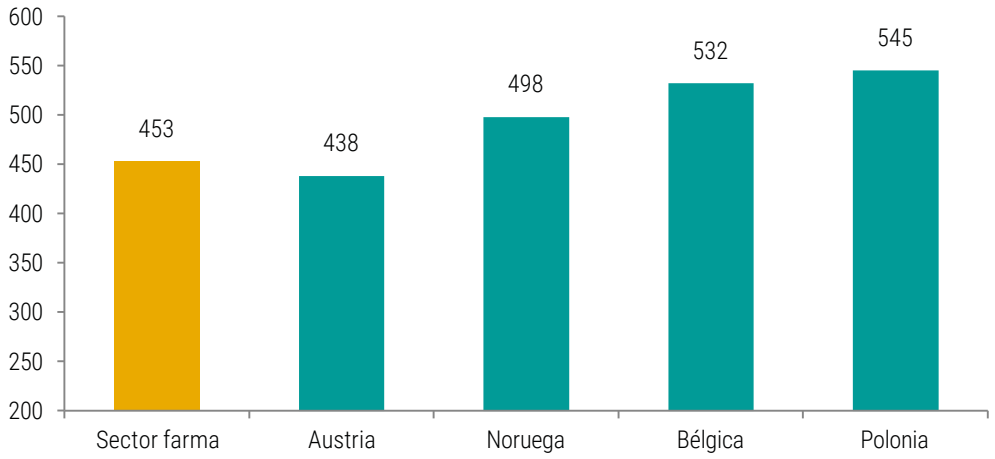
GRÁFICO 16. DISTRIBUCIÓN DE LAS VENTAS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A NIVEL MUNDIAL, 2004 Y 2016.



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2005 y 2017)[17, 9].

En términos de valor añadido bruto, la industria farmacéutica presenta un valor a nivel mundial de 341.000 millones de euros en 2014 (o 453.000 millones de dólares)[11]. Esta cifra es comparable al PIB de países como Austria, Noruega, Bélgica o Polonia (Gráfico 17), y supone un tercio del valor del PIB de España de dicho año. El valor añadido de la industria representa el 3,8% del valor añadido del total de manufacturas a nivel mundial[11].

GRÁFICO 17. COMPARACIÓN DEL VALOR AÑADIDO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A NIVEL MUNDIAL CON EL PIB DE ALGUNOS PAÍSES (MILES DE MILLONES DÓLARES), 2015.



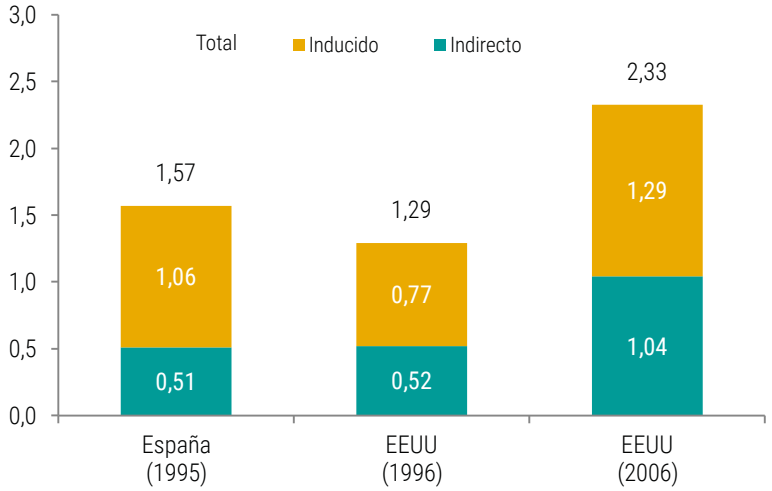
Fuente: Elaboración propia a partir de datos de IFPMA (2017)[11] y Trading Economics[18].

Tal y como ocurre con el empleo, la producción directa del sector farmacéutico presenta importantes efectos tractores sobre la tecnología y la producción de otros sectores, generando efectos indirectos e inducidos sobre la producción. Distintos estudios han estimado la magnitud de estos efectos multiplicadores de la producción de la industria farmacéutica, poniendo de manifiesto que oscilan entre 1,3 y 2,3 (Gráfico 18). Es decir,

el sector cuenta con unos multiplicadores de la producción considerables, aunque inferiores a los multiplicadores sobre el empleo[19], [13].

En España, cada unidad de producción directa genera 0,5 unidades de producción indirecta en sectores directamente relacionados con la industria farmacéutica: 29% en otros servicios de mercado, 23% en productos químicos, 11% por servicios de transporte y comunicaciones, 8% en comercio y hostelería, 6% en el sector del papel y la impresión, y el restante 22% en otros sectores. Por su parte, se generan 1,1 unidades de producción de manera inducida[19].

GRÁFICO 18. EFECTO MULTIPLICADOR DE CADA UNIDAD DE PRODUCCIÓN DIRECTA GENERADA EN EL SECTOR FARMACÉUTICO/BIOFARMACÉUTICO EN ESPAÑA Y ESTADOS UNIDOS.

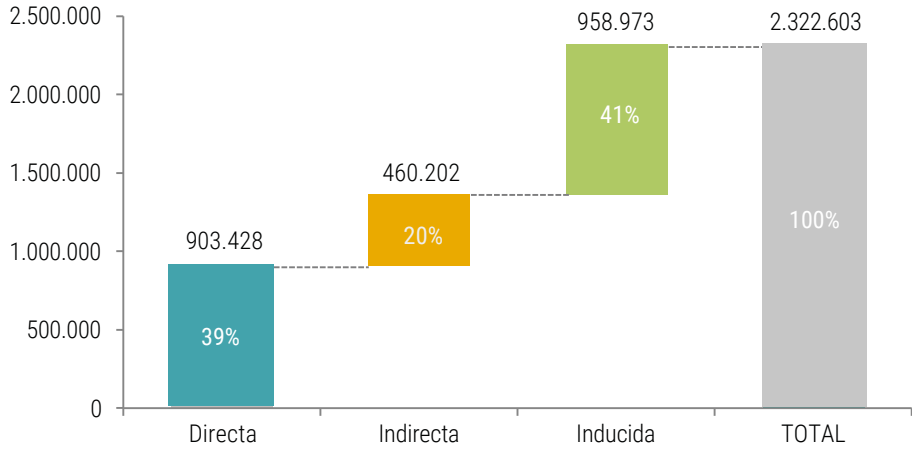


Fuente: Elaboración propia a partir de Del Llano (2004)[19] y Archstone Consulting (2009)[13].

Así, en este caso la producción generada de manera directa (39% del total) es similar a la producción inducida (41%) pero muy superior (el doble) a la producción indirecta (Gráfico 19). Esta composición difiere de lo que ocurría con el empleo, donde el efecto directo suponía solo un 24% del empleo total generado por el sector.

Los resultados para España son similares a los estimados para el sector biofarmacéutico estadounidense en 1996, donde la producción directa supone el 44% de la producción total, la indirecta el 23% y la inducida el 34% (Gráfico 20), con efectos multiplicadores de 0,52 y 0,77 respectivamente (Gráfico 18)[13].

GRÁFICO 19. GENERACIÓN DE PRODUCCIÓN DIRECTA, INDIRECTA E INDUCIDA DEL SECTOR FARMACÉUTICO EN ESPAÑA (MILLONES PESETAS), 1995.

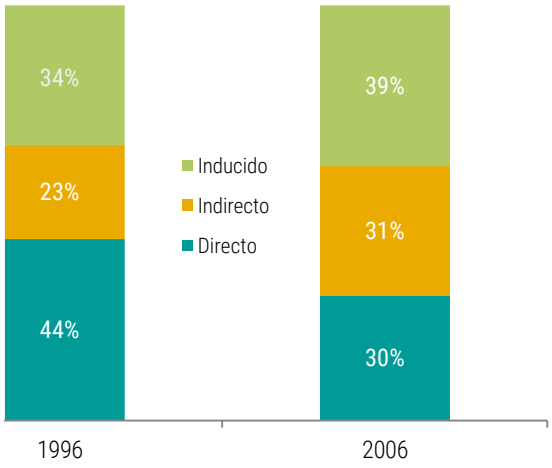


Fuente: Elaboración propia a partir de Del Llano (2004)[19].

Al igual que ocurrió con los multiplicadores sobre el empleo, los multiplicadores sobre la producción biofarmacéutica también experimentaron una notable expansión en Estados Unidos, pasando de un efecto arrastre indirecto e inducido de 1,3 en 1996, a uno de 2,3 diez años después (Gráfico 18). Esto se produjo gracias a una mayor interconexión de la industria biofarmacéutica con el resto de sectores económicos, que se tradujo en un crecimiento anual promedio del efecto indirecto tres veces superior al efecto directo (Gráfico 21).

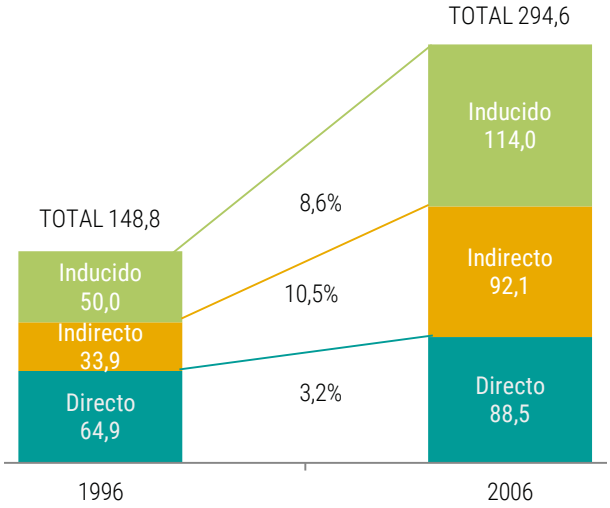
Por último, algunos estudios también han estimado la contribución indirecta e inducida del sector farmacéutico en términos de valor añadido y ventas. En Estados Unidos, el efecto directo del sector biofarmacéutico supone el 42% del valor añadido total y el 46% de las ventas de 2012 (Gráfico 22). En Escocia, el efecto indirecto/inducido sobre el valor añadido total también representa en torno a dos terceras partes del efecto total, mientras que en términos de ventas/facturación es el efecto directo el de mayor calado (Gráfico 23)[12, 14].

GRÁFICO 20. DISTRIBUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DIRECTA, INDIRECTA E INDUCIDA DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO, EN ESTADOS UNIDOS, 1996 Y 2006.



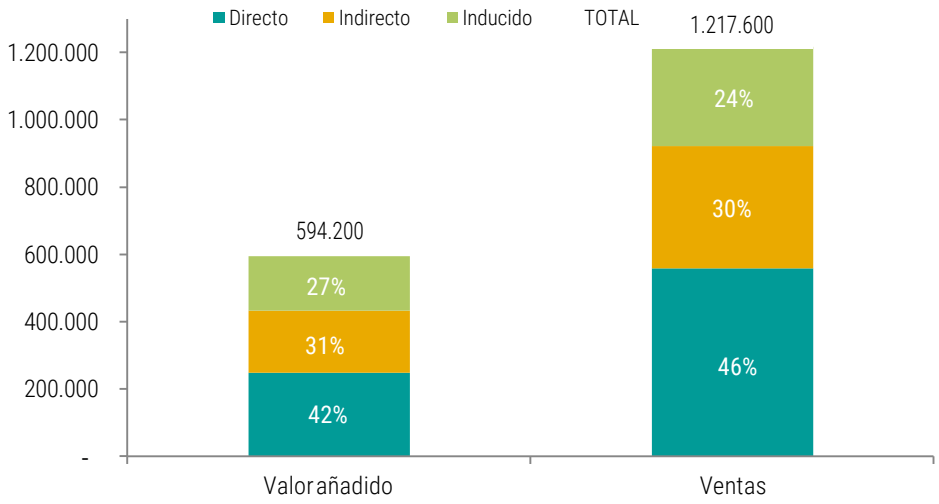
Fuente: Elaboración propia a partir de Archstone Consulting (2009)[13].

GRÁFICO 21. CONTRIBUCIÓN DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO AL PIB, DE EEUU, 1996 Y 2006 (PRODUCCIÓN EN MILES DE MILLONES DE DÓLARES Y CRECIMIENTO ANUAL MEDIO DEL PERIODO).



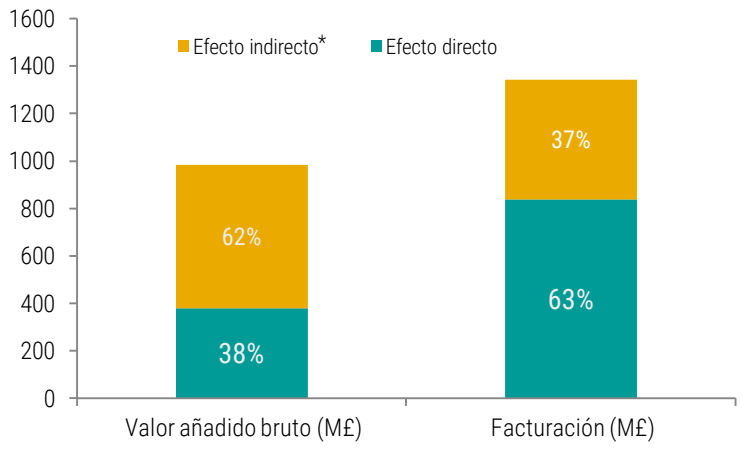
Fuente: Elaboración propia a partir de Archstone Consulting (2009)[13].

GRÁFICO 22. CONTRIBUCIÓN DIRECTA, INDIRECTA E INDUCIDA DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO A LA ECONOMÍA EE.UU. (M$), 2014.



Fuente: Elaboración propia a partir de Battelle (2016)[12].

GRÁFICO 23. EFECTO DIRECTO E INDIRECTO/INDUCIDO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA SOBRE EL VALOR AÑADIDO Y LA FACTURACIÓN EN ESCOCIA 2008 (M£).



Fuente: Elaboración propia a partir de ABPI (2008)[14].

* No se desagrega entre efectos indirectos e inducidos.

En España, la industria farmacéutica genera una cifra de negocios de casi 14.000 millones de euros. El valor añadido de la industria farmacéutica a nivel mundial (453.000 M$) equivale a la economía de países como Austria o Noruega.

El efecto multiplicador de la producción farmacéutica se sitúa entre 1,3 y 2,3. Es decir, por cada 1.000€ producidos en medicamentos se generan entre 1.300€ y 2.300€ adicionales en otros sectores. El efecto arrastre se ha incrementado a lo largo del tiempo, indicando una mayor interrelación entre los sectores económicos a medida que evoluciona el proceso de fabricación.

Del Llano (2004)[19], Archstone Consulting (2009)[13], EFPIA (2017)[9].

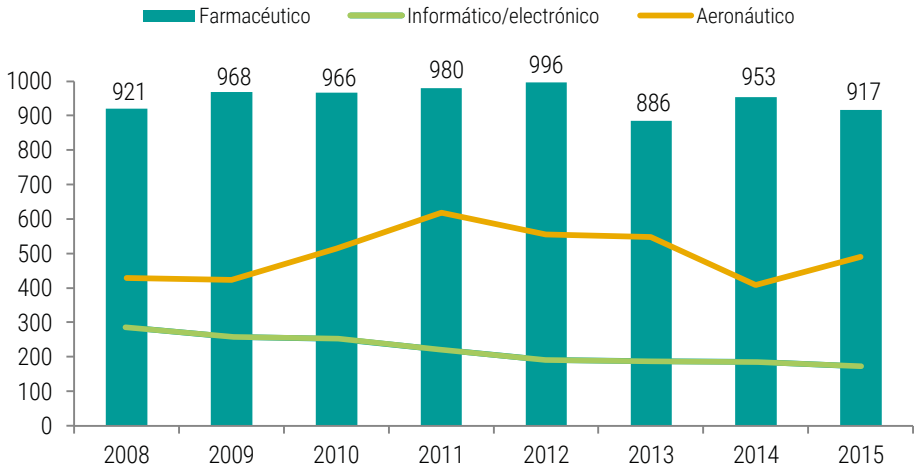
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Las empresas farmacéuticas se caracterizan por su alta intensidad tecnológica, ya que la inversión en I+D+i es la vía para poder desarrollar nuevos productos innovadores. Así, la industria farmacéutica es el sector industrial que mayor gasto empresarial realiza en I+D.

En España, el volumen de gastos en I+D+i de la industria farmacéutica se situó en 1.099 millones de euros en 2015, de los cuales un 54% se destinó a investigación y desarrollo (I+D) interna de productos y un 30% a I+D externa, mientras que el resto se destinó a la adquisición de maquinaria y equipo (8%), la introducción de nuevas innovaciones en el mercado (5%) y el diseño y otros preparativos (4%)[20].

Las empresas del sector farmacéutico destinaron 917 millones de euros a I+D en 2015, lo que supone un 83% de su gasto anual en I+D+i, muy por encima del porcentaje promedio de los sectores industriales (70,5%) y del total de empresas de la economía (65,6%). El sector invierte en I+D casi el doble de recursos que el sector aeronáutico y casi cinco veces más que el sector informático/electrónico, pese a la moderación del gasto experimentada durante los últimos tres años (Gráfico 24)[20].

GRÁFICO 24. EVOLUCIÓN DE LA I+D DE LAS EMPRESAS, POR SECTORES DE ALTA TECNOLOGÍA, ESPAÑA 2008-2015 (M€).

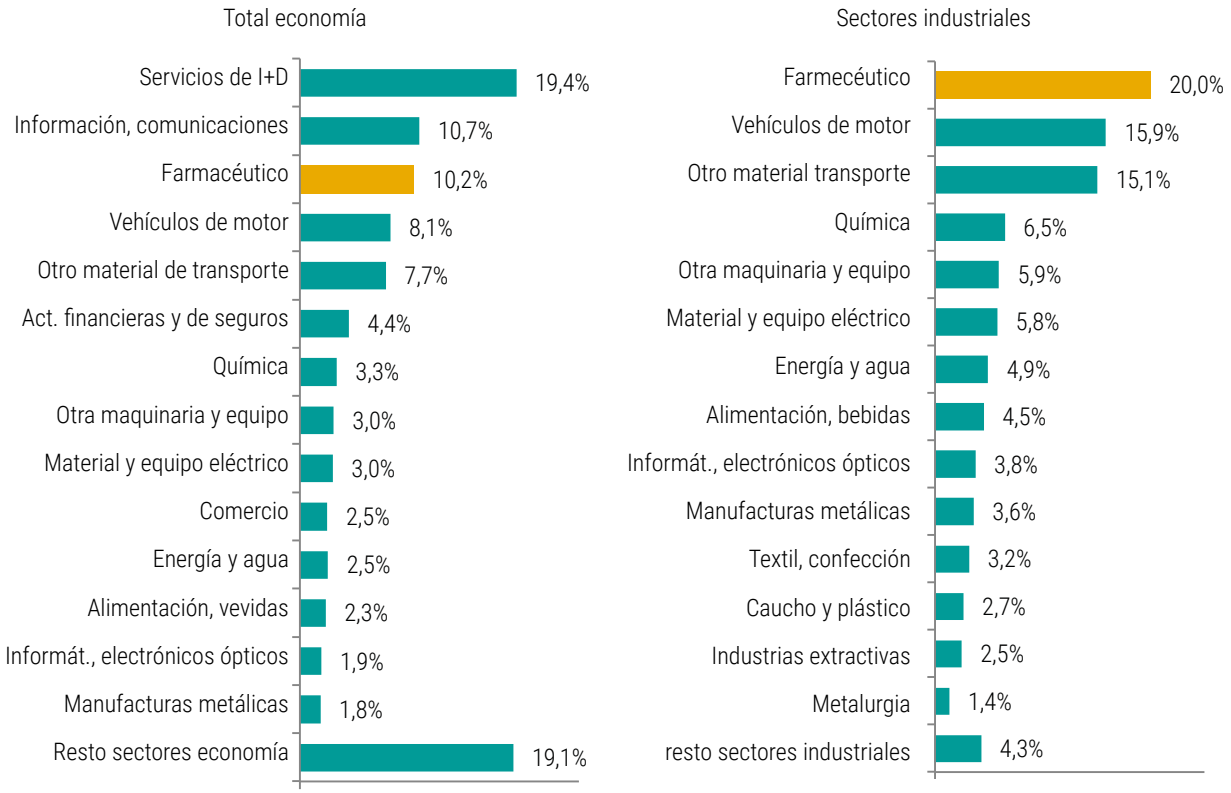


Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Innovación en las Empresas, INE[20].

La industria farmacéutica es el tercer sector de la economía -el primero industrial- que más invierte en I+D (un 10,2% del gasto empresarial total en I+D y un 20% del gasto empresarial industrial en I+D) (Gráfico 25)[20].

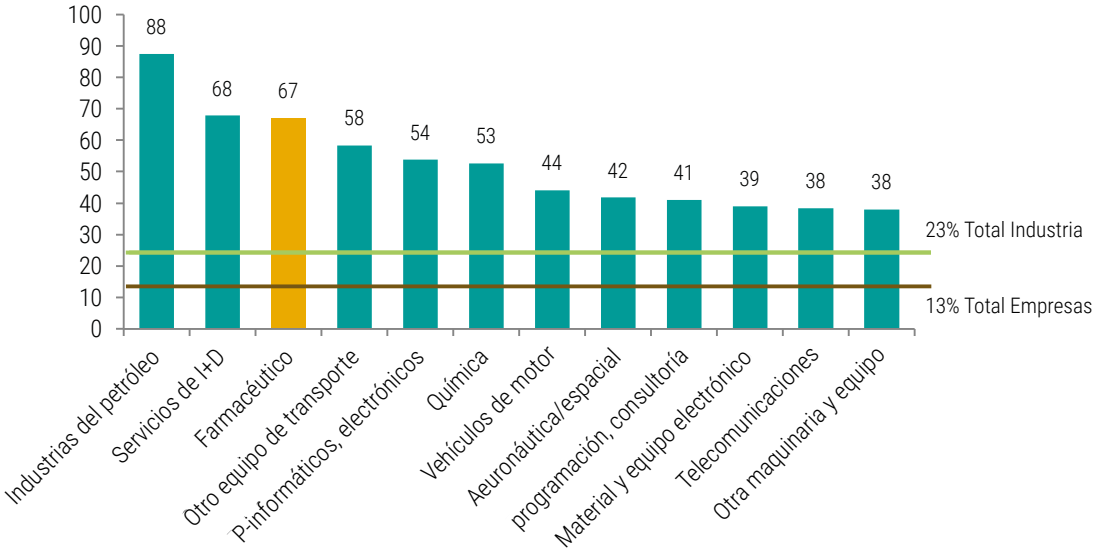
La inversión en I+D constituye un input fundamental en el modelo de negocio de la industria farmacéutica. Dos terceras partes de las empresas farmacéuticas ubicadas en España realizan I+D, situándose en primer lugar entre los sectores manufactureros y por encima del resto de sectores de alta tecnología (54% en el sector de productos informáticos, electrónicos y ópticos y 42% en el sector aeronáutico/aeroespacial) (Gráfico 26)[20].

GRÁFICO 25. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL GASTO EMPRESARIAL EN I+D, POR SECTORES, ESPAÑA 2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Innovación en las Empresas, INE[20].

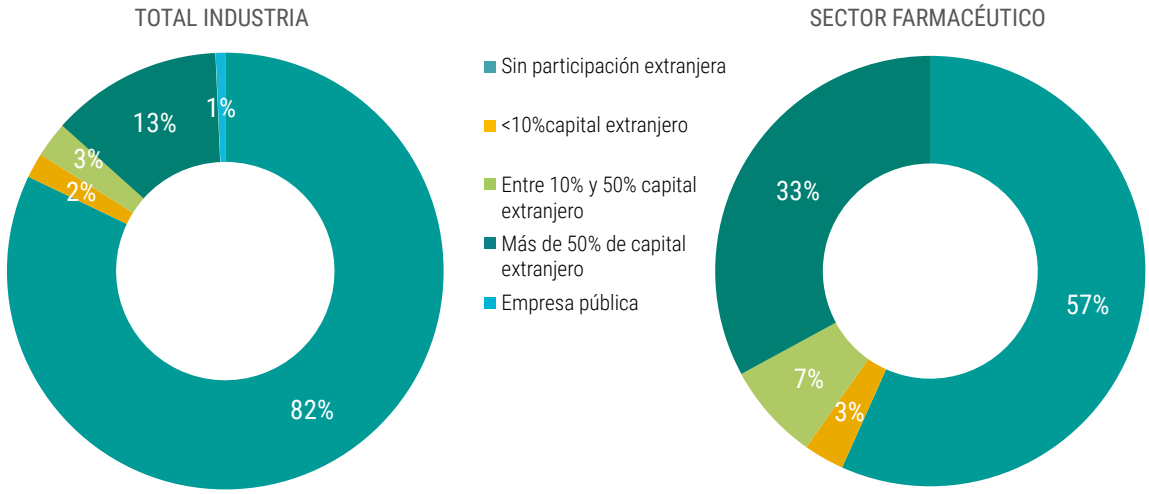
GRÁFICO 26. PORCENTAJE DE EMPRESAS QUE REALIZAN I+D, POR SECTORES DE ACTIVIDAD (%), ESPAÑA 2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre innovación en las empresas, INE[20].

Respecto al tipo de empresas farmacéuticas que realizaron actividades de I+D en España en 2015, en general se trata de empresas más grandes y con mayor participación extranjera que el promedio de las empresas industriales. El 30% de las empresas farmacéuticas con I+D tenían más de 250 empleados, frente al 12% de las empresas innovadoras grandes en el conjunto de la industria. Por su parte, en el sector farmacéutico el 43% de las empresas que realizan I+D cuentan con capital extranjero frente al 18% promedio del sector industrial (Gráfico 27)[21].

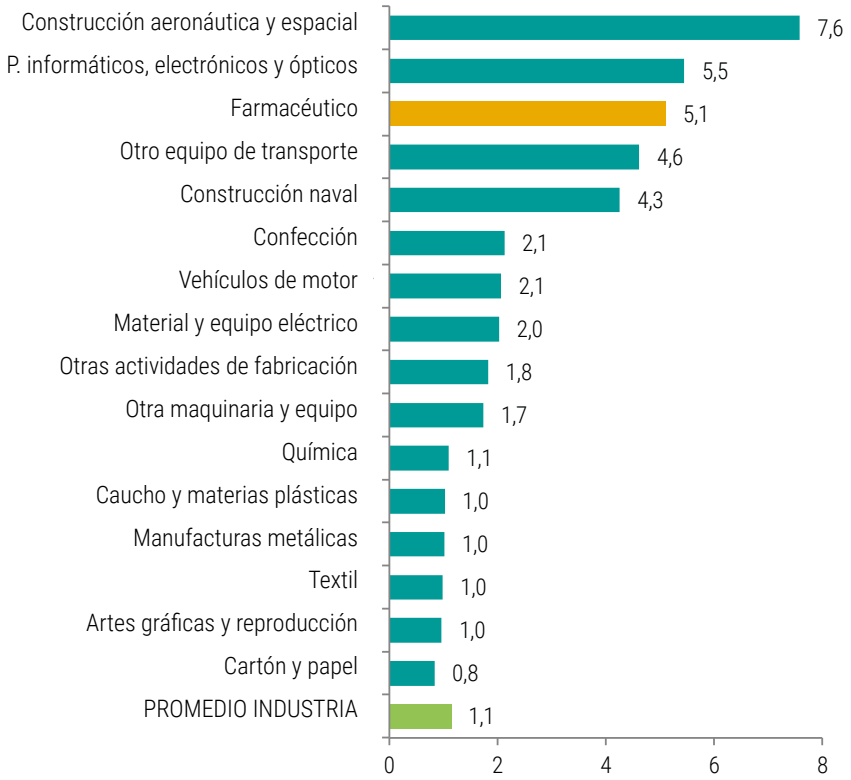
GRÁFICO 27. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LAS EMPRESAS QUE REALIZARON I+D EN ESPAÑA EN 2015, POR PARTICIPACIÓN DEL CAPITAL.



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Actividades de I+D, INE[21].

La industria farmacéutica también destaca en términos de intensidad innovadora, ya que es el tercer sector industrial que mayor proporción de su cifra de negocios destina a I+D, el 5,1% en 2015, frente al 7,6% del sector aeroespacial y al 5,5% del sector de productos informáticos, electrónicos y ópticos, y muy lejos del 1,1% promedio del total de sectores industriales (Gráfico 28)[5, 20].

GRÁFICO 28. INTENSIDAD INNOVADORA (GASTO EN I+D / CIFRA DE NEGOCIOS*100) DE LAS EMPRESAS POR SECTOR INDUSTRIAL, ESPAÑA 2015.



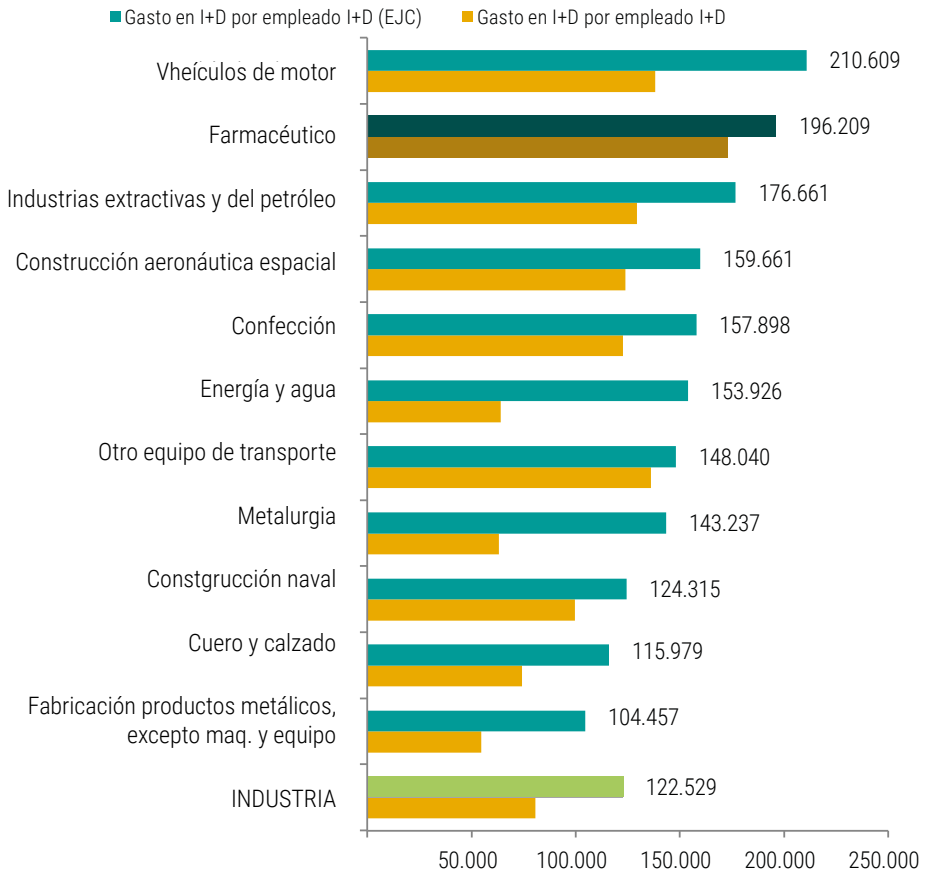
Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre innovación en las empresas y de la Encuesta Industrial de Empresas, INE[5, 20].

Asimismo, se trata del segundo sector con mayor gasto en I+D por empleado dedicado a investigación y desarrollo, con unos 196.000 euros por empleado equivalente a tiempo completo (o 173.000 euros si se considera el total de empleados en I+D), cifra superior a la del resto de sectores industriales, con excepción del de vehículos de motor, y un 60% superior al promedio de la industria (Gráfico 30)[21].

De igual forma, en España la industria farmacéutica también es líder entre los sectores industriales en términos de la proporción de los empleados de la plantilla que se dedica a actividades de I+D, con un 12,4% de los empleos equivalentes a jornada completa (Gráfico 30). Con sus 5.500 empleados dedicados a I+D (o 4.860 EJC), la industria farmacéutica aporta el 44% (o 47%) del empleo en I+D de los sectores de alta tecnología[21].

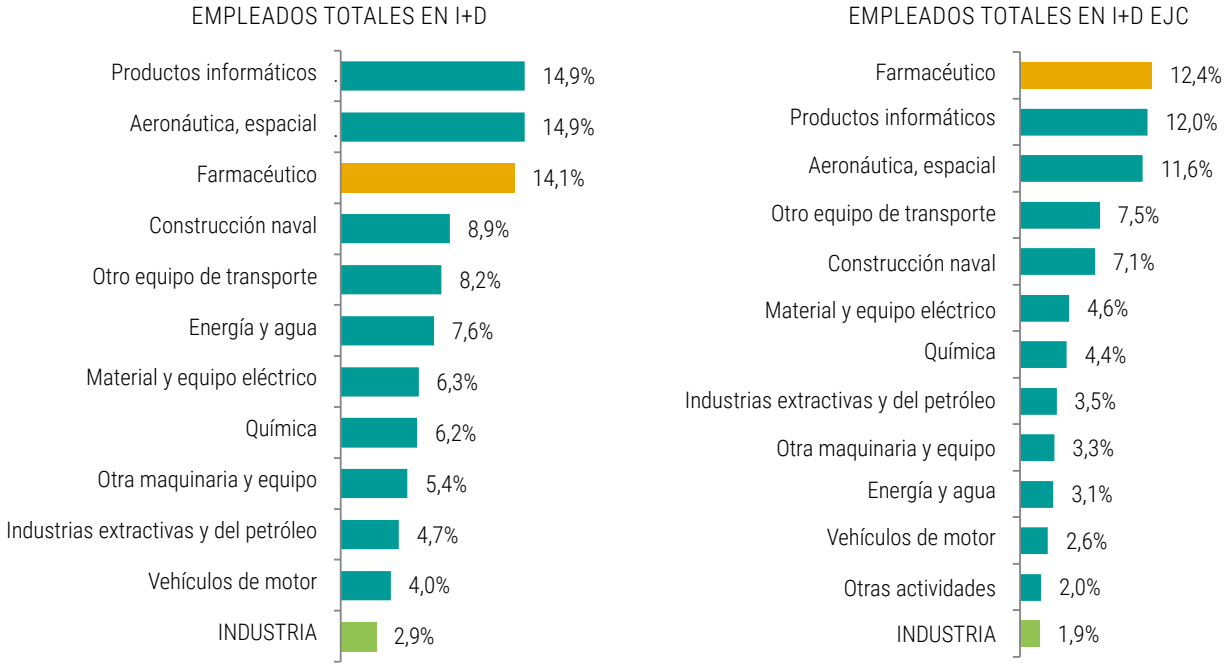
A nivel europeo, la industria farmacéutica también es uno de los principales motores de la inversión en I+D. La industria invierte en I+D más de 35.000 millones de euros anuales, lo que supone cuatro veces más que hace 25 años. Entre 2000 y 2016, el gasto en I+D creció a una tasa anual promedio del 3,8%, hasta situarse en 2016 un 96% por encima del valor de la inversión del año 2000 (Gráfico 31)[9].

GRÁFICO 29. GASTO EN I+D POR EMPLEADO DEDICADO A ACTIVIDADES DE I+D, POR SECTORES (€), ESPAÑA 2015.



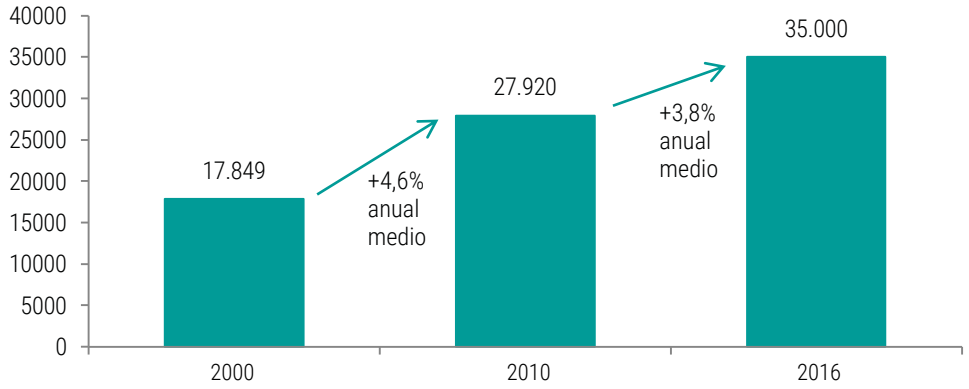
Fuente: Elaboración propia a partir de la Estadística sobre Actividades de I+D, INE[21].

GRÁFICO 30. PORCENTAJE DE EMPLEADOS EN I+D SOBRE EL TOTAL DE OCUPADOS DE LOS PRINCIPALES SECTORES INDUSTRIALES, ESPAÑA 2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Actividades de I+D y de la Encuesta Industrial de Empresas, INE[5, 21].

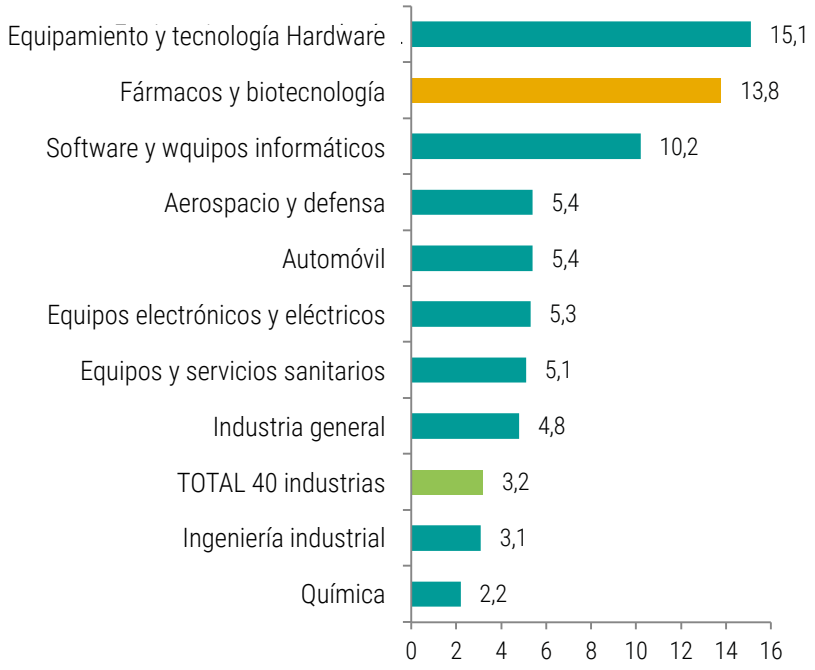
GRÁFICO 31. EVOLUCIÓN DEL GASTO EN I+D DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA (MILLONES DE EUROS ANUALES) Y TASA DE CRECIMIENTO ANUAL MEDIO EN EL PERIODO, 2000-2016.



Fuente: EFPIA (2017)[9].

Según el *2016 EU Industrial R&D Investment Scoreboard,* la intensidad en I+D del sector biofarmacéutico es del 13,8% lo que lo sitúa como el segundo sector más intensivo en investigación y desarrollo del continente europeo, solo por detrás del sector de equipamiento y tecnología hardware (Gráfico 32)[22].

GRÁFICO 32. INTENSIDAD EN I+D POR SECTORES (% GASTOS EN I+D SOBRE CIFRA DE NEGOCIOS), UE-28 2015.

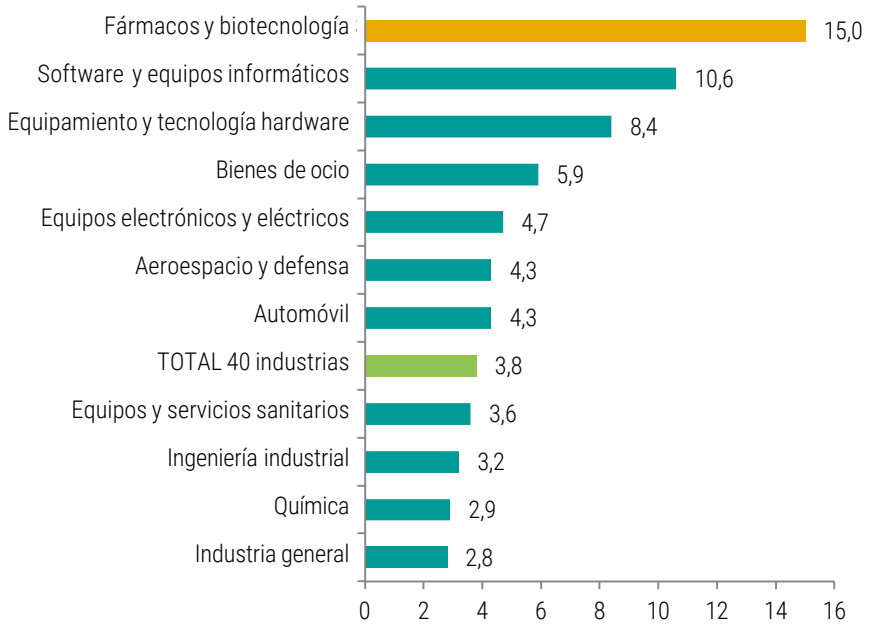


Fuente: Elaboración propia a partir de European Commission (2016)[22].

En cambio, a nivel mundial, el biofarmacéutico es el sector económico más intensivo en I+D, por delante del de software y equipos informáticos, con una intensidad del 15% (Gráfico 33) [22]. Según este ranking de I+D industrial, 17 de las 50 principales empresas mundiales (3 de las cuales están entre las 10 primeras) por intensidad en I+D pertenecen al sector farmacéutico, siendo 7 de ellas europeas, 9 norteamericanas y 1 japonesa[22].

El sector biofarmacéutico destina a nivel mundial unos 135.000 millones de euros anuales en I+D (149.800 millones dólares en 2015)[11]. La expansión de la industria también se ha producido en el ámbito de la inversión en I+D. Por ejemplo, la inversión en I+D realizada en 2015 por las empresas biofarmacéuticas estadounidenses dobla a la del año 2000[23].

GRÁFICO 33. INTENSIDAD EN I+D POR SECTORES (% GASTOS EN I+D SOBRE VENTAS), EN EL MUNDO EN 2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de European Commission (2016)[22].

Cabe señalar también la expansión experimentada, entre otros, en el ámbito de los medicamentos huérfanos (dirigidos a tratar enfermedades de baja prevalencia), cuyo gasto en I+D se incrementó en un 254% a nivel mundial entre 2004 y 2008, frente al aumento del 20% experimentado en la I+D farmacéutica general[24].

La industria farmacéutica española destinó 917 millones de euros a I+D en 2015, lo que la sitúa como el sector industrial con mayor gasto en I+D (20% del total) y como el tercero con mayor intensidad innovadora (5,1% de su cifra de negocios).

Un 66% de las empresas farmacéuticas realizan I+D, más que cualquier otro sector industrial. Presenta la mayor proporción de empleo en I+D (12,4% de la plantilla).

Con una inversión total de más de 135.000 millones de euros, el sector biofarmacéutico es el más intensivo en I+D a nivel mundial.

Tres de las 10 empresas (y 17 de las 50) con mayor intensidad en I+D del mundo son biofarmacéuticas.

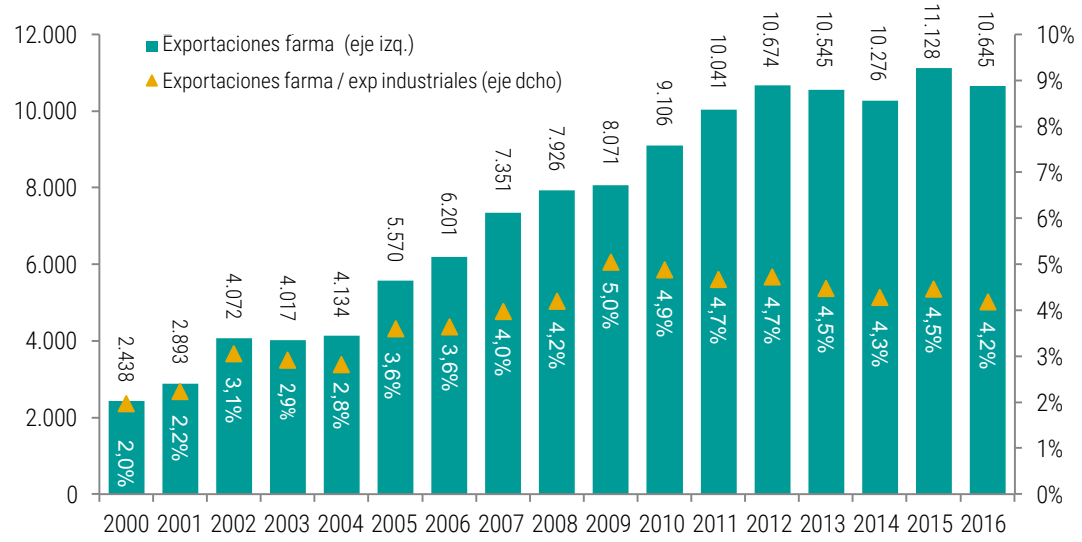
IFPMA (2017) [11], European Commission (2016) [22], EFPIA (2017) [9], INE [5, 20, 21].

OTRAS MAGNITUDES ECONÓMICAS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Además de contribuir a la creación de riqueza, empleo e innovación tecnológica, la industria farmacéutica juega un papel importante en el ámbito de la competitividad exterior, a través de sus exportaciones e importaciones. Asimismo, la industria farmacéutica también añade valor a la economía a través de los impuestos que recaula el Estado sobre sus productos y personal.

La industria farmacéutica española ha intensificado su internacionalización durante los últimos años. Las exportaciones de la industria hacia el resto del mundo se han incrementado un 45% en los últimos diez años, hasta alcanzar en 2016 un valor de 10.600 millones de euros. Su peso sobre el total de exportaciones de la industria ha pasado del 4,0% al 4,2% (Gráfico 34)[25].

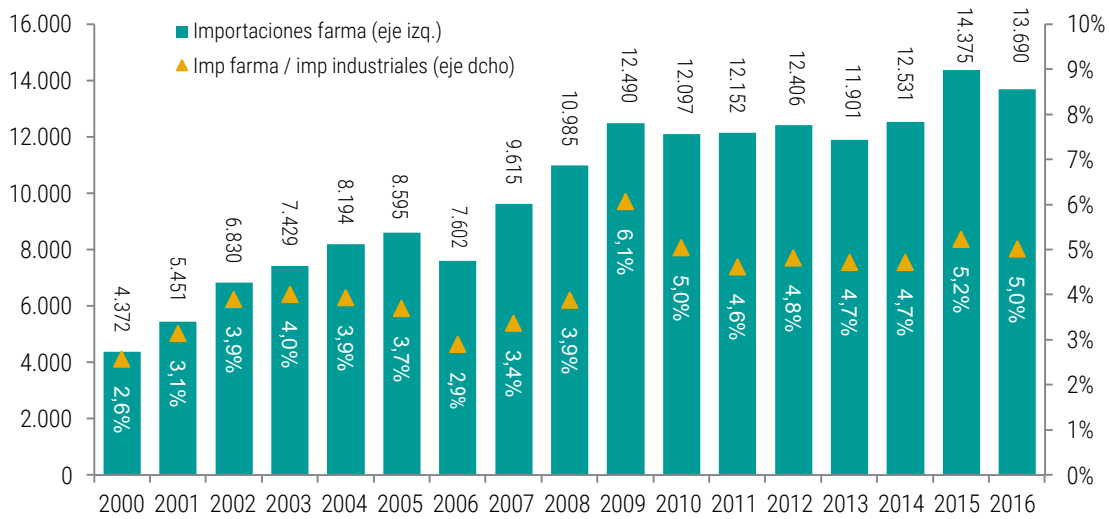
GRÁFICO 34. EVOLUCIÓN DEL VALOR DE LAS EXPORTACIONES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA (M€) Y PESO SOBRE EL TOTAL DE EXPORTACIONES INDUSTRIALES (%), ESPAÑA 2000-2016.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Secretaría de Estado de Comercio[25].

Por su parte, las importaciones de la industria farmacéutica han aumentado un 42% desde 2007, hasta superar los 13.600 millones de euros en 2016. Su peso sobre el total de importaciones del sector industrial ha evolucionado del 3,4% al 5,0% (Gráfico 35)[25].

GRÁFICO 35. EVOLUCIÓN DEL VALOR DE LAS IMPORTACIONES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA (M€) Y PESO SOBRE EL TOTAL DE IMPORTACIONES DE LA INDUSTRIA (%), ESPAÑA 2000-2016.

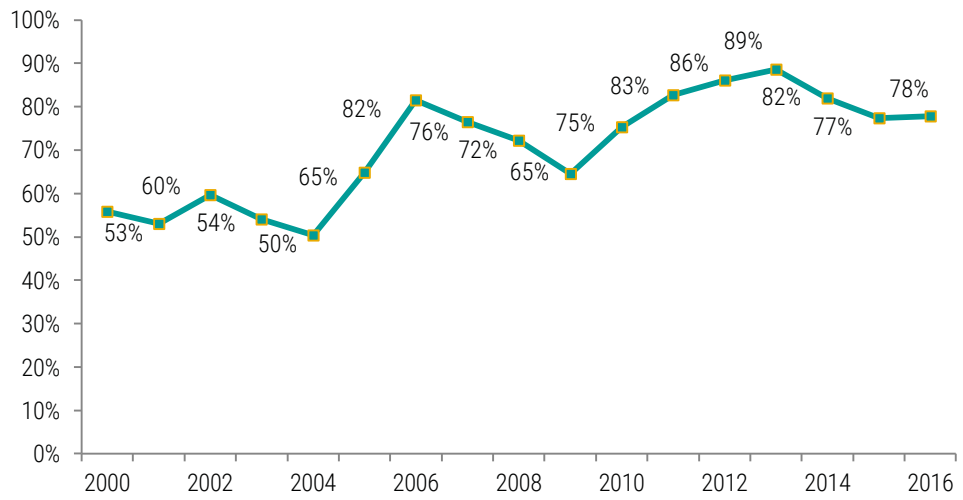


Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Secretaría de Estado de Comercio[25].

Así, aunque la industria farmacéutica española sigue siendo una industria netamente importadora, con un saldo comercial negativo de 3.044 millones de euros en 2016 (y -1.360 M€ en 2013), la tasa de cobertura del

comercio exterior experimenta una evolución favorable desde el año 2000 (Gráfico 36), con unas exportaciones que en general crecen más deprisa de lo que lo hacen las importaciones[25].

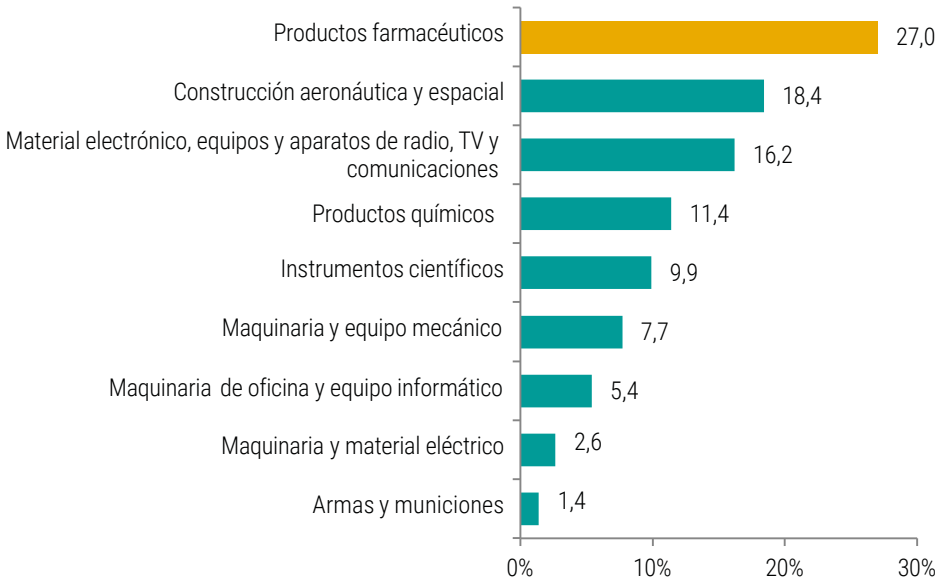
GRÁFICO 36. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE COBERTURA DEL COMERCIO EXTERIOR DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA (EXPORTACIONES/IMPORTACIONES), ESPAÑA 2000-2016.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Secretaría de Estado de Comercio[25].

En comparación con el resto de industrias tecnológicas de la economía española, la farmacéutica es líder en términos de comercio exterior, con unas exportaciones cuyo valor supone el 27% del valor de las exportaciones de productos de alta tecnología (Gráfico 37)[7].

GRÁFICO 37. DISTRIBUCIÓN DEL VALOR DE LAS EXPORTACIONES DE PRODUCTOS DE ALTA TECNOLOGÍA, POR VALOR DE LOS GRUPOS DE PRODUCTOS, ESPAÑA 2015.

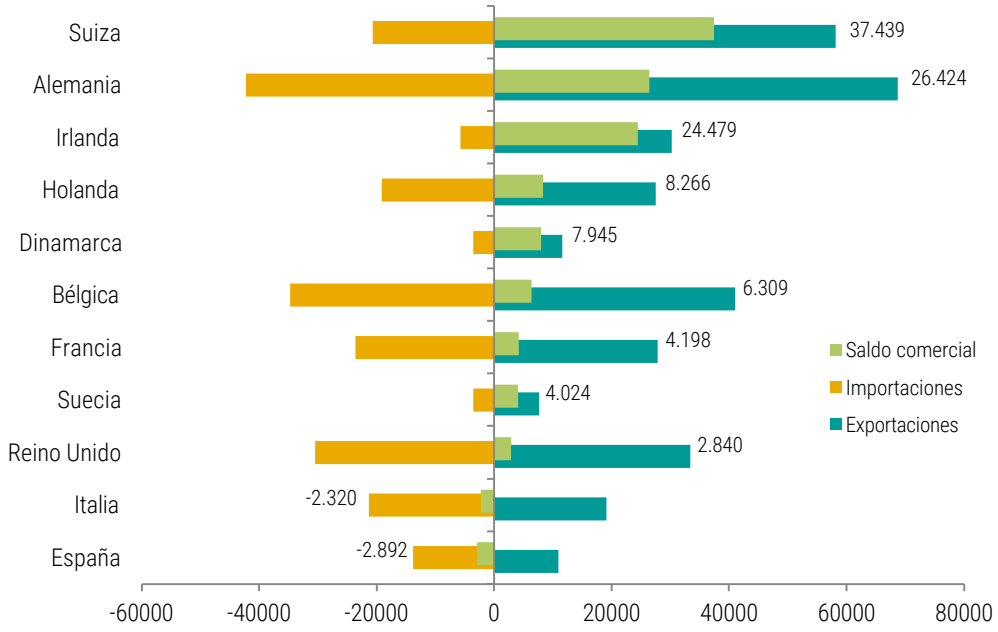


Fuente: Elaboración propia a partir del INE, Indicadores de Alta Tecnología[7].

Italia, Grecia, Finlandia, la República Checa, Portugal, Noruega y Polonia son otros países europeos con industrias farmacéuticas netamente importadoras, mientras que las de Suiza, Alemania, Irlanda, Holanda,

Dinamarca, Bélgica, Francia, Suecia y el Reino Unido presentan, por este orden, un saldo comercial positivo (Gráfico 38)[26].

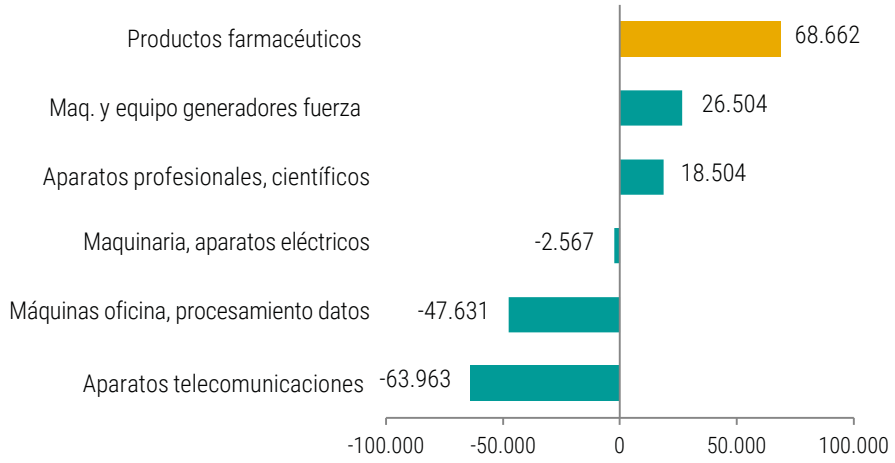
GRÁFICO 38. EXPORTACIONES, IMPORTACIONES Y SALDO COMERCIAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA, POR PAÍSES, 2015 (MILLONES €).



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2017)[9].

En conjunto, la industria farmacéutica europea presenta una balanza comercial positiva de más de 96.000 millones de euros en 2016 (28.300 M€ en la UE-28), siendo con diferencia el sector intensivo en tecnología que más contribuye a la balanza comercial (Gráfico 39) [9].

GRÁFICO 39. BALANZA COMERCIAL DE LOS SECTORES DE ALTA TECNOLOGÍA, UE-28 2016 (M€).



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2017)[9].

Finalmente, la industria farmacéutica también contribuye a generar riqueza nacional a través de su contribución fiscal. Por ejemplo, según el Sistema de Análisis de Balances Ibéricos (SABI), el conjunto de empresas

farmacéuticas ubicadas en España pagó en 2014 un total de 488 millones de euros en concepto de impuestos de sociedades, lo cual supone un 21% de sus gastos de personal[27]. Por su parte, según datos de la Contabilidad Nacional, los productos farmacéuticos de base y sus preparados pagaron 892 millones de euros en 2013 por impuestos netos (IVA, impuestos especiales, etc.)[28].

Por otro lado, con un salario promedio del sector de 123.000 dólares, más del doble del salario medio del sector privado (57.000 dólares), en Estados Unidos la industria biofarmacéutica generó unos 105.000 millones de dólares en salarios y costes laborales de sus empleados directos en 2014, y pagó en impuestos un 22% (20.400 millones de dólares en impuestos federales y 3.200 millones en impuestos regionales y locales) (Tabla 1)[12]. Si se añaden los impuestos derivados del empleo generado de manera indirecta e inducida, éstos ascienden a más de 67.000 millones de dólares anuales (Tabla 1)[12].

TABLA 1. SALARIOS E IMPUESTOS PAGADOS POR LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA, EEUU AÑO 2014.

	SALARIOS Y COSTES LABORALES	IMPUESTOS FEDERALES	IMPUESTOS REGIONALES
Efecto directo	105.112 M$	20.400 M$	3.191 M$
Efecto indirecto	112.847 M$	20.711 M$	3.097 M$
Efecto inducido	92.684 M$	17.165 M$	2.558 M$
Efecto TOTAL	**310.643 M$**	**58.276 M$**	**8.846 M$**

Fuente: Battelle Technology Partnership Practice (2016)[12].

La industria farmacéutica española ha intensificado su internacionalización. En los últimos diez años, sus exportaciones han aumentado un 45% y sus importaciones un 42% y representan ya un volumen de 10.700 y 13.700 millones de euros, respectivamente. Aunque sigue siendo una industria netamente importadora, la tasa de cobertura del comercio exterior ha pasado del 50% en 2004 al 78% en 2016.

A nivel europeo, la industria farmacéutica es netamente exportadora, con un saldo comercial positivo de más de 96.000 millones de euros en 2016, siendo el sector intensivo en tecnología que más contribuye a la balanza comercial.

La industria farmacéutica también genera riqueza a través de su contribución fiscal. En España, las empresas farmacéuticas pagan unos 490 M€ anuales en impuestos de sociedades (un 21% de sus gastos en personal) y 890 M€ en impuestos netos sobre los productos. En EEUU, el sector biofarmacéutico pagó en impuestos casi una cuarta parte de lo que pagó en salarios a sus empleados.

EFPIA (2017)[9], Archstone Consulting (2009)[13], INE[5, 28], SABI[27], Battelle TPP (2016)[12].

En definitiva, la industria farmacéutica constituye uno de los sectores más importantes de la economía española, y contribuye a generar empleo de calidad, productividad, progreso tecnológico y competitividad internacional. La Tabla 2 resume los principales datos estructurales de esta industria, poniendo de manifiesto su evolución e importancia relativa dentro de nuestro sector industrial. Las empresas farmacéuticas repre-

sentan solo el 0,18% de las empresas industriales del país, pero aportan el 2% del empleo, el 2,3% de la cifra de negocios, el 3,5% del valor añadido, el 4,2% de las exportaciones y el 20% del gasto en I+D de los sectores industriales.

TABLA 2. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES DATOS ESTRUCTURALES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, ESPAÑA 2000-2015

	2000	2010	2014	2015	INCREMENTO ANUAL PROMEDIO 2000-2015	% TOTAL INDUSTRIAL 2015
Número de empresas	340	300	345	343	0,1%	0,18%
Cifra de negocios (M€)	9.048	14.895	13.728	13.672	2,8%	2,3%
Producción (M€)	7.952	12.743	12.897	13.043	3,4%	2,5%
Valor añadido (VA) (M€)	3.490	4.091	4.920	4.595	1,9%	3,5%
Gasto en I+D (M€)	297	966	953	917	7,8%	20,0%
Nº ocupados	36.995	39.932	38.677	39.121	0,4%	2,0%
Nº empleados en I+D (EJC)	2.917	4.665	4.496	4.859	3,5%	12,0%
VA por empleado (€)	94.300	128.100	147.800	117.461	1,5%	--
Exportaciones (M€)	2.438	9.106	11.128*	10.645**	10,3%	4,2%
Importaciones (M€)	4.372	12.097	14.375*	13.690**	7,9%	4,5%
Saldo comercial (M€)	-1.934	-2.991	-3.247*	-3.044**	3,1%	--

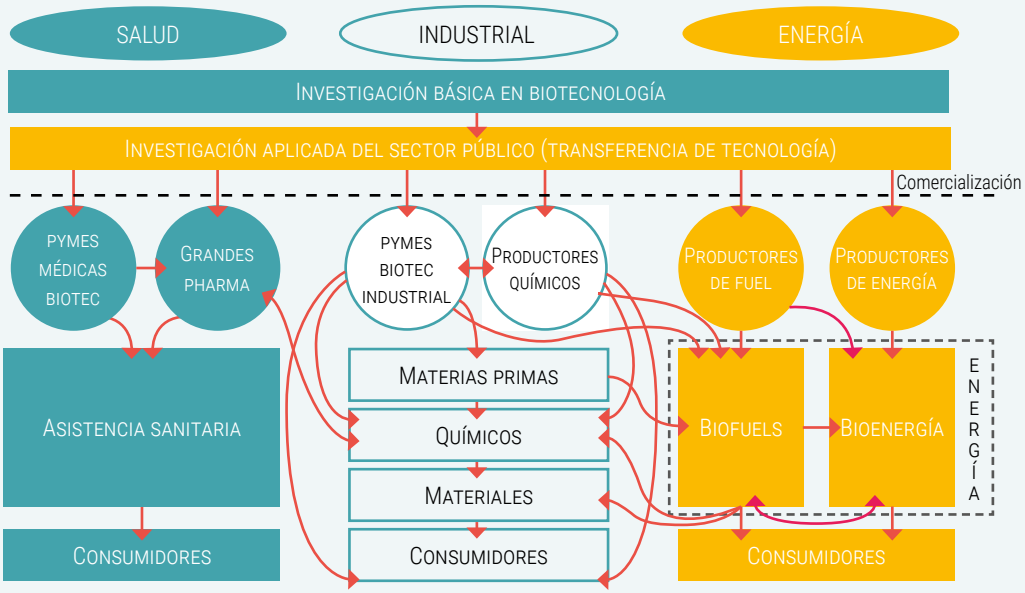
*Dato para el año 2015. **Dato para el año 2016.

Fuente: INE (Estadística Estructural de Empresas del Sector Industrial, Encuesta sobre Actividades de I+D, Encuesta sobre Innovación en las Empresas), Eurostat, Secretaría de Estado de Comercio[5, 15, 20, 21, 25].

EL POTENCIAL DE LA BIOTECNOLOGÍA

La biotecnología -tecnología aplicada a los procesos biológicos- es un importante motor de generación de valor añadido transversal, con crecientes beneficios no solo en el área de la salud, sino también en el ámbito industrial y energético, entre otros (Gráfico 40).

GRÁFICO 40. GENERACIÓN DE VALOR AÑADIDO EN BIOTECNOLOGÍA.



Fuente: BERR Department for Business Enterprise & Regulatory Reform (2009)[29].

Dada la interrelación entre estos subsectores, el biotecnológico es un sector con un potente efecto arrastre. Por ejemplo, un estudio estima que el sector biotecnológico genera en el Reino Unido más de 25.000 puestos de trabajo (de los cuales solo el 35% se crean de manera directa) y un valor añadido de 1.800 millones de libras (el 58% de manera directa), pero que estos indicadores se incrementan hasta los 63.500 empleos y 4.400 millones de libras, respectivamente, cuando se contempla el efecto que produce el sector aguas-abajo[30]. En España, el biotecnológico también es un sector en auge que genera más de 24.000 empleos directos, 7.200 de ellos en el sector privado. Se estima que actualmente unas 1.080 empresas hacen I+D en biotecnología en nuestro país[31].

En el ámbito sanitario (biotecnología roja), los procesos biológicos han supuesto un cambio de paradigma en la forma de abordar las enfermedades, que cuentan ahora con medicamentos biotecnológicos más focalizados y, por tanto, de mayor efectividad. Se estima que, hasta la fecha, unos 350 millones de pacientes se han beneficiado de las terapias biotecnológicas, que han mejorado sustancialmente los resultados en salud de la población. Algunos ejemplos son las vacunas, la insulina humana para la diabetes o los anticuerpos monoclonales de segunda generación.

El futuro de la biotecnología es prometedor. La aplicación continuada de la biotecnología podría conducir a la denominada "bio-economía", donde una considerable parte de la economía global estaría relacionada con el uso y desarrollo de materiales biológicos (no solo el biotecnológico industrial y bioenergético sino también la agricultura y pesca, explotación forestal, suministro de agua e industrias alimentarias)[32]. La OCDE estima que la bio-economía podría alcanzar a nivel global los 300.000 millones de dólares en 2030, generando el 2,7% del PIB mundial[33]. En el ámbito biofarmacéutico también se esperan importantes avances, sobre todo en la medicina predictiva y preventiva, así como en la medicina personalizada[34].

3

AHORRO EN COSTES DIRECTOS E INDIRECTOS DE LOS MEDICAMENTOS

En este capítulo nos centramos en otro de los elementos de valor asociados a los medicamentos, como son los potenciales ahorros de costes que generan. Analizamos en qué medida la utilización de nuevos medicamentos ha logrado liberar recursos para otros usos, mostrando en qué casos y en qué medida el coste adicional que suponen las innovaciones farmacéuticas podría generar un ahorro neto en los costes totales, al reducir el resto de costes relacionados con la enfermedad (costes directos y/o indirectos).

Los costes directos engloban costes tanto sanitarios como no sanitarios. Los costes directos sanitarios se refieren a los costes derivados de la medicación, de las visitas a profesionales sanitarios, de las visitas a servicios de urgencia, de las pruebas diagnósticas, de las hospitalizaciones, de la asistencia sanitaria domiciliaria y del transporte medicalizado, entre otros. Los costes directos no sanitarios contemplan, entre otros, los costes derivados de los cuidados personales dedicados a personas con falta de autonomía personal, pudiendo éstos ser formales (provistos por profesionales, de forma remunerada) o informales (provistos por el entorno afectivo del paciente). Por su parte, los costes indirectos incluyen las pérdidas de productividad laboral que sufre la sociedad como consecuencia de la morbilidad y/o la mortalidad prematura asociada a la enfermedad.

El primer apartado de este capítulo se centra en los ahorros de costes directos, tanto sanitarios como no sanitarios. Muchos de los medicamentos pueden generar ahorros netos en los costes directos sanitarios, al evitar recaídas, reducir los eventos adversos y/o aminorar los efectos secundarios de la medicación, reduciendo así las visitas médicas, las visitas a urgencias o las hospitalizaciones. Se comentarán algunos ejemplos publicados en la literatura tanto a nivel general como para algunas áreas terapéuticas en particular. Se abordará también cómo las innovaciones farmacéuticas pueden reducir el grado de discapacidad de los pacientes a los que se dirigen, aminorando la cantidad de cuidados personales que requieren, y redundando también así en un ahorro en costes directos no sanitarios.

Además, a menudo, los nuevos fármacos mejoran la adherencia al tratamiento, permitiendo no solo disfrutar de unos mejores resultados en salud, sino también hacer un menor uso de los servicios sanitarios que los pacientes no adherentes, reduciendo así el coste sanitario asociado a los mismos. Un recuadro específico abordará esta cuestión, mostrando ejemplos concretos de cómo la adherencia al tratamiento puede contener los costes sanitarios netos.

El segundo apartado del capítulo se centrará en analizar cómo los nuevos medicamentos pueden reducir las pérdidas laborales, al reducir el absentismo y el presentismo laboral causados por la enfermedad. Finalmente, y englobado en un recuadro final se planteará el caso concreto de las vacunas como elementos de innovación farmacéutica que, a través de la prevención, han potenciado los ahorros en costes y las ganancias de productividad laboral.

Por supuesto, el ahorro en costes sanitarios y sociales también se puede lograr a través de innovaciones en el resto de tecnologías sanitarias (procedimientos médicos y quirúrgicos, dispositivos médicos, sistemas de obtención de imágenes médicas, sistemas organizativos y de gestión, etc.) utilizadas en el tratamiento de una enfermedad, pero también en su prevención, diagnóstico y seguimiento[35]. Sin embargo, en este estudio nos centraremos exclusivamente en los efectos producidos por los medicamentos.

AHORRO EN COSTES DIRECTOS

El efecto compensación (offset effect) de los nuevos medicamentos se refiere a que el ahorro en costes que generan las innovaciones farmacéuticas es superior al gasto adicional que supone su adquisición, generando ahorros netos a la sociedad y/o al sistema sanitario.

Santerre (2011)[37].

Aunque en general los nuevos medicamentos suelen ser más caros que aquéllos a los que sustituyen, su efectividad también suele ser superior. Esto se cumple tanto para los medicamentos tradicionales como para los biotecnológicos[36]. Así, existe una corriente de estudios que analizan la existencia del denominado efecto

compensación (*offset effect)* de los nuevos medicamentos, según el cual éstos podrían sustituir a procedimientos quirúrgicos más caros y evitar hospitalizaciones y otros recursos médicos, generando así ahorros netos al sistema sanitario y a la sociedad. Los resultados empíricos publicados en la literatura son ambivalentes, mostrando señales en ambos sentidos[37].

El profesor de la Universidad de Columbia, Frank R. Lichtenberg, no solo es uno de los autores pioneros en este campo, sino también es uno de los más prolíficos. Cuenta con numerosos trabajos elaborados para distintos países en los que, con distintas metodologías y fuentes de datos, examina si los nuevos medicamentos son más productivos que los tradicionales.

En un primer estudio, Lichtenberg (2001) trató de aproximar el efecto compensación de los nuevos medicamentos en el año 1996 a partir de la prescripción farmacéutica individual en Estados Unidos. Concluyó que consumir fármacos comercializados más recientemente se asocia a un menor riesgo de hospitalizaciones, reduciéndose el gasto hospitalario así como el gasto sanitario neto[38]. Según sus cálculos, si un medicamento de 15 años de antigüedad fuera reemplazado por uno de 5,5 años, el coste farmacéutico total se incrementaría en promedio en 18 dólares anuales, mientras que el gasto no farmacéutico (gasto hospitalario y pérdida de productividad) se reduciría en unos 72 dólares (ratio de reducción de 3,9 veces).

Posteriormente, Lichtenberg (2007a) actualizó y mejoró este estudio, ampliándolo para los periodos 1996-1998, y concluyendo que el efecto compensación de los nuevos medicamentos sobre el coste no farmacéutico se ha incrementado en el tiempo, al pasar de un ratio de 3,9 veces a uno de 7,2 para la población general y de 8,3 para la población cubierta por el *Medicare*[39]. Este ahorro se generaría gracias a los ahorros en hospitalizaciones (un 62% del ahorro), visitas médicas (27%) y asistencia domiciliaria (10%) y, en menor medida, a las visitas a urgencias (2%) (Gráfico 41).

GRÁFICO 41. VARIACIÓN PROMEDIO PRODUCIDA EN LAS DISTINTAS PARTIDAS DE GASTO SANITARIO AL SUSTITUIR UN FÁRMACO ANTIGUO (15 AÑOS DE ANTIGÜEDAD) POR UNO MÁS NUEVO (5,5 AÑOS), EEUU 1996 Y 1998.

Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2007a)[39].

También en 2007, Lichtenberg publicó un trabajo para Estados Unidos a partir de datos longitudinales individuales en el que estimaba que, si en el año 2003 el grado de innovación farmacéutica hubiese sido como la del año 1993, los costes sanitarios directos por hospitalización y utilización de residencias de ancianos habrían sido un 11% mayores[40]. Del análisis previo derivó que el uso de los nuevos medicamentos permitió ahorrar, en el corto plazo, 58.000 millones de dólares en hospitalizaciones y 9.500 millones más en atenciones sani-

tarias, redundando en un coste neto de los nuevos fármacos de unos 27.000 millones de dólares. En cambio, cuando se extrapola el efecto al largo plazo, el ratio de ahorro neto en los costes directos sanitarios es de unas 2,4 veces el coste de los nuevos medicamentos.

Por su parte, Civan (2010) realizó un análisis similar, también para Estados Unidos y diferenciando los efectos por partidas de gasto, aunque para las personas cubiertas por Medicare/Medicaid e introduciendo algunas partidas adicionales, como los servicios dentales, las visitas a otros profesionales sanitarios o la utilización de productos sanitarios[41]. Se concluyó que, en el periodo 1993-2004, una reducción de 1 año en la edad media del medicamento está asociado a un aumento de 8,2$ en el gasto farmacéutico per cápita y a una reducción de 45,4$ en el gasto sanitario total per cápita (ratio de 5,5, principalmente debido a la reducción en el gasto hospitalario, un 40% de la reducción total). La magnitud del ahorro promedio en las distintas partidas de gasto se observa en el Gráfico 42.

GRÁFICO 42. VARIACIÓN PROMEDIO PER CÁPITA PRODUCIDA EN LAS DISTINTAS PARTIDAS DE GASTO SANITARIO AL REDUCIR EN 1 AÑO LA EDAD MEDIA DEL MEDICAMENTO, EEUU 1993-2004.

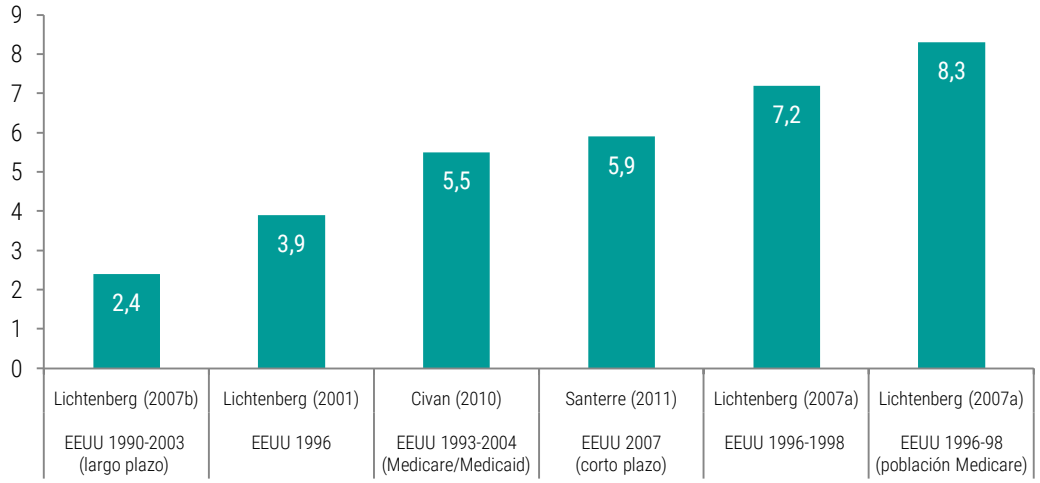
Fuente: Civan (2010)[41].

Santerre (2011) también analizó la existencia del efecto compensación de la innovación farmacéutica, en este caso tanto en Estados Unidos como en otros 7 países de la OCDE (Alemania, Reino Unido, Bélgica, Suecia, Finlandia, Canadá, y Japón)[37]. El autor concluyó que tal efecto sí existe, y estimó que su magnitud asciende a un ratio de ahorro a corto plazo en las partidas no sanitarias de hasta 5,9 veces el gasto farmacéutico adicional. Adicionalmente, afirmó que los efectos son mayores a largo que a corto plazo, y de mayor magnitud en Estados Unidos que en el resto de países desarrollados analizados conjuntamente.

En resumen, distintos estudios en Estados Unidos han corroborado la existencia del efecto compensación de los nuevos medicamentos, obteniendo unos ratios de ahorro neto de entre 2,4 y 8,3 veces el gasto adicional en dichas innovaciones farmacéuticas (Gráfico 43).

Lichtenberg aplicó un análisis similar para países como Suecia, Francia y Australia, con el objetivo de estimar el impacto de la utilización de medicamentos sobre el gasto sanitario y la esperanza de vida[42], [43] [44]. El autor señala que, si no se hubieran comercializado nuevos medicamentos durante los distintos periodos analizados, el número de hospitalizaciones del año 2009 habría sido un 9% superior al actual en Francia, un 12% superior en Suecia (Gráfico 44) y un 13% superior en Australia.

GRÁFICO 43. MAGNITUD DEL EFECTO COMPENSACIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS EN EEUU - RATIOS DE AHORRO NETO PROMEDIO EN LOS COSTES SANITARIOS RESULTANTES DE LOS NUEVOS FÁRMACOS, POR AUTOR Y SUBPOBLACIÓN.

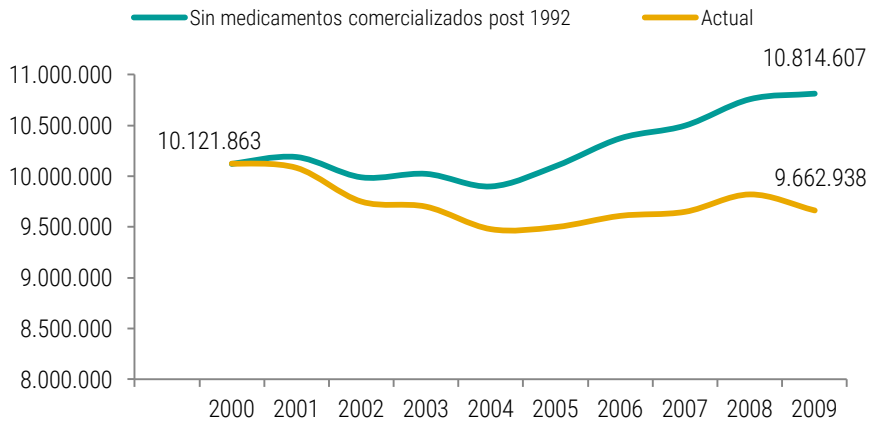


Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2007b)[40], Lichtenberg (2001)[38], Civan (2010)[41], Santerre (2011)[37], Lichtenberg (2007a)[39].

Distintos estudios han corroborado la existencia del efecto compensación de los nuevos medicamentos en Estados Unidos, concluyendo que por cada unidad adicional de gasto farmacéutico se logra un ahorro neto del gasto sanitario entre 2,4 y 8,3 veces mayor, gracias fundamentalmente a las hospitalizaciones evitadas.

Lichtenberg (2007b)[40], Lichtenberg (2001)[38], Civan (2010)[41], Santerre (2011)[37], Lichtenberg (2007a)[39].

GRÁFICO 44. DÍAS ACTUALES DE HOSPITALIZACIÓN Y CONTRAFACTUAL SI NO SE HUBIESEN APROBADO MEDICAMENTOS TRAS EL AÑO 1992, SUECIA 2000-2009.

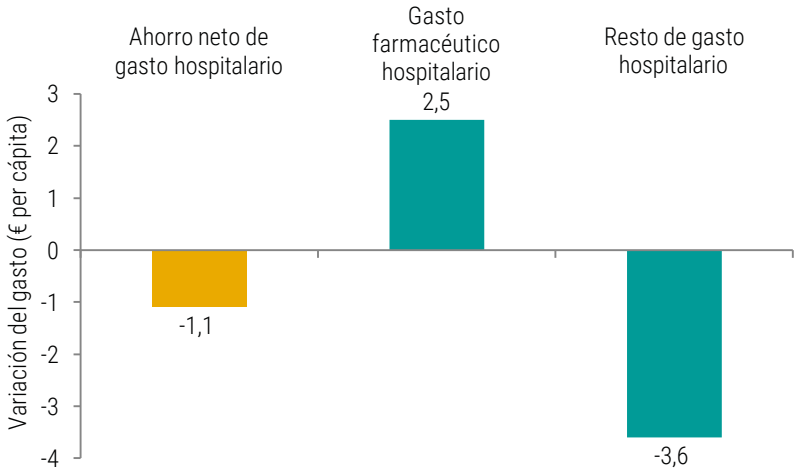


Fuente: Lichtenberg (2012)[42].

Por su parte, Crémieux (2007) estimó que en Canadá, por cada dólar adicional invertido en medicamentos se consiguió una reducción promedio de 4,7 dólares en el gasto hospitalario y de 1,5 dólares en el gasto sanitario total[45].

En España, un análisis realizado por Farmaindustria determinó que el aumento del gasto farmacéutico hospitalario producido entre 1999 y 2005 generó una mayor reducción en el resto de áreas de gasto hospitalario, derivando en un ahorro neto de costes hospitalarios. En concreto, se estima que por cada 10% de incremento promedio del gasto farmacéutico hospitalario per cápita en pacientes externos, el gasto farmacéutico hospitalario aumentó en 2,5 euros per cápita, mientras que el resto de partidas de gasto hospitalario se redujeron en 3,6 euros, generando un ahorro neto de 1,1 euros per cápita en el gasto hospitalario total (Gráfico 45)[46].

GRÁFICO 45. EFECTO DE UN INCREMENTO DEL 10% EN EL GASTO FARMACÉUTICO HOSPITALARIO PER CÁPITA EN ESPAÑA, 1999-2005 (€).



Fuente: Farmaindustria (2009)[46].

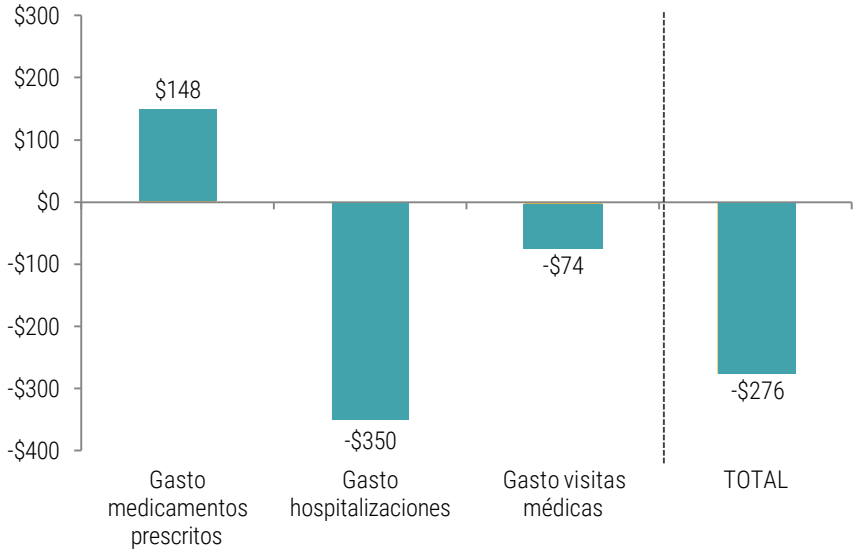
Nota: Análisis econométrico realizado por Farmaindustria a partir de la información contenida en el Informe 2007 del Grupo de Trabajo de Análisis del Gasto Sanitario (MSSSI).

El efecto compensación de los nuevos medicamentos se ha producido en la mayor parte de países desarrollados, incluyendo España. Un aumento del 10% en el gasto farmacéutico genera un ahorro neto de 1,1 euros per cápita en el gasto hospitalario.

Crémieux (2007)[45], Farmaindustria (2009)[46].

El efecto compensación parte de la premisa de que los medicamentos prescritos son un bien sustitutivo del consumo de servicios médicos (visitas médicas y hospitalizaciones). Shang (2007) trata de analizar el tipo de relación que existe entre ambos conceptos en el ámbito del programa norteamericano Medicare, tras la introducción del subprograma para financiar los medicamentos prescritos[47]. Para ello, realiza modelizaciones bajo dos modelos econométricos alternativos, obteniendo resultados muy distintos. Con un modelo econométrico simple en dos partes, que ajusta por las diferencias observables entre los mayores con y sin prestación en medicamentos, el autor concluye que el gasto neto aumenta en 53$ per cápita, en tanto que la reducción en el gasto hospitalario (-135$) no compensa al aumento del gasto farmacéutico (+157$) y al derivado de las visitas médicas (+31$). En cambio, bajo un modelo factorial más complejo que controla por la autoselección de las personas con peor salud de Medicare, los resultados indican que existe una relación inversa entre los medicamentos prescritos (Parte D de Medicare) y los servicios médicos (Parte B) y las hospitalizaciones (Parte A). Así, disponer de cobertura para medicamentos eleva el gasto farmacéutico promedio en 148$ (un +22%), pero reduce el gasto en hospitalizaciones en 350$ (-13%) y el gasto en visitas médicas en 74$ (-4%) (Gráfico 46), por lo que la inversión se vería compensada en términos de recursos netos (-276$ por persona).

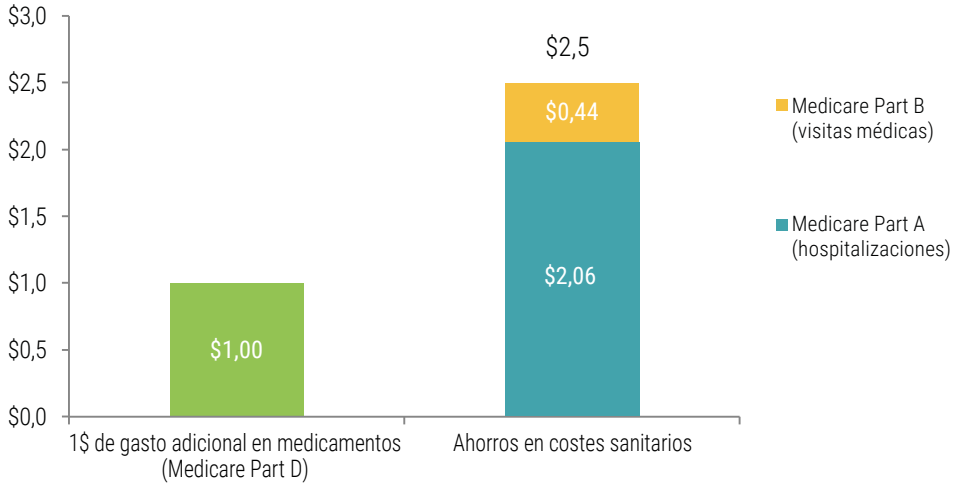
GRÁFICO 46. VARIACIONES EN EL GASTO PROMEDIO EN MEDICAMENTOS, HOSPITALIZACIONES Y VISITAS MÉDICAS (PARTES D, A Y B DE MEDICARE) RESULTANTES DE PASAR A TENER COBERTURA DE MEDICAMENTOS, EEUU 1992-2000.



Fuente: Shang (2007)[47].
Nota: resultados bajo el modelo econométrico complejo, que es un modelo discreto factorial que introduce una interacción entre la prestación de medicamentos y los ingresos, para controlar por la heterogeneidad individual inobservable y evitar así el problema de la autoselección.

Esto implica que cada gasto adicional de 1$ en medicamentos está asociado con una reducción de 2,06$ en hospitalizaciones y de 0,44$ en visitas médicas (Gráfico 47).

GRÁFICO 47. EFECTO DE CADA DÓLAR ADICIONAL GASTADO EN MEDICAMENTOS SOBRE EL GASTO EN LA PARTE A Y PARTE B DE MEDICARE, EEUU 2000.



Fuente: Elaboración propia a partir de Shang (2007)[47]. Medicare Parte A incluye hospitalizaciones, cierto tipo de atención domiciliaria y residencias de ancianos. Medicare Parte B incluye visitas médicas, visitas a fisioterapéuticas y terapeutas ocupacionales y cierto tipo de asistencia sanitaria.

Así pues, en los últimos años se ha publicado un número creciente de trabajos que corroboran y cuantifican el efecto compensación de los nuevos medicamentos sobre el coste sanitario total. Así lo señala por ejemplo uno de los últimos informes realizados por la *Congressional Budget Office* de Estados Unidos[48], según el cual por cada 1% de incremento en la utilización de fármacos, los costes totales del programa Medicare se reduce en un 0,2%.

Cabe señalar que en la literatura existen también algunos estudios que cuestionan la existencia de dicho efecto o que consideran que su efecto real es inferior al estimado, solicitando evaluaciones más rigurosas y asunciones alternativas más plausibles[49–51]. En concreto, Zhang (2007) sitúa el efecto compensación de los medicamentos en una sexta parte del ahorro neto señalado por Lichtenberg[49]. Este último autor responde explícitamente a las críticas[52].

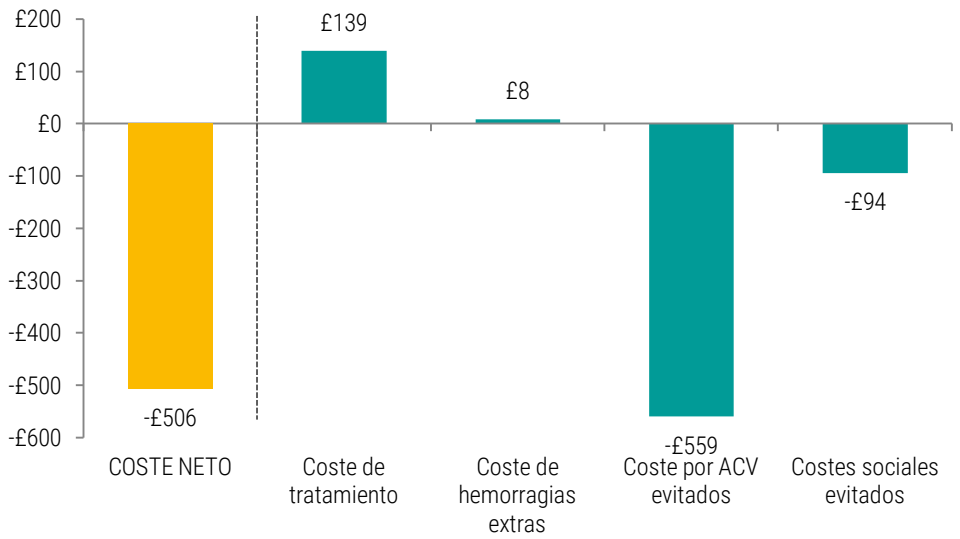
Por otro lado, existe otro amplio grupo de estudios que se dedican a comprobar el efecto de los nuevos medicamentos sobre el gasto sanitario total, específicamente para algunas enfermedades crónicas concretas. A continuación, se presentan algunos ejemplos publicados en el ámbito del cáncer, la enfermedad cardiovascular, la depresión, la hipertensión, el asma, la hepatitis C y el VIH/SIDA. En todas ellas, los nuevos tratamientos se han traducido en importantes ahorros en costes hospitalarios, que, en muchos casos, más que compensan el incremento en los costes farmacológicos.

Se ha estimado que los medicamentos **oncológicos** comercializados durante 1980-1997 han evitado solo en Canadá cerca de 1,7 millones de días de hospitalización al año[53]. En términos monetarios, esto equivale a una reducción del gasto hospitalario de 4.700 millones de dólares canadienses en 2012, lo que supone una cantidad superior al gasto atribuible a dichos medicamentos entre 1980 y 1997. En un análisis parecido aplicado a Estados Unidos, Lichtenberg (2016) concluye que los tratamientos contra el cáncer producidos entre 1989 y 2005 en Estados Unidos han evitado 1,55 millones de días de hospitalización en 2013, reduciendo los costes en 4.800 millones de dólares en dicho año[54].

Por otro lado, Lichtenberg (2009) señala que la introducción de nuevos medicamentos **cardiovasculares** en los países de la OCDE en el periodo 1995-2004 incrementó en 24 dólares el consumo farmacéutico promedio per cápita, pero logró disminuir, tanto la tasa media de hospitalización, como la estancia media, generando un ahorro de 89 dólares per cápita en hospitalizaciones (ratio de ahorro neto de 3,7)[55].

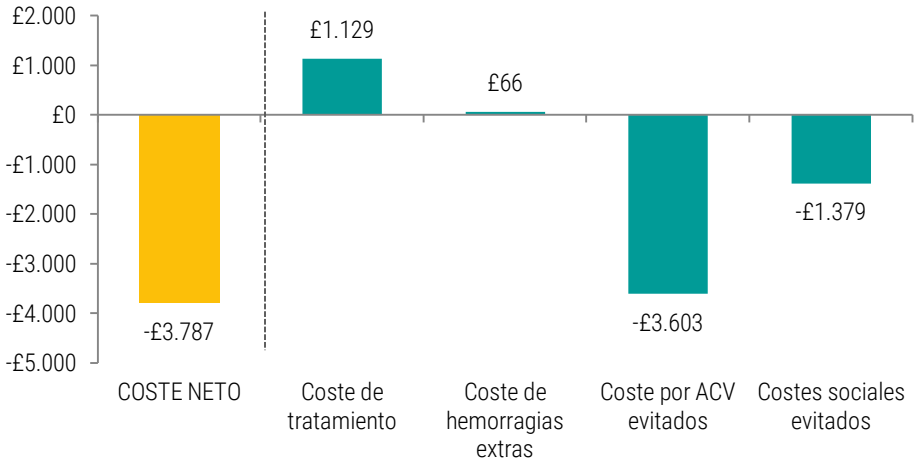
Otro estudio analizó el impacto de la introducción de medicamentos antitrombóticos, por parte del *National Health Service* británico, sobre los costes sanitarios[56]. Según las estimaciones, aplicar un tratamiento anticoagulante a pacientes con fibrilación auricular está asociado a un ahorro neto per cápita para el sistema sanitario de 412 libras a corto plazo y 2.408 libras a lo largo de la vida del paciente, además de un ahorro para la sociedad de 94 y 1.379 libras, respectivamente (Gráfico 48 y Gráfico 49).

GRÁFICO 48. COSTES ESTIMADOS POR PACIENTE DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR, REINO UNIDO (IMPACTO DE 1 AÑO).



Fuente: Kerr (2014)[56]. ACV: accidente cerebrovascular.

GRÁFICO 49. COSTES ESTIMADOS POR PACIENTE DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR, REINO UNIDO (IMPACTO A LO LARGO DE LA VIDA DEL PACIENTE).



Fuente: Kerr (2014)[56]. ACV: accidente cerebrovascular.

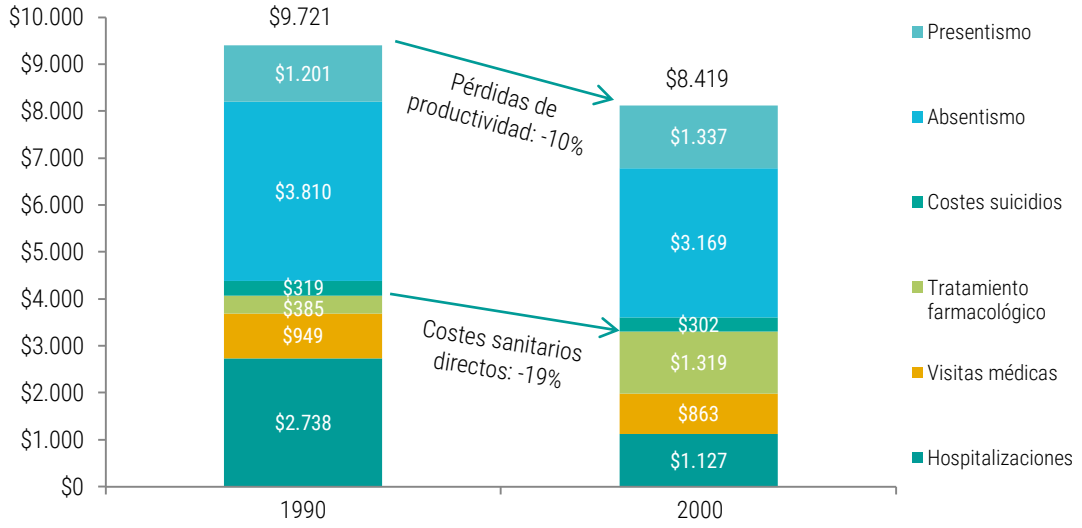
Algunos estudios, como el de Masbah (2016) concluyen que los nuevos anticoagulantes orales son mejores alternativas que warfarina, al prevenir el riesgo de accidentes cerebrovasculares en fibrilación auricular y generar así un ahorro neto de costes sanitarios. Este trabajo, que contempla las hospitalizaciones a lo largo de 5 años para un grupo de pacientes escoceses con fibrilación auricular, contabiliza los casos de accidente cardiovascular evitados en cada grupo de tratamiento y concluye que los costes asociados a los anticoagulantes orales son un 17% inferiores al grupo de control[57].

Por su parte, un ensayo norteamericano (el *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)* concluyó que el uso de estatinas redujo un 27% los demás costes sanitarios relacionados con la patología (procedimientos y pruebas como el electrocardiograma, etc.) por paciente versus placebo[58]. Esta reducción suponía el 11% del coste de adquisición de estos fármacos por paciente en el año 1998. Según otro trabajo, el uso de estatinas en EEUU evitó un coste de hospitalización de 4.400 millones de dólares por ataques al corazón y de 400 millones de dólares por accidentes cerebrovasculares en 2008. Además, si todos los pacientes hubieran sido tratados según lo propuesto en las guías de práctica clínica, se habrían evitado otros 2.500 y 260 millones de dólares, respectivamente[59].

El uso de los **antihipertensivos** no solo ha tenido un importante impacto sobre la salud poblacional, sino también sobre los costes sanitarios asociados a este factor de riesgo, al reducir la probabilidad de sufrir accidentes vasculares. Se estima que el uso de antihipertensivos durante la década de los 90 en Estados Unidos evitó en 2002 un coste sanitario directo de 16.500 millones de dólares por infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, correspondiendo el 70% de ellos a costes hospitalarios[60]. Sólo este ahorro ya es mayor que el gasto anual en antihipertensivos en Estados Unidos, que en 1998 era de unos 8.800 millones de dólares[61].

En el ámbito de la **depresión** también se ha comprobado que el aumento experimentado en el coste farmacológico para tratar la enfermedad entre 1990 y 2000 en Estados Unidos (aumento del 243%, hasta los 1.319 dólares per cápita) se ha más que compensado con un menor coste directo sanitario total (-19%) y una reducción del 10% en las pérdidas de productividad laboral[62]. El coste total por paciente con depresión se redujo un 13,4% en ese periodo, hasta los 8.419$, gracias fundamentalmente al menor coste de las hospitalizaciones (-59%) (Gráfico 50).

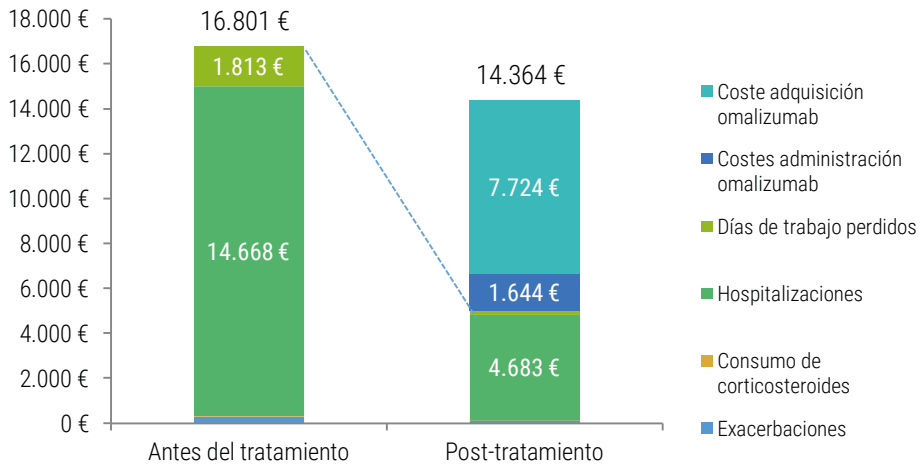
GRÁFICO 50. COSTE PROMEDIO TOTAL POR PACIENTE CON DEPRESIÓN, POR PARTIDAS DE COSTE EN ESTADOS UNIDOS, 1990 Y 2000.



Fuente: Greenberg (2003)[62].

También se han encontrado ahorros netos asociados al tratamiento farmacológico del **asma**. Por ejemplo, un estudio irlandés concluyó que tratar a pacientes con asma alérgico severo con un anticuerpo monoclonal durante 6 meses disminuye las exacerbaciones, reduciendo el consumo de recursos sanitarios y propiciando una menor pérdida de días de trabajo, lo cual redunda en un ahorro sanitario neto de más de 800 euros por paciente y en un ahorro social total de más de 2.400 euros por paciente (Gráfico 51)[63].

GRÁFICO 51. COSTES TOTALES POR PACIENTE CON ASMA EN LOS 6 MESES ANTERIORES Y POSTERIORES AL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB, EN IRLANDA.

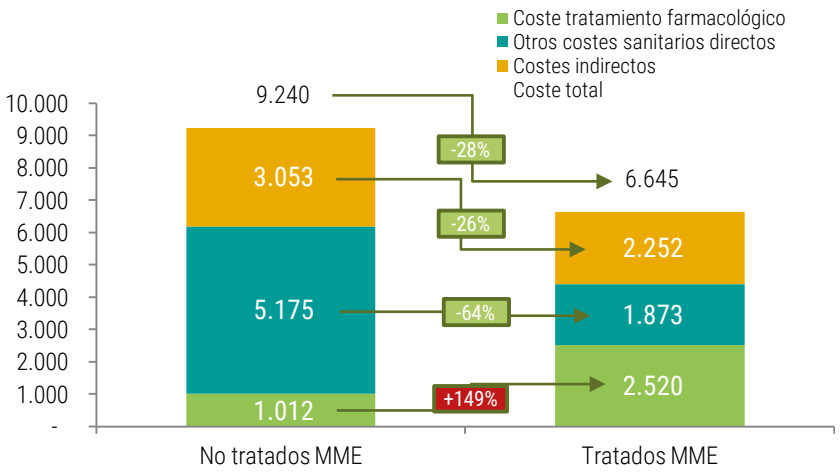


Fuente: Elaboración propia a partir de Costello (2011)[63].

En el ámbito de la **esclerosis múltiple,** un trabajo realizado en Estados Unidos concluyó que el tratamiento con modificadores de la enfermedad se asociaba con unos menores costes totales, tanto directos como indirectos. Aplicar este tipo de tratamientos a una muestra de personas con esclerosis múltiple suponía un mayor coste de tratamiento farmacológico (2.520$ vs 1.012$ si se les aplicaba el tratamiento tradicional), que se veía ampliamente compensado a través de los ahorros generados en el resto de costes directos sanitarios (-64%) y

en los costes indirectos (-26%), generando un ahorro neto total de costes del 28% o de 2.595$ por paciente. El 69% de dicho ahorro correspondía a costes sanitarios directos y el 31% restante a pérdidas de productividad laboral (Gráfico 52)[64].

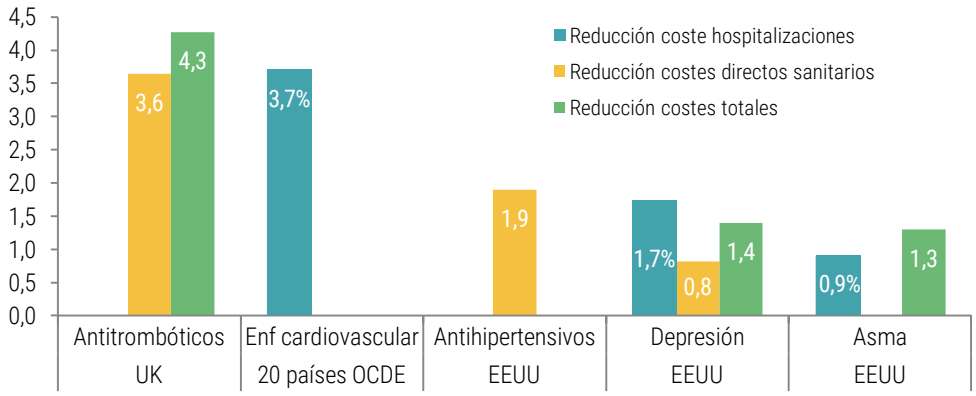
GRÁFICO 52. COSTE TOTAL, SANITARIO E INDIRECTO ANUAL PROMEDIO DE LOS PACIENTES TRATADOS Y NO TRATADOS CON MEDICAMENTOS MODIFICADORES (MME) DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE, EEUU 2006 ($).



Fuente: Elaboración propia a partir de Birnbaum (2009)[64].

En resumen, distintos estudios han comprobado que los nuevos medicamentos en el ámbito del asma, la depresión, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares pueden conducir a unas reducciones netas en los costes hospitalarios de entre 0,9 y 3,7 veces y de los costes totales de entre 1,3 y 4,3 veces (Gráfico 53) [55], [56], [60], [62], [63].

GRÁFICO 53. RATIO DE REDUCCIÓN DE COSTES HOSPITALARIOS, SANITARIOS Y TOTALES POR CADA UNIDAD MONETARIA ADICIONAL INVERTIDA EN LOS NUEVOS MEDICAMENTOS DE ESTAS PATOLOGÍAS.

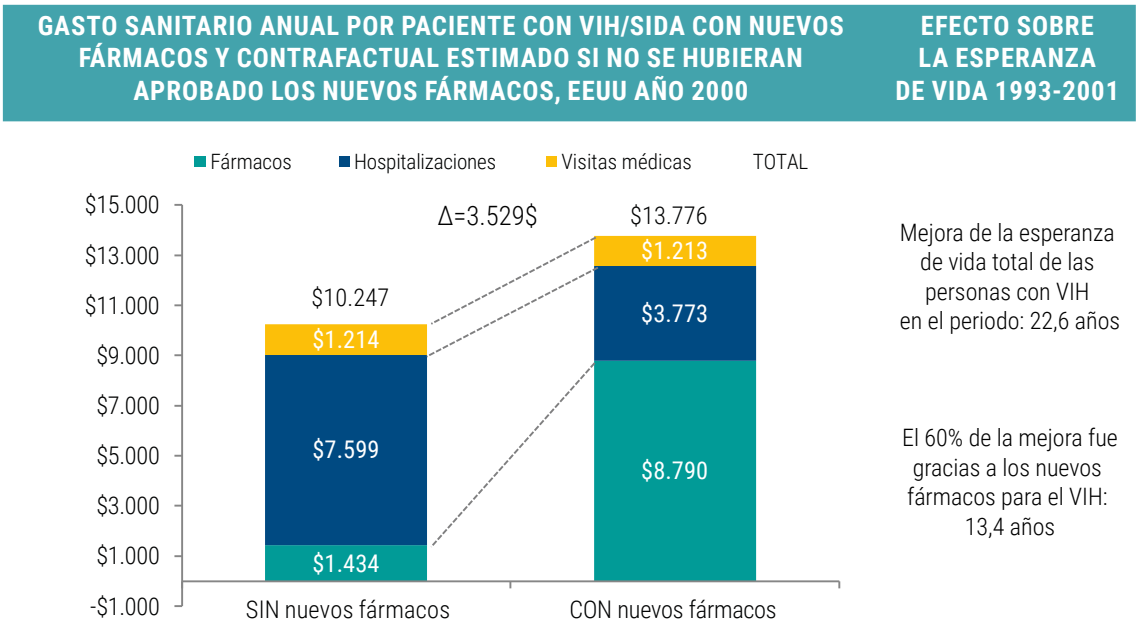


Fuente: Kerr (2014)[56], Lichtenberg (2009)[55], Cutler (2007)[60], Greenberg (2003)[62], Costello (2005)[63].

En el ámbito del **VIH/SIDA,** hay evidencia acerca de que los avances farmacológicos han sido coste-efectivos gracias a la ganancia de años de vida que han logrado. Según Lichtenberg (2006), los nuevos antirretrovirales aprobados en Estados Unidos multiplicaron por 6 el gasto farmacéutico entre 1993 y 2001, pero a cambio redujeron a la mitad el gasto hospitalario asociado a dichos pacientes y aumentaron la esperanza de vida en 13,4 años[65]. Así, si no se hubieran aprobado los nuevos antirretrovirales, el gasto sanitario directo anual por paciente habría sido un 26% inferior (10.247$ por paciente en vez de los 13.777$ producidos realmente,

Gráfico 54), y el gasto sanitario a lo largo de la vida habría sido de 132.185$ en vez de los 362.325$ estimados, pero no se habría producido la ganancia en esperanza de vida atribuible a los medicamentos (un 60% de la mejora en esperanza de vida total producida en este colectivo entre 1993 y 2001). El ratio de coste-efectividad incremental resultante es de 17.175$ por AVG, lo que implica que la intervención es coste-efectiva.

GRÁFICO 54. EFECTO DE LOS NUEVOS FÁRMACOS CONTRA EL VIH/SIDA SOBRE EL GASTO SANITARIO Y LA ESPERANZA DE VIDA, EEUU.



Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2006)[65].

Extrapolando el análisis a lo largo de la vida del paciente, el autor estima que los nuevos fármacos elevan el gasto sanitario por paciente en 230.140 dólares, al pasar de los 132.185$ promedio que gastaría cada paciente a partir del año 2000 si no se hubiesen aprobado los medicamentos a los 362.325$ reales tras la aprobación de los fármacos[65]. Por lo tanto, el gasto sanitario adicional por año de vida ganado sería de 17.175 dólares, es decir, sería una intervención coste-efectiva en base a los umbrales de coste-efectividad utilizados habitualmente. Estos resultados son consistentes con los de otros estudios similares, que arrojan cifras de coste de entre 13.000$ y 23.000$ por año de vida ganado gracias a los antirretrovirales[66, 67].

Otro estudio va más allá y asegura, si bien con una metodología poco detallada, que los antirretrovirales aprobados en España entre 1996 y 2007 han supuesto un ahorro neto de costes sanitarios, y que los ahorros son mayores si se tiene en cuenta el coste social asociado a no poder trabajar (y que los autores aproximan a través del PIB per cápita anual) (Tabla 3)[68].

TABLA 3. COSTES POR PACIENTE POR AÑO EN ESPAÑA, 1996-2007.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA	COSTES PACIENTE /AÑO	COSTES PROMEDIO	AHORRO ECONÓMICO DE LOS HAART	AHORRO SOCIAL DE LOS HAART: COSTE DE OPORTUNIDAD (PIB)	AHORROS TOTALES EN COSTES DERIVADOS DEL TTO HAART
Pacientes no tratados con HAART	30.000 – 40.000 $	35.000 $	-	-	-
Pacientes tratados con HAART	12.000 – 20.000 $	16.000 $	19.000 $	30.120 $	49.120 $

Fuente: Gonzalo (2009) [68].

Finalmente, cabe mencionar un estudio que cifra en 1,4 billones de dólares el valor social de la innovación farmacéutica en el ámbito del VIH/Sida en Estados Unidos entre 1980 y 2000, dada la evolución de la incidencia y supervivencia del virus y asumiendo un valor anual de la supervivencia de cada infectado equivalente al PIB per cápita norteamericano. El trabajo estima que el 95% de este excedente social total es capturado como excedente del consumidor, mientras que el excedente del productor representa el 5% restante[69].

El uso de nuevos medicamentos para tratar la depresión, la hipertensión, el asma y las enfermedades cardiovasculares puede generar un ahorro neto de costes hospitalarios de entre 0,9 y 3,7 veces el coste de la medicación, y un ahorro de costes totales de entre 1,3 y 4,3 veces.

Las terapias antirretrovirales son una estrategia coste-efectiva en el tratamiento del VIH/SIDA, que puede llegar a resultar ahorradora neta de costes si se considera su coste de oportunidad.

Kerr (2014)[56], Lichtenberg (2009)[55], Cutler (2007)[60], Greenberg (2003)[62], Costello (2005)[63], Gonzalo (2009)[68].

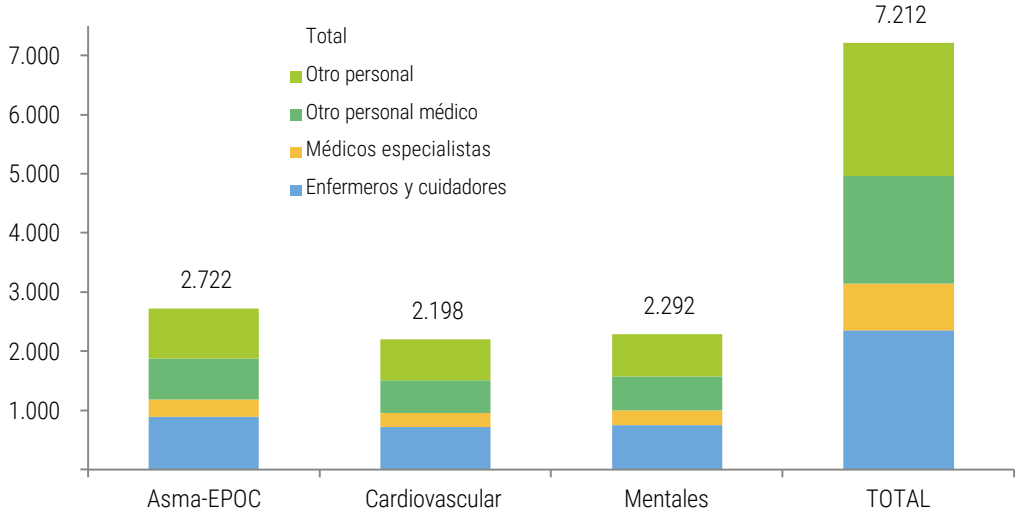
Por otro lado, al reducir las limitaciones para realizar las actividades cotidianas, los medicamentos también redundan en beneficios en términos de costes **directos no sanitarios,** tales como los cuidados personales provistos por profesionales o por el entorno afectivo del paciente. Sin embargo, la evidencia empírica publicada en este ámbito es escasa.

Una revisión de literatura y posterior meta-análisis, realizado para comparar los cuidados informales entre personas mayores con demencia, puso de manifiesto que contar con tratamiento farmacológico reduce tanto la carga de cuidados (diferencia de 0,27 en el cuestionario de sobrecarga del cuidador, con un IC95% de 0,13 y 0,41) como el tiempo dedicado a cuidados y supervisión (diferencia media de 42 minutos diarios, con un IC95% de 25,3 y 58,0)[70].

Un estudio observacional realizado en Italia analizó el impacto de los medicamentos biológicos sobre la psoriasis moderada/severa. En él se pone de manifiesto cómo la mejora de los síntomas y la calidad de vida producida por estas terapias se traslada al ámbito laboral, personal y de cuidados de los pacientes. Los pacientes pasaron de necesitar una media de 28 días de cuidados en casa a necesitar solo 10, lo que se asocia a un ahorro medio de estos costes directos no sanitarios del 60% (o 1.021€ anuales por paciente). Por su parte, los cuidadores de los pacientes pasaron de faltar al trabajo una media de ocho días al año a hacerlo tan solo dos[71].

Por su parte, otro estudio ha tratado de aproximar el ahorro en costes asociados a la atención integral de paciente (costes sanitarios y no sanitarios) que ha supuesto la comercialización de un grupo de diez innovaciones farmacéuticas (dirigidas a tres grupos de enfermedades) en Holanda[72]. Según este estudio, las innovaciones farmacéuticas comercializadas entre 1995 y 2007 han supuesto un ahorro anual equivalente a unas 7.212 personas contratadas a tiempo completo para atender a los pacientes, de los cuales 2.359 son enfermeros/as y cuidadores/as, 784 médicos especialistas, 1.825 otro personal médico y 2.244 otro tipo de personal (Gráfico 55). El mayor ahorro se produce en el grupo de enfermedades asmáticas y pulmonares, seguido de las enfermedades mentales y las enfermedades cardiovasculares.

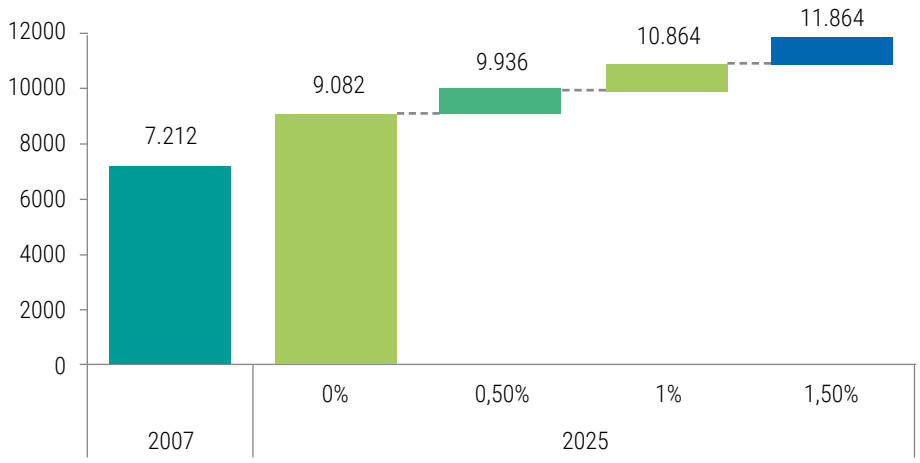
GRÁFICO 55. AHORRO ANUAL DE COSTES EN LA ATENCIÓN INTEGRAL DE PACIENTES (EQUIVALENTE A TIEMPO COMPLETO DE PERSONAL, SANITARIO Y NO SANITARIO) GENERADO POR 10 NUEVOS MEDICAMENTOS, POR ÁREA TERAPÉUTICA. HOLANDA, 2007.



Fuente: Elaboración propia a partir de Tsiachristas (2009)[72].

El autor realiza además una proyección del ahorro anual en costes relacionados con la atención integral de pacientes que podría producirse en el año 2025, en función de distintas tasas anuales de crecimiento de la cuota de utilización de los medicamentos (Gráfico 56)[72]. Concluye que las innovaciones farmacéuticas permitirán elevar el ahorro de estos costes, lo que se traduciría en una mejora de la sostenibilidad financiera del sistema sanitario, al liberar a los profesionales sanitarios de tiempos de cuidado de estos pacientes, pudiendo dedicarse a otras funciones. Asimismo, se traduciría en una menor carga para las familias de los pacientes, que pueden dedicar esas horas de cuidado al paciente con limitaciones para las actividades de la vida diaria a otros usos, como el trabajo o el ocio.

GRÁFICO 56. PROYECCIÓN A 2025 DEL AHORRO DE COSTES EN LA ATENCIÓN INTEGRAL DE PACIENTES (EQUIVALENTE A TIEMPO COMPLETO DE PERSONAL, SANITARIO Y NO SANITARIO), SEGÚN LA TASA ANUAL DE CRECIMIENTO DE LA CUOTA DE UTILIZACIÓN DE 10 NUEVOS MEDICAMENTOS EN HOLANDA.



Fuente: Elaboración propia a partir de Tsiachristas (2009)[72].

El uso de nuevos medicamentos también puede reducir la carga de cuidados personales -formales e informales- que requieren los pacientes, redundando en una menor carga para las familias y en una mayor sostenibilidad financiera del sistema sanitario.

Schoenmakers (2009)[70], Polistena (2015)[71], Tsiachristas (2009)[72].

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y AHORRO DE COSTES

La adherencia al tratamiento es un elemento que también puede resultar de gran importancia en términos de ahorros en costes, especialmente para aquellos pacientes con enfermedades crónicas para los que la medicación constituye un componente clave de su tratamiento. En general, una adecuada adherencia al tratamiento favorece el éxito del mismo, mientras que en otros casos, además, reduce el riesgo de sufrir recaídas. Así, el mayor control de la enfermedad a menudo se traduce en un menor uso de los servicios sanitarios de urgencia y de las hospitalizaciones, redundando todo ello en un potencial ahorro en costes sanitarios con respecto a los pacientes no adherentes.

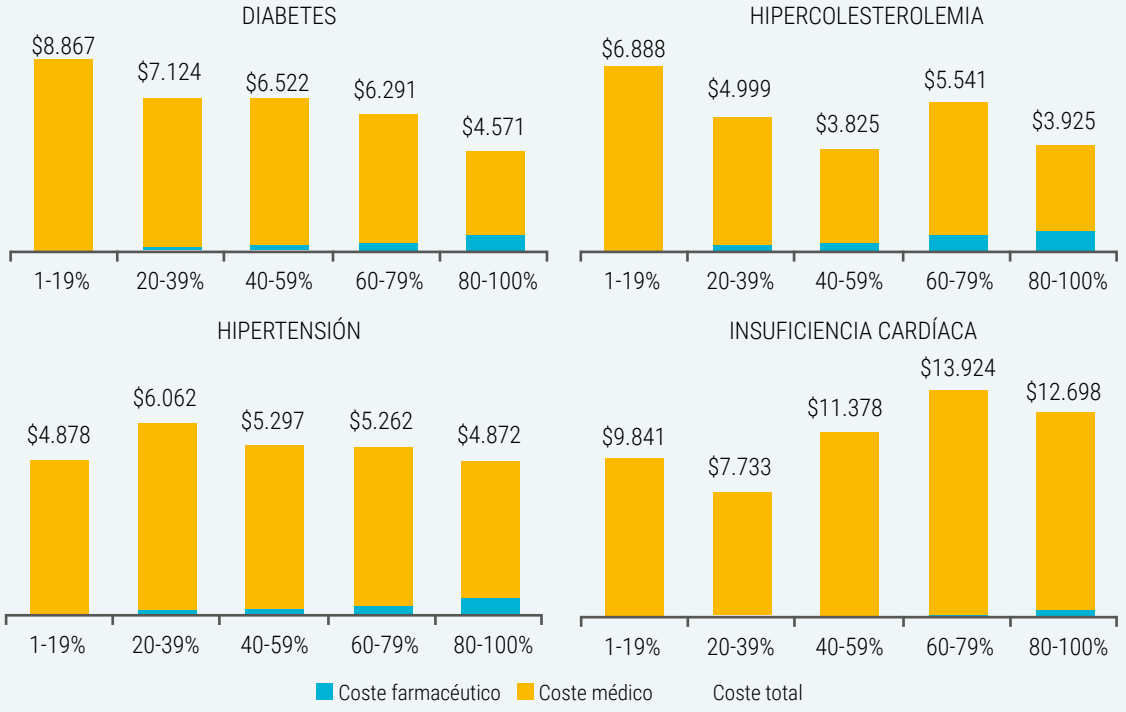
Distintos estudios han corroborado que una mayor adherencia puede asociarse a ahorros netos en el coste sanitario (efecto compensación)[73, 74], [75, 76]. Por ejemplo, Sokol (2005) ha estimado que, para algunas enfermedades crónicas, a mayor grado de adherencia al tratamiento, mayores son los costes farmacéuticos relacionados con el mismo, pero menores los costes sanitarios totales, gracias a las visitas médicas, hospitalizaciones y urgencias que se evitan. Con respecto a un paciente adherente al 80-100% se ahorra en promedio un 29% de los costes sanitarios totales en el caso de la hipercolesterolemia, un 27% en diabetes, un 9% en insuficiencia cardiaca y un 7% en hipertensión (Gráfico 57), con respecto a un paciente cuyo nivel de aderencia oscile entre el 60-79%. Así, de cada dólar invertido en medicación se lograrían unos ahorros promedio netos en los costes sanitarios de 7,1$ en diabetes, 5,1$ en hipercolesterolemia y 4$ en enfermedades cardiovasculares [74]. El ahorro es especialmente importante entre los pacientes con tres o más enfermedades (7 veces mayor que en los pacientes con una o dos enfermedades). Se ha estimado que el ahorro anual promedio derivado de lograr la adherencia de un paciente con 3 enfermedades es de 5.341$, 4.423$ y 2.081$ cuando padece al menos diabetes, hipertensión y colesterol, respectivamente[77].

Roebuck (2011) también estima la magnitud del efecto compensación de los medicamentos en la adherencia, calculando que por cada dólar adicional invertido en medicamentos de pacientes adherentes, se logran ahorros netos en los costes directos sanitarios de 10,1$ en hipertensión, 8,4$ en fallo cardíaco, 6,7$ en diabetes y 3,1$ en dislipidemia[73].

Por su parte, según un estudio publicado en España[78], aumentar en un punto porcentual el nivel de adherencia media de los pacientes evitaría un gasto sanitario directo cuantificado en más de 8,5 millones de euros en el caso de la EPOC, además de evitar 1.089 muertes y más de 20.000 agudizaciones. El aumento de la adherencia supondría un ahorro de costes sanitarios directos de prácticamente 1,5 millones de euros en el caso de la depresión, 11 millones de euros en el caso de las enfermedades cardiovasculares y 38 millones de euros en el caso de la diabetes tipo 2.

En el ámbito de la diabetes, multitud de estudios han comprobado que un mejor control de la enfermedad deriva en una menor utilización de recursos sanitarios. Por ejemplo, reducir del 8,2% al 7,7% el nivel de hemoglobina glicosilada se asocia a unas reducciones del 22% en las admisiones hospitalarias y del 34% en la duración media de la estancia[79]. Según un trabajo estadounidense, por cada dólar adicional invertido en mejorar la adherencia al tratamiento de los diabéticos en edad de trabajar se logra un ahorro neto de 1,14 dólares[76].

GRÁFICO 57. COSTES SANITARIOS MÉDICOS, FARMACÉUTICOS Y TOTALES RELACIONADOS CON 4 ENFERMEDADES CRÓNICAS, EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN, EEUU 1997-1999.



Fuente: Elaboración propia a partir de Sokol (2005)[74].

Otro trabajo estadounidense compara los efectos de participar o no en un programa de gestión de la diabetes[80]. Concluye que mejorar la adherencia se asocia a una reducción del coste sanitario medio de 1.294$ anuales por paciente, gracias a una menor frecuentación de las visitas a urgencias y de las hospitalizaciones (que además son más cortas), lo que compensa la mayor frecuencia de visitas médicas programadas. En España, se ha estimado que los pacientes con un control subóptimo de la diabetes (HbA1C >7%) presentan un coste anual medio un 16% mayor que el de los pacientes bien controlados (3.632€ vs 3.120€), debido fundamentalmente a un mayor consumo de medicamentos y a un mayor número de hospitalizaciones[81]. También se han publicado estudios que confirman que cambios en la forma de administración de la insulina (a través de plumas) elevan el grado de adherencia, disminuyen las hipoglucemias y generan ahorros en el coste sanitario directo promedio por paciente[82], [83, 75].

Un análisis de datos del programa Medicare en el ámbito de la EPOC, la diabetes y el fallo cardíaco concluye que, entre los beneficiarios del programa, los pacientes más adherentes al tratamiento crónico fueron entre un 29% y un 49% menos costosos para el sistema en términos de hospitalizaciones y visitas médicas[84].

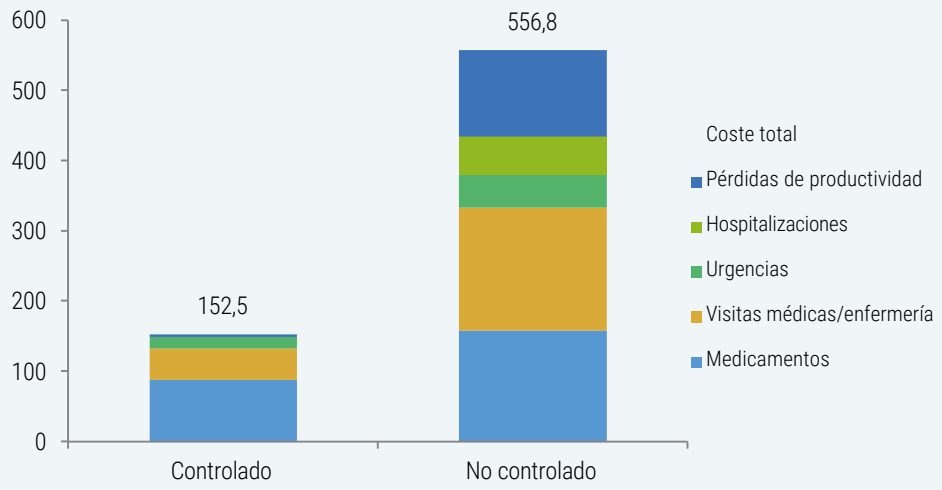
Las enfermedades mentales son también un buen ejemplo de la importancia de la adherencia al tratamiento sobre los costes sanitarios. La falta de adherencia al tratamiento para la esquizofrenia se asocia a una mayor frecuencia de recaídas, una mayor tasa de hospitalización y re-hospitalización y la persistencia de síntomas psicóticos[85,86,87].

En cáncer de mama, discontinuar el tratamiento hormonal adyuvante se asocia a unos costes anuales por paciente un 42% mayores que si no se interrumpe dicho tratamiento[88].

En cuanto al absentismo laboral y discapacidad temporal, éste se presenta en menor grado entre los pacientes con adherencia al tratamiento que entre los no adherentes. Por ejemplo, se estima que los trabajadores adherentes que padecen diabetes, hipertensión, dislipidemia o asma/EPOC se ausentan del trabajo entre 1,7 y 7,1 días menos al año, y que sus bajas laborales temporales son entre 1,1 y 5 días más cortas que los no adherentes[90]. El ahorro anual en costes indirectos derivado de la adherencia a tratamientos para el asma/EPOC se estima en unos 1.700$ dólares por empleado en Estados Unidos[90].

En España, el coste medio asociado a un paciente asmático no controlado es 2,3 veces superior al de un asmático parcialmente controlado, y 3,7 veces superior al de un asmático controlado[89]. Las pérdidas de productividad laboral (por incapacidad temporal) pasan de representar el 2,6% del coste total al 22% si la enfermedad no está bien controlada (Gráfico 58).

GRÁFICO 58. COSTE MEDIO POR PACIENTE CON ASMA (EN 3 MESES), SEGÚN EL GRADO DE CONTROL DE LA ENFERMEDAD, ESPAÑA 2010 (EUROS).



Fuente: Elaboración propia a partir de Doz (2013)[89].

La adherencia al tratamiento no solo favorece la salud del paciente, sino que a menudo también genera un ahorro neto de costes sanitarios directos para el sistema, y una ganancia de productividad laboral para la sociedad.

Roebuck (2011)[73], Sokol (2005)[74], Encinosa (2010)[76], Doz (2013)[89], Kaplan (2013)[87].

MEJORAS EN LA PRODUCTIVIDAD LABORAL

El valor social de los medicamentos también puede medirse en términos de las ganancias de productividad que generan, o las pérdidas que evitan, que pueden llegar a ser relevantes en enfermedades crónicas o que impliquen un alto grado de discapacidad física y/o mental.

El total de productividad laboral dependerá tanto de la producción generada por hora trabajada como del número de horas trabajadas por empleado y del número de personas que trabajen. Los nuevos medicamentos

pueden afectar por tanto a la prosperidad económica de un país a través de estas tres variables: elevando la oferta laboral, al permitir que un mayor número de personas estén en disposición de trabajar; elevando el número de horas trabajadas por persona, al evitar bajas laborales; e incrementando la productividad por hora trabajada, al hacer que su salud y calidad de vida sea mejor y rindan más en el trabajo.

Los medicamentos han logrado grandes avances en la cura de enfermedades, así como en la reducción de síntomas, en la aminoración de efectos adversos, en la reducción de comorbilidades o en la mejora de la adherencia al tratamiento, que repercuten positivamente en la morbilidad de los pacientes. Estas mejoras pueden traducirse directamente en un menor grado de absentismo laboral (días de trabajo perdidos por enfermedad, bajas laborales temporales, bajas permanentes) y de presentismo laboral (menor rendimiento en el trabajo por el hecho de estar enfermo/a). Por otro lado, son numerosos los medicamentos que han logrado reducir la mortalidad prematura asociada a la enfermedad.

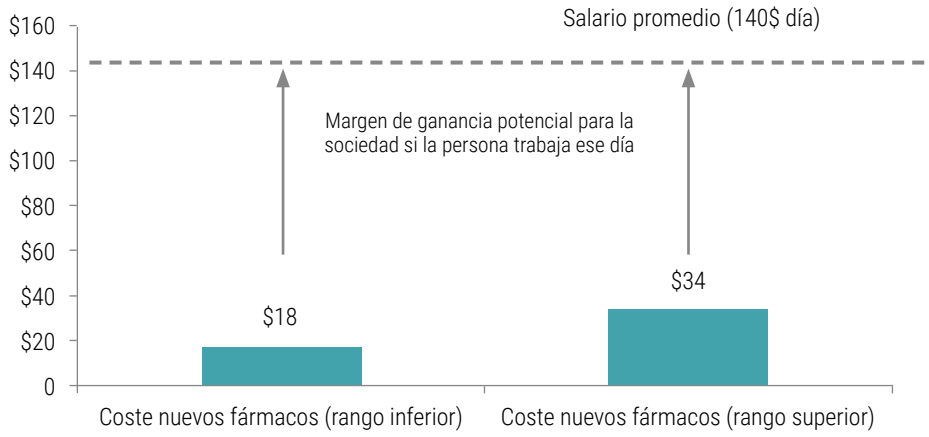
Las pérdidas laborales son una partida sustancial de la carga económica de las enfermedades. Se ha estimado que, a nivel agregado para 25 patologías distintas, por cada dólar de gasto sanitario (médico y farmacéutico) se producen en promedio 2,3$ de pérdidas laborales generadas a causa del absentismo y del presentismo laboral en Estados Unidos[91].

Distintos estudios han tratado de aproximar la magnitud del efecto que han tenido los nuevos medicamentos sobre la productividad laboral perdida por la sociedad en su conjunto.

Por ejemplo, Bui (2010) estima que cada nuevo medicamento introducido en el mercado ha reducido en promedio un total de 200 el número de años anuales de trabajo perdidos por jubilación anticipada y mortalidad prematura en Alemania. La ganancia acumulada de años de trabajo gracias a los medicamentos en el periodo 1988-2004 supone en torno a un 10% de la pérdida laboral del año 2004 del país[92].

Lichtenberg incluyó en uno de sus estudios el impacto sobre la productividad, estimando que cada año adicional de novedad de los medicamentos reduce en promedio un 1% los días de trabajo perdidos y en un 1,2% la incapacidad para trabajar. Así, afirma que reducir en 1 día los días de trabajo perdidos implicaría un coste promedio en medicamentos que oscila entre 18$ y 34$ (Gráfico 59)[93]. Si se comparan estas cifras con el salario promedio en Estados Unidos (140$ diarios), y se pone de manifiesto que son 4 veces inferiores, da a entender que a la sociedad le compensa invertir en estos nuevos medicamentos para evitar que se pierdan días de trabajo.

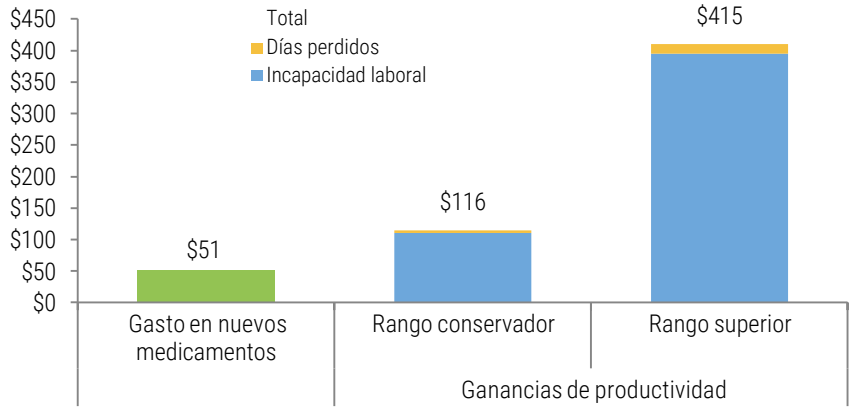
GRÁFICO 59. COSTE DIARIO PROMEDIO ASOCIADO A LOS NUEVOS MEDICAMENTOS (RANGO INFERIOR Y SUPERIOR) NECESARIO PARA REDUCIR EN 1 LOS DÍAS DE TRABAJO PERDIDOS, EN COMPARACIÓN CON EL SALARIO PROMEDIO DIARIO, EEUU 1970-1998.



Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2002)[93].

En otro estudio posterior, también sobre Estados Unidos, Lichtenberg (2005) estima que el valor de los nuevos medicamentos, medido en términos de la mayor capacidad de trabajar que permiten, se sitúa entre 2,3 y 8,1 veces por encima del gasto que suponen esos nuevos medicamentos. Así, mientras que el gasto anual promedio en nuevos medicamentos (para las 47 patologías consideradas) es de unos 51$ por persona, el autor cuantifica la menor probabilidad de ser incapaz de trabajar y faltar al trabajo gracias a ese stock de medicamentos en unos 415$ anuales por empleado (Gráfico 60)[94]. En la cuantificación más conservadora se asume que solo el 28% del efecto estimado sobre la capacidad de trabajar es atribuible a los nuevos medicamentos (la misma proporción que la inversión en I+D farmacéutica sobre la inversión en I+D sanitaria de la industria), correspondiendo el restante 72% a otras innovaciones médicas. Esto reduciría el ahorro anual de productividad hasta los 116$ por empleado, que aun así seguiría siendo muy superior (2,3 veces) al gasto en nuevos medicamentos (Gráfico 60).

GRÁFICO 60. COSTE ANUAL PER CÁPITA DE LOS MEDICAMENTOS APROBADOS ENTRE 1982 Y 1996 PARA 47 ENFERMEDADES CRÓNICAS Y AHORRO ANUAL DERIVADO EN LA PRODUCTIVIDAD LABORAL, EEUU 1996.



Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2005)[94].

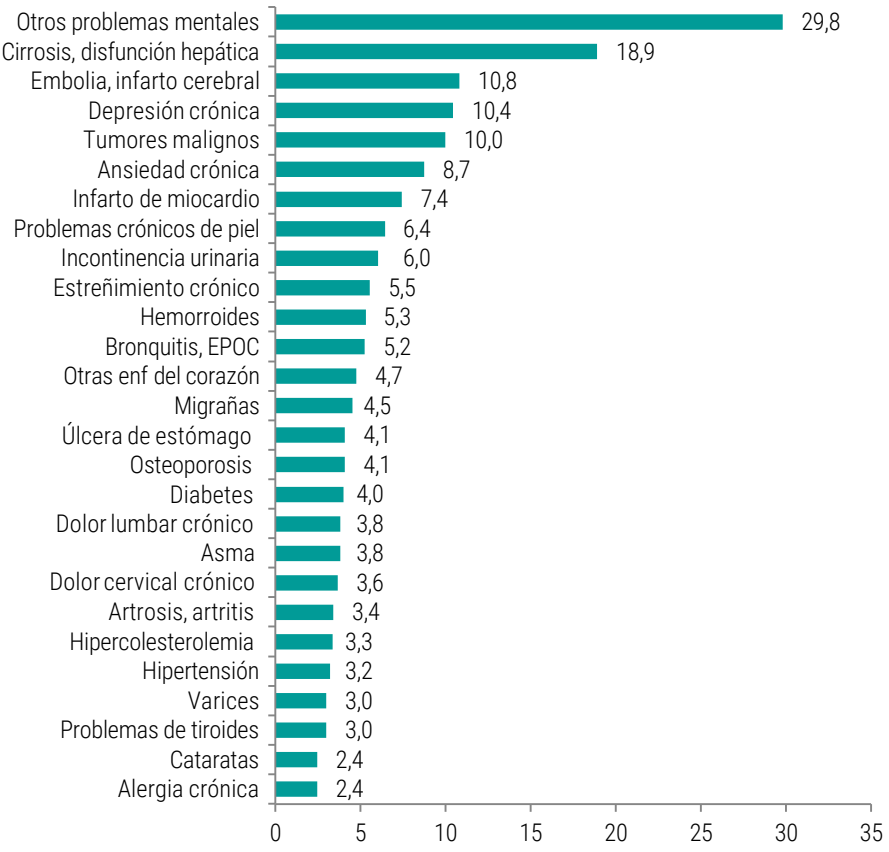
A nivel agregado, los resultados anteriores se traducen en que, si después de 1983 no se hubieran aprobado nuevos medicamentos para estas 47 patologías, en el año 1996 en Estados Unidos habría habido 1,4 millones de personas más incapaces de trabajar, lo que en términos monetarios se habría traducido en una pérdida de productividad laboral para el país de unos 43.000 M$ anuales (61.500M$ corrientes de 2015)[95].

Por otro lado, las comorbilidades constituyen uno de los principales motores de expansión de las pérdidas laborales. Un estudio norteamericano revela que los empleados con una sola comorbilidad suponen el 40% de los casos de comorbilidad y generan unos 15.600 días laborales perdidos al año en el país. Sin embargo, los empleados con 6 o más comorbilidades, a pesar de suponer solo el 8% de los casos, generan unos 36.000 días de trabajo perdidos al año[91].

Asimismo, el tipo de enfermedad que se padece influye en la magnitud de la productividad perdida tanto o más que las comorbilidades. Según la Encuesta Nacional de Salud, en España, las enfermedades crónicas con mayores tasas de incapacidad laboral son las enfermedades mentales (otros problemas mentales 30%; depresión 10%; ansiedad crónica 9%), la enfermedad hepática (19%), las enfermedades cerebrovasculares (infarto cerebral-embolia 11%, infarto 7%), el cáncer (10%), los problemas crónicos de la piel (6%) y la incontinencia urinaria (6%) (Gráfico 61)[96].

La **depresión** es una de las enfermedades que mayores pérdidas de productividad provoca. Existe una evidencia empírica creciente sobre la elevada prevalencia de esta enfermedad mental crónica entre la población activa y sobre la sustancial pérdida laboral que supone. En Estados Unidos, los trabajadores con depresión diagnosticada presentan un promedio de días de baja por incapacidad temporal de entre 1,5 y 3,2 días más al mes que los trabajadores que no padecen depresión, lo que se asocia a una pérdida de productividad de entre 182$ y 395$ mensuales por persona[97].

GRÁFICO 61. PORCENTAJE DE PERSONAS INCAPACITADAS PARA TRABAJAR, POR TIPO DE ENFERMEDAD CRÓNICA, ESPAÑA 2011-2012.



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012, INE[96].

Una revisión de literatura puso de manifiesto que en los países desarrollados la depresión genera unos costes promedio por morbilidad de entre 2.000 y 3.700$ anuales por paciente, y la mortalidad prematura de entre 200 y 400$[98]. En España, se ha estimado que el conjunto de las enfermedades mentales están asociadas a unas pérdidas de productividad laboral de unos 2.997 M€ anuales, correspondiendo un 47% a discapacidad permanente, un 36% a discapacidad temporal y el 17% restante a mortalidad prematura[99].

En el ámbito de la depresión, se ha comprobado que los nuevos tratamientos farmacológicos pueden haber contenido los costes laborales asociados a la enfermedad. Así, se estima que en Estados Unidos, las pérdidas de productividad de las personas con depresión se redujeron en 522 dólares por persona entre 1990 y 2000, gracias fundamentalmente a la caída de los costes por absentismo laboral (Gráfico 62). Es decir, por cada dólar invertido en el tratamiento farmacológico para la depresión, las pérdidas laborales se redujeron en 0,56 dólares[62].

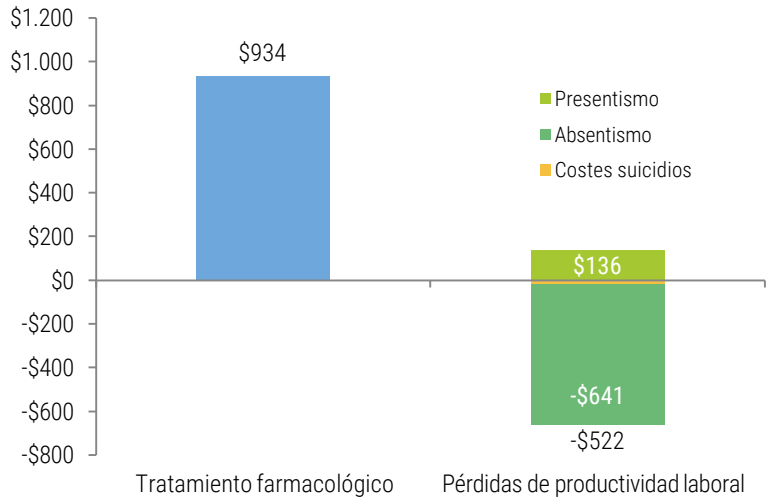
Otro trabajo realizado en el ámbito de la **incontinencia urinaria** en Estados Unidos concluye que el tratamiento farmacológico para este problema de salud ha reducido en 5,7 puntos porcentuales la tasa de limitación de la actividad, y ha reducido un 8,9% las pérdidas de productividad laboral por absentismo y presentismo[100].

Como ejemplo en el ámbito de la psoriasis, un estudio observacional realizado en Italia estimó que la mejora en la salud y la calidad de vida de los pacientes sometidos a terapia biológica supuso una reducción del 71,4% en los costes indirectos de la enfermedad de esos pacientes, al reducirse el absentismo y presentismo laboral[71].

Por su parte, algunos trabajos se han centrado en el ámbito de la **artritis reumatoide,** constatando que la introducción de los nuevos tratamientos biológicos ha elevado el coste farmacológico, pero que esto se ha visto

parcialmente compensado por disminuciones en otros costes, como los de hospitalización y los relacionados con las pérdidas laborales. Un estudio alemán concluyó que entre 2002 y 2011, los costes indirectos asociados a los pacientes con AR se redujeron entre un 8% y un 9%, en función de si se aplica el enfoque del capital humano o el de los costes de fricción, respectivamente[101].

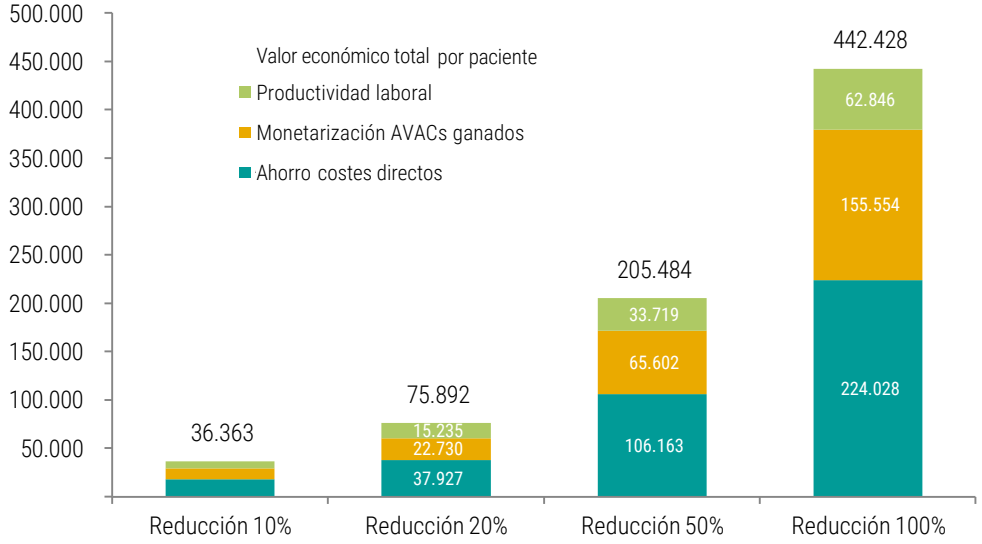
GRÁFICO 62. VARIACIÓN DEL GASTO FARMACOLÓGICO Y DE LOS COSTES LABORALES RELACIONADOS CON LA DEPRESIÓN, ESTADOS UNIDOS 1990-2000.



Fuente: Elaboración propia a partir de Greenberg (2003)[62].

Finalmente, según un modelo económico desarrollado para simular el curso de la enfermedad de Parkinson a lo largo de 25 años estimó el ahorro de costes derivado de retrasar la progresión de la enfermedad en distintos escenarios[102]. Así, por ejemplo, retrasar la evolución en un 20% se traduciría en Estados Unidos en un beneficio monetario neto total en más de 75.000$ por paciente, de los cuales 15.200$ corresponden a ganancias de productividad laboral, 22.700$ a la monetarización de la ganancia esperada de AVACs (0,45) y los 38.000$ restantes a un ahorro neto de costes directos (Gráfico 63).

GRÁFICO 63. BENEFICIOS MONETARIOS NETOS POR PACIENTE DE RETRASAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, SEGÚN EL GRADO DE REDUCCIÓN, POR TIPO DE COSTES, EN EE.UU.



Fuente: Elaboración propia a partir de Johnson (2013)[102].

La innovación farmacéutica aporta valor social a través de las pérdidas laborales que evita, al mejorar la salud y la calidad de vida. En Estados Unidos, el stock de nuevos medicamentos ha generado una ganancia media de productividad laboral anual de entre 2 y 8 veces su coste.

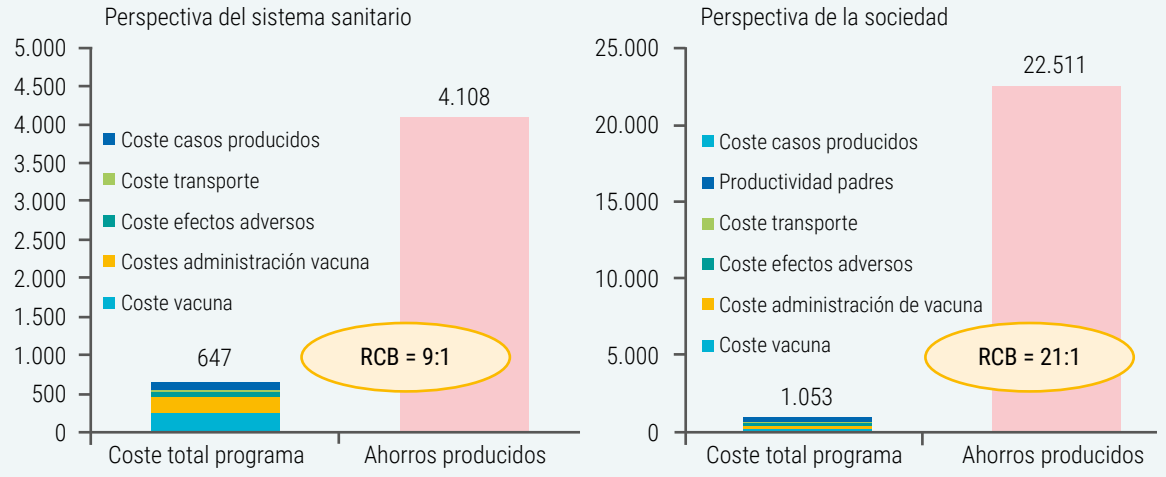
Lichtenberg (2005)[94].

EL PODER DE LAS VACUNAS

Las vacunas son una de las intervenciones de salud pública consideradas más coste-efectivas, gracias a que sus beneficios normalmente superan con creces a sus costes[103]. Los beneficios de las vacunas pueden medirse tanto en términos de morbimortalidad evitada como de ahorros en costes sanitarios, ganancias de productividad laboral y externalidades positivas generadas a corto y largo plazo[104,105]. Las vacunas tradicionales (polio, viruela, sarampión, etc.) generaron importantes ahorros netos, evitando al sistema sanitario y a la sociedad en su conjunto el consumo de recursos directos e indirectos. Las nuevas vacunas (hepatitis, papiloma humano, etc.) surgieron de procesos más complejos y son por tanto más costosas, pero en su mayoría siguen siendo coste-efectivas, es decir, presentan un ratio coste-efectividad inferior a 30.000 euros por AVAC[106]. A continuación, se presentan algunos ejemplos de resultados publicados:

- *La erradicación de la viruela ha evitado 40 millones de muertes en el mundo y ha permitido un ahorro de 2.000M$ anuales[103].*
- *Según un experimento controlado que consistió en no vacunar de sarampión a un determinado grupo de población en California, tratar un brote de sarampión le cuesta al sistema sanitario casi 10.400 dólares por caso[107].*
- *Por cada dólar invertido en un paquete de vacunas infantiles rutinarias en Estados Unidos se ahorran a corto plazo más de 3$ en costes directos y de 10$ en costes indirectos, gracias a que se evita el absentismo laboral de los padres[108].*
- *La vacunación de las distintas cohortes de niños norteamericanos producida entre 1994 y 2013 permitirá alcanzar un ahorro neto a largo plazo para la sociedad de 1.380.000M$, de los cuales 295.000M$ son costes directos[109].*
- *Por cada dólar invertido en Estados Unidos en un programa de vacunación infantil contra la difteria, el tétanos y la tos ferina se ahorran a largo plazo un total de 27$, de los cuales 9$ son ahorros en costes sanitarios directos para el sistema (Gráfico 64)[110].*
- *A lo largo de un periodo de 60 años, el beneficio neto de la vacuna contra la polio en Estados Unidos ha sido 6 veces superior a su coste[111].*
- *La tasa de retorno de la inversión en inmunización en países en desarrollo asciende a 44 veces el coste de la vacunación, si se tienen en cuenta todos los beneficios sociales y económicos a largo plazo[112].*
- *A lo largo de 10 años, el programa de vacunación de la meningitis C redujo el número de casos en un 99% en el Reino Unido (unos 9.000), logrando unos ahorros acumulados de 75M£[113].*
- *La vacunación contra la gripe en personas mayores reduce un 39% las hospitalizaciones por gripe y neumonía, y supone un ratio coste-beneficio superior a 1 en el Reino Unido, lo que implica que los beneficios de la intervención superan a los costes, gracias a las visitas médicas que evitan[114].*

GRÁFICO 64. COSTES Y AHORROS GENERADOS (EN MILLONES DE DÓLARES) A LO LARGO DE 15 AÑOS POR UN PROGRAMA DE VACUNACIÓN CONTRA LA DIFTERIA, EL TÉTANOS Y LA TOS FERINA (ACELULAR) EN UNA COHORTE DE 4 MILLONES DE NIÑOS EN ESTADOS UNIDOS.



Fuente: Elaboración propia a partir de Ekwueme (2000)[110]. RCB: Ratio coste-beneficio.

- *Introducir la vacuna contra la gripe en trabajadores puede evitar hasta 220 días de absentismo laboral por cada mil trabajadores[115].*
- *En un ensayo clínico, la vacuna contra el rotavirus redujo un 59% las hospitalizaciones infantiles por gastroenteritis y un 87% el número de días de trabajo perdidos por los padres y demás familiares como consecuencia de estos eventos[116].*
- *La vacuna contra la hepatitis B evita costes a largo plazo. Según un estudio realizado en Italia, durante los primeros 20 años de la vacuna, los costes de la vacunación son similares a los ahorros netos generados para el sistema. Sin embargo, en un periodo de 60 años, se genera un ahorro de 2,78 euros por cada euro invertido en las vacunas[117].*
- *Una revisión sistemática realizada a nivel europeo concluyó que la vacuna contra el virus del papiloma humano resultó coste-efectiva en 14 de los 15 estudios identificados[118].*

Las vacunas son una estrategia fundamental de prevención que permite ahorrar costes. Por cada dólar invertido en vacunación infantil contra la difteria, el tétanos y la tos ferina se ahorran a largo plazo un total de 27 dólares, de los cuales 9 son costes sanitarios directos para el sistema.

Ekwueme (2000)[110], Ehreth (2003)[103], Bärnighausen (2012)[104], Zhou (2014)[108], Boccalini (2013)[117].

4

RESULTADOS EN SALUD Y CALIDAD DE VIDA

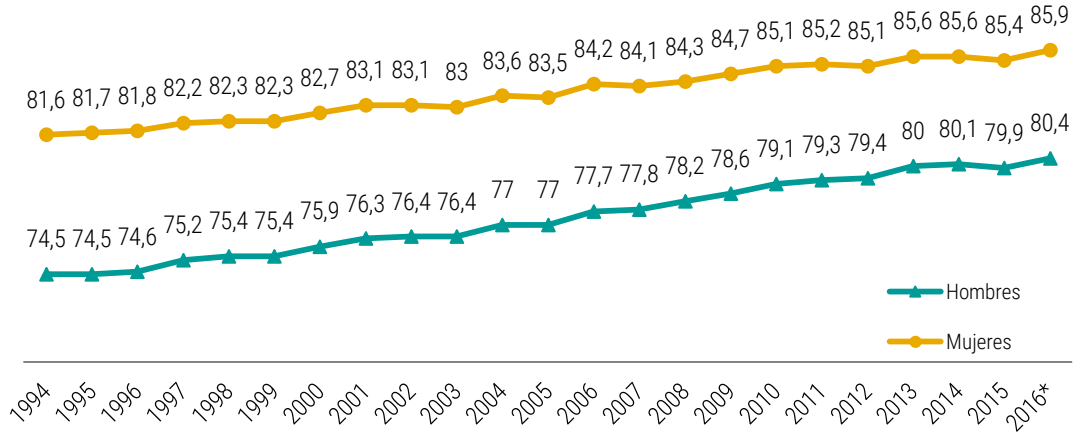
A lo largo de los años, la innovación farmacéutica ha permitido a los pacientes vivir más y mejor, y se espera que en el futuro esta tendencia continúe.
En este capítulo repasamos algunas de las principales enfermedades y se presentan, de manera ilustrativa, algunos ejemplos concretos de cómo el desarrollo de nuevos medicamentos ha tenido un impacto muy positivo sobre los indicadores de salud y calidad de vida de cada una de ellas. Además, en el primer apartado se detalla la influencia que ha tenido la innovación farmacéutica sobre la mortalidad y esperanza de vida en términos generales.

El desarrollo de nuevos medicamentos ha ayudado a cambiar drásticamente el panorama de los cuidados sanitarios a través de tres vías principales: 1) la prevención o cura de enfermedades que anteriormente requerían tratamientos de por vida, 2) la mejora de tratamientos de enfermedades para las cuales anteriormente había pocas opciones o ninguna, lo que ha impactado favorablemente sobre la tasa de mortalidad y la supervivencia, y 3) la mejora de la calidad de vida de los pacientes, a través de tratamientos más específicos y efectivos, y sujetos a menos efectos adversos. A lo largo de este cítulo repasamos algunos de los principales hitos.

MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA

La esperanza de vida al nacer es el indicador de salud poblacional más ampliamente utilizado. En España, entre 1994 y 2016 (cifras provisionales), la esperanza de vida al nacimiento de los hombres ha pasado de 74,4 a 80,4 años y la de las mujeres, de 81,6 a 85,9 años (Gráfico 65)[119]. Según esto, España se sitúa a la cabeza de los países más longevos del mundo, superada solo por Suiza, Singapur y Japón[120].

GRÁFICO 65. ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN ESPAÑA ENTRE 1994-2016.



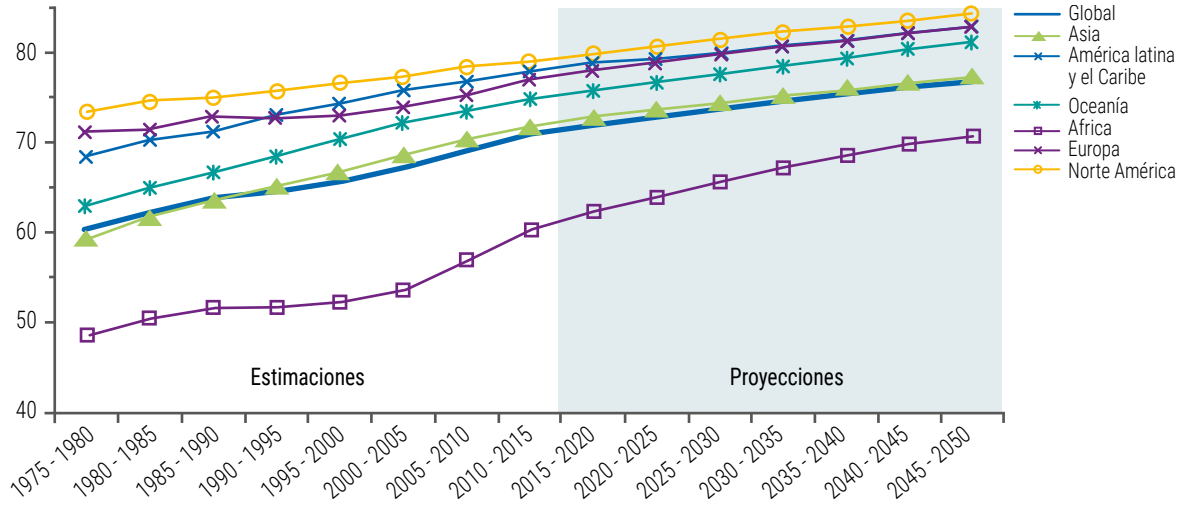
Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE[121]. * Dato provisional, actualizado en julio de 2017.

La esperanza de vida al nacer también ha crecido en los países miembros de la UE, alcanzando un promedio de 80,9 años en 2014 (83,6 años en mujeres y 78,1 años en hombres), lo que supone un incremento de 7 años desde 1990 (un promedio de 3 meses cada año) [122]. Según las previsiones de la OMS, la esperanza de vida al nacer a nivel mundial aumentará de 71 (en el periodo 2010-2015) a 77 años en 2045-2050 (Gráfico 66), siempre y cuando se logren nuevos avances en VIH/SIDA y se combatan con éxito otras infecciones, así como las enfermedades no transmisibles. Las estimaciones más optimistas sitúan el incremento de la esperanza de vida en África en alrededor de 11 años para el periodo 2045-2050[123].

En las primeras décadas del siglo XX, el incremento en la esperanza de vida al nacer se atribuyó a las medidas de salud pública instrumentadas a partir del conocimiento de la etiología específica de las enfermedades infecciosas, tales como el saneamiento del suministro de aguas o la disposición segura de las aguas residuales. Posteriormente, los incrementos en la longevidad se atribuyeron a factores como la mejora en el nivel educativo, las condiciones socio-económicas y los estilos de vida, pero también al progreso en los cuidados de la salud[122]. En las últimas décadas, la atención sanitaria y, de una manera destacable, la innovación farmacéutica han adquirido una especial importancia en el incremento de la esperanza de vida[124,125].

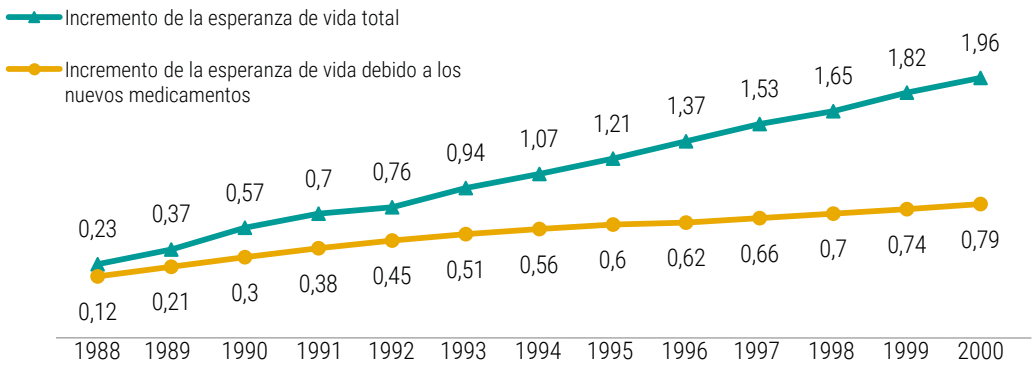
Uno de los estudios realizados por Lichtenberg analiza precisamente el impacto de la innovación farmacéutica en el incremento de la esperanza de vida al nacer. Así, entre 1986 y 2000, la esperanza de vida a nivel mundial aumentó en 1,96 años, de los cuales se estima que 0,79 años (un 40%) se produjeron gracias al lanzamiento de nuevos medicamentos[126] (Gráfico 67).

GRÁFICO 66. ESPERANZA DE VIDA AL NACER (AÑOS) POR REGIONES: ESTIMACIONES 1975-2015 Y PROYECCIONES 2015-2050.



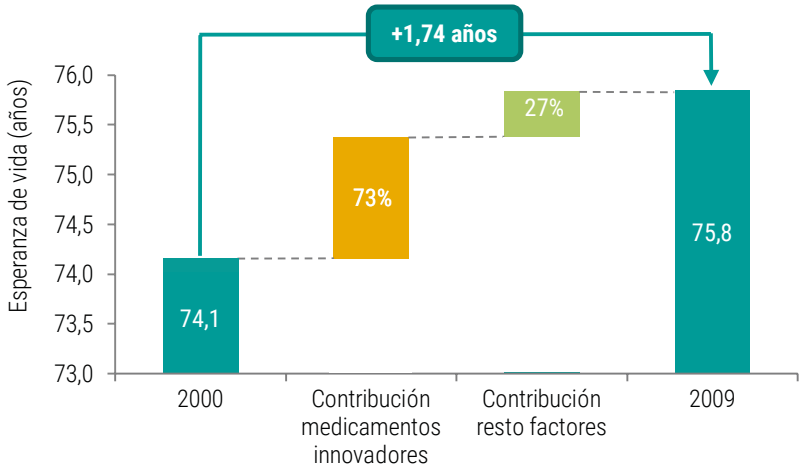
Fuente: OMS (2017)[123].

GRÁFICO 67. CONTRIBUCIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS AL INCREMENTO PROMEDIO DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN 52 PAÍSES ENTRE 1988-2000.



Fuente: Lichtenberg (2005)[126].

GRÁFICO 68. CONTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES A LA EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN EL PERIODO 2000-2009 EN LA OCDE.



Fuente: Lichtenberg (2014)[127].

Un estudio posterior, del mismo autor, llevado a cabo en 30 países desarrollados, atribuye a la innovación farmacéutica una contribución aún mayor a la longevidad poblacional. Este estudio estima que entre 2000 y 2009 se ganaron 1,74 años de esperanza de vida, de los cuales 1,27 años (el 73%) podían atribuirse al efecto de la innovación farmacéutica[127] (Gráfico 68).

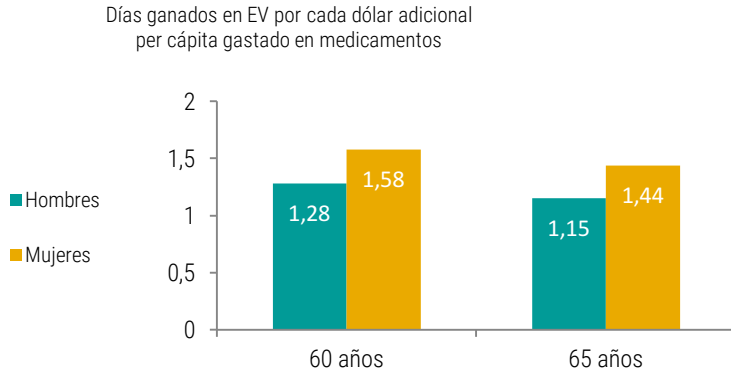
La esperanza de vida al nacer a nivel mundial es cada vez mayor: aumentó en 1,96 años en 1986-2000 y en 1,74 años en 2000-2009. La aportación de los nuevos medicamentos al incremento total producido en la esperanza de vida pasó del 40% (1986-2000) al 73% (2000-2009), reflejando la creciente aportación de la innovación terapéutica.

Lichtenberg (2005 y 2014)[126,127].

Otro estudio realizado para varios países de la OCDE desarrolló un modelo econométrico para estimar los efectos del consumo farmacéutico sobre la función de producción de salud. Los autores concluyen que el gasto farmacéutico se asocia de manera positiva y estadísticamente significativa con la esperanza de vida, tanto en edades intermedias (a los 40 años) como avanzadas (a los 60 años)[128]. Así, según sus estimaciones, doblar el gasto farmacéutico per cápita incrementaría un 2% la esperanza de vida a los 40 años y un 4% la esperanza de vida a los 60 años. Esto implicaría que un varón de 60 años vería aumentada su esperanza de vida de 18,5 a 19,2 años, y una mujer de 22,5 a 23,5 años.

Shaw (2002)[129] realiza un análisis similar, modelizando una función de producción salud para 29 países de la OCDE, y también concluye que incrementos en el gasto farmacéutico per cápita aumentarían la esperanza de vida de la población. Por ejemplo, según sus resultados, en promedio, doblar el gasto farmacéutico per cápita (lo que equivale a unos 171$ anuales) conllevaría un aumento de la esperanza de vida de cerca de 1 año para un varón de 40 años y de algo menos de 1 año para una mujer de 65 años.

GRÁFICO 69. GANANCIA MEDIA EN ESPERANZA DE VIDA EN ESPAÑA EN 1997 SEGÚN LA INVERSIÓN ADICIONAL EN MEDICAMENTOS REALIZADA EN 1985.



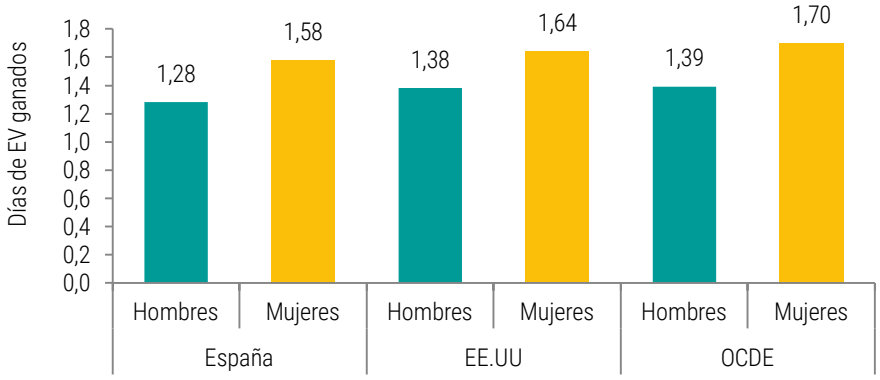
Fuente: Shaw (2002)[129]. EV: Esperanza de vida.

Este estudio aporta datos desglosados para España. Según éstos, un incremento de 1$ en el gasto per cápita en medicamentos en España en 1985 se traduciría en una ganancia en la esperanza de vida a los 60 años (en el año 1997) de 1,28 días entre los hombres y de 1,58 días entre las mujeres y de 1,15 días en hombres y 1,44 en mujeres, a los 65 años (Gráfico 69)[129].

Por lo tanto, los efectos marginales del gasto farmacéutico obtenidos en España son inferiores a los de Estados Unidos o la OCDE (Gráfico 70). Esto se debe a que los países que en 1985 destinaban una menor proporción del PIB al gasto farmacéutico obtendrán mayores ganancias en esperanza de vida al aumentar marginalmente su consumo farmacéutico, y viceversa. Así, España lograría unas ganancias en esperanza de vida superiores a las de Francia, Italia, Bélgica, Reino Unido, Alemania y Grecia, pero inferiores a las de Irlanda, Holanda, Canadá, Dinamarca, Finlandia o Estados Unidos [129,130].

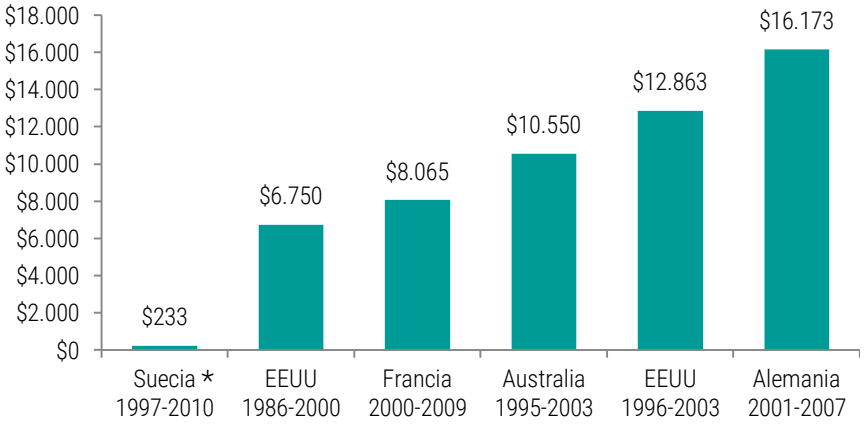
Por su parte, Lichtenberg aplicó un mismo tipo de análisis a distintos países, para analizar cómo afectó la introducción de nuevos medicamentos a la esperanza de vida y al gasto sanitario. Sus conclusiones fueron que los nuevos medicamentos son intervenciones sanitarias altamente coste-efectivas, ya que suponen un coste por año de vida ganado de entre 233$ en Suecia y 16.200$ en Alemania (Gráfico 71)[42,126,127,131,43,132,133]. Estas intervenciones también serían coste-efectivas en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC), si tenemos en cuenta que para la población general un año de vida ganado, equivale en promedio a entre 0,79 y 0,94 AVAC[134,135].

GRÁFICO 70. DÍAS DE ESPERANZA DE VIDA GANADOS A LOS 60 AÑOS POR CADA DÓLAR ADICIONAL GASTADO EN MEDICAMENTOS PER CÁPITA EN ESPAÑA, EEUU Y LA OCDE.



Fuente: Shaw (2002) [129]. EV: Esperanza de vida.

GRÁFICO 71. RATIO COSTE-EFECTIVIDAD DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA POR AÑO DE VIDA GANADO.



*Cabe señalar que, si el trabajo realizado para Suecia no contemplara la reducción de costes hospitalarios derivados de los nuevos medicamentos, el RCEI resultante sería de unos 19.200$/AVG, una cifra más similar a la obtenida para EEUU o Alemania, que no contemplan el efecto en el coste hospitalario.

Fuente: Lichtenberg (2012a)[42], Lichtenberg (2005)[126], Lichtenberg (2014)[43], Lichtenberg (2008)[131], Lichtenberg (2012b)[132], Lichtenberg (2012c)[133].

Para sostener estas ganancias en la esperanza de vida se requieren esfuerzos continuos para disminuir la mortalidad por enfermedades tratables como son, por ejemplo, las cardiovasculares, respiratorias o infecciosas.

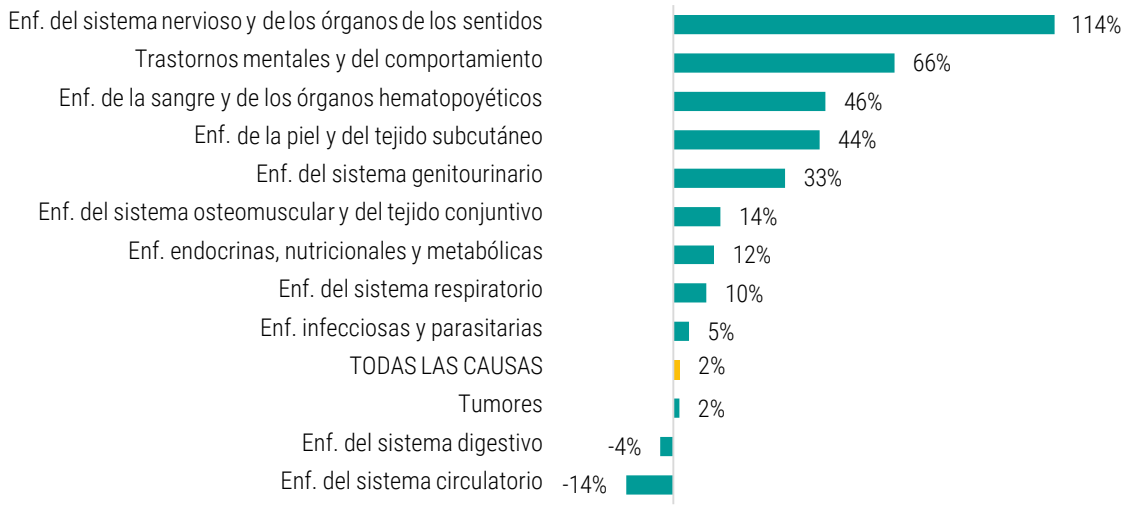
Los últimos datos disponibles del INE evidencian un ligero incremento de la mortalidad en España. En 2015 se registraron 422.568 defunciones por todas las causas, un incremento en términos absolutos del 17% respecto al 2000. Sin embargo, al comparar la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes entre ambos años, el incremento es solo del 2% (Gráfico 72).

Así, la tasa de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio es la que reflejó la mayor disminución (-14%) entre 2000 y 2015. Sin embargo, las muertes por enfermedades hipertensivas, que se incluyen en este grupo, han aumentado un 118%. También disminuyó la mortalidad por enfermedades del sistema digestivo (-4%). En este grupo destaca la disminución de muertes por cirroris y enfermedades crónicas del hígado (caída del 30%). Otro dato importante que subrrayan es la disminución de la tasa de muerte ocasionada por la diabetes (-4%).

Por su parte, las enfermedades del sistema nervioso son las que experimentaron un mayor crecimiento de la mortalidad relativa a la población (+114%), seguidas de las muertes por trastornos mentales y de comportamiento (+66%) y las enfermedades de la sangre (+46%). Cabe resaltar que aun cuando la tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas y parasitarias reflejó un aumento del 5% en 2000-2015, las tasas de muerte

ocasionadas por SIDA y tuberculosis reflejaron una significativa disminución, de 68% y 52% respectivamente. Asimismo, otro dato destacable lo representa el incremento de la tasa de mortalidad ocasionada por la enfermedad de Alzheimer (151%).

GRÁFICO 72. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD (MUERTES POR 100 MIL HAB) EN EL PERIODO 2000-2015 SEGÚN GRUPOS DE CAUSAS DE DEFUNCIÓN EN ESPAÑA.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE[136]. Enf: enfermedad. Se representan solo los grupos de causas de defunción no externas recogidas en el CIE-10. Se eliminaron los grupos de causas de muerte externas, por embarazo/parto/puerperio, fetales, perinatales, congénitas y no clasificadas.

La tasa de mortalidad ocasionada por los tumores en general presenta un ligero incremento del 2%, si bien se pueden apreciar reducciones importantes entre varios tipos de tumores malignos: laringe (-37%), estómago (-21%), próstata (-8%), mama y cuello del útero (-4%). Por el contrario, entre los principales incrementos resalta la tasa de mortalidad ocasionada por los tumores malignos de las vías urinarias (+571%, si bien su prevalencia es relativamente baja) y páncreas (+39%).

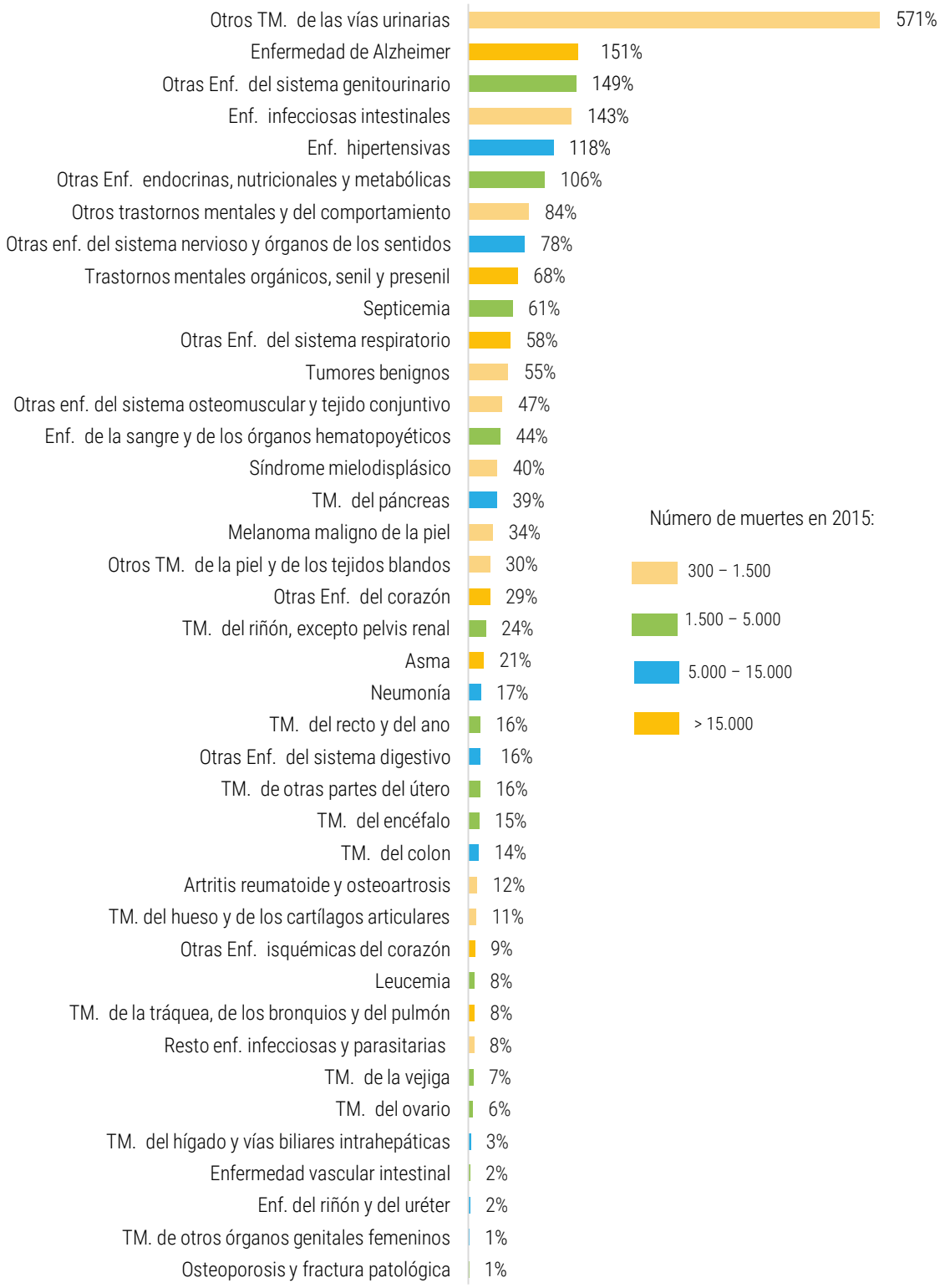
Al desglosar estos grupos de causas de muerte en afecciones concretas, observamos con mayor detalle cuáles son concretamente las causas no externas más prevalentes (que suponen más de 300 muertes anuales en España) responsables del aumento (Gráfico 73) o disminución (Gráfico 74) de la tasa de defunciones en ese periodo.

Dado el aumento de la esperanza de vida y la disminución de la mortalidad, en los países desarrollados, cada día cobra mayor importancia el impacto que produce el sector farmacéutico sobre ciertas morbilidades en las que el objetivo no es tanto curar la enfermedad o alargar la vida del paciente, sino mejorar su calidad de vida[137].

En EEUU es donde mejor se ha documentado el impacto del sector farmacéutico sobre la salud. Ya en 2002, Lichtenberg publicó un estudio en el que planteaba la hipótesis de que el tratamiento con nuevos fármacos contribuye a la ganancia en cantidad y calidad de vida[138]. Según este estudio, las personas que consumen medicamentos más nuevos tendrían una mayor supervivencia, una mejor salud autopercibida y menos limitaciones sociales y físicas en sus actividades cotidianas, efecto que sería más notorio cuanto peor es el estado de salud inicial.

En 2017, este mismo autor publicó un estudio en el que evaluó la contribución de la innovación farmacéutica en el incremento de la esperanza de vida y el uso hospitalario en menores de 70 años de Turquía, entre 2009 y 2013. Los resultados reflejaron una disminución del 2,2% en las muertes prematuras, del 3,6% en la tasa de mortalidad ajustada por edad y del 7,3% en las hospitalizaciones, en comparación con los resultados en ausencia de innovación farmacéutica[139].

GRÁFICO 73. CAUSAS NO EXTERNAS DE MUERTE MÁS PREVALENTES EN LAS QUE AUMENTÓ LA TASA DE MORTALIDAD (TASA POR 100 MIL HAB) EN ESPAÑA, 2000-2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE[136]. Se representan las causas de defunción no externas recogidas en el CIE-10. Se eliminaron las causas de muerte de menos de 300 muertes en 2015 y los grupos de causas de muerte externas por embarazo/parto, fetales, perinatales, congénitas y no clasificadas. TM: Tumor maligno; Enf.: Enfermedades.

GRÁFICO 74. CAUSAS NO EXTERNAS DE MUERTE MÁS PREVALENTES EN LAS QUE DISMINUYÓ LA TASA DE MORTALIDAD (TASA POR 100 MIL HAB) EN ESPAÑA, 2000-2015.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE[136]. Se representan las causas de defunción no externas recogidas en el CIE-10. Se eliminaron las causas de muerte menos prevalentes en el último año registrado (menos de 300 muertes en 2015) y los grupos de causas de muerte externas y no clasificadas. TM: Tumor maligno; Enf.: Enfermedades.

A continuación, se citan algunos ejemplos concretos para ilustrar cómo el desarrollo de nuevos medicamentos ha tenido un impacto positivo sobre los indicadores de salud y calidad de vida de las principales patologías. Cabe señalar que dichos ejemplos no proceden de una revisión exhaustiva de los avances en cada patología.

VIH / SIDA

La infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) sigue siendo un importante problema de salud pública mundial, después de haberse cobrado más de 35 millones de vidas hasta ahora. Sólo en 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. A finales de 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, y en ese año se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones. Más de dos terceras partes de las personas infectadas viven en África, convirtiéndose en la región más afectada.

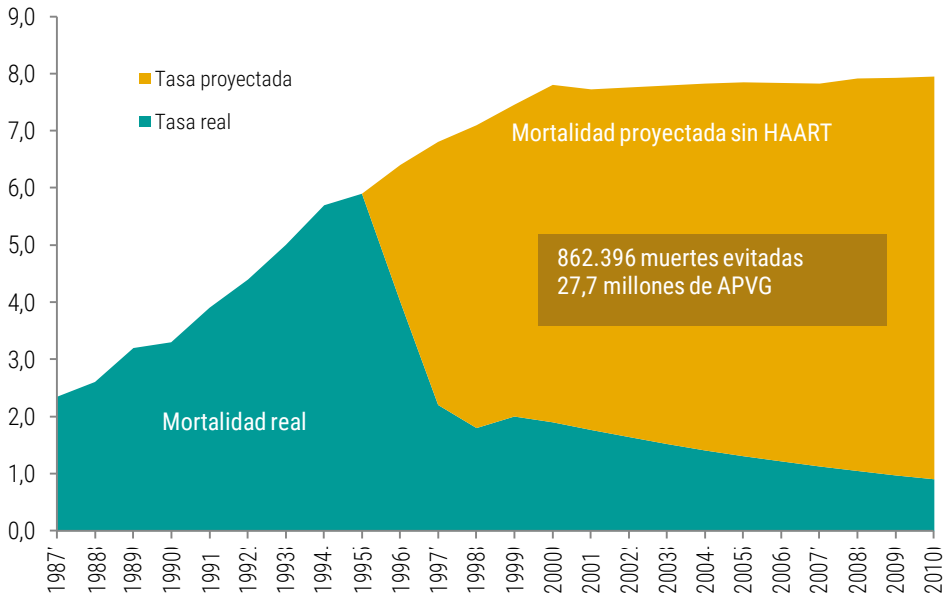
El VIH/SIDA es sin embargo una de las enfermedades en cuyo tratamiento ha habido un mayor progreso durante los últimos 20 años. Los avances en el tratamiento antirretrovírico (TAR) han potenciado la prevención

de su transmisión, ralentizado su progresión y aumentado su supervivencia y calidad de vida, propiciando que el VIH/SIDA pase de ser una enfermedad aguda y fatal a corto plazo a convertirse en una condición crónica en la que los afectados pueden llevar una vida prácticamente normal.

El progreso en el tratamiento ha sido posible gracias a las mejoras incrementales que han supuesto los casi 40 tratamientos antirretrovirales aprobados hasta la fecha. Las principales innovaciones terapéuticas se produjeron a partir de 1995, entre las que destacan la aprobación del primer inhibidor de la proteasa (en 1995), el primer inhibidor análogo nucleósido (2001), el primer inhibidor de adhesión (2003), el primer tratamiento de una sola pastilla al día (2006), el primer co-receptor CCR-5 (2007) y el primer fármaco para la profilaxis pre-exposición o "PrEP" *(pre-exposure prophylaxis medicines)* (2012)[140]. A este periodo posterior a 1995 se le conoce como la "Era HAART" (*High Active Anti-Retroviral Therapy* o Terapia Antirretroviral de Gran Actividad).

Los avances en el tratamiento se han traducido en un sustancial descenso de la mortalidad asociada a la enfermedad. Gracias a todas estas innovaciones, y a las medidas preventivas, las muertes por VIH/SIDA en Estados Unidos se redujeron un 85% entre 1995 y 2010, evitando 860.000 muertes en el periodo (Gráfico 75)[141]. Asimismo, los contagios de madre a hijo pasaron de una tasa del 25%-30% en 1994 a solo un 2% en 2002 y los nuevos contagios por VIH disminuyeron hasta un 73% con la administración de la profilaxis pre-exposición[142].

GRÁFICO 75. TASA REAL Y TASA PROYECTADA DE MORTALIDAD AJUSTADA POR EDAD POR VIH/SIDA EN EEUU ENTRE 1987 Y 2010.

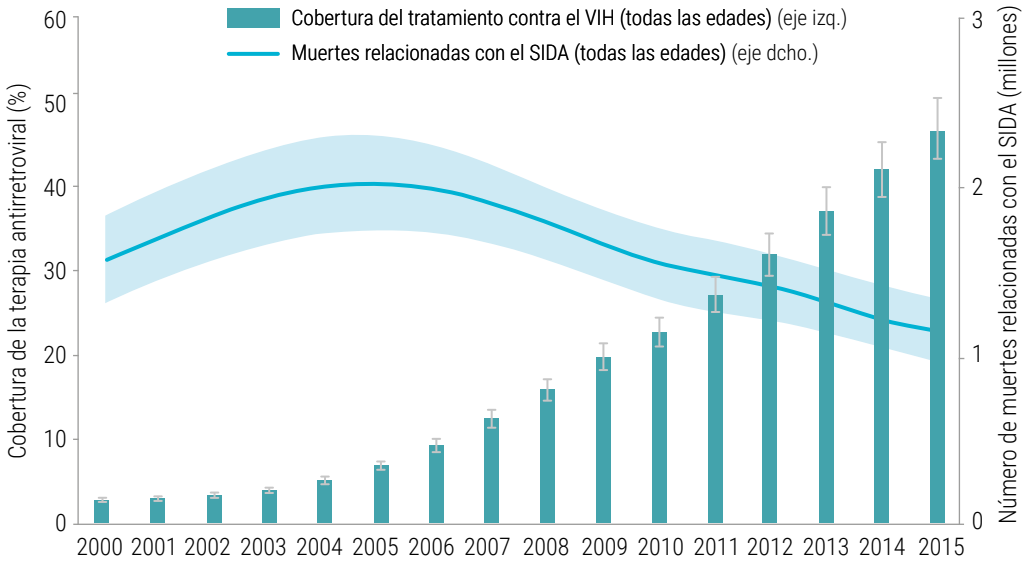


Fuente: Lacey (2014)[141].

Nota: APVG: años potenciales de vida ganados. Tasa proyectada simulando la evolución de la mortalidad si la innovación se hubiese paralizado justo antes de la aparición de las terapias HAART de 1994-1996.

A medida que aumentaba la cobertura del tratamiento (de menos del 5% en el año 2000 a casi el 50% en 2015), disminuía el número de muertes relacionadas con el virus (pasando de casi 2 millones en 2005 a 1,1 millones en 2015 a nivel global) (Gráfico 76)[143]. Así, las defunciones en todo el mundo asociadas al virus disminuyeron en una tercera parte entre 2000 y 2016, lo que significa que se evitaron 13,1 millones de muertes ocasionadas por esta enfermedad[144].

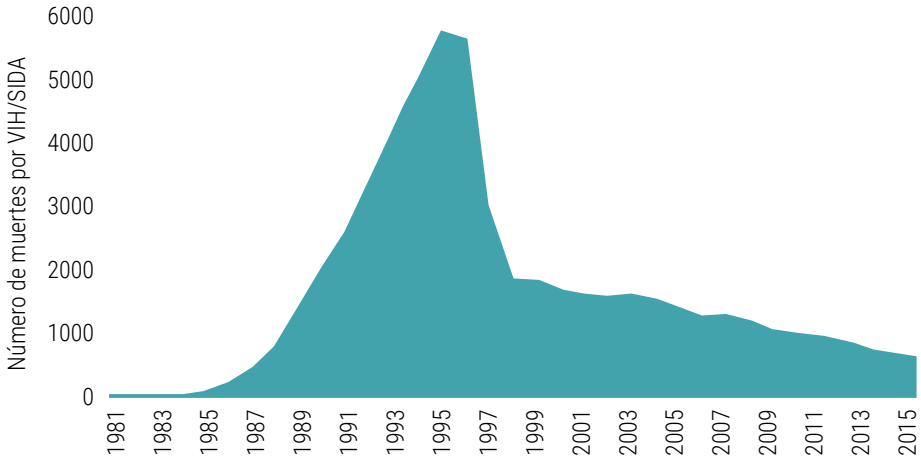
GRÁFICO 76. COBERTURA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y NÚMERO DE MUERTES RELACIONADAS CON EL SIDA, A NIVEL GLOBAL, 2000-2015.



Fuente: Global IDSA up-date 2016[143].

En España, la epidemia del SIDA también alcanzó su cénit a mediados de la década de los 90, con casi 6.000 muertes al año y una incidencia de casi 7.500 nuevos casos anuales. A partir de 1996, gracias a la introducción de las HAART, la tendencia se revierte drásticamente y se experimenta un rápido descenso tanto en el número de nuevos casos reportados como en el número de muertes anuales (que pasan de casi 5.900 en 1995 a 1.900 en 1998)[145] (Gráfico 77).

GRÁFICO 77. DEFUNCIONES POR VIH/SIDA EN ESPAÑA ENTRE 1981 Y 2015.

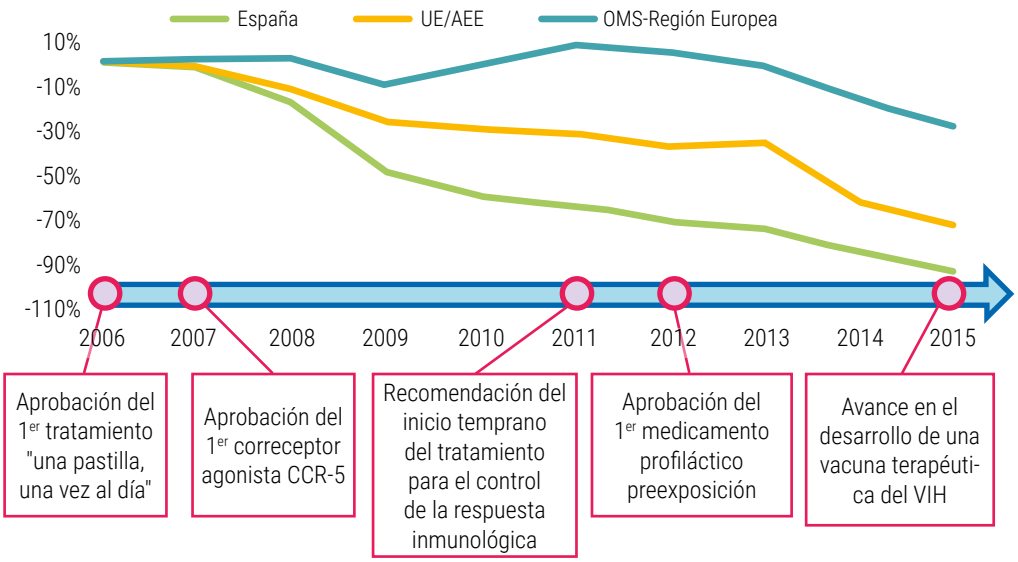


Fuente: Elaboración propia a partir del Instituto de Salud Carlos III (2015)[146].

Desde el inicio de la epidemia se han notificado unos 84.500 casos en España. Actualmente, la tasa de nuevos diagnósticos de infección es de 7,39 por 100.000 habitantes, la más baja de la historia[147]. En 2015 se registraron unas 633 muertes por esta causa, lo que equivale a una tasa de 1,4 por 100.000 habitantes, muy lejos de la tasa de 14,9 del año 1995. Así, la mortalidad por VIH ha disminuido un 63% en 2000-2015 en términos absolutos[148] y 68% en términos relativos a la tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes (Gráfico 74).

Como se observa en el Gráfico 78, la disminución de la mortalidad asociada al VIH/SIDA entre 2006 y 2015 fue más acusada en España (93%) que en el conjunto de la Unión Europea (72%) y mucho más que para el total de la Región Europea de la OMS (28%)[149].

GRÁFICO 78. EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD POR SIDA E HITOS EN SU TRATAMIENTO ENTRE 2006 Y 2015.



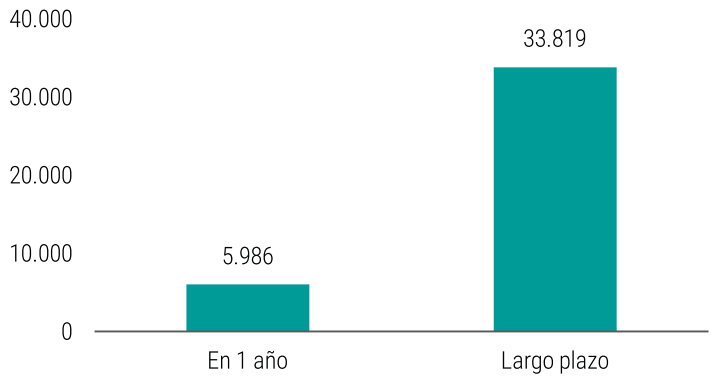
Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la ECDC/WHO Eu[149] y Augustyn (2012)[140].

Nota: La fecha de las innovaciones en el tratamiento se corresponde con las de la aprobación por parte de la FDA. UE/AEE: Unión Europea/Área Económica Europea; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Entre los hitos más recientes destacan los avances en las investigaciones para el desarrollo de una vacuna terapéutica contra el VIH, que tiene por finalidad mejorar la respuesta inmunitaria del cuerpo a este virus en una persona seropositiva, como parte de una estrategia para eliminar completamente el VIH del cuerpo. Actualmente, se está trabajando en una nueva versión de la vacuna *RV144* (o ensayo tailandés), cuyos resultados se obtuvieron en 2009, tras 6 años de investigación realizada en más de 16.000 participantes en Tailandia.

Asimismo, se están desarrollando estudios para comprobar si las infusiones intravenosas de anticuerpos ampliamente neutralizantes (anticuerpos *VRC01*) son seguras y eficaces para prevenir la infección por el VIH. Hasta la fecha, todavía no se ha aprobado ninguna vacuna terapéutica para el VIH[150], pero se encuentran en desarrollo más de 50 medicamentos y vacunas (32 antirretrovirales y antivirales, 16 vacunas y 4 células terapias)[151].

GRÁFICO 79. NÚMERO DE MUERTES EVITADAS POR CADA MEDICAMENTO ADICIONAL APROBADO CONTRA EL VIH EN ESTADOS UNIDOS.



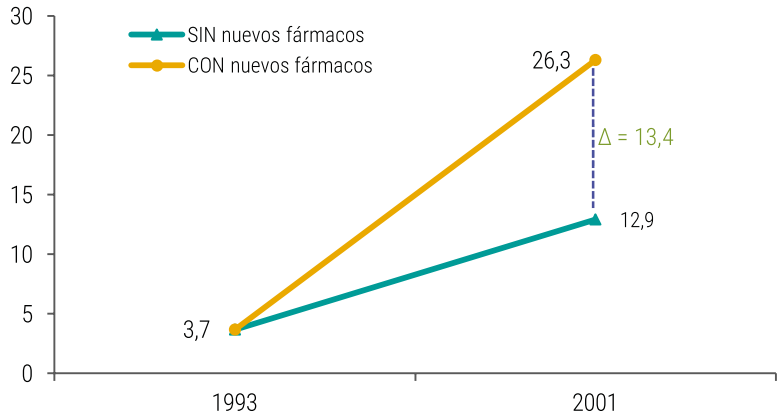
Fuente: Elaboración propia a partir de datos de Lichtenberg (2001)[152].

Cada medicamento adicional para el VIH aprobado por la FDA tiene un considerable impacto directo en el número de muertes evitadas en el corto y en el largo plazo. Se ha estimado que cada nuevo medicamento aprobado en un año determinado reduce el número promedio de muertes por VIH en Estados Unidos en el año siguiente en 5.986 personas, y previene un total de 33.819 muertes en el largo plazo (Gráfico 79)[152], lo cual redundaría en un incremento de casi 61 mil años de vida ganados anualmente[153].

La mortalidad por VIH también está inversamente relacionada con la cantidad de medicamentos consumidos. Así, la aprobación de un nuevo medicamento para el VIH reducirá la mortalidad, tanto directamente, como indirectamente, vía un mayor consumo de los mismos[152].

Por otra parte, se ha observado que los nuevos medicamentos para el VIH/SIDA elevaron la esperanza de vida en 13,4 años entre 1993 y 2001 en Estados Unidos, lo que implica que son responsables de un 60% del incremento en la esperanza de vida producido durante este periodo[65] (Gráfico 80).

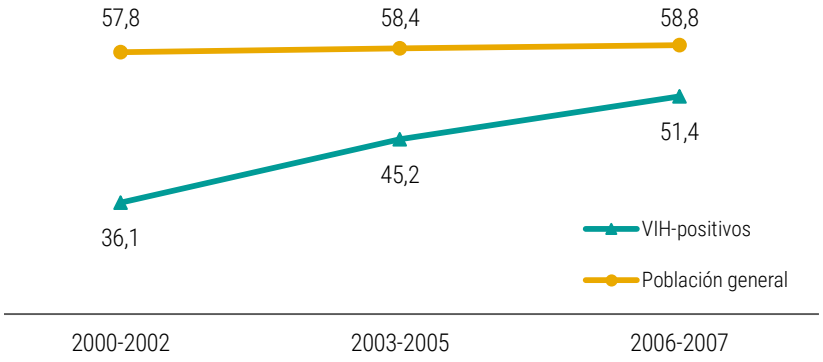
GRÁFICO 80. VARIACIÓN REAL DE LA ESPERANZA DE VIDA DE PACIENTES CON VIH/SIDA Y VARIACIÓN HIPOTÉTICA SIN LOS NUEVOS FÁRMACOS APROBADOS (EN AÑOS), EEUU 1993-2001.



Fuente: Lichtenberg (2006)[65].

Otro estudio posterior, tras observar que la esperanza de vida de los VIH-positivos a los 20 años aumentó de 36,1 años para el periodo 2000-2002 a 51,4 para el periodo 2006-2007, concluye que se espera que un VIH-positivo de 20 años de edad en terapia antirretroviral como primera opción, en Estados Unidos o Canadá, viva hasta algo más de los 70 años, una esperanza de vida más cercana a la de la población general (Gráfico 81)[154].

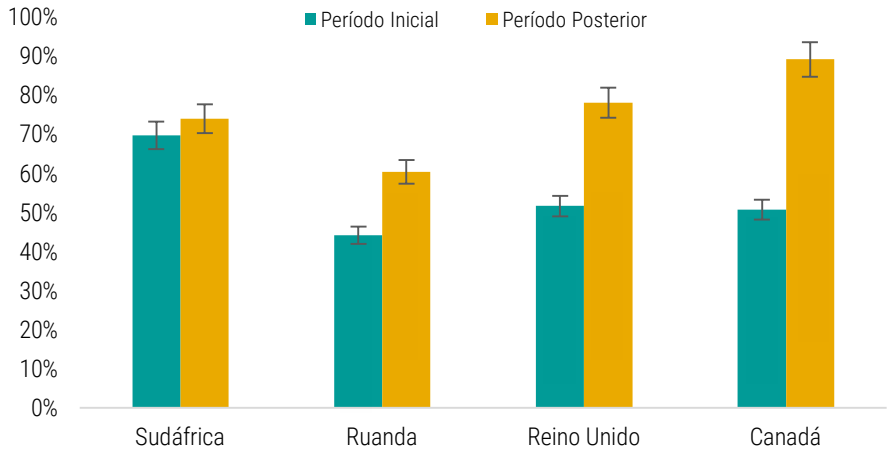
GRÁFICO 81. INCREMENTO DE LA ESPERANZA DE VIDA A LOS 20 AÑOS DE LOS VIH-POSITIVOS VS. POBLACIÓN GENERAL ENTRE 2000-2007 (EN AÑOS).



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Samji (2013)[154] y la CDC (Center for Disease Control and prevention)[155].

Una revisión más reciente, con resultados sobre la esperanza de vida a los 20 años en pacientes con VIH tratados con terapias antirretrovirales combinadas (TARc) en Canadá, África subsahariana y Reino Unido, advirtió que la esperanza de vida se incrementó en todos los estudios y regiones revisadas (tanto en las de bajos ingresos, como en las de ingresos medios y altos). Uno de los incrementos más notables se produjo en Canadá, donde la esperanza de vida de un VIH-positivo pasó de 30,8 años para el periodo 2000-2003 a 54,2 años para el periodo 2008-2012. La expectativa de vida de las personas VIH-positivo sigue siendo inferior a la esperanza de vida general o VIH-negativo, con un rango que va del 60,3% (IC 58,0–62,6) en Ruanda al 89,1% (IC 84,7–93,6) y en Canadá (Gráfico 82)[156].

GRÁFICO 82. INCREMENTO DE LA ESPERANZA DE VIDA A LOS 20 AÑOS DE LOS VIH-POSITIVOS VS. POBLACIÓN GENERAL EN DIFERENTES PERIODOS.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Wandeler (2016)[156].

Nota: para Sudáfrica, periodo inicial entre los años 2001 y 2006; periodo final entre los años 2007 y 2010. Ruanda: Período inicial entre los años 1997 y 2007; periodo final entre los años 2008 y 2011. Reino Unido: Período inicial entre los años 1996 y 1999; periodo final entre los años 2006 y 2008. Canadá: Período inicial entre los años 2000 y 2003; periodo final entre los años 2008 y 2012.

Con los importantes avances producidos en el tratamiento antirretroviral, la esperanza de vida de las personas con VIH/SIDA es cada vez más cercana a la de la población general.

Samji (2013)[154].

La inmunodeficiencia que ocasiona el VIH da lugar a infecciones oportunistas y otro tipo de enfermedades, también denominadas eventos no asociados al SIDA (ENAS), que merman la calidad de vida de los pacientes VIH-positivos. Los ENAS son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad, especialmente los relacionados con eventos psiquiátricos, hepáticos, tumorales, cardiovasculares y renales[157,158].

Las nuevas terapias no solo han mejorado las cifras de mortalidad y esperanza de vida. Un estudio realizado en España con pacientes VIH-positivos tratados con terapia antirretroviral combinada (TARc) por primera vez, sugiere que dicha terapia ejerce un efecto beneficioso en la incidencia de ENAS, de una manera especial sobre los eventos psiquiátricos y renales[158].

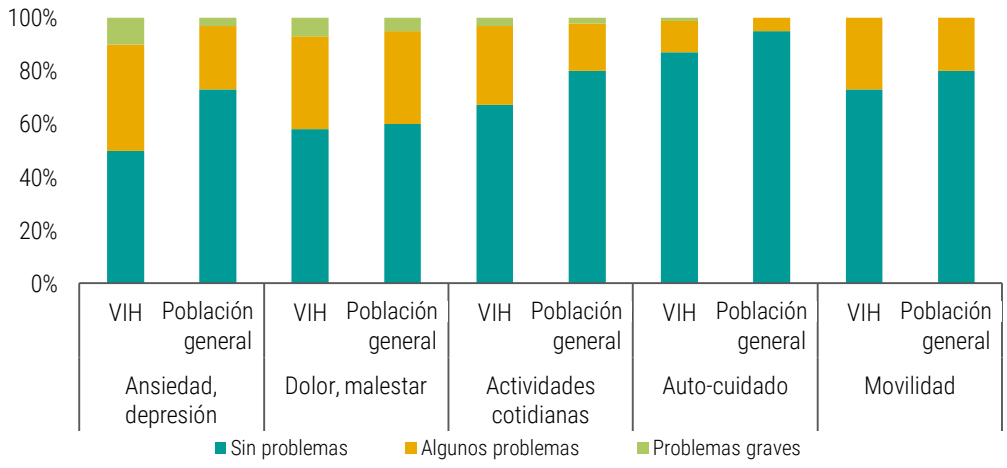
La terapia antirretroviral combinada ha demostrado mejorar los eventos no asociados al SIDA, especialmente los relacionados con enfermedades psiquiátricas y renales.

Masiá (2013)[158].

Con respecto a la diferencia entre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de las personas con VIH en comparación con la de la población en general, poco se ha investigado. Sin embargo, un estudio reciente realizado en el Reino Unido[159] pone de manifiesto que, efectivamente, las personas con VIH tienen una CVRS significativamente inferior a la de la población general. Teniendo en cuenta que un valor 1 representa la salud perfecta y un valor de 0 representa la muerte, la puntuación media obtenida en el cuestionario *Euroqol* EQ-5D-3L (5 dimensiones con 3 niveles de respuesta) por las personas VIH-positivas fue 0,74, frente al 0,82

promedio obtenida por la población general. La diferencia fue significativa (p<0,001) en todas las dimensiones, siendo la dimensión de ansiedad/depresión la más afectada (Gráfico 83).

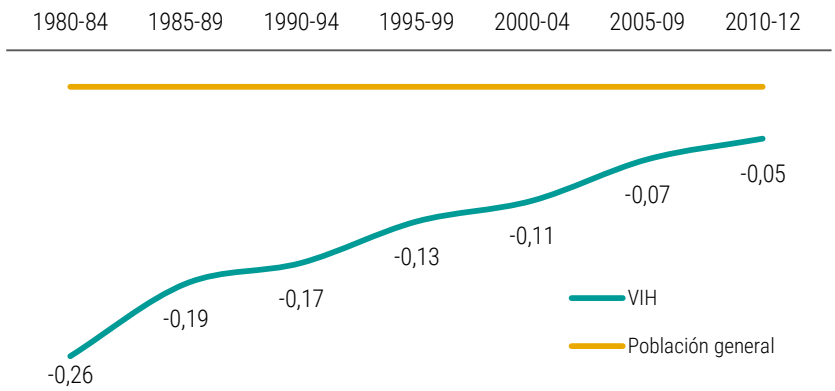
GRÁFICO 83. PORCENTAJE DE PROBLEMAS REPORTADOS EN CVRS DE LOS VIH-POSITIVOS FRENTE A LA POBLACIÓN GENERAL, EVALUADA MEDIANTE EL EQ-5D-3L EN EL REINO UNIDO.



Fuente: Miners (2014)[159]. EQ-5D-3L: *Euroqol* de 5 dimensiones y 3 niveles de respuesta. CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

Mediante este trabajo, pudo además comprobarse que la CVRS de los VIH-positivos dependía del año de diagnóstico, de manera que las personas diagnosticadas más recientemente reportaban una mejor CVRS, acercándose cada vez más a la de la población general (Gráfico 84)[159].

GRÁFICO 84. DIFERENCIA EN LA CVRS, MEDIDA MEDIANTE EL EQ-5D-3L, DE LOS VIH-POSITIVOS RESPECTO A LA DE LA POBLACIÓN GENERAL EN FUNCIÓN DEL AÑO DE DIAGNÓSTICO.



Fuente: Miners (2014)[159]. EQ-5D-3L: Cuestionario *Euroqol* de 5 dimensiones y 3 niveles de respuesta. CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

Otro estudio, realizado en Irlanda a partir de una muestra de 528 personas de entre 20 y 70 años con VIH (un 89% tratadas con terapias antiretrovirales y un 74% diagnosticadas de VIH 5 años antes del estudio), también comparó la calidad de vida relacionada con la salud con los valores de la población general. El trabajo constató que las personas con VIH reportaban valores significativamente más bajos en lo referido a la percepción general sobre su salud (61,4 vs 73,8 puntos), salud mental (67,9 vs 72,0) y energía (60,6 vs 64,8), sin encontrarse diferencias significativas en las puntuaciones de dolor[160].

CÁNCER

En las últimas décadas, el tratamiento contra el cáncer ha evolucionado de una manera espectacular, a medida que aumentaba el conocimiento sobre la enfermedad. El significativo progreso logrado está enraizado en la investigación, proporcionando una comprensión profunda de la biología del cáncer. De hecho, un hito importante ha sido el pasar de considerar el cáncer como una enfermedad "monolítica" a desgranarla a nivel molecular y genético, lo que ha favorecido la mejora de los tratamientos y, por tanto, la mejora de la salud y la calidad de vida de los pacientes de todo el mundo.

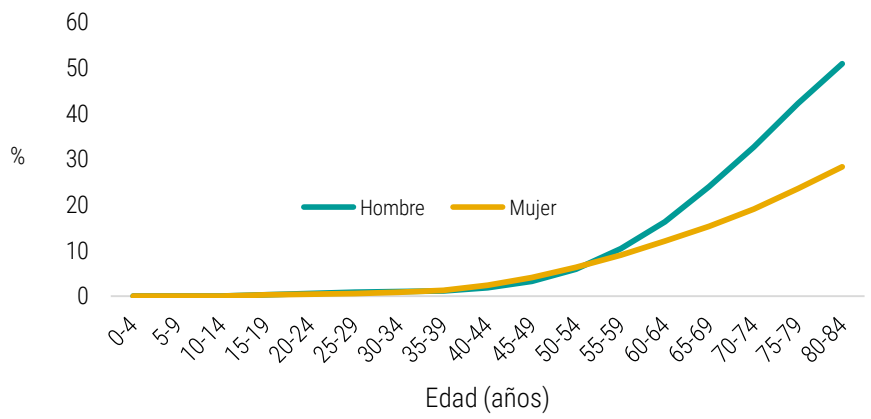
A lo largo de las últimas décadas se han ideado nuevos métodos para combatir la enfermedad, así como nuevas formas de maximizar el uso de los medicamentos ya existentes. Además, se ha estimulado el desarrollo de nuevas y mejoradas formas de prevenir, detectar, tratar y curar muchas de las diversas formas que toma la enfermedad.

En este apartado recopilamos algunos de los avances más significativos producidos en el ámbito oncológico, los cuales han mejorado considerablemente la salud y calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad. Así, en la primera parte detallamos cómo han evolucionado en términos generales los tres principales indicadores de seguimiento del cáncer a lo largo de los años: la incidencia, mortalidad y supervivencia a los 5 años. En la segunda parte recogemos algunos de los resultados más significativos para ciertos tipos de cáncer que están relacionados con la innovación farmacéutica y que impactan en la salud y calidad de vida de los pacientes.

INCIDENCIA

La incidencia del cáncer ha sido creciente durante los últimos 20 años. El número de tumores diagnosticados ha experimentado un crecimiento constante debido al aumento poblacional y al desarrollo de técnicas innovadoras en la detección precoz. Este incremento está también relacionado con el aumento de la esperanza de vida, ya que el riesgo de desarrollar tumores aumenta con la edad, especialmente entre los varones (Gráfico 85)[161].

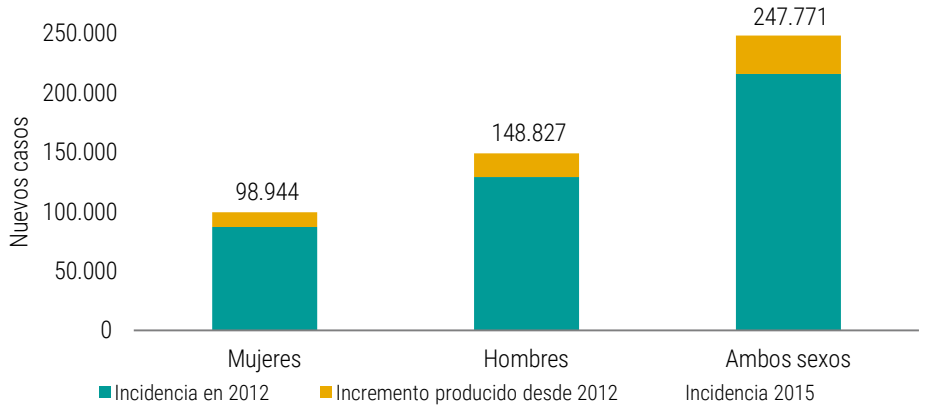
GRÁFICO 85. PROBABILIDAD (%) DE DESARROLLAR UN CÁNCER EN ESPAÑA DURANTE EL PERIODO 2003-2007, POR SEXO Y GRUPO DE EDAD.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de la Galceran (2017)[161].

Según las últimas cifras de incidencia disponibles para España, aportadas por la red española de registros de cáncer (REDECAN), cada año se diagnostican en nuestro país casi un cuarto de millón de nuevos casos de cáncer. La incidencia es mayor entre hombres (casi 149.000 nuevos casos al año) que entre mujeres (casi 99.000 nuevos casos)(Gráfico 86)[162].

GRÁFICO 86. INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA.



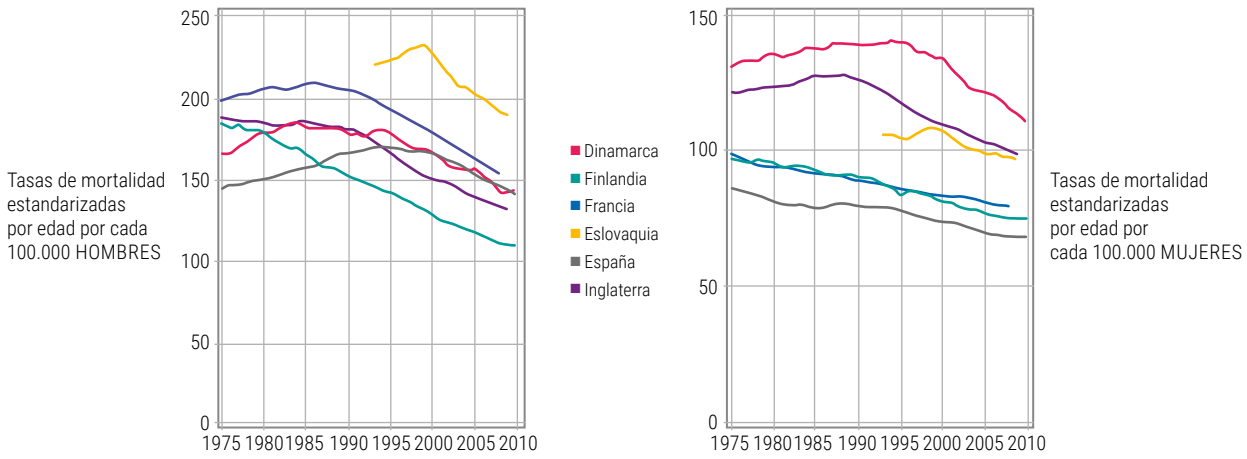
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de la SEOM (2017)[162] y SEOM (2014)[163].

En 2015, los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en España fueron el colorrectal (41.441 casos), próstata (33.370 casos), pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y vejiga (21.093 casos). Los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados entre los varones fueron próstata (33.370 casos), colorrectal (24.764 casos), pulmón (22.430), vejiga (17.439) y estómago (5.150 casos) y, entre las mujeres, el de mama (27.747), colorrectal (16.677), útero (6.160), pulmón (5.917) y vejiga (3.654) [162].

MORTALIDAD

Aunque la incidencia del cáncer ha aumentado en los últimos años, las tasas de mortalidad muestran una tendencia decreciente en las últimas décadas en los países desarrollados, y también en España (Gráfico 87)[164].

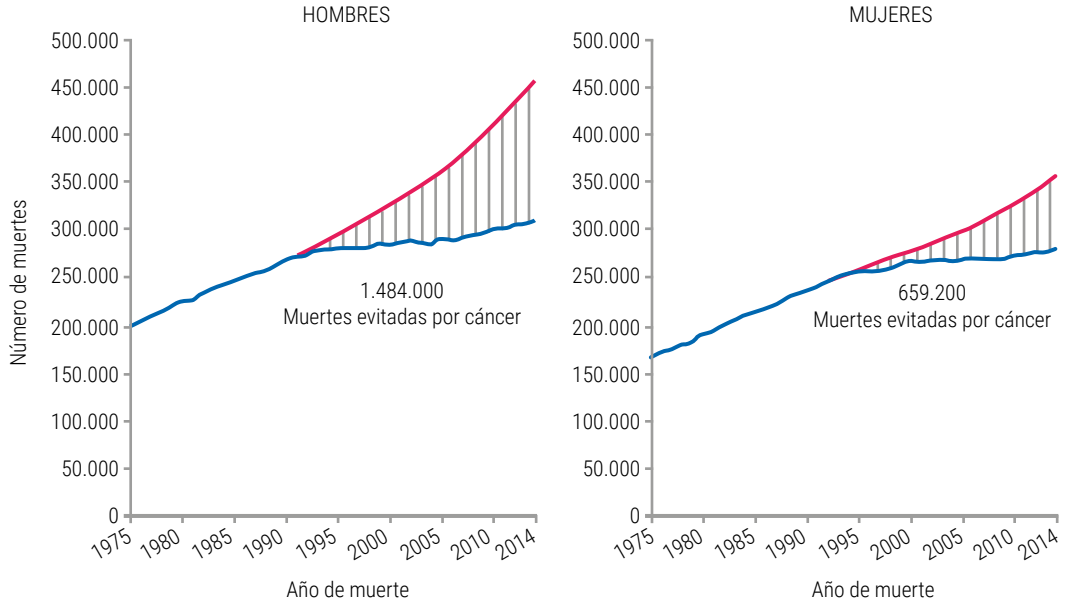
GRÁFICO 87. TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER EN ALGUNOS PAÍSES EUROPEOS, EN HOMBRES Y MUJERES, ENTRE 1975 Y 2010.



Fuente: GLOBOCAN (2012)[164].

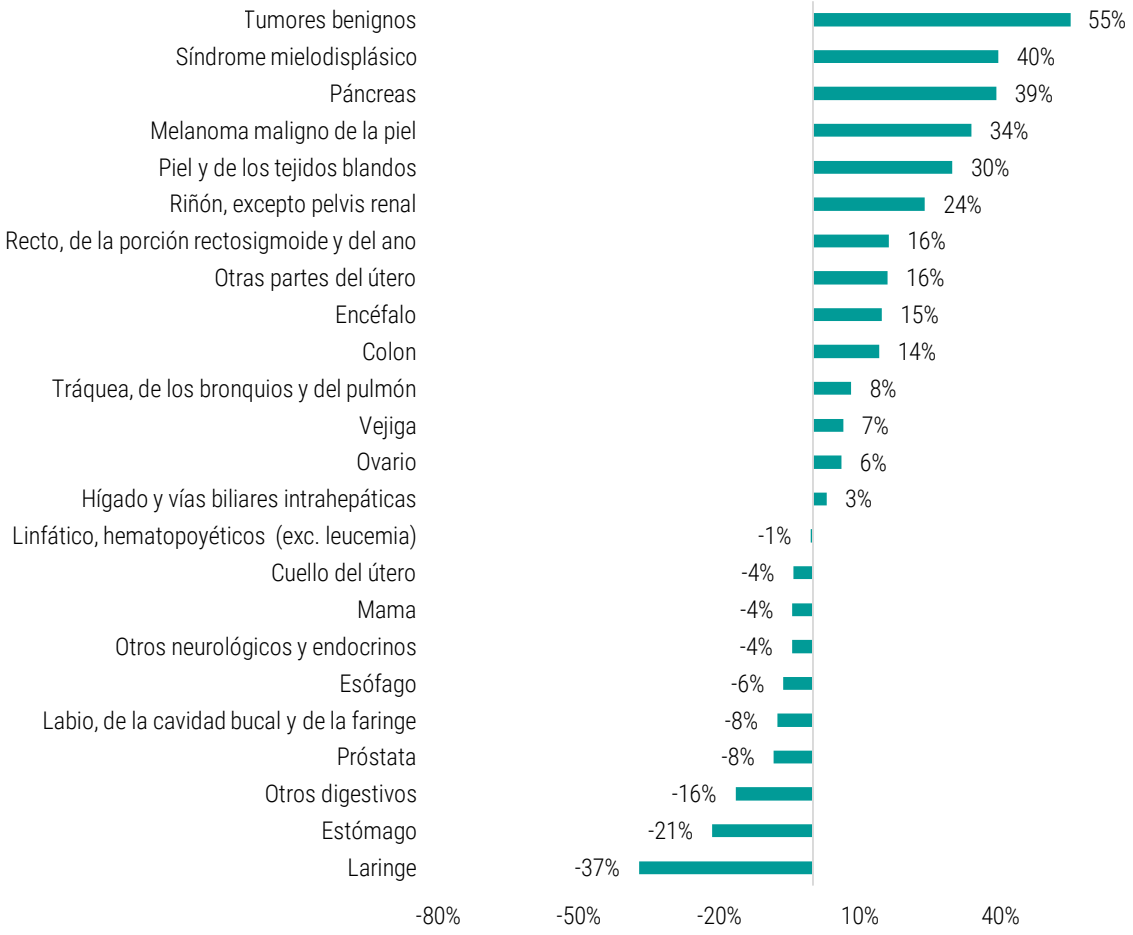
En Estados Unidos, la tasa de mortalidad por cáncer ha descendido un 22% desde 1990, con un ritmo de descenso más acuciante entre 2001 y 2012 (-1,5% anual promedio) que entre 1992 y 2001 (-1,0% anual promedio)[165]. En general, las mejoras en las tasas de mortalidad y supervivencia por cáncer son el resultado tanto de un aumento en los cribados y el diagnóstico precoz como de la introducción de los nuevos fármacos oncológicos, muchos de ellos con unos innovadores mecanismos de acción[166]. Según la Sociedad Americana de Cáncer, los avances innovadores en el tratamiento y diagnóstico del cáncer han evitado más de 2 millones de muertes en Estados Unidos, cambiando la tendencia creciente de muertes asociadas al cáncer a partir de 1991 (Gráfico 88)[167].

GRÁFICO 88. NÚMERO TOTAL DE MUERTES EVITADAS POR CÁNCER EN ESTADOS UNIDOS ENTRE 1991 Y 2014.



Fuente: Siegel (2017)[167]. La línea roja representa el número de muertes esperadas por cáncer, si las tasas de mortalidad hubieran mantenido su tendencia.

GRÁFICO 89. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD (POR 100.000 HABITANTES) POR DIFERENTES TIPOS DE TUMORES ENTRE 2000 Y 2015 EN ESPAÑA.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del INE[168].

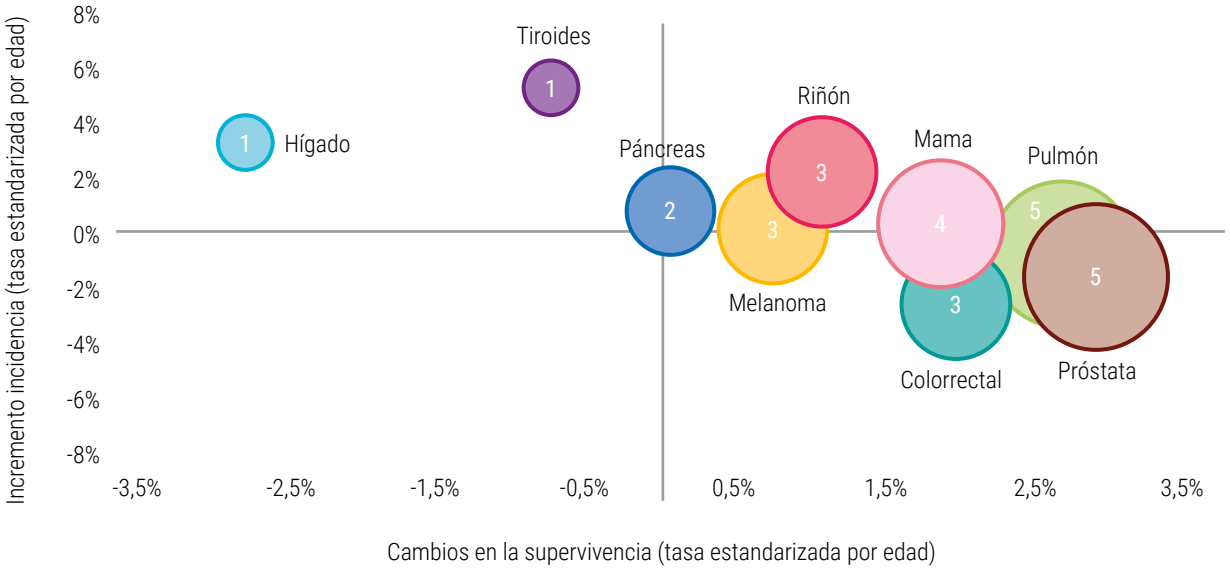
Por su parte, según los últimos datos disponibles del INE, en 2015 murieron en España 111.381 personas a causa de los tumores, lo que equivale a un 26,4% del total de muertes producidas ese año[168]. Los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 297 fallecidos por cada 100.000) y la segunda en mujeres (con una tasa de 185). Por tipo de tumores, en los últimos 15 años se ha reducido la tasa de mortalidad relativa por tumor de laringe, estómago, próstata, bucal, esófago, mama y cuello de útero, mientras que ha crecido la mortalidad por cáncer de páncreas, piel y riñón, entre otros (Gráfico 89).

SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS

Además de la incidencia y la mortalidad, la supervivencia a los 5 años es un indicador ampliamente utilizado a la hora de evaluar el cáncer, en general o por sub-tipos. También la supervivencia se vería afectada por el diagnóstico precoz, ya que una mayor supervivencia podría ser el resultado tanto de mejores tratamientos como de una mayor eficacia de los tratamientos existentes aplicados a pacientes que han sido diagnosticados de una manera más temprana[169].

Los mayores avances terapéuticos en las últimas décadas se han producido en tumores infantiles, en los que, aunque la incidencia no ha disminuido, la supervivencia a 5 años es un 70% superior[170]. Por otro lado, el Gráfico 90 muestra cómo las mejoras en supervivencia global han sido más notables en el ámbito del cáncer de próstata, pulmón, mama y colorrectal[166].

GRÁFICO 90. EVOLUCIÓN EN LAS TASAS DE INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA EN EL MUNDO, POR TIPOS DE CÁNCER, 2004-2013.



Fuente: QuintilesIMS Institute (2017)[166]. Tamaño del círculo= Nº de nuevos medicamentos dirigidos a un mecanismo de acción único entre 2004 y 2013 .

La supervivencia a 5 años del cáncer ha experimentado una tendencia favorable en Europa durante los últimos años. Como puede observarse en el Gráfico 91, entre 1999 y 2007 la supervivencia en todos los tumores analizados ha aumentado de manera estadísticamente significativa ($p<0,001$), excepto en el caso del cáncer de ovario[169].

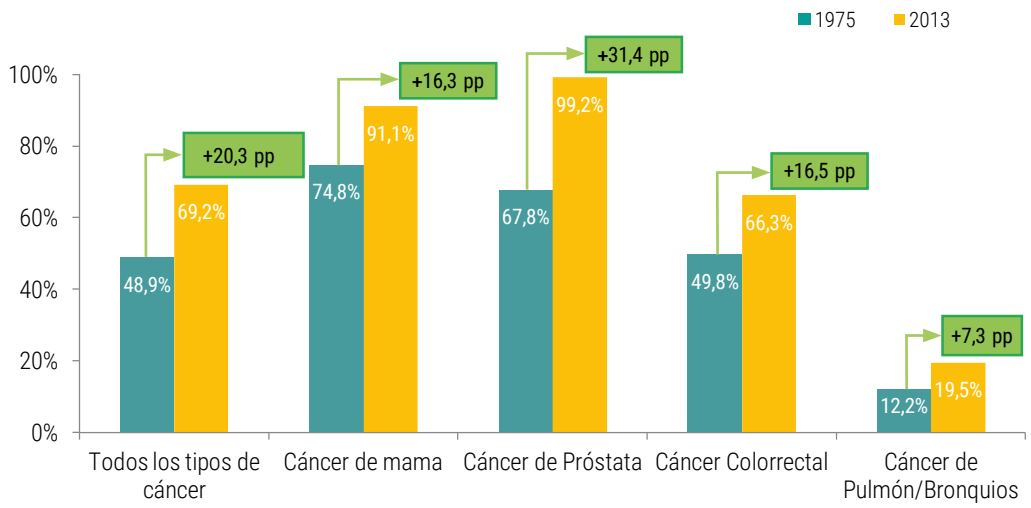
Los tipos de tumor con mayor supervivencia a los 5 años en Europa fueron el cáncer testicular (88,6%) y el cáncer de labio (88,1%), seguidos del cáncer de tiroides (86,5%), próstata (83,4%), melanoma cutáneo (83,2%), mama (solo mujeres; 81,8%) y linfoma de Hodgkin (80,8%)[169]. Alrededor de un tercio de todos los casos de cáncer mantuvieron una supervivencia superior al 80%, mientras que fue inferior al 30% en alrededor de un cuarto de los casos.

GRÁFICO 91. EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE SUPERVIVENCIA RELATIVA A LOS 5 AÑOS EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER EN EUROPA, ENTRE 1999 Y 2007.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del EUROCARE-5[169]. Tasas de supervivencia a 5 años estandarizadas por edad. Las diferencias entre el primer y último periodo de seguimiento se presentan en puntos porcentuales. *: p<0,001.

La evolución de la supervivencia a los 5 años también ha sido muy positiva en Estados Unidos (Gráfico 92), donde la probabilidad promedio de que un paciente con cáncer viva 5 años o más ha aumentado desde el 49% de 1975 al 69% en 2013[171] .

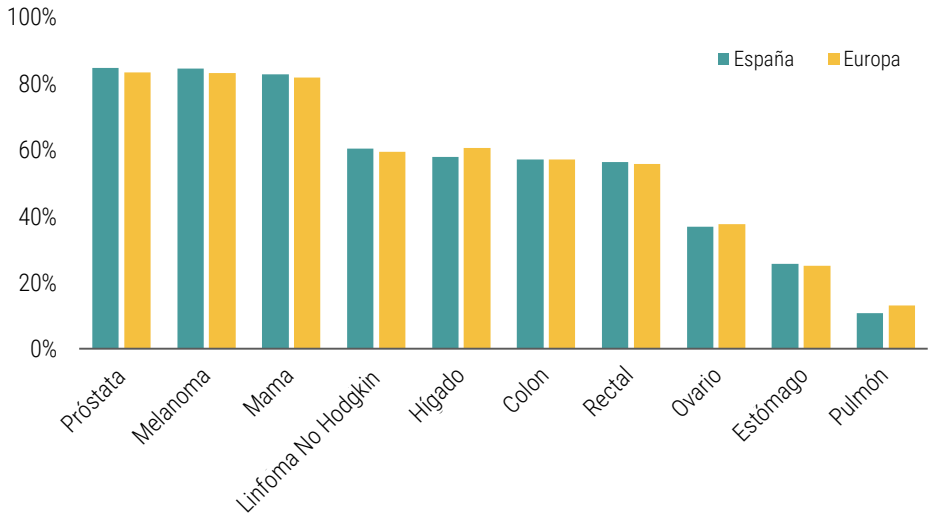
GRÁFICO 92. TASAS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS ESTANDARIZADAS POR EDAD ENTRE LOS TUMORES MÁS COMUNES, EEUU 1975-2013.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, última actualización 28 de junio de 2017[171].
Nota: pp puntos porcentuales.

Las tasas de supervivencia en España son muy similares o ligeramente superiores a las tasas medias europeas para los tumores más relevantes (Gráfico 93).

GRÁFICO 93. COMPARATIVA ENTRE ESPAÑA Y EUROPA DE LAS TASAS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DIAGNOSTICADO ENTRE 2000 Y 2007.

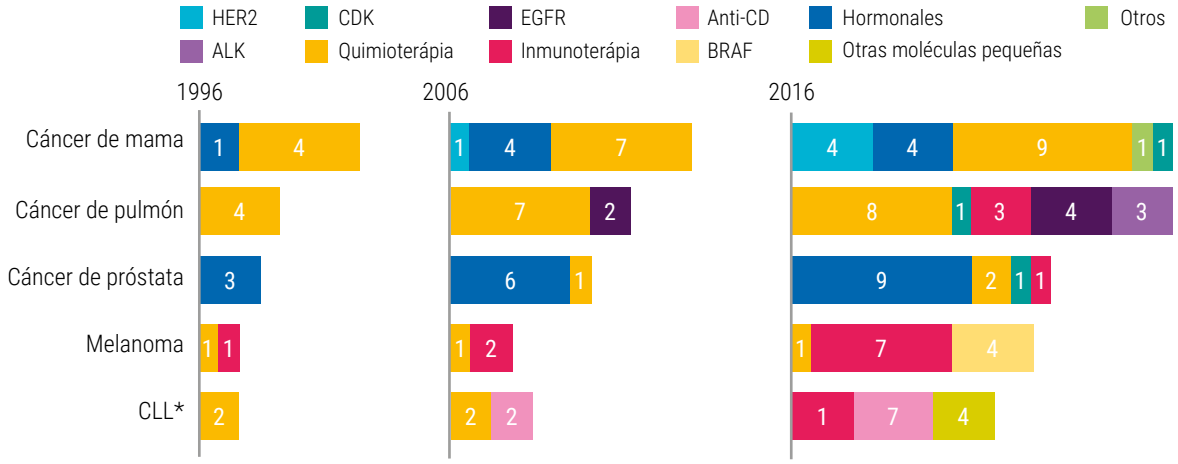


Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del EUROCARE-5[169]. Tasas de supervivencia a 5 años estandarizadas por edad.

AVANCES EN LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

El continuo desarrollo de nuevos y más eficaces tratamientos para el cáncer, así como de nuevos usos de fármacos ya existentes o nuevas formas de prevención han ampliado las opciones terapéuticas. Entre 2011 y 2016, se aprobaron 68 agentes diferentes para más de 22 indicaciones, muchos de ellos para más de una indicación (Gráfico 94). Un factor clave en esta transformación ha sido el uso de biomarcadores predictivos que han permitido la identificación de subpoblaciones. En general, esta tendencia ha llevado a un aumento en el número de medicamentos que pueden dirigirse específicamente a ciertas subpoblaciones de pacientes con cáncer (medicina personalizada de precisión).

GRÁFICO 94. EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE OPCIONES DE TRATAMIENTO EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS PARA CIERTOS TUMORES.

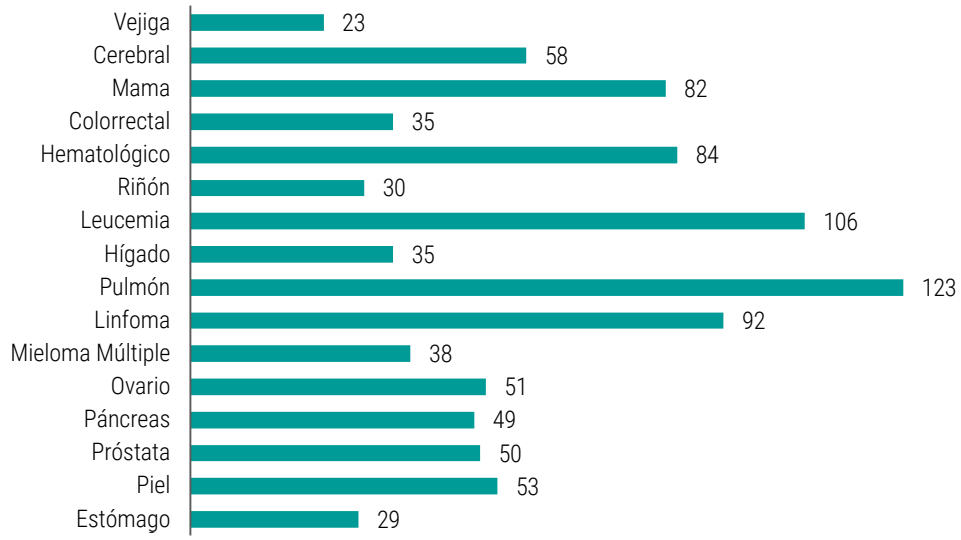


Fuente: QuintilesIMS Institute (2017)[166]. *CLL: Leucemia linfocítica crónica.

En 2015 se encontraban en desarrollo más de 800 fármacos y vacunas para varios tipos de cáncer (Gráfico 95)[172]. El *pipeline* de medicamentos oncológicos en desarrollo clínico se ha expandido en un 45% en los úl-

timos diez años. Actualmente se encuentran en desarrollo 631 terapias (72% en fase II, 22% en fase III y 6% en solicitud de aprobación), de las cuales 278 son terapias biológicas, 15 terapias genéticas, 133 nuevos anticuerpos monoclonales, 14 biosimilares para anticuerpos monoclonales ya existentes y 82 vacunas potenciales para una amplia variedad de tipos de tumor[166].

GRÁFICO 95. NÚMERO DE FÁRMACOS EN DESARROLLO PARA ALGUNOS TIPOS DE CÁNCER DURANTE EL AÑO 2015.

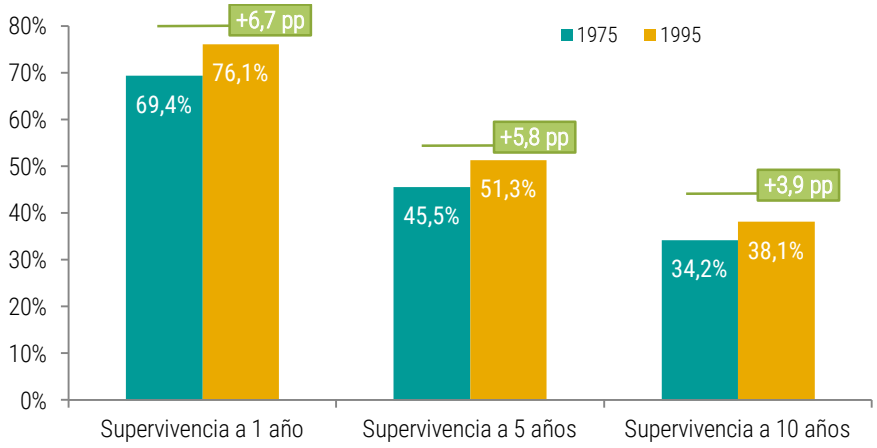


Fuente: Elaboración propia a partir de la Asociación Americana de Investigación en Cáncer (2015)[173].

IMPACTO DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA EN EL ÁMBITO ONCOLÓGICO

Como hemos mencionado, los avances farmacológicos han mejorado considerablemente la salud de los pacientes. Así, según un estudio de Lichtenberg (2004), los nuevos medicamentos oncológicos son directamente responsables de buena parte (entre un 50 y 60%) del aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer. El trabajo especifica que aquellos tipos de cáncer para los cuales el arsenal terapéutico de medicamentos creció más rápidamente mantuvieron unos mayores incrementos en las tasas de supervivencia. En concreto, estima que el arsenal terapéutico de nuevos medicamentos lanzados en Estados Unidos entre 1975 y 1995 generó un incremento de 6,7 puntos porcentuales en la supervivencia a 1 año, 5,8 pp en la supervivencia a 5 años y 3,9 pp en la supervivencia a 10 años (Gráfico 96)[174].

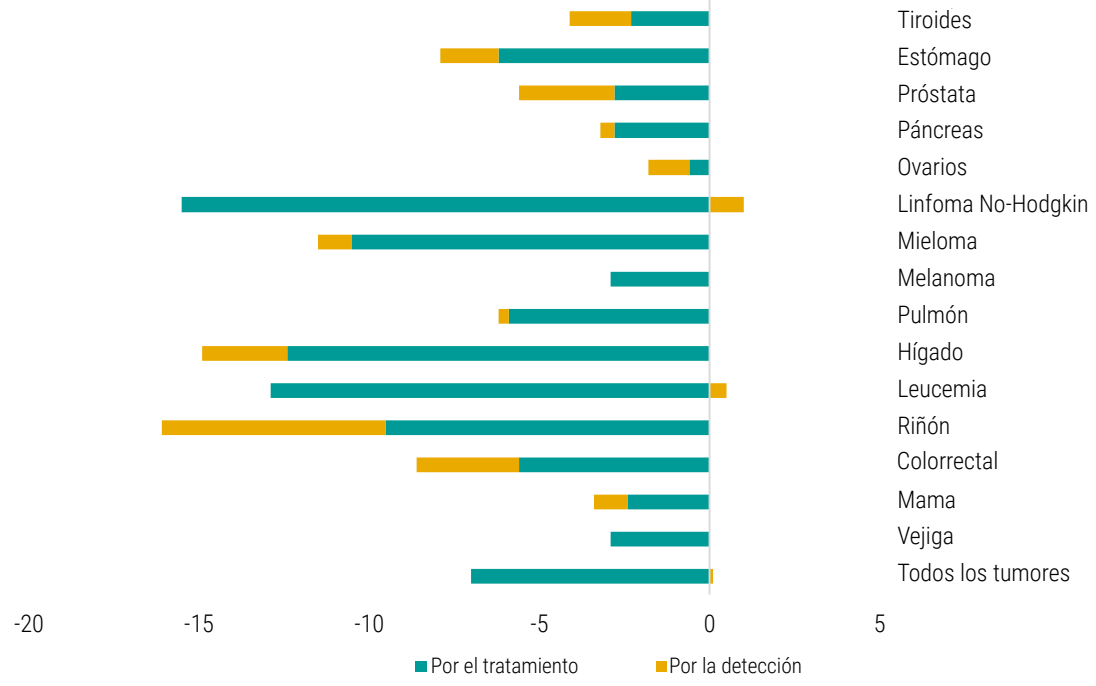
GRÁFICO 96. INCREMENTO DE LA TASA DE SUPERVIVENCIA AL CÁNCER DEBIDO AL STOCK DE NUEVOS MEDICAMENTOS LANZADOS EN EEUU, 1975-1995.



Fuente: Lichtenberg (2004)[174]. pp: puntos porcentuales.

Otro estudio va más allá y concluye que el 73% de la reducción en mortalidad por cáncer (a 3 años) del periodo 1997-2007 en Estados Unidos es atribuible a los nuevos tratamientos, mientras que el resto se debe a los avances en la detección temprana (Gráfico 97)[175].

GRÁFICO 97. REDUCCIONES EN LA MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA (A 3 AÑOS) DEBIDO AL TRATAMIENTO Y LA DETECCIÓN POR TIPO DE TUMOR, EEUU 1997-2007.



Fuente: Seabury (2015)[175].

Complementariamente, otro estudio de Lichtenberg, esta vez para Suiza, analizó el impacto que tuvo la innovación farmacéutica producida durante 1990-2007 sobre las muertes prematuras ocasionadas por el cáncer, señalando que produjeron un número acumulado de más de 17.000 años de vida ganados (antes de los 75 años) en 2012[176].

EJEMPLOS DE AVANCES CONCRETOS EN ALGUNOS TIPOS DE CÁNCER

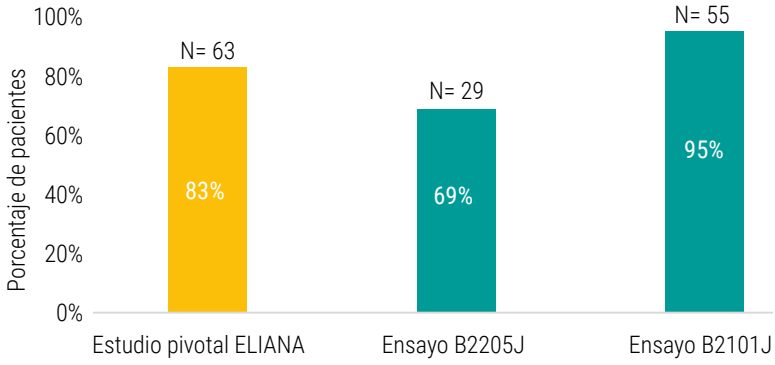
En las últimas décadas, se ha logrado un progreso tremendo en la lucha contra el cáncer. Los adelantos en la investigación molecular y genómica han ampliado nuestro conocimiento sobre cómo se desarrolla la enfermedad y cómo enfocar los medicamentos para tipos específicos de cáncer, lo que resulta en terapias más efectivas para los pacientes.

Uno de los hitos más relevantes son las **terapias e inmunoterapias dirigidas, o medicina de precisión,** que a menudo reemplazan las formas tradicionales del tratamiento del cáncer, incluida la quimioterapia, la cirugía y la radiación. Gracias a ello pueden indicarse tratamientos específicos en función de las características biológicas, fisiológicas, genéticas y la susceptibilidad del paciente a ciertas enfermedades o su respuesta a terapias específicas y evitar tratamientos innecesarios, obteniendo el máximo beneficio de la terapia escogida[177].

La medicina de precisión ha sido diseñada para interferir en el crecimiento celular y la progresión del cáncer a nivel molecular de manera específica y sin dañar otros tipos de células, como ocurre con la quimioterapia tradicional. El papel de este tipo de terapias en el tratamiento del cáncer se ha visto incrementado desde un 11% en 2003 a un 46% en 2013[172]. La actividad de investigación y desarrollo en oncología sigue concentrada en las terapias dirigidas, que constituyeron el 90% del *pipeline* en fase tardía en 2016, con especial atención a las terapias que utilizan pruebas de marcadores genéticos para indicar una mayor probabilidad de respuesta tumoral, o amplificar la respuesta inmune del propio paciente para atacar el cáncer[166].

Continuando con estos avances, merece especial mención la reciente aprobación de la primera inmunoterapia de células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) aprobada por la FDA en agosto de 2017[178]. El fármaco ha sido desarrollado para el tratamiento de pacientes hasta los 25 años con **leucemia linfoblástica aguda** precursora de células B refractaria. Los resultados de eficacia y seguridad han sido evaluados en tres ensayos clínicos (Gráfico 98). La aprobación acelerada de la FDA se basó en los resultados preliminares del ensayo clínico global ELIANA (B2202)[179, 180] [181], realizado en pacientes pedriátricos de Estados Unidos, Canadá, la Unión Europea, Australia y Japón, y donde el fármaco alcanzó una tasa de remisión global del 82,5% (IC95%: 70,9 - 91,0). Así, un 63% de los pacientes tuvo remisión completa y un 19% remisión con recuperación hematológica incompleta[178]. Los resultados finales del ensayo global se esperan para 2022.

GRÁFICO 98. TASA DE REMISIÓN GLOBAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS JÓVENES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (R/R) B-CELL*.



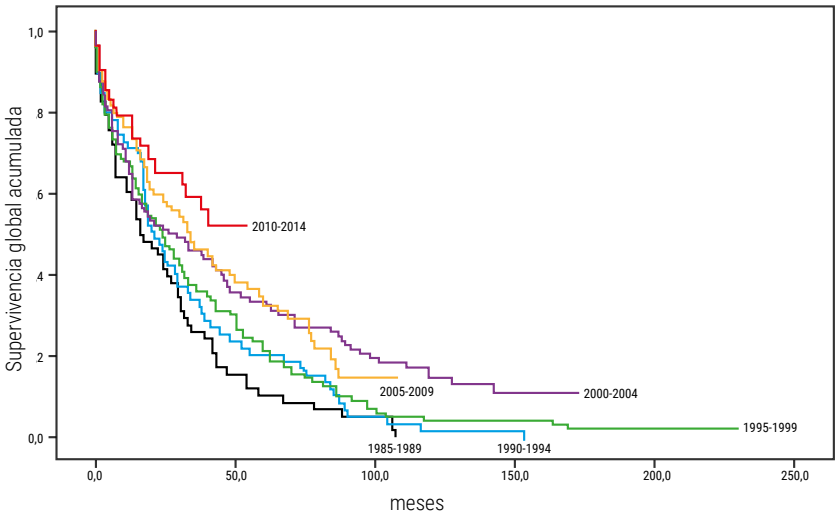
Fuente: NIH (2017)[179], Jochen et al. (2017)[180], FDA (2017)[181].

* Leucemia linfoblástica aguda precursora de células B refractaria. Pacientes tratados con CTL019: inmunoterapia de células T. Resultados provisionales.

Otro ámbito oncológico con notables avances durante los últimos años es el del **mieloma múltiple**, donde la aparición de nuevos tratamientos, más efectivos, ha permitido que la supervivencia de estos pacientes se haya incrementado notablemente. Un estudio observacional refleja la destacable evolución de la supervivencia global acumulada de este tipo de pacientes en España a lo largo de los últimos años, en comparación con periodos de tiempo anteriores (Gráfico 99)[182]. La mediana de supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple ha pasado de 17,7 meses en 1985-1989 a 34 meses en 2005-2009.

Esta favorable evolución ha sido posible fundamentalmente gracias a la introducción de nuevas opciones terapéuticas y nuevas combinaciones. Un ejemplo son las terapias orales indicadas para pacientes con mieloma múltiple recurrente y refractario, que aumentan la supervivencia entre cinco y siete meses[183]. Por su parte, la aplicación de nuevas combinaciones de fármacos también ha logrado reducciones significativas en el riesgo de progresión y de supervivencia global[184,185].

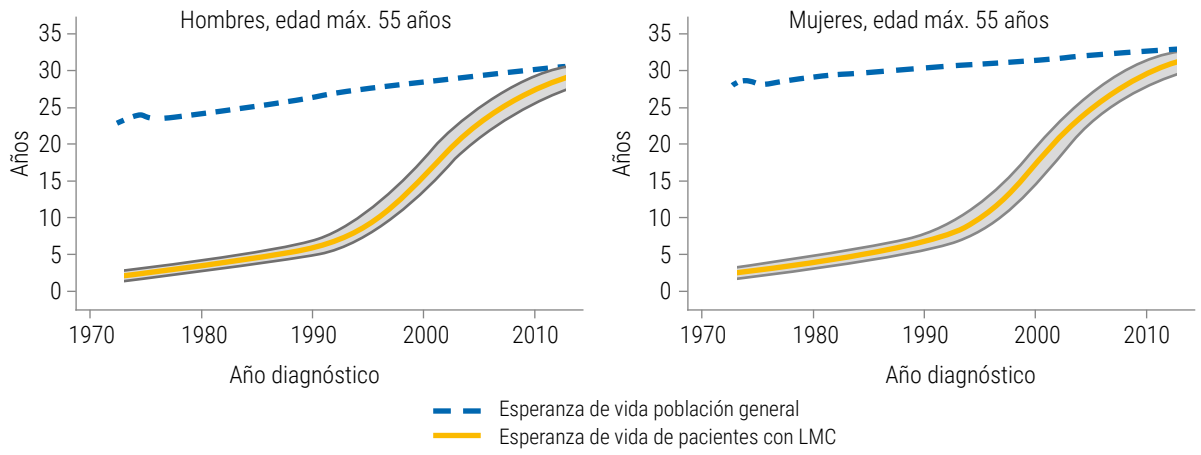
GRÁFICO 99. MEDIANA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL ACUMULADA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN DISTINTOS PERIODOS DE TIEMPO (EN MESES), EN ESPAÑA.



Fuente: Ríos-Tamayo (2015)[182].

Por su parte, según un estudio sueco, realizado entre 2.662 pacientes diagnosticados con **leucemia mieloide crónica** (LMC), tras la introducción del mesilato de imatinib, el primer inhibidor de la tirosina quinasa, se produjo una sustancial mejora en la supervivencia, siendo las mejoras más significativas entre los pacientes más jóvenes (Gráfico 100) [186].

GRÁFICO 100. EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, SUECIA 1973-2013.



Fuente: Bower (2016)[186].

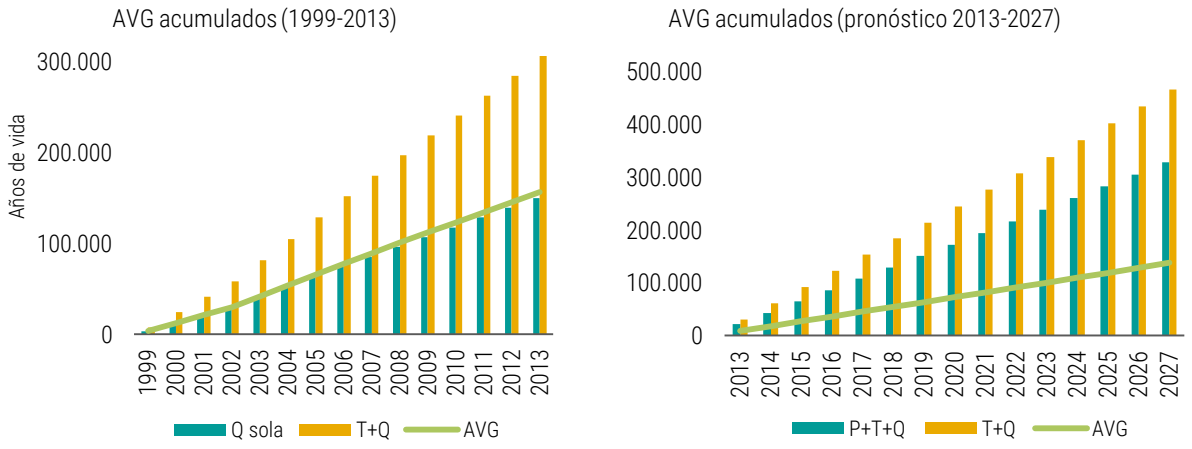
En **cáncer de mama metastásico** (CMM) también se está aplicando la terapia dirigida, con notables resultados positivos sobre la salud. El CMM se asocia con una alta mortalidad, en particular entre las mujeres cuyos tumores expresan el gen HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano)[187]. Sin terapia dirigida, la supervivencia media es inferior a 2 años[188,189], por lo que todas las terapias que mejoren la supervivencia global representan avances importantes.

Las terapias dirigidas han cambiado significativamente el pronóstico de las mujeres HER2-positivas (HER2+). La combinación de tratamientos como trastuzumab y pertuzumab añadidos a la quimioterapia ha supuesto un avance muy importante, al demostrar reducir en un 34% el riesgo de mortalidad por cualquier causa comparado con el tratamiento sin pertuzumab (solo trastuzumab más quimioterapia)[190,191](40,8 meses frente a 56,5 meses) y una reducción del 20% de la mortalidad por cualquier causa comparada con administratar quimioterapia sola[192].

Danese (2015)[193] estima la ganancia que supone el tratamiento de mujeres con CMM HER2+ con terapia dirigida (trastuzumab) añadida a la quimioterapia como primera línea de tratamiento (Gráfico 101). El estudio se realizó en 5.160 mujeres durante el periodo 1999-2013, observándose un incremento de 156.416 años de vida ganados (AVG) acumulados (más del doble frente al tratamiento con quimioterapia sola). En términos económicos, esto supondría un valor incremental de 1.660 millones de dólares frente a si fueran tratadas solo con quimioterapia. En caso de ser tratadas además con pertuzumab, el valor incremental sería de 1.370 M$, frente al tratamiento con trastuzumab más quimioterapia. Adicionalmente, el estudio realiza un pronóstico para el periodo 2013-2027, estimando que se obtendrían 137.959 AVG acumulados adicionales en las pacientes tratadas con terapia en combinación (trastuzumab más pertuzumab añadida a la quimioterapia) frente a la administración de quimioterapia sola (un 42% más) (Gráfico 101).

También cabe señalar las mejoras producidas en el **melanoma** mutante BRAF, donde las terapias innovadoras disponibles han cambiado sustancialmente en los últimos 5 años, con la aprobación por parte de la FDA de ocho nuevos agentes terapéuticos[194]. Estos cambios han mejorado drásticamente los resultados de los pacientes con melanoma en estadío avanzado, con una mediana de supervivencia global que ha aumentado de aproximadamente 9 meses antes de 2011 a al menos 2 años[194].

GRÁFICO 101. AÑOS DE VIDA GANADOS (ACUMULADOS DE 1999-2013 Y PRONÓSTICO 2013-2027) EN MUJERES CON CMM HER2+ TRATADAS CON TERAPIA DIRIGIDA, FRENTE A QUIMIOTERAPIA SOLA, EN EEUU.



Fuente: Danese (2015)[193].

Nota: CMM; cáncer de mama metastásico; Q sola: Quimioterapia sola; T+Q: Trastuzumab y Quimioterapia; P+T+Q: Pertuzumab, Trastuzumab y Quimioterapia , AVG: Años de Vida Ganados.

Del mismo modo, cada vez son más prometedores los avances en la prevención y tratamiento del **cáncer de pulmón,** un tipo de tumor responsable de un millón y medio de muertes anuales a nivel mundial[195]. Destaca la aprobación en 2016 de atezolizumab para cáncer de pulmón no microcítico, con designación de Terapia Innovadora (*Breakthrough Therapy*) por la FDA[196,197], el cual representa una innovación en el tratamiento de la inmunoterapia oncológica personalizada. Su eficacia fue demostrada en el estudio OAK[198], el primer estudio de fase III de terapia dirigida a PD-L1, cuyos resultados mostraron una mejora clínicamente relevante de la supervivencia global versus el tratamiento disponible, con un perfil de seguridad favorable. En este caso, el objetivo de PD-L1 como biomarcador era explorar sus niveles de expresión en células tumorales y linfocitos infiltrantes del sistema inmune y cómo eso se correlaciona con un beneficio clínico en monoterapia o en combinación y para un amplio rango de tumores.

Otro ejemplo de un gran avance es el ensayo clínico PACIFIC[199], un estudio en fase III, realizado en más de 700 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico de células no resecables localmente avanzado e inoperable, basado en el tratamiento con imfinzi, un anticuerpo monoclonal que impide que el tumor bloquee la respuesta inmune. El ensayo mostró una supervivencia libre de progresión de 16,8 meses, 11 meses más que los 5,6 meses del grupo placebo.

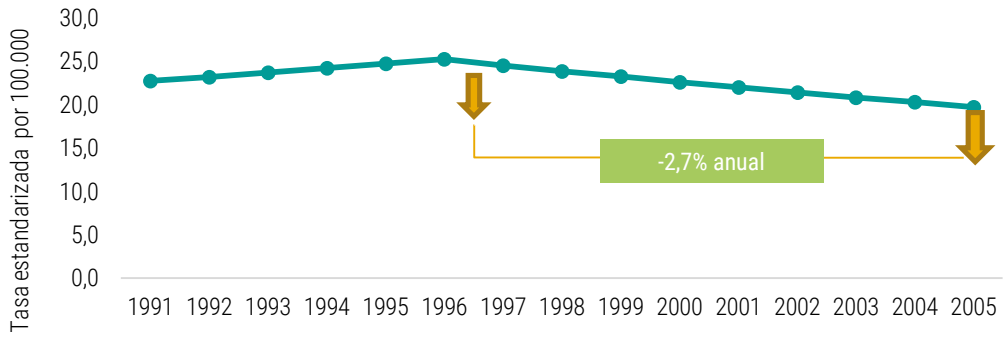
Continuando con algunos ejemplos de importantes resultados en salud, uno de los tipos de tumores que más ha visto incrementada su supervivencia en los últimos 15 años ha sido el de **próstata**. Un estudio realizado en España analizó la evolución de la tasa de mortalidad por cáncer de próstata entre 1991 y 2005[200]. El análisis identifica dos periodos diferenciados en la tendencia de las tasas estandarizadas: uno inicial, entre 1991 y 1996, donde la mortalidad es creciente (2,1% de incremento anual) y alcanza su máximo valor en 1996, y otro periodo entre 1996 y 2005, en el que las tasas descienden un -2,7% al año (Gráfico 102).

De igual forma, en **cáncer de riñón**, un estudio analizó las diferencias en supervivencia absoluta y en el porcentaje de supervivientes, tratados antes (2000-2003) y después (2005-2008) del uso de la terapia dirigida[201]. En él se observó que la supervivencia en el periodo pasó de 15 a 20 meses ($p < 0,001$), y el porcentaje de supervivientes de 52,9% a 57,5% ($p < 0,001$), concluyendo, por tanto, que la terapia dirigida tiene un efecto positivo sobre los resultados clínicos en el carcinoma de células renales avanzado.

Finalmente, no podemos olvidar mencionar que, desde finales de los años 90, los científicos han experimentado también con nuevas **vacunas**, tanto como tratamiento, como para la prevención de ciertos tipos de cáncer. En 2010, la FDA aprobó la primera vacuna terapéutica para tratar el cáncer de próstata metastásico. En cuanto

a las vacunas de prevención, destacan las dirigidas al cáncer cervical o al de hígado, a través de la vacuna frente al virus del papiloma humano o al de la hepatitis B, respectivamente[177].

GRÁFICO 102. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA. ESPAÑA 1991-2005.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Cayuela (2008)[200].

Es importante tener en cuenta que los tratamientos contra el cáncer continúan desarrollando su valor clínico a lo largo del tiempo, de manera que su aprobación e introducción como nueva terapia es solo el principio. Su potencial completo generalmente no se conoce hasta años después de su aprobación, ya que evoluciona con el tiempo a través de la investigación y la práctica clínica en el mundo real[202].

Los avances en el tratamiento oncológico, donde se han introducido terapias dirigidas, y el diagnóstico temprano de la enfermedad han propiciado sustanciales mejoras en la mortalidad y supervivencia de casi todos los tipos de cáncer.

Danese (2015)[193], Ríos-Tamayo (2015)[182], GLOBOCAN (2012)[165], Bower (2016)[186].

En último lugar, pero no menos importante, queremos destacar el hecho de que los avances terapéuticos oncológicos no solo aumentan la supervivencia, sino que también mejoran la calidad de vida de los pacientes[203], brindando opciones que, en muchos casos, son más fáciles de tolerar, con un potencial menor de efectos secundarios a largo plazo y traduciéndose en una mejora de su calidad de vida. Cuando se habla de calidad de vida en el cáncer, se hace referencia a los supervivientes, ya sean agudos (desde el diagnóstico hasta el tratamiento), extendidos (remisión, mantenimiento y seguimiento) o permanentes (cura o supervivencia tras la remisión).

Aproximadamente uno de cada cuatro supervivientes de cáncer sufre una disminución de su calidad de vida debido a problemas físicos y uno de cada 10 debido a problemas emocionales[204]. Aunque la calidad de vida puede disminuir considerablemente durante y poco después del tratamiento activo del cáncer, la mayoría de los sobrevivientes de cáncer libres de progresión de la enfermedad (5 años o más) reportan una calidad de vida comparable a aquellos sin antecedentes de cáncer[205].

La edad es también un importante predictor de la calidad de vida. Por lo general, los supervivientes diagnosticados a una edad más temprana tienden a presentar un mayor impacto en su funcionamiento emocional, mientras que el diagnóstico en edad avanzada se asocia a un mayor impacto en el funcionamiento físico de los pacientes [206, 207]. Muchos supervivientes de cáncer infantil tienen déficits cognitivos o funcionales que afectan a su capacidad de completar con éxito su educación y encontrar empleo, lo que a su vez puede afectar a su calidad de vida y bienestar psicológico como adultos[208].

Aún cuando los nuevos medicamentos oncológicos aprobados en la última década representan avances significativos para muchos pacientes, todavía existe una gran necesidad de nuevos tratamientos contra el cáncer

y curas potenciales. Es una realidad que los cánceres continúan presentando algunas de las complejidades más grandes para los investigadores y la sociedad en general.

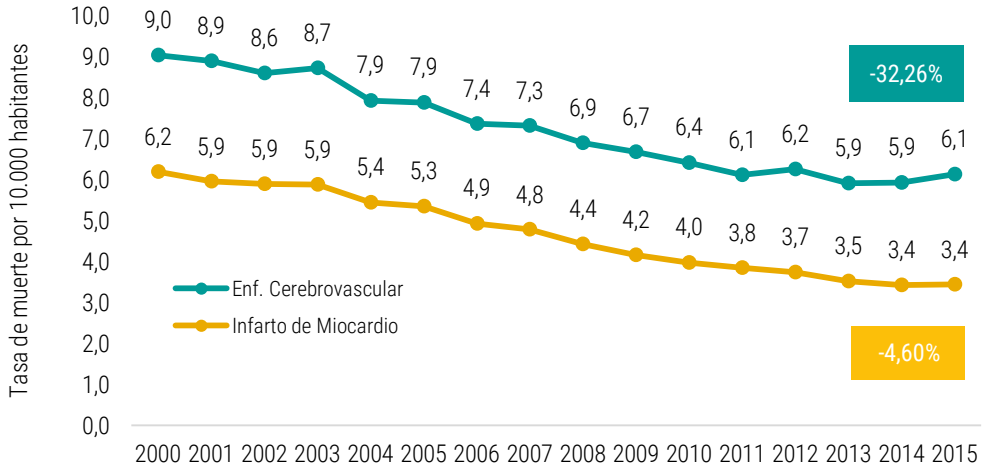
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Según la OMS, cada año mueren aproximadamente 17 millones de personas en el mundo a causa de las enfermedades cardiovasculares, lo cual representa un 30,8% de todas las causas de muerte. En particular, la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares forman parte de las principales causas de mortalidad a nivel mundial[209].

En Europa, las enfermedades cardiovasculares causan más de la mitad de las muertes. Frente a otras patologías, suponen 46 veces el número de muertes y 11 veces la carga de morbilidad causada por el SIDA, la tuberculosis y la malaria juntas[210].

En el caso de España, entre el año 2000 y 2015 se ha observado una importante reducción en la tasa de mortalidad por accidentes cardiovasculares (Gráfico 103). A pesar de esta reducción, los accidentes cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte en nuestro país (con 28.434 muertes por enfermedad cerebrovascular y 15.932 por infarto agudo de miocardio en 2015), representando más del 10% del total [136].

GRÁFICO 103. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MUERTE EN ESPAÑA POR ACCIDENTES CARDIOVASCULARES ENTRE 2000 Y 2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE[136].

El tratamiento de las enfermedades cardiovasculares debe tener en cuenta los factores de riesgo que predisponen a su padecimiento. La principal opción terapéutica, además de la corrección de ciertos hábitos hacia un estilo de vida saludable, consiste en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, destacando la importancia de no descuidar el tratamiento de ninguno de los factores de riesgo, ya que sus beneficios no se suman, sino que se multiplican[211–213].

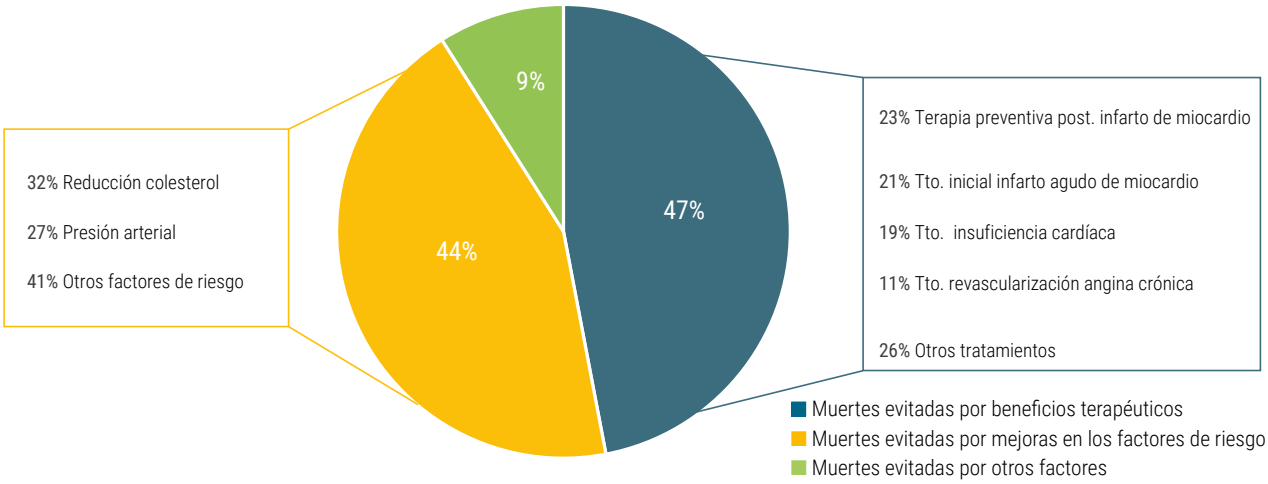
Uno de los principales resultados en salud evaluados a lo largo de los años, con la intención de cuantificar la eficacia, tanto de los antihipertensivos, como de las estatinas, es la incidencia de eventos cardiovasculares y su mortalidad. A este respecto, se han realizado numerosos trabajos, cuya evidencia ha sido sintetizada en revisiones sistemáticas y meta-análisis. Entre ellas, podemos destacar la que realizan Amarenco *et al.*[214].

El meta-análisis de Amarenco *et al.*[214] concluyó que las estatinas reducen la incidencia promedio del total de accidentes cerebrovasculares (ACV) en un 21%, sin producir un incremento de los ACV hemorrágicos, y que este efecto se debe principalmente a la extensión de la reducción del LDL-C (colesterol LDL, *low-density lipoprotein-cholesterol*).

Por su parte, el estudio realizado por Ford *et al.*[215] analiza el impacto del uso de fármacos y otras intervenciones médicas en la disminución de la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Estados Unidos entre los años 1980 y 2000. Según este estudio, el 47% de las muertes evitadas se debieron al beneficio terapéutico de los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, mientras que el 44% se debió a mejoras en los factores de riesgo (24% por menor nivel de colesterol, 20% por menor presión arterial, 12% por menor prevalencia de fumadores, y 5% por menor tasa de inactividad física, entre otros) (Gráfico 104). El 9% restante se produjo por otros factores no explicados[215].

Muchos de los tratamientos identificados fueron farmacéuticos (por ejemplo, estatinas), que probablemente también desempeñaron un papel importante en la reducción del colesterol y la presión arterial, con lo cual podría atribuirse incluso un porcentaje mayor al beneficio del uso de fármacos en la reducción de la tasa de mortalidad por estas enfermedades.

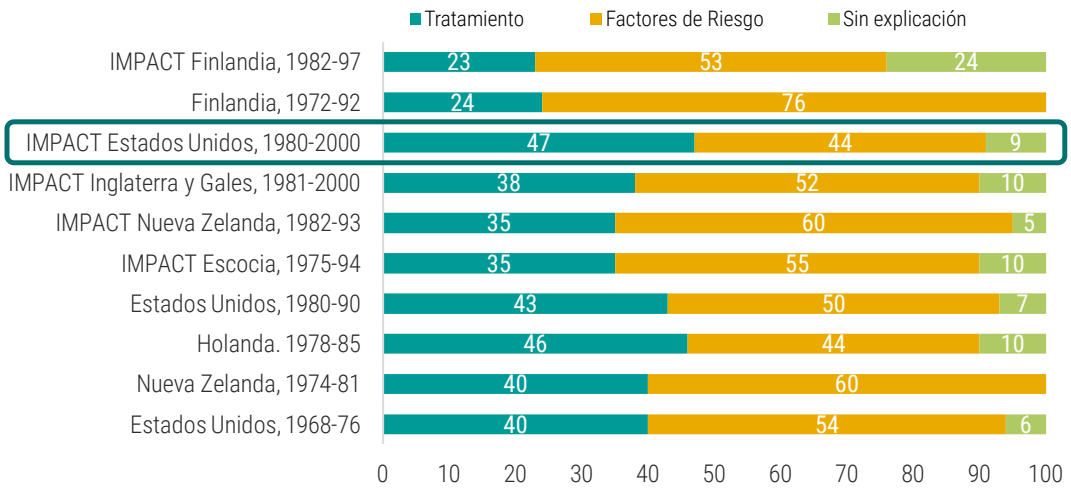
GRÁFICO 104. NÚMERO ANUAL DE MUERTES POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EVITADAS, ENTRE 1980 Y 2000, POR TIPO DE INTERVENCIÓN, ESTADOS UNIDOS.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Ford (2007)[215]. Tto: tratamiento.

En ese mismo estudio se realizó una comparación de los resultados con los de otros estudios internacionales similares, reflejando una coherencia general con la mayoría de estudios analizados (Gráfico 105)[215].

GRÁFICO 105. FACTORES EXPLICATIVOS DE LA DISMINUCIÓN DE MUERTES POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN DISTINTOS ESTUDIOS Y PAÍSES.



Fuente: Ford (2007)[215].

Se ha relacionado la terapia con medicamentos antihipertensivos con el descenso de eventos cardiovasculares, sin embargo, no suele disponerse de resultados a largo plazo sobre cómo afectan a la esperanza de vida.

El estudio SHEP (Programa Hipertensión Sistólica en la Edad avanzada)[216] aportó importantes evidencias de cómo el tratamiento con antihipertensivos durante 4,5 años había prevenido 1 de cada 2 ingresos por fallo cardiaco, 1 de cada 3 infartos (fatales y no fatales) y 1 de cada 4 eventos cardiovasculares.

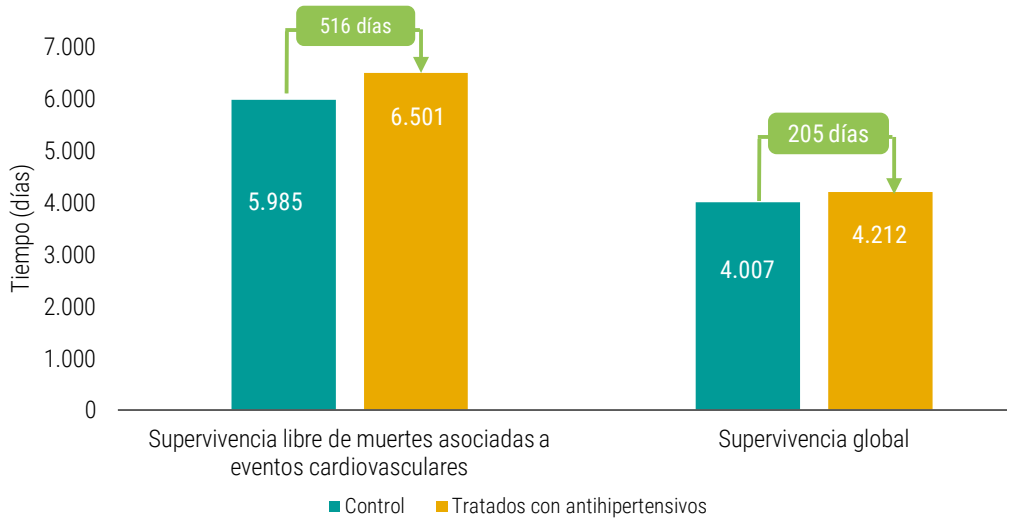
Más de 20 años después se realizó un seguimiento de estos mismos participantes[217], cuya edad media en el momento del reclutamiento era de 72 años, distinguiendo entre el grupo que recibió tratamiento y el que recibió placebo. El aumento de la esperanza de vida fue de 105 días (IC 95%: -39-242; p= 0,07) para todas las causas de mortalidad y de 158 días (IC 95%: 36-287; p=0,009) para la muerte por evento cardiovascular. Tras 22 años, murió el 59,9% del grupo tratado y el 60,5% del grupo placebo, siendo las muertes por evento cardiovascular menores en el grupo tratado que en el de placebo (28,3% vs. 31,0%).

Cada mes de tratamiento activo con antihipertensivos se asocia con el aumento de aproximadamente 1 día de la esperanza de vida.

Kostis (2011)[217].

En este mismo estudio de seguimiento se evidenció además que el percentil 70 del tiempo de supervivencia global fue 0,56 años mayor (IC 95%: -0,14 a 1,23) en el grupo tratado que en el placebo (11,53 vs 10,98 años; p = 0,03) y de 1,41 años para la supervivencia libre de muertes asociadas a eventos cardiovasculares (IC 95%: 0,34 a 2,61; 17,81 vs 16,39 años; p=0,01) (Gráfico 106).

GRÁFICO 106. DIFERENCIAS EN EL PERCENTIL 70 DE SUPERVIVENCIA ENTRE LOS SUJETOS TRATADOS CON ANTIHIPERTENSIVOS Y LOS SUJETOS CONTROL, TRAS 22 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN EEUU.



Fuente: Kostis (2011)[217].

Asimismo, un estudio realizado recientemente por Lichtenberg (2015) en Suiza (en pacientes de 65 años y más) evaluó la relación del impacto de la innovación en medicamentos cardiovasculares con el incremento de la esperanza de vida de estos pacientes. Según este estudio, las personas que consumieron medicamentos cardiovasculares innovadores vivieron más tiempo que los que recibieron medicamentos cardiovasculares

más antiguos. Las estimaciones más conservadoras señalaban que las innovaciones representaron casi una cuarta parte de la mejora en longevidad de estas personas, aumentando su esperanza de vida entre 2002 y 2012 en casi 3 meses, a un coste por año de vida ganado de menos de 10.000 dólares[218].

Según Cutler *et al.*[60], en ausencia de medicamentos antihipertensivos, la tensión arterial media de la población mayor de 40 años habría sido un 10%-13% superior y se habrían producido un incremento del 4% de las muertes totales y del 9% por enfermedad cardiovascular. Concluye que el uso de antihipertensivos ha incrementado la esperanza de vida en 0,5 años para los hombres y 0,4 años para las mujeres y que evita un 38% de los ingresos hospitalarios por accidentes cerebrovasculares y un 25% de las hospitalizaciones por infarto.

Por su parte, Fang *et al.*[219] realizaron un estudio sobre la incidencia de ACV en pacientes beneficiarios del *Medicare* estadounidense (≥65 años), entre 1988 y 2008. En él observaron que, coincidiendo con el aumento del uso de estatinas (de 4% a 41,4%) y antihipertensivos (de 53,0% a 73,5%) en esta población, la incidencia de ACV isquémico se redujo de 927 a 545/100.000, y el ACV hemorrágico de 112 a 94/100.000. Esto significa una disminución de aproximadamente un 40% en las últimas dos décadas, un descenso mayor de lo esperado teniendo en cuenta que el riesgo de ACV pasó del 8,3% entre 1988-1994 al 8,8% entre 2005-2008.

Aunque la causalidad no puede ser probada, el descenso en las tasas de ACV es paralelo al aumento en el uso de las estatinas y los medicamentos antihipertensivos.

Coincidiendo con un aumento del 37,4% en el uso de las estatinas y del 20,5% en el de antihipertensivos, la incidencia del infarto cerebral entre la población de 65 años o más se redujo en aproximadamente un 40% en las últimas dos décadas.

Fang (2014)[219].

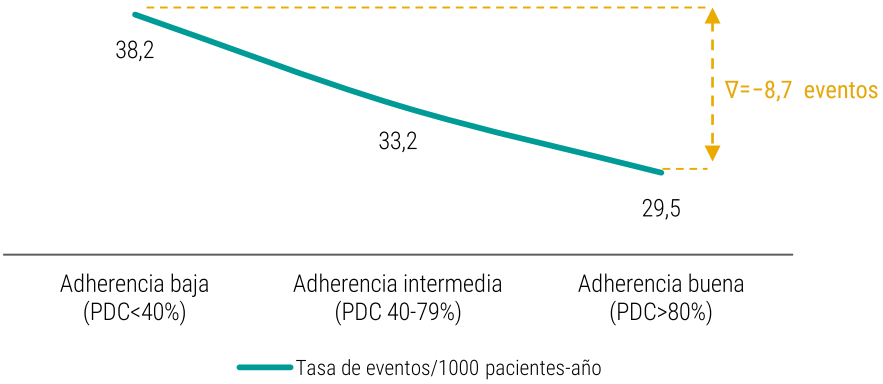
Cuando se trata de medicación preventiva, como es el caso de los antihipertensivos y las estatinas, la adherencia al tratamiento juega un papel muy importante, ya que tiende a ser baja en un alto porcentaje de los pacientes (alrededor del 46% toman menos del 80% de la medicación prescrita)[220].

Una baja adherencia a las estatinas (proporción de días cubiertos o PDC <40%) se relaciona con un aumento del 25% del riesgo de sufrir cualquier evento cardiovascular o muerte, respecto a los pacientes adherentes (PDC >80%). Concretamente aumenta en casi 9 el número anual de eventos cardiovasculares o muertes por cada 1000 pacientes (Gráfico 107)[221].

Otro estudio realizado recientemente en el mismo país por Lavikainen *et al.* (2016)[222] sobre adherencia al tratamiento preventivo con estatinas, obtuvo resultados similares. Los resultados del análisis realizado en un grupo de 42.807 mujeres de entre 45 y 64 años, tras 3 años de seguimiento, reflejaron una reducción del riesgo de sufrir un evento cardiovascular agudo de aproximadamente un 20% en las pacientes adherentes (PDC >80%) en comparación con las pacientes no adherentes (HR: 0.78; IC95%: (0.65 - 0.94) versus HR: 0.90; IC95%: (0.76 - 1.07))[222].

Así, los avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares han mejorado la calidad de vida y han reducido la discapacidad. Actualmente se dispone de medidas eficaces para las personas con alto riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, como son las terapias combinadas de fármacos (como la aspirina, el bloqueador beta, el diurético y la estatina), las cuales han conducido a una reducción del 75% del riesgo de padecer un infarto de miocardio entre las personas que tienen un alto riesgo[223].

GRÁFICO 107. CAMBIOS EN LA TASA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES O MUERTE EN FUNCIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO PREVENTIVO CON ESTATINAS, FINLANDIA, 2001-2004.

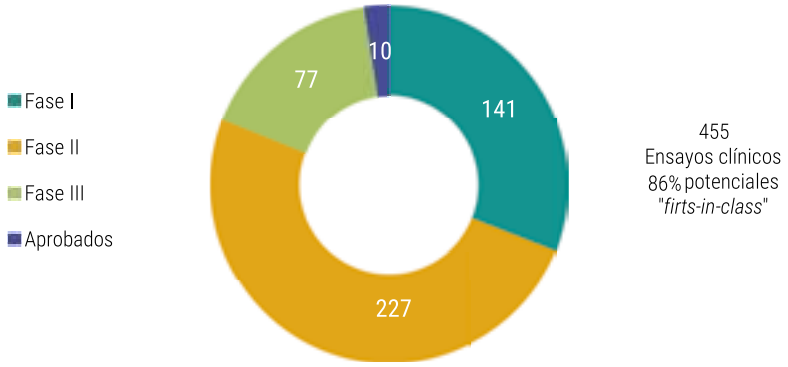


Fuente: Elaboración propia a partir de Rannanheimo (2015)[221]. PDC: Proporción de Días Cubiertos.

Por su parte, la FDA ha aprobado recientemente un nuevo fármaco para pacientes con hipercolesterolemia familiar o con enfermedad cardiovascular que no han podido reducir su colesterol LDL lo suficiente con estatinas. Según los resultados del ensayo clínico, la combinación de este fármaco con estatinas logró una reducción promedio de colesterol LDL de aproximadamente un 60%, en comparación con el placebo[224, 225], lo que se tradujo en un menor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (HR: 0.47).

Finalmente, cabe descatar que actualmente se encuentran en desarrollo clínico más de 6.300 fármacos a nivel global, de los cuales el área terapéutica de las enfermedades cardiovasculares ocupa el segundo lugar (tras oncología), con 455 ensayos clínicos en marcha (Gráfico 108). El 86% de estos ensayos en desarrollo son de fármacos potencialmente *"firts in class"* [226]. Esto muestra el alentador panorama abierto sobre nuevas e innovadoras opciones terapéuticas para la principal causa de muerte a nivel mundial[227].

GRÁFICO 108. PIPELINE DE FÁRMACOS INNOVADORES EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, 2016.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Analisys Group (2017)[226].

DIABETES MELLITUS

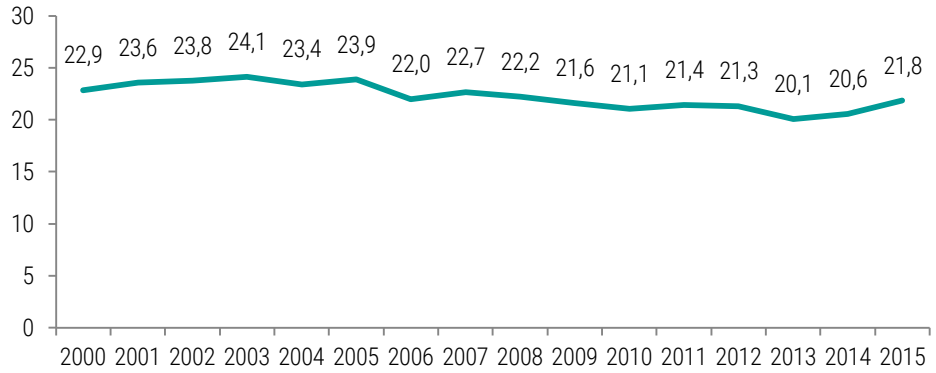
La diabetes mellitus es un desorden metabólico crónico por el cual el organismo realiza una producción insuficiente y/o un uso ineficiente de la insulina producida por el páncreas para controlar los niveles de glucosa en sangre. Esta enfermedad está asociada a la existencia de una serie de comorbilidades y complicaciones crónicas producidas como consecuencia de la degeneración vascular, tales como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad vascular cerebral y periférica, o la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas[228].

Según la Federación Internacional de la Diabetes, se estima que el 8,8% de la población mundial está afectada por la diabetes, sobre todo la tipo 2. Actualmente, unos 415 millones de personas padecen de diabetes, cifra que se podría incrementar hasta los 640 millones en el año 2040, con una prevalencia global esperada del 10,4% [229]. Según la OMS, en 2015 la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes [230].

En el caso de España, actualmente, más de 3,5 millones de personas padecen esta enfermedad, con una prevalencia del 10,4% en el subgrupo de 20-79 años [231]. Según el INE, la diabetes fue la causa de muerte de unas 10.180 personas en 2015. Esta cifra será mucho mayor si se considera la muerte producida por las mútiples complicaciones macrovasculares de la diabetes.

El incremento de la prevalencia de la diabetes producido en los últimos años, especialmente de la diabetes tipo 2, ha ido de la mano de un mejor control de la enfermedad, del desarrollo de nuevas formas de insulina y de avances en el control de la glucemia, que han permitido una reducción de la tasa de mortalidad por esta enfermedad[232]. Esto lo podemos observar en la evolución de la tasa de mortalidad por diabetes por cada 100.000 habitantes en España, la cual disminuyó un 4% en comparación al año 2000 (Gráfico 74 y Gráfico 109).

GRÁFICO 109. EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE MUERTES POR DIABETES COMO CAUSA PRINCIPAL POR CADA 100.000 HABITANTES, ESPAÑA.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE[136].

Se ha demostrado que mantener los niveles glucémicos de las personas con diabetes lo más cercanos posible a los de las personas con niveles considerados normales constituye un efecto potencial muy beneficioso, al evitar los efectos dañinos de las complicaciones vasculares sobre el organismo[233].

A este respecto, un estudio realizado en el Reino Unido (*The United Kingdom Prospective Diabetes Study*) encontró que una reducción de 10 mmHg en la presión arterial reduce el riesgo de sufrir complicaciones diabéticas (en un 24%), retinopatía (34%), accidente cerebrovascular (44%), insuficiencia cardíaca (56%) y muerte relacionada con la diabetes (32%)[234].

Hacia 1980, la producción de la insulina humanizada a partir de una técnica recombinante revolucionó el tratamiento de la diabetes, el cual se reimpulsó posteriormente con la segunda generación, los denominados análogos de insulina humana, que presentan características farmacocinéticas que permiten mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales. Existen varios tipos de análogos de insulina humana, pudiendo ser de acción lenta, intermedia, rápida y prolongada.

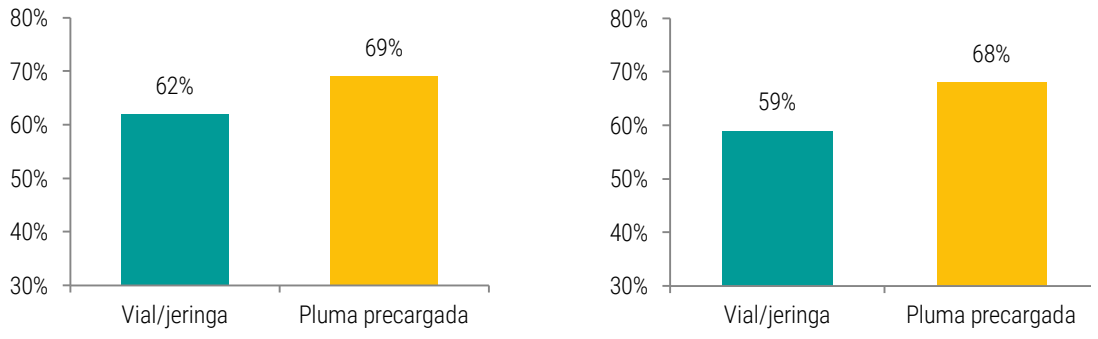
Los análogos de insulina de acción rápida consiguen una concentración plasmática dos veces más elevada y en la mitad de tiempo que la insulina regular. Además, reducen el riesgo a largo plazo de complicaciones cardiovasculares, permiten una mayor flexibilidad en las pautas de administración y presentan una menor variabilidad de absorción[235]. Por su parte, los análogos de acción prolongada presentan una mayor capacidad de absorción que las insulinas convencionales de acción prolongada, con un inicio de acción más lento y un efecto más prolongado, con una concentración casi constante, así como un menor riesgo de hipoglucemias[236, 237].

Además de los distintos tipos de insulinas mencionadas, se han desarrollado nuevas formas de liberación de la insulina, como las plumas precargadas, las bombas de infusión o la insulina inhalada. Estos avances han facilitado su utilización, aumentado la satisfacción de los pacientes y elevado las tasas de cumplimiento del tratamiento, mejorando así el grado de control de la enfermedad y reduciendo las comorbilidades asociadas. Son múltiples las ventajas que ofrecen las plumas sobre los viales y jeringas tradicionales, en términos de resultados clínicos, adherencia, precisión y utilización, tal y como se detalla a continuación, y así se refleja en la mayor preferencia de pacientes y clínicos.

Se ha demostrado que la conversión a una terapia con plumas precargadas puede reducir el riesgo de sufrir eventos hipoglucémicos (40% según un estudio[238] y 50% según otro[82]), reduciendo así a su vez el consumo de recursos sanitarios. Las plumas son además más precisas en la medición de dosis que las jeringas, y permiten una mayor flexibilidad en el tiempo y cantidad de ingesta de alimentos[239,240].

La utilización de plumas también mejora la adherencia al tratamiento. Según un estudio estadounidense, el ratio de adherencia terapéutica al medicamento se incrementó desde el 62% con las jeringas tradicionales de insulina al 69% con las plumas precargadas[82], mientras que en otro estudio para ese mismo país el ratio aumentó del 59% al 68%[238] (Gráfico 110). La importancia de la adherencia se traduce en una menor morbilidad y mortalidad y enuna reducción de la tasa de hospitalización y de visitas médicas, lo que repercute a su vez en el coste económico para el sistema sanitario (ver capítulo de ahorro en costes).

GRÁFICO 110. TASA MEDIA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO (RATIO MPR) CON VIAL/JERINGA VERSUS CON PLUMA PRECARGADA DE INSULINA, ESTADOS UNIDOS.



Fuente: Lee (2006)[82]. **Fuente:** Cobden (2007)[238].

Nota: MPR: Ratio de Posesión de Medicación.

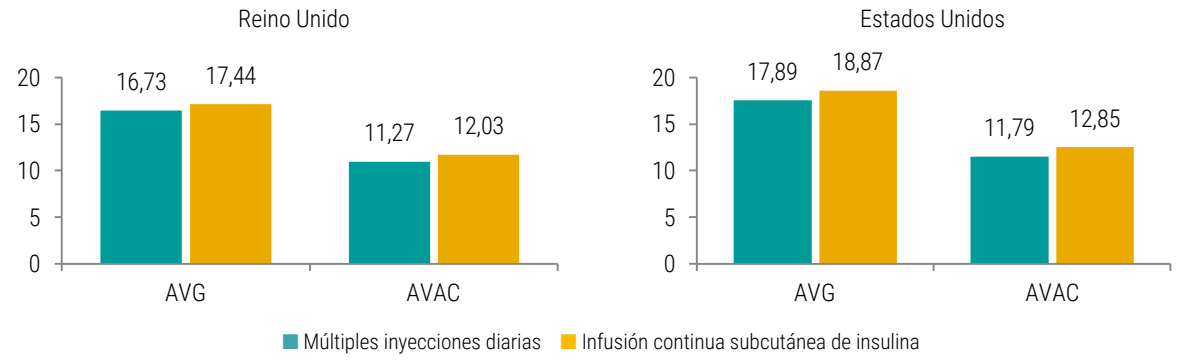
Las ventajas de las plumas precargadas se reflejan en el grado de preferencia de clínicos y pacientes. Según un estudio aleatorizado y multicéntrico realizado en Estados Unidos, el 74% de los pacientes prefirieron la pluma de insulina a la administración tradicional, por considerarla de más fácil uso, más fácil de leer y más discreta para su uso en público[241]. En otro estudio realizado con pacientes con diabetes tipo 2, la preferencia por las plumas precargadas era del 93%[242]. La preferencia por las plumas también se produce en el ámbito clínico cuando se ha preguntado al respecto al personal de enfermería[243].

Además de las insulinas, existen distintos tipos de medicamentos antidiabéticos no insulínicos que han permitido ampliar el arsenal terapéutico disponible. Entre los más recientes destacan los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 y los inhibidores del SGLT2, que han demostrado no solo controlar la glucosa en sangre, sino también reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2[244].

Por otro lado, la terapia con bomba de insulina aporta ventajas frente a la terapia convencional, tales como un mejor control glucémico, un menor número e intensidad de hipoglucemias y un estilo de vida flexible[245]. Esto se traduce en unos niveles de calidad de vida mayores que si se aplican múltiples inyecciones diarias[246].

Por ejemplo, se ha estimado que la infusión continua de insulina subcutánea se asocia a una ganancia media de entre 0,76 y 1,06 años de vida ajustados por calidad en pacientes con diabetes tipo 1 en el Reino Unido y Estados Unidos (Gráfico 111) frente a la opción de múltiples inyecciones diarias de insulina[247], [248].

GRÁFICO 111. RESULTADOS EN SALUD DE LA TERAPIA CON BOMBA DE INSULINA (INFUSIÓN CONTINUA) FRENTE A LA TERAPIA TRADICIONAL (MÚLTIPLES INYECCIONES DIARIAS), MEDIDOS EN AVG Y AVAC GANADOS.

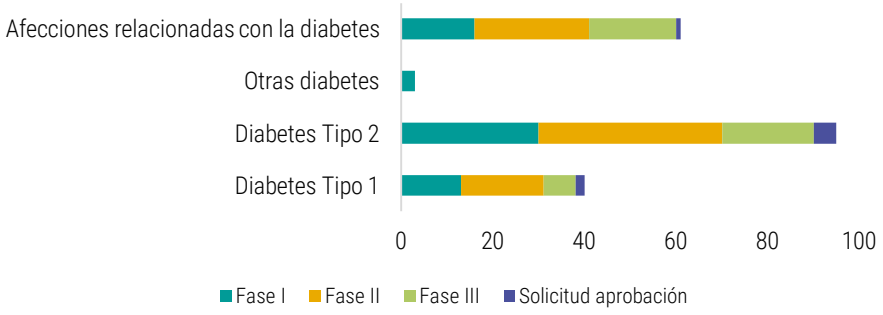


Fuente: Roze (2005)[247]. **Fuente:** St Charles (2009)[248].

Asimismo, cabe señalar que se han desarrollado otras mejoras adicionales en los dispositivos de infusión de insulina para potenciar su funcionalidad y monitorización, tales como una mejor ergonomía, la introducción de mejoras específicas para dispositivos de uso pediátrico, funciones de memoria o la incorporación de monitores continuos de glucosa.

Asi pues, un número creciente de opciones de tratamiento están ofreciendo a los pacientes con diabetes un mejor control glicémico, menos cantidad de pastillas, mecanismos de administración más sencillos, inyecciones menos frecuentes o rutinas diarias más simples. Los medicamentos actualmente en desarrollo para la diabetes y afecciones relacionadas (más de 170 en 2016, como muestra el Gráfico 112) ofrecen un futuro aún más prometedor a los pacientes diabéticos. Los fármacos en desarrollo también buscan abordar las complicaciones relacionadas con la diabetes, y que afectan a riñones, vasos sanguíneos y ojos[249].

GRÁFICO 112. FÁRMACOS EN DESARROLLO PARA LA DIABETES, 2016.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de PhRMA (2016)[249].

En los últimos años, los avances en diabetes se han dirigido a desarrollar nuevas insulinas y nuevas formas de liberación, para mejorar el control de la enfermedad y prevenir complicaciones vasculares a medio y largo plazo.

Castilla-Guerra (2017) [244], Inzucci (2012) [250], Espinosa (2007)[235].

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La innovación farmacéutica también ha tenido efectos positivos en el ámbito de las enfermedades respiratorias crónicas, que suponen una sustancial carga de la enfermedad a nivel mundial, situándose entre las principales causas de mortalidad y morbilidad en todo el mundo.

Las dos enfermedades respiratorias crónicas más comunes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, ambas con un gran impacto en el número de muertes a nivel mundial, con 3,2 millones y 0,4 millones de muertes, respectivamente[251]. Además, estas dos enfermedades se encuentran entre las 20 principales causas de discapacidad global. En 2015, la EPOC causó el 2,6% del total de años de vida perdidos ajustados por discapacidad global, mientras que el asma causó el 1,1%[251, 252].

Actualmente la EPOC es la tercera causa de muerte a nivel mundial[253], solo por detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, superando los 328 millones de personas afectadas en todo el mundo[254]. Por el momento, la EPOC carece de cura, por lo que las estrategias de actuación se centran en aliviar los síntomas, disminuir la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones y mejorar el estado de salud y tolerancia al ejercicio. Distintos estudios han demostrado que las agudizaciones de la EPOC producen un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, elevan los costes, afectan a la progresión de la enfermedad y aumentan el riesgo de muerte[255, 256].

Los avances en el conocimiento de la EPOC han ido acompañados de una evolución en el tratamiento farmacológico de la enfermedad. Los medicamentos más utilizados para tratar la EPOC son los corticosteroides, para reducir la inflamación pulmonar, y los broncodilatadores (anticolinérgicos, beta adrenérgicos y teofilina). En casos severos, pueden ser necesarios los esteroides por vía oral o por vía intravenosa[256]. Existen evidencias suficientes de que el tiotropio mejora la función pulmonar, la capacidad inspiratoria, los síntomas en reposo y con ejercicio, la calidad de vida y, sobre todo, las exacerbaciones[257].

Posteriormente se desarrollaron broncodilatadores de acción larga (anticolinérgico de acción prolongada-LAMA y agonista beta-2 de acción prolongada-LABA), primero en monoterapia y, en los últimos años, también en combinación[256,258]. Los broncodilatadores inhalados de acción prolongada son prácticos y más efectivos para aliviar los síntomas que los broncodilatadores de acción corta, mejorando el estado de salud. Además, disminuyen las exacerbaciones y las hospitalizaciones asociadas. Uno de los cambios de paradigma más importantes dentro del tratamiento de la EPOC ha sido la aparición de los LAMA, especialmente del tiotropio, que fue el primer broncodilatador de acción prolongada que se administró una vez al día. Es el único LAMA con evidencia científica de eficacia y seguridad a largo plazo, más allá de un año de seguimiento, con disminución de las exacerbaciones y de la mortalidad[259].

En 2013 se comercializaron en España dos nuevos anticolinérgicos de larga duración (LAMA), el bromuro de aclidinio y el bromuro de glicopirronio. El primero de ellos se desarrolló para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, y en ensayos clínicos ha demostrado ventajas en términos de mejora del FEV (volumen espiratorio forzado), calidad de vida e índice transicional de disnea[260]. Por su parte, el bromuro de glicopirronio demostró una mejora del FEV frente a placebo, así como una reducción del 34% en el riesgo de agudización[261,262].

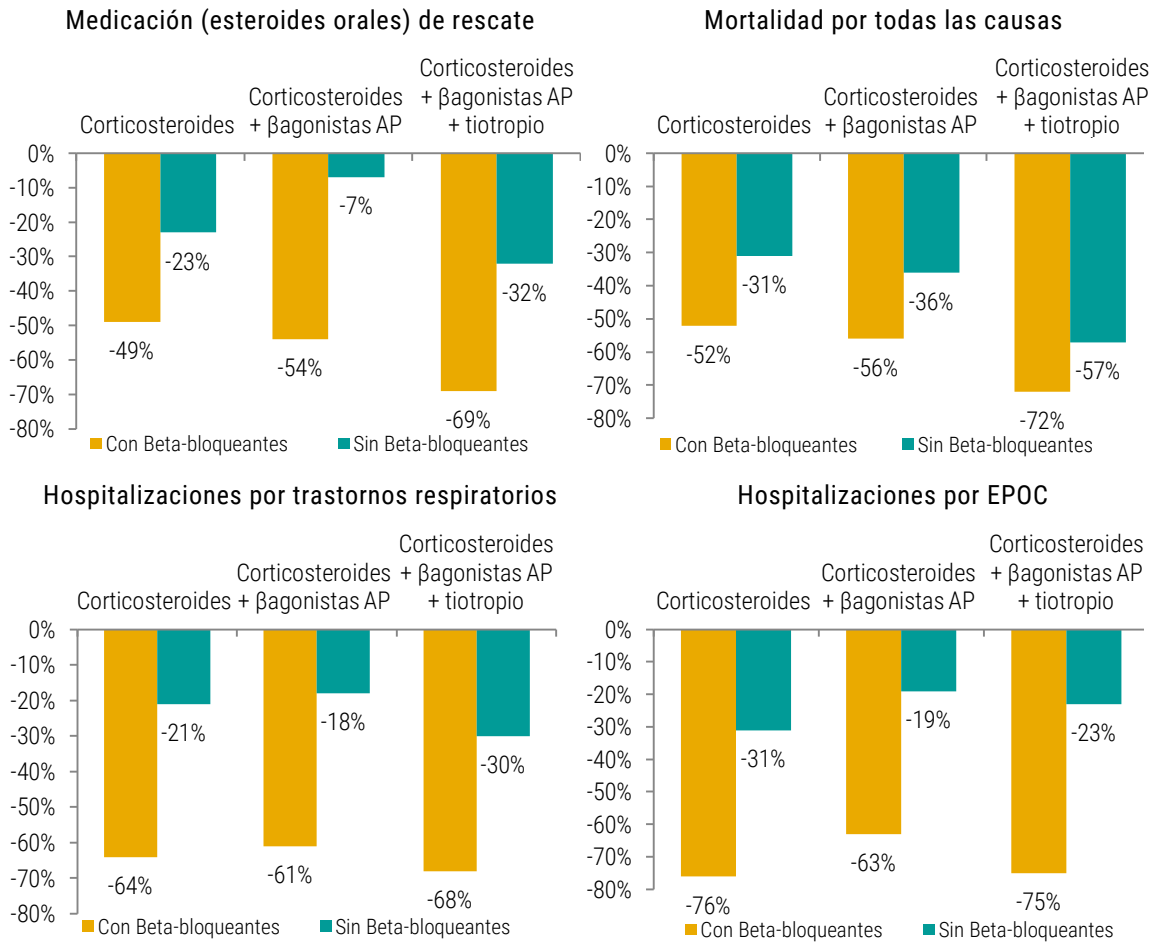
Asimismo, se han realizado grandes avances en la evolución de los LABA. Un ejemplo relevante, es el olodaterol, que tiene un inicio de acción rápida, y cuando se añade al tiotropio potencia la mejoría en la función pulmonar, la calidad de vida y la reducción de la disnea. La combinación tiotropio + olodaterol representa una nueva perspectiva en el tratamiento de la EPOC[257]. Los efectos beneficiosos de esta doble broncodilatación de larga acción se han demostrado en distintos estudios pivotales[259,263–265].

Recientemente (recomendaciones de la GOLD 2017)[266], el tratamiento con la triple terapia CI/LABA/LAMA ha demostrado mejorar la función pulmonar, los síntomas y la calidad de vida del paciente, así como reducir las exacerbaciones en comparación con el tratamiento combinado CI/LABA o la monoterapia con LAMA [267–273].

A este respecto, en un estudio reciente se observó una reducción del 23% en la frecuencia de exacerbaciones moderadas/severas anuales en pacientes tratados con triple terapia CI/LABA/LAMA frente a los pacientes tratados con terapia en combinación BDP/FF [274].

Por otra parte, se ha estudiado que el uso de betabloqueantes en pacientes con EPOC reduce tanto el riesgo de exacerbaciones como el riesgo de mortalidad[275,276]. Por ejemplo, un estudio observacional escocés concluyó que añadir betabloqueantes al tratamiento de la EPOC no solo reduce notablemente el riesgo de sufrir exacerbaciones, y por tanto también de necesitar medicación de rescate y hospitalizaciones, sino que también reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas (Gráfico 113). El estudio sugiere además que los beneficios son mayores cuanto más gradual es el tratamiento de la EPOC[277].

GRÁFICO 113. EFECTOS (REDUCCIÓN DEL RIESGO) DE AÑADIR O NO BETABLOQUEANTES A DISTINTOS TIPOS DE TRATAMIENTOS DE LA EPOC EN TÉRMINOS DE MEDICACIÓN DE RESCATE, MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIONES FRENTE A LA TERAPIA INHALADA DE ACCIÓN CORTA, EN ESCOCIA.



Fuente: Short (2011)[277]. Nota: Acción prolongada.

Los nuevos tratamientos y combinaciones para la EPOC han reducido de manera significativa tanto el riesgo de sufrir exacerbaciones como el riesgo de mortalidad asociada a la enfermedad, reduciendo además los síntomas y elevando la calidad de vida de los pacientes.

Vogelmeier (2011)[278], Kerwin (2012)[261], Jones (2012)[260], Burguel (2014)[259], Singh (2016) [274], Short (2011)[277].

Como se ha mencionado, el **asma** es otra enfermedad respiratoria crónica con una elevada morbilidad[279] y que afecta a unos 235 millones de personas en todo el mundo[280]. El objetivo principal del tratamiento es controlar la enfermedad lo antes posible, así como prevenir las exacerbaciones y reducir la mortalidad, evitando efectos adversos del tratamiento y permitiendo alcanzar un estilo de vida normal[279,281].

Aunque el término "control" es amplio y puede englobar todos los aspectos clínicos y fisiopatológicos del asma, a efectos prácticos incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar. El control de la enfermedad refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento farmacológico para el asma, que puede ser de control/mantenimiento o de alivio/rescate.

Se ha demostrado que el uso regular de corticosteroides es efectivo en la reducción de síntomas, la mejora de la función pulmonar, la disminución de la hiperrespuesta bronquial y la reducción del número de exacerbaciones[279,282–284]. Por ejemplo, según un estudio, el uso regular de corticosteroides inhalados puede evitar a largo plazo entre 5 y 27 readmisiones hospitalarias anuales por cada mil pacientes con asma[282].

Por su parte, el uso regular de beta-agonistas de larga duración, como salmeterol o formoterol, puede mejorar el control del asma y reducir las exacerbaciones[285–287]. Por ejemplo, según un estudio, añadir formoterol al tratamiento del asma con budesonida reduce sustancialmente el número anual de exacerbaciones (un 26% las severas y un 40% las moderadas en pacientes con dosis bajas de budesonida y un 62-63% con dosis altas de budesonida)[287].

Más recientemente, omalizumab (anticuerpo monoclonal recombinante humanizado) se ha mostrado eficaz en asma severa como tratamiento adyuvante para reducir las dosis de corticoides orales. Los resultados de diversos ensayos clínicos demuestran que el uso de omalizumab se asocia con un menor número de exacerbaciones (13% vs 31% en la fase a dosis fija de esteroides y 16% vs 30% en la fase de supresión), un menor uso de la medicación de rescate y un descenso en el grado de severidad del asma[288,289].

Además, según un estudio realizado en Irlanda, utilizar durante 6 meses omalizumab como tratamiento suplementario en pacientes con asma alérgico severo persistente reduce sustancialmente no solo el consumo de esteroides orales prescritos (-62%) y el número de exacerbaciones producidas (-61%), sino también el número de hospitalizaciones (-66%) y los días de trabajo perdidos (-89%) (Gráfico 114)[63], redundando en un ahorro sanitario neto de más de 800 euros por paciente respondedor.

Una de las últimas innovaciones farmacológicas en el tratamiento del asma es mepolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado autorizado como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave[290].

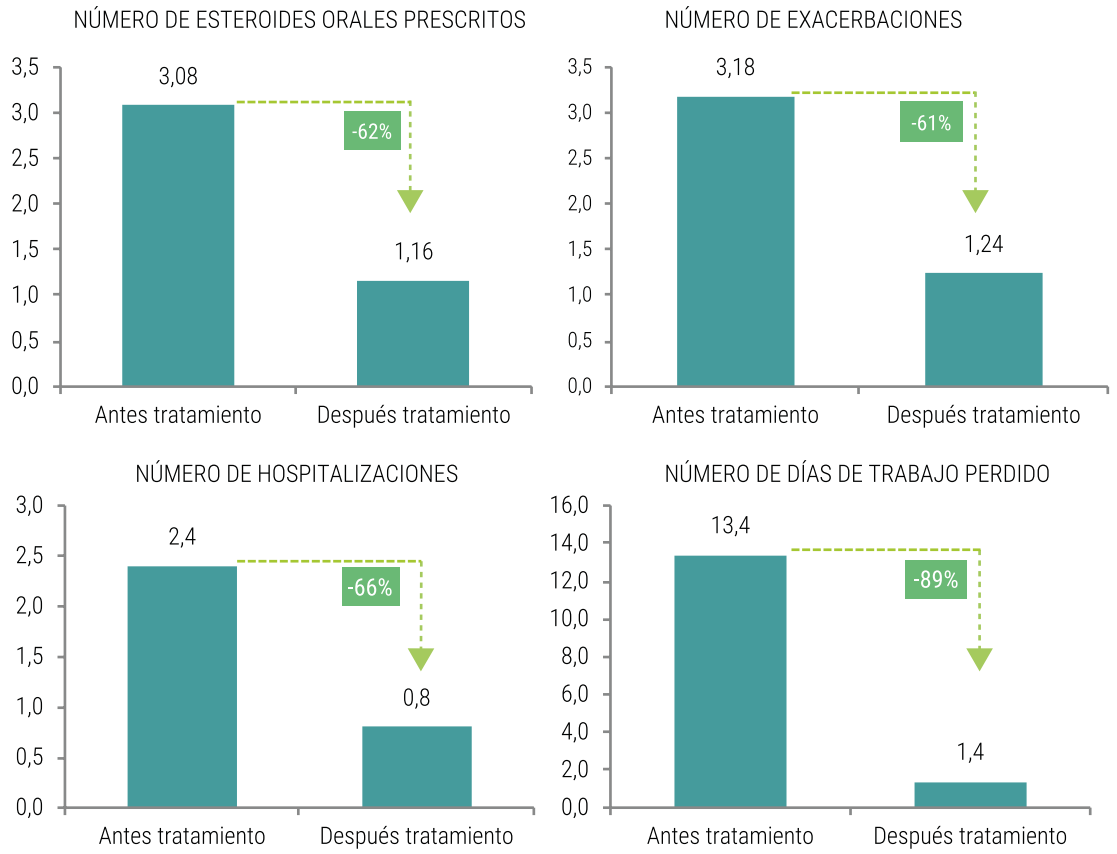
Por otro lado, y al igual que sucede en otras enfermedades, existe un notable vínculo entre la falta de adherencia al tratamiento y el aumento de la morbilidad, mortalidad y costes sanitarios asociados a la patología[291,292]. Por ello, las innovaciones en medicamentos que faciliten el uso y la continuidad del tratamiento han sido claves para lograr mejores resultados en salud.

A este respecto, un estudio reciente demostró las ventajas de incluir en un solo inhalador un tratamiento de doble combinación compuesto por fluticasona furuato (FF), un corticosteroide inhalado, y vilanterol (VI), un agonista beta2 de acción prolongada[293,294]. Según el estudio, los pacientes con asma que iniciaron el tratamiento (de administración una sola vez al día) tuvieron el doble de probabilidades de lograr una mejoría en el control del asma, en comparación con los pacientes que continuaron el tratamiento habitual[293,294].

El grado de control de la enfermedad resulta un factor determinante de la calidad de vida del paciente asmático. Por ejemplo, un estudio observacional revela que en España existen diferencias significativas entre los pacientes controlados y los no controlados en términos de comorbilidades, uso de recursos sanitarios y calidad de vida relacionada con la salud. Así, un paciente con asma bien controlado reporta una puntuación promedio en el Euroqol-5D un 9% superior al de un paciente parcialmente controlado y un 29% superior al de un paciente no controlado (Gráfico 115)[89]. Por su parte, algunos estudios internacionales también avalan el

efecto positivo de los corticoides inhalados sobre la mejora de la calidad de vida del paciente en relación con las cifras previas al tratamiento[295–297].

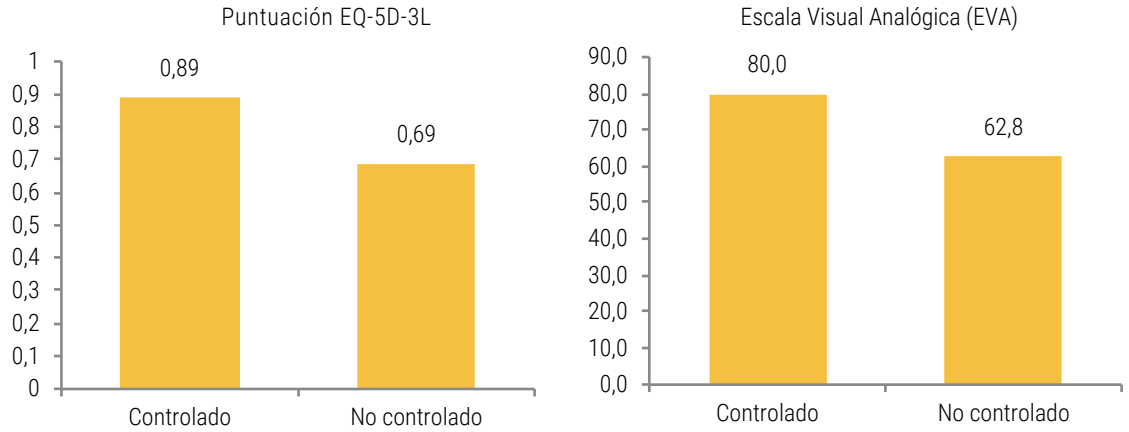
GRÁFICO 114. EFECTOS DE OMALIZUMAB COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON ASMA ALÉRGICO SEVERO EN IRLANDA.



Fuente: Costello (2011)[63].

Finalmente, una de las opciones más prometedoras a futuro en el ámbito del asma y otras enfermedades alérgicas son las terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales frente a dianas selectivas, que permitirán adaptar en mayor grado la respuesta al tratamiento a la variabilidad genética del paciente[298].

GRÁFICO 115. CALIDAD DE VIDA PROMEDIO DEL PACIENTE CON ASMA, SEGÚN EL GRADO DE CONTROL DE LA ENFERMEDAD, ESPAÑA 2010.



Fuente: Doz (2013)[89].

El uso regular de medicamentos para el asma logra una reducción efectiva de los síntomas y una mejora de la respuesta pulmonar, elevando a su vez la calidad de vida del paciente. Asimismo, reduce la probabilidad de sufrir una exacerbación y puede reducir en más de un tercio las hospitalizaciones asociadas.

Tattersfield (2002)[285], Suissa (2002)[282], Bateman (2008)[295],Costello (2011)[63], Licari (2017)[315].

VACUNAS

Las vacunas representan un hito fundamental en la prevención de las enfermedades infectocontagiosas, con una repercusión excepcional en la salud mundial. Salvo la potabilización del agua, ninguna otra medida de salud pública ha contribuido a disminuir la morbilidad y la mortalidad en la especie humana tanto como las vacunaciones. Se puede decir que la situación epidemiológica del mundo ha cambiado paralelamente a la incorporación de las vacunas a nuestro arsenal profiláctico.

Progresivamente, la mayor eficacia y seguridad vacunal han mejorado la prevención de distintas enfermedades infecciosas que afectan a la salud de la población, sobre todo la infantil, y que provocan gran morbilidad, mortalidad y secuelas.

Los programas sistemáticos de vacunación han permitido, por ejemplo, la erradicación de la viruela, la interrupción de la transmisión de la polio en gran parte del mundo, la disminución de más del 95% del sarampión en el hemisferio occidental y el control de enfermedades como el tétanos, la difteria, la rubeola, la tos ferina o la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*, entre otras[299, 110]. Se estima que las vacunas previenen actualmente en todo el mundo unos 5 millones de muertes anuales por viruela, 2,7 millones por sarampión, 2 millones por tétanos y 1 millón por tos ferina[300].

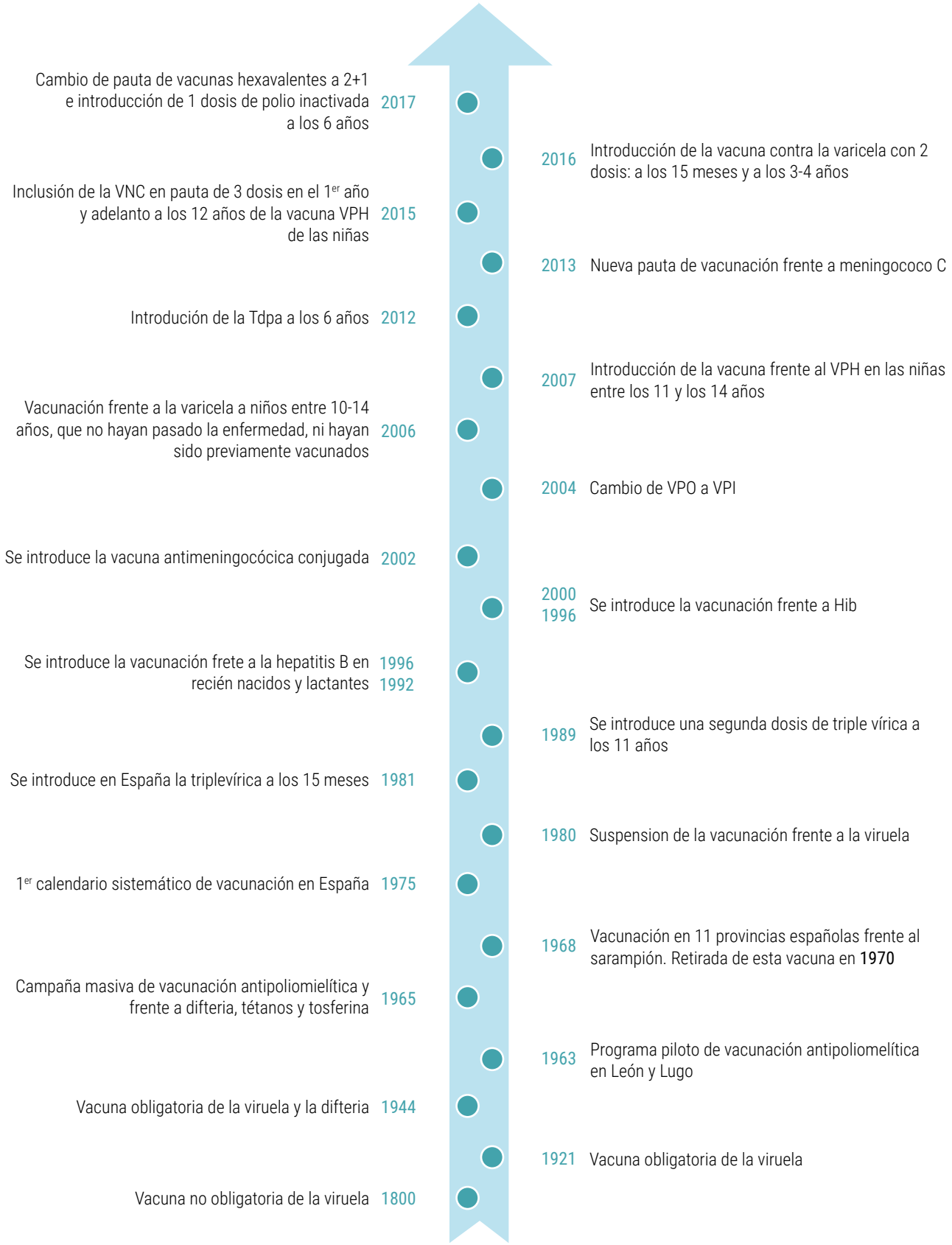
Los comienzos de la actividad vacunadora en España datan de 1800, pero es en 1975 cuando se implanta el primer calendario sistemático de vacunaciones[299]. Desde sus inicios y hasta la actualidad, el calendario de vacunaciones ha sufrido numerosas modificaciones, cuyo resumen se refleja en el Gráfico 116.

De las nuevas vacunas, la vacuna contra el neumococo se ha demostrado que se asocia con una reducción del 39% de los ingresos hospitalarios por neumonía de cualquier causa[301]. En España, la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) empezó a estar disponible desde octubre de 2001, aunque solo de forma privada para niños sanos[302].

En octubre de 2006, la Comunidad Autónoma de Madrid incluye en su calendario de vacunación infantil la VNC7. Durante los siguientes 4 años se observó en Madrid una disminución de la incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas (ENIs) causadas por serotipos incluidos en la VNC7. Sin embargo, la incidencia de ENIs total no sufrió variación, lo que significa que hubo una sustitución por serotipos no incluidos en la VNC7 (no-VNC7)[303]. En 2010 la VNC13 sustituye a la VNC7, momento a partir del cual la tasa de incidencia (casos/100.000 habitantes) de ENIs disminuye significativamente de 17,09 hasta 7,70. Esta reducción fue debida principalmente a la disminución de casos con serotipos incluidos en la VNC13 (de 13,49 hasta 4,38), dado que los casos con serotipos no-VNC13 no aumentaron (Gráfico 117)[304].

La vacuna frente a la enfermedad invasora por ***Haemophilus influenzae*** tipo b (Hib) se incorporó al calendario de vacunación en las diferentes Comunidades Autónomas entre 1996 y 2000, con la consiguiente disminución de la tasa de incidencia de la enfermedad. Por ejemplo, en la Comunidad Valenciana, a partir de la implantación de la vacuna se observa una importante disminución en el número de casos, que pasan de 3,56 por cien

GRÁFICO 116. EVOLUCIÓN DEL CALENDARIO DE VACUNACIÓN EN ESPAÑA.

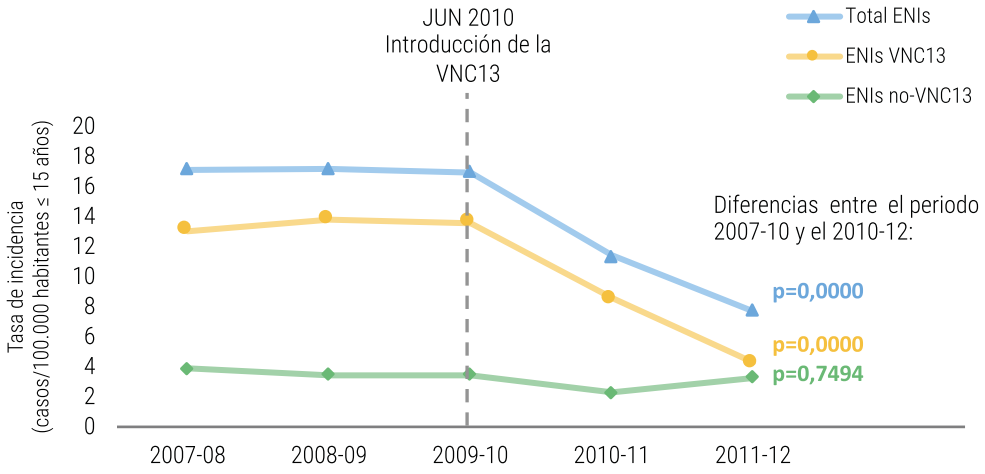


Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Asociación Española de Pediatría[299].

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b; Tdpa: Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina (baja carga antigénica); VCN: Vacuna conjugada frente al neumococo; VPH: Vacuna frente al virus del papiloma humano; VPI: Vacuna antipoliomielítica inactivada; VPO: Vacuna antipoliomielítica oral atenuada.

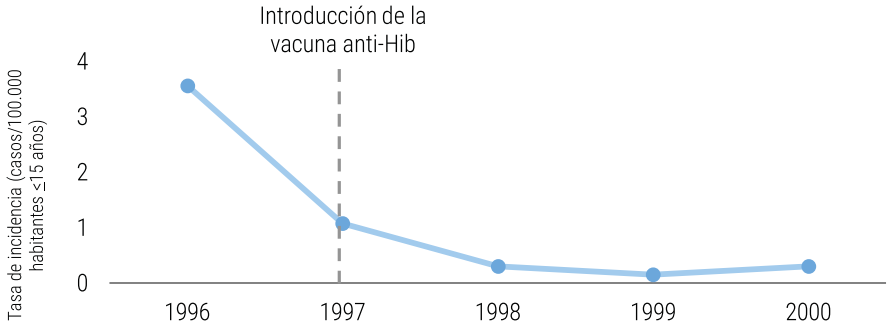
mil habitantes menores de 15 años en 1996 (antes de la campaña de vacunación) a 0,30 en 1998, situación que se sigue manteniendo en los años posteriores (Gráfico 118)[305]. Pautas similares se observan en otras Comunidades Autónomas[306,307] y en otros países[308-312].

GRÁFICO 117. EVOLUCIÓN ANUAL DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE ENIS TOTAL Y DE ENIS CAUSADAS POR SEROTIPOS INCLUIDOS Y NO INCLUIDOS EN LA VNC13 (ENIS VNC13 Y NO-VNC13) EN LA COMUNIDAD DE MADRID.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Picazo (2013)[304]. ENI: Enfermedad neumocócica invasiva; VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente; ENIs VNC13: ENIs causadas por serotipos incluidos en la VNC13; ENIs no-VNC13: ENIs causadas por serotipos no incluidos en la VNC13.

GRÁFICO 118. EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INVASORA POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE EN LOS PERIODOS PRE Y POSTVACUNAL EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Goicoechea (2002)[305]. Hib: Haemophilus influenzae tipo b.

En cuanto a la vacuna frente al **virus del papiloma humano (VPH)** en España, al igual que en alrededor de otros 40 países, se introdujo en el calendario de vacunación sistemática en 2007. En términos de eficacia clínica, aún no se dispone de datos sobre el impacto de estas vacunas en la incidencia de cáncer invasivo cervical ni de muerte. Aunque la prevención de ambos sea el objetivo último de la vacuna, dada la larga historia natural de esta neoplasia, habrá que esperar algunos años hasta conocer si previene el desarrollo del cáncer.

No obstante, sí que existen datos sobre los efectos de la vacuna en la aparición de displasias (variable intermedia). Por ejemplo, un análisis combinado de 3 ensayos clínicos aleatorizados mostró un riesgo relativo de 0,51 (IC 95%; 0,82-0,31) en el grupo vacunado para el total de lesiones vulvovaginales premalignas, con independencia del tipo estudiado[313]. Otro estudio que contemplaba solo datos de las lesiones vulvogaginales premalignas asociadas a los serotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH encontró un riesgo relativo de 0,21 (IC 95%; 0,09-0,44) en el grupo vacunado[314].

Dado que la evolución hacia el cáncer es un proceso progresivo, los marcadores clínicos evaluados corresponden a la historia natural de la infección por VPH. Los programas de vacunación con la vacuna tetravalente (4-VPH) tienen el potencial de reducir significativamente la carga asociada a las verrugas genitales (VG), lo que puede considerarse como un indicador del impacto que puede esperarse a largo plazo sobre las anomalías cervicales relacionadas con el VPH.

Una reciente revisión sistemática de los estudios publicados sobre la vacunación con la 4-VPH evaluó el impacto en la incidencia de VG en la población mundial[315]. En ella se concluye que en Australia se observó una reducción del 92,6% en la incidencia de VG para todas las mujeres menores de 21 años. En Nueva Zelanda esta incidencia se redujo en un 62,8% en mujeres menores de 20 años y en Estados Unidos se observó también una reducción significativa (promedio del 48,7%) en la incidencia de VG tras 4 años de vacunación.

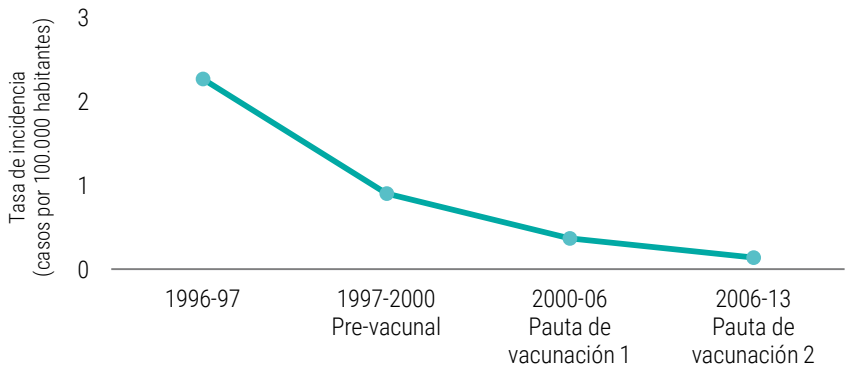
Los programas de vacunación frente al virus del papiloma humano con la vacuna tetravalente (4-VPH) tienen el potencial de reducir significativamente la carga asociada a las verrugas genitales, lo que puede considerarse como un indicador del impacto que puede esperarse a largo plazo sobre las anomalías cervicales relacionadas con dicho virus.

Mariani (2015)[315].

La vacuna frente al **Meningococo C (MenC)** no fue introducida en el calendario de vacunación nacional hasta el año 2000. Inicialmente, la pauta de vacunación consistió en 3 dosis (a los 2, 4 y 6 meses de edad) que posteriormente, en 2006, se modificó a 2 dosis (2 y 4-6 meses de edad) más un recuerdo a los 2 años de edad. Adicionalmente, hubo sucesivas campañas de captación para grupos de edades superiores.

Teniendo en cuenta estas modificaciones, Garrido-Estepa (2014)[316] realizó un estudio en el que pudo observar que, desde la inclusión de la vacuna MenC y hasta 2013, la incidencia de la infección meningocócica C disminuyó un 84% en España (Gráfico 119). Adicionalmente, comprobó que la eficacia de la vacuna fue alta con los dos esquemas de vacunación, aunque algo superior tras la modificación de 2006 (90,2% vs. 99,3%).

GRÁFICO 119. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN MENINGOCÓCICA C, ESPAÑA 1996-2013.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Garrido-Estepa (2014)[316].

Tras estos hallazgos, debido a la disminución de la incidencia de la infección por MenC en menores de 1 año, en España se volvió a modificar el esquema de vacunación, desplazando una de las dosis hacia edades superiores.

Cabe destacar que, a pesar de no estar incluida en el calendario sistemático de vacunación en España, se ha demostrado que la vacuna contra el **rotavirus** reduce en un 95% las visitas clínicas y las hospitalizaciones por diarrea por rotavirus[301].

Finalmente, cabe señalar que, durante los últimos 30 años, el desarrollo de vacunas se ha acelerado debido a una mejor comprensión de la patogénesis microbiana y la respuesta inmune humana. Como resultado, en 2016, se encontraban en desarrollo o en espera de aprobación por parte de la FDA más de 250 nuevas vacunas , 37 de ellas en ensayos clínicos de fase III [317].

La investigación incluye vacunas para prevenir enfermedades como el VIH/SIDA, la malaria y la tuberculosis, así como vacunas para tratar enfermedades no infecciosas, como el cáncer. Uno de los avances más relevantes en este sentido ha sido la vacuna rVSV-ZEBOV, cuya efectividad ha sido probada en casos confirmados de ébola en Guinea en 2015. No se registró ningún caso de ébola 10 días o más después de la vacunación, entre las 5.837 personas que recibieron la vacuna [318]. Se trata de la primera vacuna para prevenir la infección de uno de los patógenos más letales conocidos actualmente (entre 2013 y 2016 más de 11.300 personas murieron a causa de este virus en África)[319].

HEPATITIS C

El virus de la Hepatitis C (VHC), descubierto en 1989, afecta a más de 177 millones de personas en todo el mundo[320]. La mayoría de las personas infectadas por el VHC terminan progresando hacia la infección crónica, cuyas consecuencias pueden incluir la cirrosis, la hipertensión portal, la descompensación hepática y el desarrollo de carcinoma hepatocelular que finalmente produce la muerte[321].

El indicador más importante y utilizado de mejoría clínica en pacientes con el VHC es la respuesta viral sostenida (RVS), ya que está relacionada con la reducción de la mortalidad[322]. La RVS consiste en la no detección de ácido ribonucleico procedente del VHC tras finalizar el tratamiento, por lo que cuanto mayor sea la RVS a un tratamiento, menor será el riesgo de muerte.

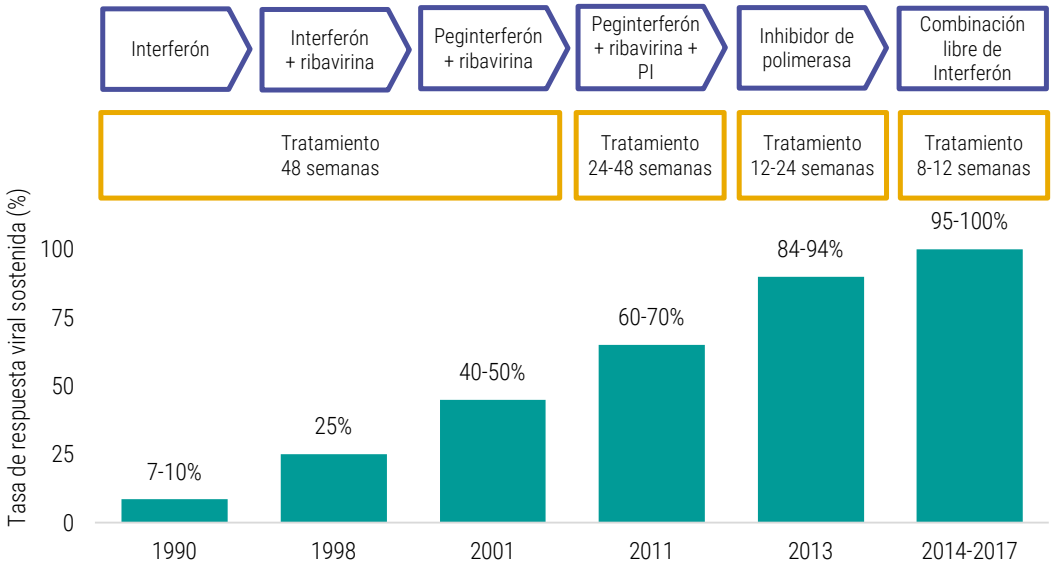
Durante años, el objetivo principal del tratamiento frente al VHC era prevenir las complicaciones y, en última instancia, evitar la muerte del paciente. Sin embargo, el tratamiento frente al virus de la Hepatitis C no era del todo efectivo, obteniendo una tasa de RVS menor al 50%[323]. Hasta 2011, el tratamiento estándar consistía en una combinación de inyecciones semanales de interferón alfa pegilado y ribavirina oral, durante entre 24 y 72 semanas, que conseguía una cierta RVS, pero que estaba asociado a significativos efectos adversos y que en estados avanzados de la enfermedad obtenía una eficacia reducida[324].

El panorama terapéutico empieza a cambiar sustancialmente a partir de 2011, gracias al mejor conocimiento molecular del ciclo vital del virus. Se empiezan a comercializar entonces los nuevos medicamentos antivirales libres de interferón, denominados agentes antivirales directos (AAD), que han supuesto una nueva era en el tratamiento del virus de la hepatitis C.

Los antivirales de acción directa están asociados a una eficacia muy superior a la de sus predecesores, con unas tasas de respuesta viral considerablemente superior (Gráfico 120). Además, los nuevos agentes presentan menos efectos adversos, acortan la duración del tratamiento y apenas requieren monitorización[321]. En el Gráfico 121 pueden observarse los tratamientos actualmente aprobados en Europa frente al virus de la Hepatitis C.

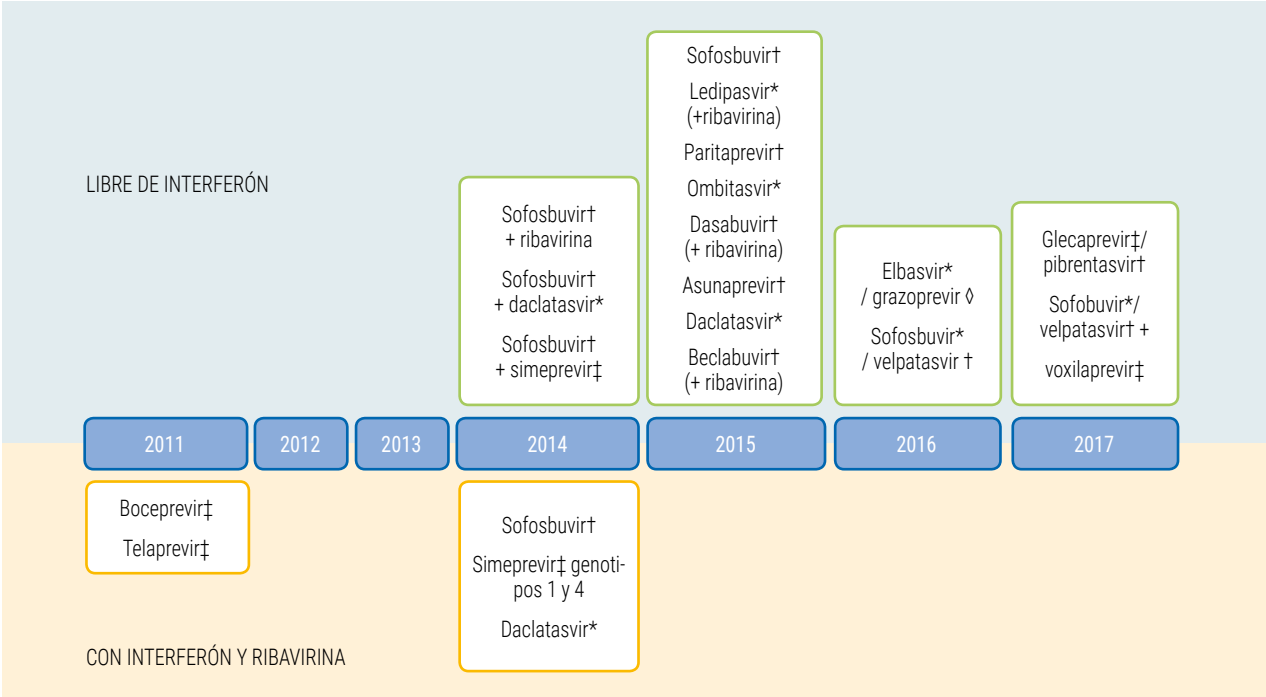
El año 2014 fue un año trascendental en el tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, al aprobarse varios AAD que suponen un hito sin precedentes en el tratamiento de la enfermedad. Fue entonces cuando se aprobaron en Europa varios nuevos agentes antivirales de acción directa, que se administran libres de interferón, y que en ensayos clínicos demostraron ser capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral en entre el 85% y el 100% de los casos[325], [321,326–328].

GRÁFICO 120. EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C, MEJORAS EN LAS TASAS DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (RVS) Y EN LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.



Fuente: Elaboración propia a partir de Webster (2015)[321], PhRMA (2016)[329] y Burstow (2017)[330].
PI: Inhibidor de la proteasa.

GRÁFICO 121. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS APROBADOS EN EUROPA FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C.



Fuente: Elaboración propia a partir de Webster (2015)[321], EMA (2016)[331], EASL (2016)[332] y EMA (2017)[333].

* Inhibidor de NS5A; † Inhibidor de NS5B; ‡ Inhibidor de la proteasa; ◊ Inhibidor de la proteasa NS3/4A.

La eficacia y seguridad de sofosbuvir fue testada en varios ensayos clínicos, obteniéndose unas tasas globales de respuesta viral sostenida del 94% en pacientes *naive* y del 90% en pacientes no respondedores a anteriores tratamientos[325]. Además, su elevada efectividad también se ha testado en cohortes pobla-

cionales de la vida real, donde ha alcanzado unas tasas de RVS superiores al 80%, incluso entre pacientes con perfiles complicados[334,335]. Sofosbuvir fue incorporado al arsenal terapéutico público español en noviembre de 2014[336].

Por su parte, en 2014 también se aprobó en España otro AAD de última generación contra la hepatitis C, simeprevir, asociado a unas tasas de respuesta muy superiores a las combinaciones de interferón-ribavirina (80% vs 50%)[326,337,338].

A partir del 2015, se han continuado aprobando nuevas terapias combinadas para formas raras del VHC -genotipos 3, 4, 5 y 6- proporcionando la opción de tratamiento oral libre de interferón para todas las formas de hepatitis C. La combinación ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, además de ser el primer tratamiento oral libre de interferón disponible para pacientes con genotipo 4, ha demostrado alcanzar en ensayos clínicos unas tasas de RVS del 100%[339].

En junio de 2016 se aprobó la primera combinación de dosis fijas de sofosbuvir (SOF) y velpatasvir (VEL)[340], anunciando una nueva era en la terapia de AAD con un manejo casi único para todos los genotipos y simplificando el proceso de diagnóstico, al evitar la necesidad de determinar el genotipo antes del tratamiento. Los estudios ASTRAL-1-5[341], han confirmado la eficacia pangenotípica de SOF / VEL, 95% de RVS a las 12 semanas de tratamiento (IC95%: 89%-99%), así como su eficacia en la coinfección del VIH / VHC y la enfermedad hepática.

Según un estudio publicado recientemente (Turnes, 2017), en España la introducción de los nuevos antivirales de acción directa evitarán unos 8.667 casos de cirrosis, unos 5.471 casos de cáncer hepatocelular y unos 1.137 trasplantes de hígado[342]. Por otro lado, el estudio estima que la estrategia AAD propiciaría una ganancia total de 153.971 AVAC respecto a la situación previa.

En 2017, fueron aprobados por la EMA, bajo el mecanismo de evaluación acelerada, dos nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis C crónica, los cuales han resultado una innovación terapéutica, ya que representan una opción de tratamiento en pacientes que fracasaron o no pueden usar terapias previamente disponibles para la VHC crónica. Ambos medicamentos (el glecaprevir/pibrentasvir y el sofosbuvir/velparasvir) son antivirales de acción directa contra el VHC que han cambiado la forma en que se trata esta infección crónica. Este tipo de medicamentos, al bloquear la acción de proteínas esenciales para la replicación del VHC, alcanzan unas elevadas tasas de curación de la infección y no requieren el uso concomitante de interferones. Los dos medicamentos demostraron una respuesta viral sostenida superior al 90% a las 12 semanas de finalizar el tratamiento[333,343].

Los agentes antivirales directos han supuesto una nueva era en el tratamiento del virus de la hepatitis C. Con menos efectos adversos y una mayor comodidad para el paciente, logran una respuesta viral sostenida muy elevada, incluso entre los pacientes con perfiles más difíciles de tratar.

Spengler (2017)[360], Webster (2015)[321], Gaetano (2014)[326].

Por otro lado, el hecho de padecer hepatitis C disminuye la CVRS de los pacientes, pero ésta se reduce más aún durante la terapia antiviral, un descenso solo comparable con lo que le sucede a pacientes con otras enfermedades crónicas como la diabetes.

No solo las propias consecuencias de la enfermedad (cirrosis, hipertensión portal, descompensación hepática y desarrollo de carcinoma hepatocelular[321]) o los efectos adversos producidos por el tratamiento son los

causantes de la merma que se produce en la calidad de vida, también juega un papel importante el componente mental y la estigmatización social que sufren estos pacientes.

En este sentido, un estudio de la CVRS de infectados por el VHC a través del SF-36 (*Short Form 36-item Health Survey*) observa que, tras ser sometidos a terapia antiviral, solo en caso de que el tratamiento sea exitoso y se obtenga una RVS se observa una mejora en la CVRS. Entre los pacientes con respuesta viral sostenida, la CVRS mejoró 6,1 puntos, mientras que entre los no respondedores al tratamiento, ésta se redujo en 6,3 puntos[344]. Otros determinantes de la CVRS fueron la gravedad de la enfermedad hepática, la edad, el género y el centro al que pertenecían.

Distintos ensayos clínicos han demostrado que las combinaciones libres de interferón arrojan mejores resultados, en términos tanto de CVRS como de productividad laboral, que los regímenes basados en interferón[345].

TRASTORNOS MENTALES

Sin duda, uno de los órganos más complejos del cuerpo humano es el cerebro. En él reside nuestra capacidad de juicio, de conocimiento, de toma de decisiones, etc. En general, los trastornos mentales podrían considerarse alteraciones de los procesos cognitivos y afectivos del desarrollo, entendidas como anormales con respecto a la población general de referencia.

Los trastornos mentales son un concepto que aglutina un gran número de enfermedades de muy diversa índole, por lo que son muy difíciles de definir de una forma unitaria. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana[346] no existe una definición que especifique adecuadamente los límites del término "trastorno mental", por lo que hay que hablar de cada enfermedad o trastorno de forma particular e incluso individualizada, ya que cada persona puede sufrirlas con síntomas diferentes.

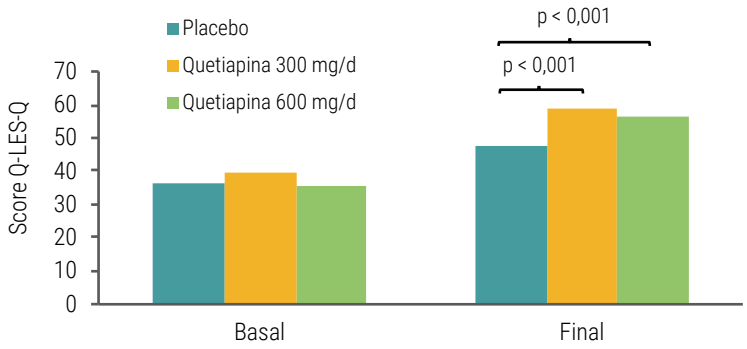
Debido a los síntomas de los trastornos mentales, que son producto de disfunciones psicológicas o biológicas, como dolor, deterioro en un área de funcionalidad, conducta suicida, etc., la calidad de vida de las personas que los padecen resulta considerablemente mermada.

El tratamiento de estas enfermedades requiere de un equipo multidisciplinar e integrado de psicólogos y psiquiatras, educadores y trabajadores sociales, enfermeros psiquiátricos, terapeutas ocupacionales y otros profesionales. El tratamiento requiere, dependiendo de cada caso, de la administración de psicofármacos como método paliativo de los síntomas más pronunciados. El desarrollo de este tipo de medicamentos para tratar los síntomas, y en última instancia para mejorar la calidad de vida de los enfermos, ha evolucionado considerablemente durante los últimos 50 años.

Un ejemplo es el tratamiento del **trastorno bipolar.** A pesar de ser una enfermedad que supone una disminución importante en la calidad de vida del paciente, más incluso que otros trastornos del estado de ánimo o que la ansiedad, pocos son los trabajos que han analizado el efecto de los antipsicóticos sobre la CVRS de los pacientes con este tipo de trastorno mental.

En la mayoría de los casos de trastorno bipolar predominan los periodos depresivos frente a los maníacos, y son precisamente los periodos depresivos los principales causantes de la morbilidad y mortalidad[347]. Por ejemplo, el estudio BOLDER I (BipOLar DEpRession I) centrado en analizar el tratamiento de estos periodos depresivos, concluyó que la administración de quetiapina, en cualquiera de las dosis prescritas (300 o 600 mg/día), mejoraba tanto los síntomas depresivos como la CVRS, frente al placebo, tras 8 semanas de tratamiento (Gráfico 122)[348], [349].

GRÁFICO 122. MEJORAS EN LA CVRS EVALUADA MEDIANTE EL Q-LES-Q DE PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR TRATADOS DURANTE 8 SEMANAS CON QUETIAPINA (300 O 600 MG/D) O PLACEBO.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Macfadden (2005)[349]. Q-LES-Q: Cuestionario de Calidad de Vida, Placer y Satisfacción.

Otro estudio similar sobre el tratamiento con olanzapina, en monoterapia o en combinación con fluoxetina (COF), frente a placebo, determinó que el uso de la COF era más eficaz en la reducción de los síntomas[350] y en la mejora de la CVRS[351] que la olanzapina en monoterapia y que el placebo. Concretamente, los pacientes tratados con COF mostraron una mayor mejoría en el componente mental y en las dimensiones de percepción de la salud general, salud mental, rol emocional, actividad social y vitalidad.

La **esquizofrenia** afecta también negativamente a la salud de las personas que la padecen, a sus relaciones y a su calidad de vida, y en mayor medida que el trastorno bipolar. Las personas con esquizofrenia presentan unos parámetros de CVRS entre el 6% y el 32% menores que la población general en los cuatro ámbitos de la salud considerados en el *WHO Quality of Life Measure Abbreviated Version*[352]. En este sentido, el control de los síntomas de la enfermedad contribuye a estabilizar y mejorar las relaciones personales y sociales de los pacientes[353].

Aunque no existe una cura para la esquizofrenia, se han derrollado distintos medicamentos para la terapia inicial y de mantenimiento, con el objetivo de controlar sus síntomas. Según la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, los antipsicóticos de segunda generación (atípicos) son agentes de elección para el tratamiento de primera línea de la esquizofrenia, con la excepción de la clozapina. No se recomienda la clozapina debido a su riesgo de causar agranulocitosis o convulsiones[354,355]. Después de que los pacientes se hayan recuperado de su episodio psicótico agudo, se inicia la terapia de mantenimiento.

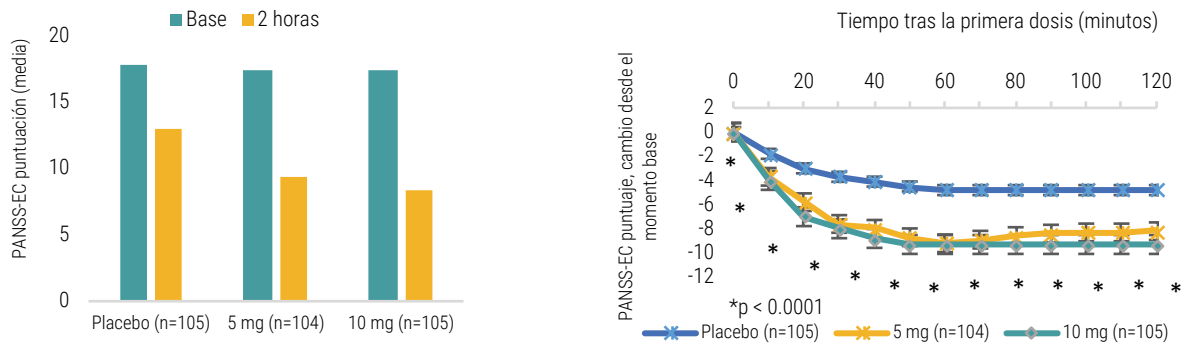
En cuanto al tratamiento, cabe señalar que la esquizofrenia presenta una tasa de no-adherencia relativamente elevada en comparación con otras enfermedades[356, 357], lo cual tiene importantes repercusiones sobre el riesgo de recaídas psicóticas[358]. Las razones para esta elevada falta de adherencia incluyen, entre otros factores, la decepción con respecto a los resultados del tratamiento y la complejidad del régimen de administración, así como problemas de tolerabilidad[359].

En 2012 se aprobó el inhalador de loxapina, la primera terapia no inyectable para el tratamiento de la agitación asociada con la esquizofrenia y el trastorno bipolar[360,361]. La eficacia de esta innovación terapéutica fue probada en más de 1.600 pacientes, en dos ensayos clínicos en fase III[362,363], donde se demostraron reducciones de agitación estadísticamente significativas en comparación con placebo. También destacan la rapidez de los efectos, con diferencias estadísticamente significativas ya desde los 10 primeros minutos de administración, en comparación con el grupo control (Gráfico 123). Sin embargo, el fármaco puede causar broncoespasmos en pacientes con EPOC y asma[364].

Asimismo, en 2017 se aprobó una nueva terapia de aripiprazol lauroxil, una inyección intramuscular de acción y liberación prolongada indicada para el tratamiento de adultos de 18 a 65 años con esquizofrenia[365]. Aripiprazol lauroxil es el primer y único antipsicótico atípico de acción prolongada con tres periodos de dosificación y

la capacidad de iniciar el tratamiento en cualquier dosis o duración. Se espera que esta nueva forma de administración incremente la adherencia al tratamiento de la esquizofrenia. La eficacia del fármaco fue validada en un ensayo clínico con 622 pacientes adultos, observándose una separación estadísticamente significativa de placebo en el cambio de puntuación total de la variable PANSS (Gráfico 124)[366].

GRÁFICO 123. VARIACIONES EN LA ESCALA DE COMPONENTES DE SÍNDROME POSITIVOS Y NEGATIVOS (PANSS-EC) EN LAS PRIMERAS 2 HORAS DE TRATAMIENTO CON LOXAPINA (5MG Y 10 MG).

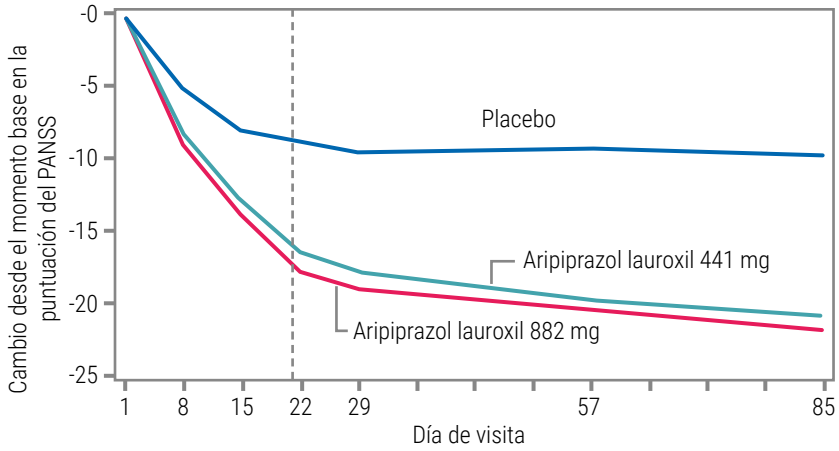


Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Kwentus (2012)[363].

(PANSS-EC): *Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component.* **A:** PANSS-EC cambios desde el momento base a las 2 horas de tratamiento. **B:** PANSS-EC evolución del cambio en minutos desde el momento base. La inhalación de loxapina fue rápidamente efectiva, con resultados estadísticamente significativos, al comparar con el grupo control.

El **trastorno de ansiedad generalizada** (TAG), más conocido como ansiedad, es otro de los trastornos psiquiátricos más comunes. La ansiedad se asocia normalmente con otros trastornos psiquiátricos como el pánico, trastorno depresivo mayor o distímico, fobia social y otras fobias específicas[367–369]. A lo largo de un periodo prolongado de ansiedad y preocupación, los pacientes con TAG pueden experimentar una gran variedad de síntomas como inquietud, astenia, dificultad para concentrarse, irritabilidad, trastornos del sueño y síntomas somáticos[346,370].

GRÁFICO 124. ARIPIPRAZOL LAUROXIL: VARIACIONES EN EL PANSS-EC DURANTE LOS 85 DÍAS SIGUIENTES AL MOMENTO BASAL.



Fuente: Cruz (2016)[366]. La línea vertical punteda indica el final de la administración oral del tratamiento.

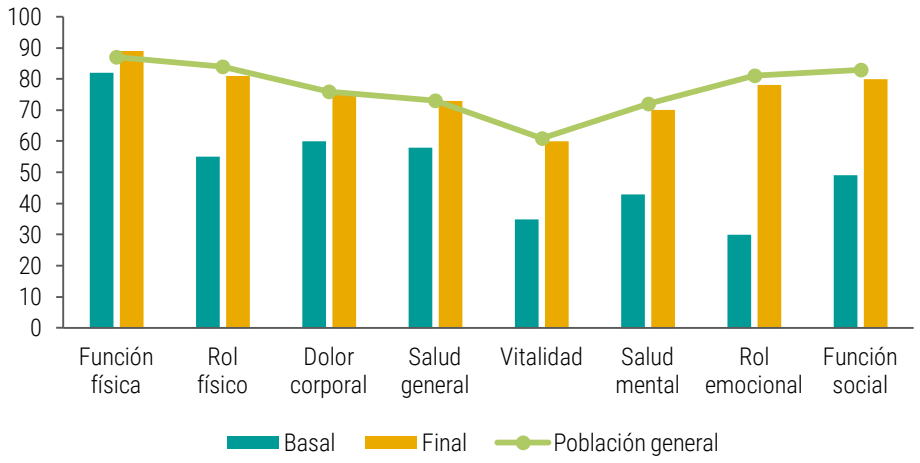
Por todo ello, el TAG contribuye en gran medida a la pérdida de CVRS en las personas que la sufren, con consecuencias negativas en varios ámbitos de su vida, como un mayor número de días auto-reportados de discapacidad, deficiencias en la actividad psicosocial o pérdida de productividad laboral[368,371–373].

En el pasado, los ansiolíticos solían ser el principal tratamiento farmacológico del TAG. Sin embargo, la evidencia clínica de las últimas dos décadas sugiere que los antidepresivos son más efectivos[370]. Una gran variedad de ansiolíticos y antidepresivos han demostrado ser eficaces en la reducción de la gravedad de los síntomas de la ansiedad, pero dado que este trastorno tiene un gran impacto en el bienestar, se hace necesario analizar el efecto que tienen los tratamientos del TAG en la CVRS, funcionalidad e incapacidades de los pacientes.

Varias revisiones de literatura han confirmado que la terapia farmacológica resulta efectiva no solo para reducir los síntomas del trastorno de ansiedad, sino también para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de estas personas[374, 375].

En uno de los artículos incluidos se observa cómo el tratamiento con un antidepresivo, en este caso escitalopram, mejora la CVRS en un corto periodo de tiempo, llegando ésta a ser comparable con la CVRS media de la población general[376] (Gráfico 125). La calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario SF-36, se incrementa significativamente en todas las dimensiones (p<0,0001) tras 12 semanas de tratamiento. Este mismo trabajo evalúa además los cambios en la productividad laboral, observándose una mejora tanto en la eficacia como en la satisfacción con el trabajo y una reducción de los días de absentismo laboral, lo que disminuiría la gran carga económica que en términos laborales supone esta enfermedad[376].

GRÁFICO 125. EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA CVRS EN PACIENTES CON TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA MEDIANTE EL SF-36 ANTES Y DESPUÉS DE 12 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ESCITALOPRAM (ANTIDEPRESIVO).



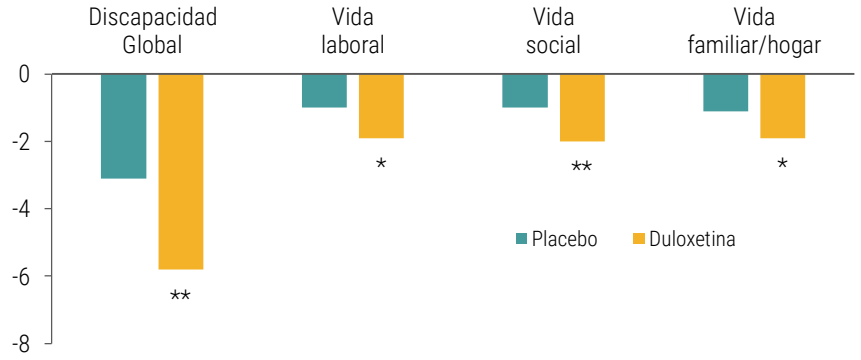
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Allgulander (2007)[376]. CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; SF-36: *Short Form 36-item Health Survey* (Encuesta de salud de 36 ítems versión corta).

En esta misma línea van los resultados de Rynn (2008)[377], que analiza el efecto del tratamiento del TAG con duloxetina durante 10 semanas, mediante la escala de incapacidad de Sheehan (*Sheehan Disability Scale* - SDS), entre otras. En él observa cómo la incapacidad percibida por los pacientes tratados con el antidepresivo disminuye significativamente, frente a los tratados con placebo, en las tres dimensiones que considera la escala: vida laboral, vida social y vida familiar (Gráfico 126).

Otra innovación importante fue la que se produjo en el tratamiento del **trastorno depresivo mayor (TDM)**, en 1984, con la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los ISRS son "selectivos", ya que solo afectan a la recaptación de bombas responsables de la serotonina, una molécula que sirve como un neurotransmisor, o "mensajero químico" en el cerebro. Mientras que los ISRS parecen ser similares a los antidepresivos tricíclicos en su capacidad para reducir la depresión, son más selectivos en su funcionamiento y por lo tanto tienen menos efectos secundarios físicos (tales como sequedad de boca, somnolencia o arritmia cardiaca)[378–380].

Es importante resaltar que la depresión es la principal causa mundial de discapacidad, afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, contribuye de forma muy importante a la carga mundial de morbilidad y se asocia a una reducción sustancial de la calidad de vida y funcionalidad normal de las personas que la padecen[381]. Ante esta situación, algunos estudios ponen de manifiesto el hecho de que, si bien los antidepresivos son eficaces en la reducción de la gravedad de los síntomas que causa la depresión, e incluso pueden hacerlos desaparecer, esto no es suficiente para restablecer la CVRS a niveles normales y mantenerlos a lo largo del tiempo una vez terminado el tratamiento[382].

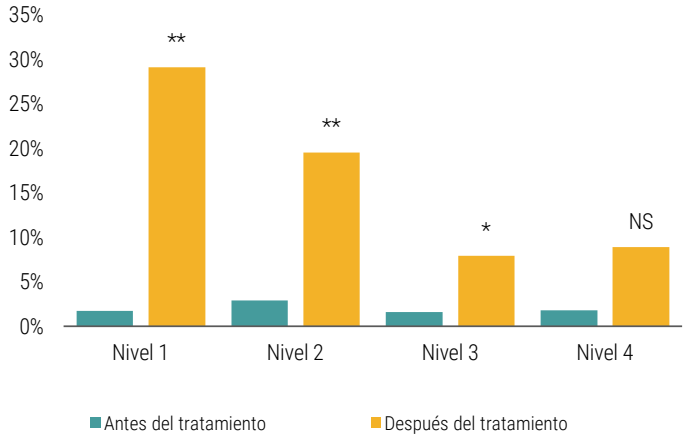
GRÁFICO 126. COMPARACIÓN DE LA DISMINUCIÓN EN LA DISCAPACIDAD DE LOS PACIENTES CON TAG, MEDIDA MEDIANTE LA SDS, TRAS EL TRATAMIENTO CON DULOXETINA (ANTIDEPRESIVO) VS PLACEBO EN EEUU.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Rynn (2008)[377]. SDS: *Sheehan Disability Scale*; TAG: Trastorno de ansiedad generalizado; *: p<0,05; **: p<0,01.

IsHak (2015)[383] realizó uno de los trabajos más actuales a este respecto, donde analizó los cambios que se producen en la CVRS de pacientes con TDM, medidos a través del Q-LES-Q. En el estudio se observaron resultados estadísticamente significativos en pacientes con distintos niveles de tratamiento antes y después de un periodo de seguimiento de 12 meses, mostrando que los pacientes tratados con antidepresivos mejoraron su CVRS, con puntuaciones en el Q-LES-Q consideradas como normales (hasta un 10% por debajo de la población general, con una puntuación promedio en este indicador de 78,3) (Gráfico 127).

GRÁFICO 127. PORCENTAJE DE PACIENTES CON UNA PUNTUACIÓN NORMAL EN EL Q-LES-Q ANTES Y DESPUÉS DE RECIBIR TRATAMIENTO, POR NIVEL DE TRATAMIENTO.



Alternativas de Tratamiento Secuenciado:

Nivel 1: monoterapia con citalopram;

Nivel 2: cambio a sertralina, bupropión de liberación sostenida, venlafaxina de liberación prolongada, o terapia cognitiva conductual (TCC) // aumentar con bupropión de liberación sostenida, buspirona o TCC;

Nivel 3: cambio a la nortriptilina o mirtazapina // aumentar con litio o triyodotironina;

Nivel 4: cambio a tranilcipromina // cambio a venlafaxina de liberación prolongada + mirtazapina.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de IsHak (2015)[383]. Q-LES-Q: Cuestionario de Calidad de Vida, Placer y Satisfacción; *: p<0,05; **: p<0,01. NS: no significativo.

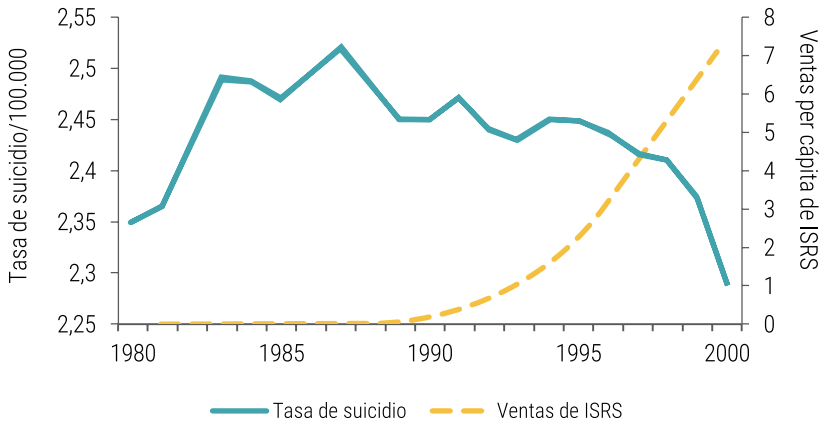
En el peor de los casos, el TDM puede llevar al suicidio, que es la causa de aproximadamente 800 mil muertes anuales en el mundo[381]. Muchas personas están en riesgo elevado de **suicidio** debido a un TDM, ya que éste

afecta a entre el 30 y el 90% de los casos de suicidio[384] y a alrededor del 17% de todos los adultos estadounidenses en algún momento de su vida[385]. Sería esperable que el uso de antidepresivos redujera el número de muertes por suicidio, algo que ha sido estudiado por varios autores[386–388].

La eficacia y seguridad de los antidepresivos ha apoyado su uso en pacientes con trastorno depresivo mayor y potencial riesgo suicida, incluyendo su uso prolongado en pacientes con trastorno depresivo recurrente. Además, la mejora del diagnóstico y del tratamiento de la depresión se ha relacionado positivamente con un descenso de la tasa de suicidios, especialmente en mujeres[389]. Igualmente, en mayores de 60 años con depresión mayor e ideación suicida, el seguimiento continuo y el tratamiento con terapia combinada de antidepresivos, ha demostrado una reducción de la ideación suicida y un aumento en las tasas de remisión de la depresión a largo plazo[390].

Ludwig (2009)[391] plantea la hipótesis de si el uso de medicamentos antidepresivos podría reducir el suicidio. Según sus resultados, la introducción de los ISRS redujo las muertes por suicidio de forma significativa. Se encontró que un aumento en las ventas de una pastilla de ISRS per cápita (un aumento de alrededor del 12% respecto a los niveles de ventas de 2000) se asociaba con una disminución de la mortalidad por suicidio de alrededor del 5% (Gráfico 128) [391]. Este 5% implica una reducción de alrededor de 10 muertes por 100.000 habitantes (0,000005 muertes per cápita), por lo que, en definitiva, por cada 200.000 pastillas de ISRI vendidas podría evitarse una muerte por suicidio.

GRÁFICO 128. REGISTRO DE TASAS DE SUICIDIO Y VENTAS DE ISRI PER CÁPITA EN LOS PAÍSES DE LA OCDE, 1980-2000.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Ludwig (2009)[391]. ISRI: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Un aumento en las ventas de 1 pastilla de ISRS per cápita (12%) respecto a los niveles de ventas del año 2000 disminuiría la mortalidad por suicidio en un 5%.

Ludwig (2009)[391].

Entre los últimos avances se encuentran la evaluación de la relación de la neuroplasticidad y la disfunción cerebral involucrada en la depresión[392]. El descubrimiento de los efectos antidepresivos rápidos y robustos de la ketamina, un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), fue el germen de una nueva generación de antidepresivos. Múltiples ensayos controlados han demostrado estos efectos en una variedad de poblaciones de pacientes que a menudo logran poca o ninguna respuesta de los antidepresivos tradicionales[393–395]. En general, la ketamina ha sido bien tolerada en todos los grupos de pacientes, con efectos adversos leves a moderados transitorios durante la infusión. Sin embargo, actualmente no se conocen completamente la dosis y vía de administración óptimas y la seguridad del tratamiento crónico. Los fármacos que modulan la

neurotransmisión a través del receptor NMDA podrían proporcionar nuevas direcciones en el tratamiento de la TDM en el futuro[392,396].

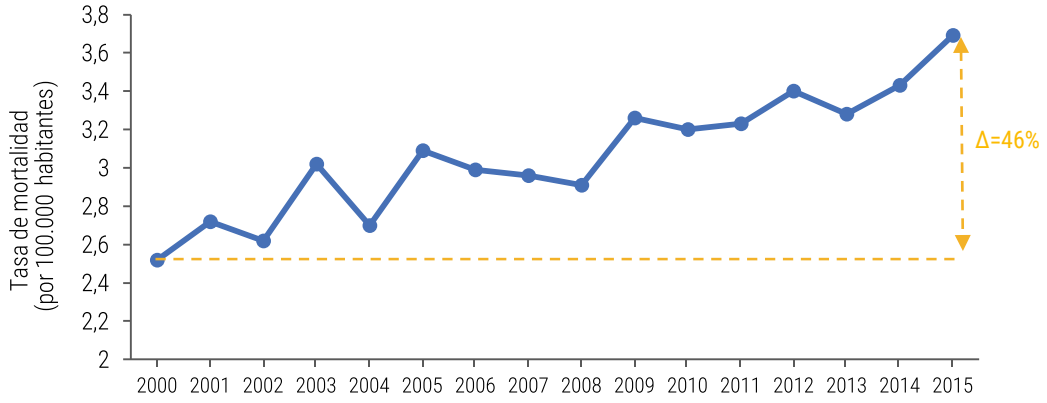
Para finalizar, cabe destacar dentro de los avances más notables en el tratamiento de las enfermedades mentales el uso de biomarcadores, los cuales están siendo diseñados para mejorar el diagnóstico y evaluar la respuesta de los pacientes a las terapias, así como para conocer nuevas dianas terapéuticas[396,397]. Actualmente se encuentran en desarrollo más de 145 fármacos para el tratamiento de las enfermedades mentales, unos 39 medicamentos para el tratamiento de la depresión, 37 para la esquizofrenia y 14 para la ansiedad generalizada[397].

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo progresivo con efectos acumulados sobre los pacientes, sus familias y los sistemas sanitarios y sociales. Su tasa de mortalidad en España, ajustada por edad, fue de 3,69 por 100.000 habitantes en el año 2015, un 46% más que en el año 2000 (Gráfico 129)[398].

Actualmente, los fármacos de los que se dispone alivian los síntomas de la enfermedad de Parkinson, pero no existen medicamentos que curen o eviten su progresión. La gama de fármacos disponibles para el tratamiento de la EP es más amplia que para cualquier otra enfermedad degenerativa del sistema nervioso central. La elección del tratamiento depende de numerosos factores, como los signos y síntomas, la edad, la etapa de la enfermedad, el grado de incapacidad funcional y el nivel de actividad física, la situación laboral, etc.

GRÁFICO 129. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD A CAUSA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, 2000-2015.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del MSSSI (2017)[398].

El tratamiento con levodopa, el precursor metabólico de la dopamina, se introdujo a finales de los años 60, y aún hoy sigue siendo el más efectivo para mejorar los síntomas de la enfermedad[399]. A pesar de ello, su uso suele retrasarse hasta etapas avanzadas de la enfermedad, debido a que su administración a largo plazo produce las llamadas fluctuaciones motoras, periodos en los que la medicación hace efecto -periodos *on*- y periodos en los que no -periodos *off*-. Esto provoca que las dosis deban ser cada vez mayores y que, en consecuencia, aumenten los efectos secundarios producidos por la propia medicación (trastornos psíquicos, aumento del apetito sexual, hipotensión ortostática, alteraciones gastrointestinales, etc.) e incluso que aparezcan discinesias o movimientos involuntarios anormales y excesivos, propios de los periodos "*on*"[400,401].

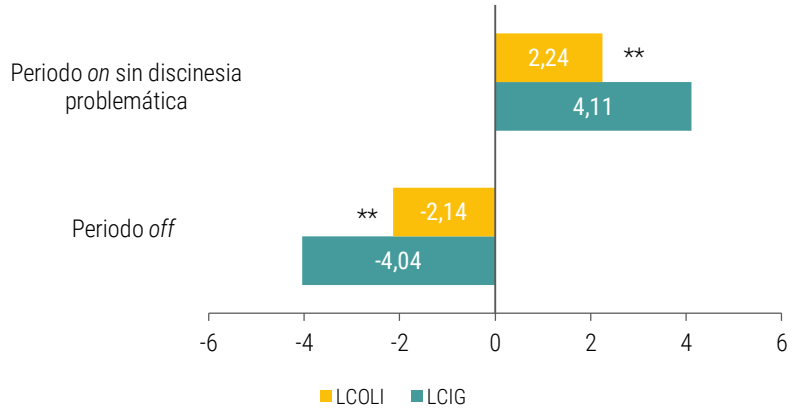
Con el fin de controlar estos efectos y aumentar la actividad de la levodopa, ésta se administra junto con otros fármacos, como por ejemplo, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) o la monoamino oxidasa B (MAO-B). Sin embargo, estos fármacos suelen proporcionar un beneficio modesto y, con frecuencia, empeorar la discinesia[402] .

Recientemente se han comercializado nuevas formas farmacéuticas, cuya principal novedad consiste en la modificación de la farmacocinética (comprimidos de liberación controlada o comprimidos bucodispensables, entre otras), en la incorporación de varios principios activos en un mismo comprimido (levodopa/carbidopa y entacapona, por ejemplo) o en la administración por vías diferentes a la oral (vía enteral para el gel de levodopa/carbidopa, vía subcutánea (sc) para apomorfina y vía transdérmica para rotigotina)[403].

El gel intestinal de levodopa/carbidopa (LCIG) es una prometedora opción de tratamiento que consiste en un método invasivo en el que, a través de una comunicación directa con el intestino, se administra la medicación desde una bomba programable. La administración intraduodenal de levodopa permite mantener unos niveles estables de dopamina, reduciendo las fluctuaciones motoras y mejorando las discinesias[404], y permite un mejor control clínico, administrándolo como fármaco único.

El tratamiento con LCIG produce un aumento del tiempo del día en estado *on* y una reducción del tiempo en estado *off*[405]. Esto fue confirmado por los resultados de un estudio doble ciego controlado en el que, tras colocar un tubo yeyunal a todos los participantes, se les administró, durante 12 semanas, bien levodopa-carbidopa oral de liberación inmediata (LCOLI) + infusión de gel intestinal placebo, o bien placebo oral + LCIG[406]. En el estudio se observó que la media de tiempo del periodo *off* disminuyó en 4,04 horas (DE 0,65) en los pacientes tratados con LCIG y en 2,14 horas (DE 0,66) en los tratados con levodopa-carbidopa oral de liberación inmediata (diferencia de -1,91; IC 95%: -3,05 a -0,76; p=0,0015). Asimismo, la media de tiempo del periodo *on* sin discinesia problemática aumentó en 4,11 horas (DE 0,75) en los pacientes a los que se administró levodopa-carbidopa mediante el gel intestinal y 2,24 horas (DE 0,76) en los que se administró la forma oral de liberación inmediata (diferencia de 1,86; IC 95%: 0,56 - 3,17; p=0,0059) (Gráfico 130).

GRÁFICO 130. TIEMPO DE DURACIÓN (HORAS) DE LOS PERIODOS ON Y OFF EN ENFERMOS DE PARKINSON EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CON LEVODOPA-CARBIDOPA.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Olanow (2014)[406].

LCOLI: levodopa-carbidopa oral de liberación inmediata; LCIG: gel intestinal de levodopa-carbidopa; **: p<0,01.

El gel intestinal de levodopa/carbidopa (LCIG) es una prometedora opción de tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. La administración intraduodenal de levodopa permite mantener unos niveles estables de dopamina, reduciendo las fluctuaciones motoras y mejorando las discinesias. Frente al tratamiento oral, el LCIG disminuyó en 1,91 horas/día el tiempo del periodo off y aumentó en 1,86 horas/día el tiempo del periodo on sin discinesia problemática.

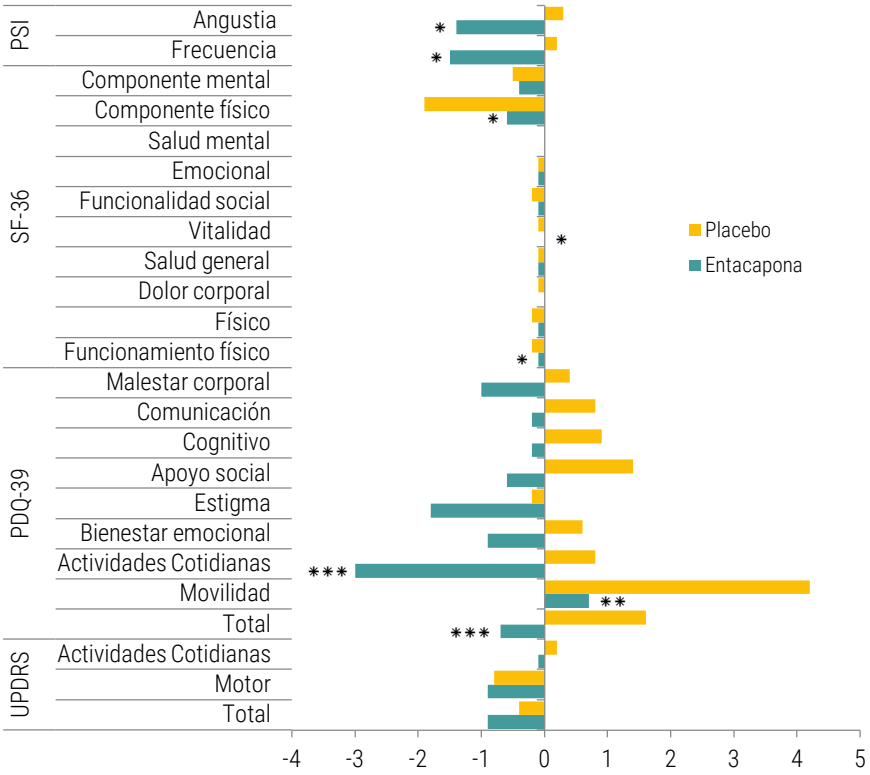
Stocchi (2005)[302], Olanow (2014)[406].

La perfusión continua de LCIG puede ser una alternativa a la neurocirugía en pacientes que no son candidatos adecuados a este tipo de intervención quirúrgica, y también en pacientes en estado avanzado con problemas motores y efectos secundarios graves cuando las combinaciones de medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios[407]. Además, puede ser de gran ayuda en pacientes mayores con efectos secundarios psiquiátricos y alteraciones en las funciones involuntarias producidas por medicamentos que simulan la acción de la dopamina[403].

El punto más importante a la hora de evaluar la CVRS de los pacientes de EP es el efecto que ejercen los tratamientos sobre la autopercepción que tienen los propios pacientes de su calidad de vida. Existe evidencia científica de la mejora que suponen los nuevos tratamientos farmacológicos sobre medidas objetivas de la CVRS[408].

Por ejemplo, el consumo de entacapona, un COMT que alarga el tiempo medio de eliminación de la levodopa, mejoró significativamente la CVRS de los pacientes sin fluctuaciones motoras, en comparación con placebo. Supuso una mejora significativa tanto en la puntuación total como en los dominios de movilidad y actividades cotidianas del PDQ-39 (*Parkinson Disease Questionnaire 39*), en el *Parkinson's Symptom Inventory* (PSI) y en la evaluación global del paciente (140 puntos vs 100 de los tratados con placebo)[409] (Gráfico 131).

GRÁFICO 131. VARIACIÓN PROMEDIO ENTRE LAS PUNTUACIONES BASALES Y FINALES DE LOS CUESTIONARIOS DE FUNCIONALIDAD Y CVRS DE ENFERMOS DE PARKINSON TRATADOS CON ENTACAPONA O PLACEBO.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de Olanow (2004)[409].

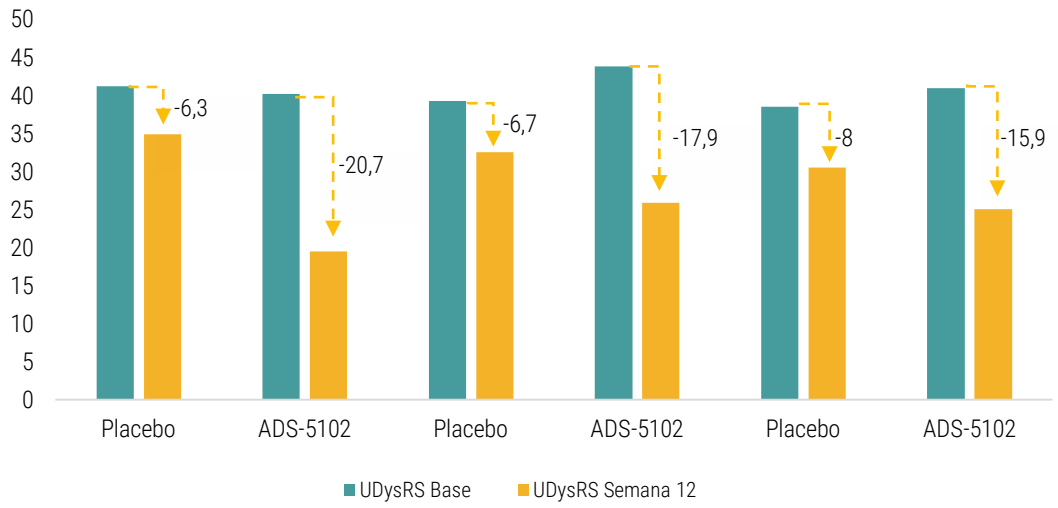
UPDRS: *Unified Parkinson Disease Rating Scale;* PDQ-39: *Parkinson Disease Questionnaire 39*; SF- 36: *Short Form 36-item Health Survey;* PSI: *Parkinson's Symptom Inventory* (PSI). *: p<0,5; **: p<0,1; ***: p<0,001.

La administración de otros medicamentos también ha demostrado mejoras en los resultados de salud y CVRS de los enfermos de Parkinson. Por ejemplo, el uso de rasagilina, una MAO-B, en monoterapia para Parkinson mejora de la calidad de vida en comparación con placebo, principalmente gracias al beneficio que produce sobre los síntomas parkinsonianos[410]; el uso de ropinirol logra mejoras en los síntomas tanto motores como no motores[411]; y la rotigotina eleva el *tiempo on* y reduce el *tiempo off* en pacientes con fluctuaciones motoras tanto en EP temprana[412] como avanzada[413].

Dentro de las últimas innovaciones farmacéuticas en el tratamiento de esta patología destaca la aprobación en 2017 de amantadina, un fármaco en cápsulas de liberación prolongada para el tratamiento de la discinesia en pacientes con enfermedad de Parkinson que reciben terapia basada en levodopa, con o sin medicamentos dopaminérgicos concomitantes[414]. Amantadina es el primer tratamiento para la EP que ha demostrado en ensayos controlados reducir tanto la discinesia como el tiempo de inactividad (tiempo *off*) en pacientes con EP que reciben levodopa.

La eficacia y seguridad de amantadina fue demostrada en tres ensayos clínicos aleatorios y controlados con placebo en los que participaron un total de 286 pacientes[415], [416, 417]. Los resultados de los ensayos mostraron reducciones estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la discinesia, medidos en la escala total unificada de discinesia (*UDysRS: Unified Dyskinesia Raing Scale*) en comparación con el grupo control (Gráfico 132). Adicionalmente, los ensayos clínicos reflejaron reducciones en los periodos "*off time*" y un incremento de los periodos "*on-time*", libre de discinesia[415], [416, 417].

GRÁFICO 132. CAMBIOS EN LA ESCALA TOTAL UNIFICADA DE DISCINESIA (UDYSRS) ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON AMANTADINA.



Fuente: Elaboración propia a partir de Oertel (2017)[415], Pahwa (2015)[417] y Pahwa (2017)[416]. UDySRS: *Unified Dyskinesia Rating Scale.*
*Variable principal a 8 semanas de iniciado el tratamiento.

La reducción de los síntomas parkinsonianos que supone la administración de las nuevas formas de tratamiento de la EP tiene un importante impacto sobre la autopercepción que tienen los propios pacientes de su calidad de vida.

Olanow (2004)[409], Binglan (2006)[410], Pahwa (2017)[417], Oertel (2017)[415], Poewe (2007)[413].

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad degenerativa, crónica e inflamatoria del sistema nervioso central que genera una serie de síntomas que merman la salud y la calidad de vida de los pacientes. Algunos de los síntomas más comunes son la inflamación, el dolor, los problemas de visión y de movilidad, la fatiga o la disfunción cognitiva.

Se trata de la enfermedad neurológica más frecuente entre los adultos jóvenes, tras la epilepsia, y es la causa más frecuente de parálisis en los países occidentales. La esclerosis múltiple afecta a más de 2,3 millones de per-

sonas en el mundo y a unas 47.000 en España, donde cada año se diagnostican unos 2.300 nuevos casos[418,419].

Actualmente sigue sin haber cura para la esclerosis múltiple. Sin embargo, la innovación farmacéutica ha evolucionado mucho en este campo en los últimos años, con la incorporación al mercado de nuevos tipos de tratamientos y la apertura de nuevas líneas de investigación.

El tratamiento tradicional de la esclerosis múltiple son los esteroides, utilizados principalmente para tratar los episodios agudos de la enfermedad, acortando la duración del brote y reduciendo la intensidad de los síntomas, si bien no modifican la recuperación a largo plazo[420].

A mediados de los 90 se aprobaron los primeros fármacos dirigidos a modificar el curso de la enfermedad. Su objetivo principal es reducir la frecuencia y severidad de los brotes, así como disminuir la acumulación de lesiones en el cerebro y la médula espinal. Actualmente hay más de 10 medicamentos aprobados para su uso, con una combinación diferente de beneficios. Entre estos fármacos modificadores de la enfermedad se encuentran inmunomoduladores como los interferones beta-1a y beta-1b, el acetato de glatiramero y el natalizumab, inmunosupresores como la mitoxantrona y la azatioprina y, más recientemente, agentes orales como fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato (o BG-12), laquinimod y fampridina[420].

En los ensayos clínicos, estos tratamientos han demostrado ser eficaces en la reducción de los brotes y sus consecuencias clínicas. Por ejemplo, interferón beta-1a ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (pasando de una tasa anual de 0,90 con placebo a una de 0,61) y para retrasar el incremento de discapacidad en valores bajos de la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)[421–423].

El principal estudio clínico realizado con pacientes con esclerosis múltiple recurrente activa tratados con acetato de glatiramero estima que el tratamiento redujo el número de brotes en un 29%[424]. Por su parte, el uso de natalizumab a lo largo de dos años logró reducir no solo la tasa anual de recidivas clínicas (en un 68%) sino también el riesgo de progresión de la discapacidad (en un 42%) y la acumulación de lesiones inflamatorias (en un 83%)[425].

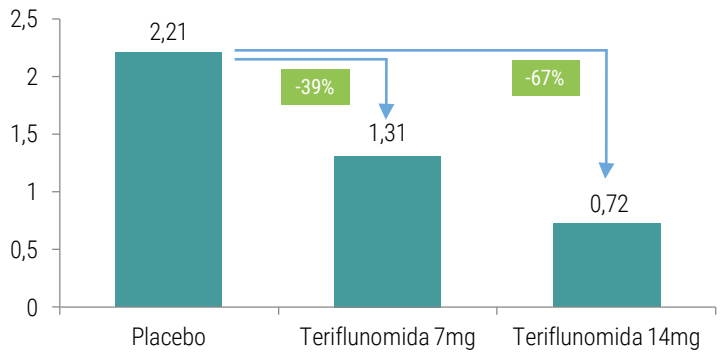
Los modificadores orales comportan ventajas para el paciente en cuando a comodidad y adherencia al tratamiento y suponen avances en el manejo de la enfermedad. Aunque todavía no se tiene evidencia sobre sus efectos a largo plazo, los ensayos clínicos realizados confirman que también logran reducir la frecuencia de los brotes y la reactivación de la enfermedad, a la vez que ralentizan la aparición de algunos problemas físicos que acompañan a la esclerosis múltiple.

El primer modificador oral aprobado fue fingolimod, que en ensayos clínicos demostró reducir la tasa de recaídas (hasta en un 60%), el riesgo de progresión de la discapacidad a lo largo de los 2 años del estudio (-70%) y las lesiones acumuladas [426].

Otro ejemplo de notables beneficios a partir de ensayos clínicos es teriflunomida. Los pacientes que consumen un comprimido oral al día durante 24 meses presentan un menor riesgo de sufrir recidivas (0,37% vs 0,54% con placebo) y de padecer un mayor volumen de lesiones totales (reducción relativa vs placebo de entre 39% y 67%, en función de la dosis) (Gráfico 133)[427]. Asimismo, se ha demostrado que este agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias supone beneficios en términos de progresión de la discapacidad, reduciendo hasta en un 30% el riesgo de que esto suceda[427].

Por su parte, los comprimidos BG-12 o dimetilfumarato, ya disponibles en Estados Unidos, también son un complemento positivo del tratamiento de la esclerosis múltiple, al mejorar sustancialmente la inflamación (reducción del 90% en las lesiones inflamatorias en resonancia magnética) y la neuroprotección (un 53% menos de brotes y un 38% menos de progresión de la discapacidad), si bien el fármaco tiene una serie de efectos secundarios gastrointestinales y respiratorios leves[428].

GRÁFICO 133. VARIACIÓN EN EL VOLUMEN TOTAL DE LESIONES DESDE EL MOMENTO BASAL, EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE (PLACEBO, TERIFLUNOMIDA 7MG Y 14MG).



Fuente: O'Connor (2011)[427].

Finalmente, en el ensayo clínico con laquinimod se ha demostrado que la tasa anual de recaídas se reduce en un 23% y que el riesgo de progresión de la discapacidad disminuye en un 36%. Además, a los 2 años de tratamiento los pacientes presentaron un 37% menos de lesiones inflamatorias[429].

Por otro lado, los modificadores de la enfermedad también contribuyeron a mejorar la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple. Por ejemplo, según concluyeron dos ensayos clínicos (AFFIRM y SENTINEL), el tratamiento con natalizumab mejoraba sustancialmente tanto el componente físico como el mental de calidad de vida medida a través del SF-36, especialmente a partir de las 52 semanas de tratamiento (Gráfico 134)[430].

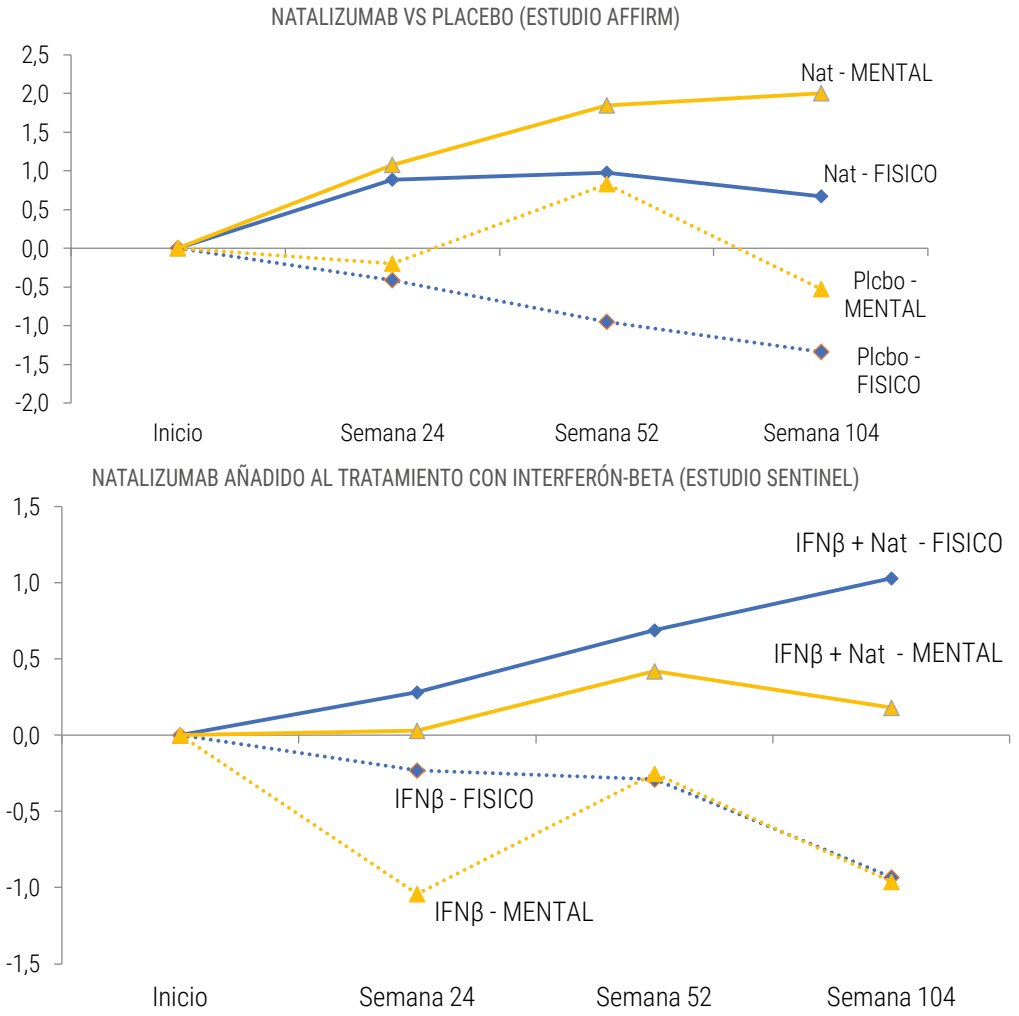
En la actualidad, se están probando nuevos fármacos para el tratamiento de la EM. El tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados (mAbs, por su término en inglés, monoclonal antibodies) como natalizumab, ofatumumab, ocrelizumab, alemtuzumab y daclizumab, han sido probados en ensayos clínicos en EM remitente-recidivante, y en formas progresivas de EM [431].

Los mAbs han incorporado grandes cambios en el tratamiento de la EM, demostrando eficacia, aunque también unos altos riesgos asociados. Por ejemplo, natalizumab se encuentra autorizado por la FDA bajo un programa de prescripción especial[432]. Alemtuzumab ha sido aprobado por la FDA[433] para ser utilizado en pacientes con recaída-remisión en EM, pero debido a sus eventos adversos, generalmente se usa en pacientes que han usado 2 o más medicamentos para la EM sin obtener resultados.

Otro ejemplo de estas innovaciones farmacéuticas es ofatumumab, el primer anticuerpo monoclonal IgG1 kappa completamente humano. Actualmente está autorizado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (por vía intravenosa). También se ha demostrado que es beneficioso en pacientes con artritis reumatoide, linfoma folicular no Hodgkin, linfoma difuso de células B y en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Actualmente, ofatumumab se está investigando en dos ensayos clínicos de Fase III (ASCLEPIOS I y ASCLEPIOS II)[434–436] en el tratamiento de la EM .

Asimismo, en 2017, la FDA aprobó el primer fármaco para tratar la esclerosis múltiple progresiva primaria[437]. La eficacia de ocrelizumab se demostró en dos ensayos clínicos en 1.656 participantes tratados durante 96 semanas, comparándolo con interferón beta-1a. En ambos estudios, los pacientes que recibieron ocrelizumab reflejaron menores tasas de recaída y una reducción de la discapacidad. Otro estudio demostró que los pacientes que recibieron ocrelizumab retrasaron el empeoramiento de la discapacidad en comparación con placebo[437].

GRÁFICO 134. VARIACIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA (COMPONENTE FÍSICO Y MENTAL DEL SF-36) DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON NATALIZUMAB VERSUS PLACEBO.



Fuente: Rudick (2007)[430].

Finalmente, se encuentran en desarrollo nuevas estrategias inmunoterapéuticas para el tratamiento de la EM, como el uso de células madre, vacunas de ADN y nanopartículas, entre otras terapias. Aunque la eficacia de estas terapias no se ha probado en humanos, representan un futuro prometedor e innovador en el manejo y tratamiento de las enfermedades autoinmunes, incluyendo la esclerosis múltiple, donde el objetivo es restaurar la tolerancia y evitar el uso de fármacos inmunosupresores no específicos [435].

El tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple ha experimentado un notable avance, con la introducción de modificadores del curso de la enfermedad, algunos de ellos en forma oral, que reducen el riesgo de sufrir brotes de la enfermedad, reducen la progresión de la discapacidad y mejoran la calidad de vida autopercibida.

El desarrollo de nuevas estrategias inmunoterapéuticas supone un futuro prometedor e innovador en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

O'Connor (2011)[427], Bar-Or (2013)[428], Diebold (2016)[438], Dargahi (2017)[435], Polman (2006)[425].

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, degenerativa y sistémica, de las denominadas autoinmunes, que se caracteriza por provocar la inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones y los tejidos circundantes, causando dolor, movimientos limitados, hinchazón y rigidez[439].

Se estima que a nivel mundial esta patología afecta a entre un 0,3% y 1% de la población, es decir, aproximadamente a cinco personas por cada mil[440]. En España hay más de 200.000 personas con artritis reumatoide y cada año se diagnostican 20.000 casos nuevos, situándola como la más incapacitante de las enfermedades reumáticas[441].

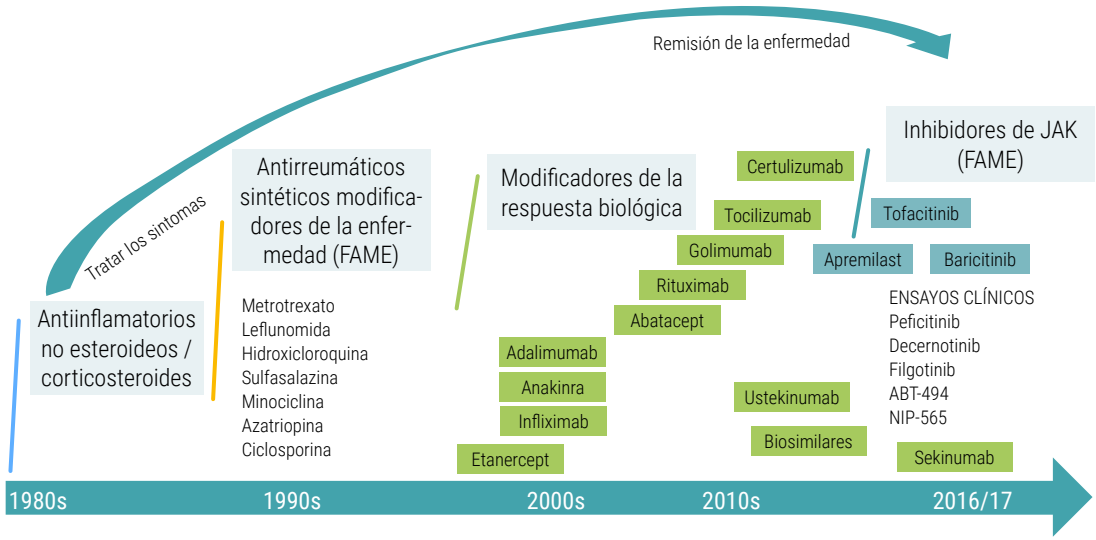
El tratamiento de la artritis reumatoide ha cambiado profundamente a lo largo de los últimos 25 años, evolucionando a través de un proceso continuo de introducción de mejoras en el tipo de medicación (Gráfico 135)[442]. Tradicionalmente, el tratamiento farmacológico se limitaba a medicamentos sintomáticos para simplemente disminuir el dolor y la inflamación, tales como los antiinflamatorios no esteroideos y los corticoides.

Posteriormente se desarrollaron fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), que ralentizaban el progreso de la enfermedad y modificaban el sistema inmune. El más utilizado es metotrexato, administrado tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes, pero también existen otros como leflunomida, sulfasalazina, minociclina, azatioprina o ciclosporina.

A finales de la década de los 90 se produce un cambio significativo en el manejo de la enfermedad, con la introducción de los medicamentos modificadores de la respuesta biológica. Este tipo de agentes biológicos atacan a los componentes específicos de la respuesta del sistema inmunológico que contribuyen a la enfermedad, preservando al mismo tiempo las funciones inmunológicas. Entre ellos se encuentran los antagonistas del TNF y los anticuerpos monoclonales (etanercept, adalimumab infliximab, abatacept, rituximab, tocilizumab, certolizumab)[443].

Recientemente se han logrado nuevos avances en el tratamiento de la AR, con la incorporación de los inhibidores de la quinasa Janus (también conocidos como inhibidores de JAK o Jakinibs). Se trata de fármacos modificadores de la enfermedad, disponibles por vía oral, dirigidos a la inhibición de la actividad de una o más de las enzimas quinadas (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2,), logrando una eficacia similar a la de los medicamentos modificadores de la respuesta biológica. El primer Jakinib aprobado para la artritis reumatoide fue tofacitinib[444,445].

GRÁFICO 135. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE.

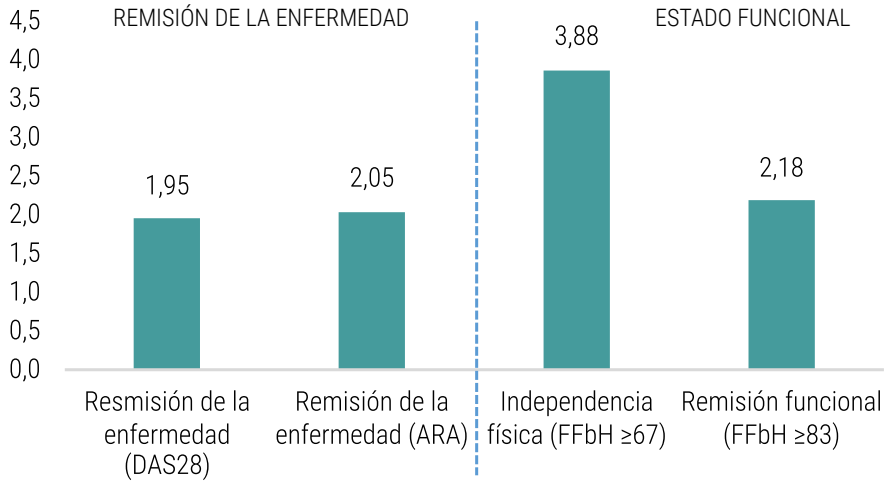


Fuente: Elaboración propia basada en los datos de Augustyn (2013)[442], Upchurch (2012)[446], Yamaoka (2016)[445], EMA (2017)[447], Burmester (2017)[448].

Las terapias biológicas han supuesto un gran avance en el manejo de la enfermedad, al demostrar ser eficaces en pacientes con fallo a fármacos modificadores de la enfermedad, reduciendo síntomas, retrasando la progresión de la enfermedad, e incluso pudiendo reducir el riesgo de muerte. Todo ello asociado a un buen perfil de seguridad y con potenciales beneficios sobre la calidad de vida de los pacientes[449,450].

Por ejemplo, en términos de eficacia, un estudio demostró que los modificadores biológicos son el doble de eficaces que los sintéticos convencionales para lograr la remisión de la enfermedad a 12 meses, midiéndolo a través de dos índices alternativos (Odds ratio-OR de 1,95 con el índice DAS28, y de 2,05 con el índice ARA). Asimismo, el tratamiento con biológicos eleva notablemente la probabilidad de mejorar el estado funcional del paciente cuando éste tiene ya un alto grado de discapacidad, siendo hasta casi 4 veces más probable que alcance un estado de independencia física (OR 3,88) y más del doble de probable que el paciente logre la remisión funcional (OR 2,18) (Gráfico 136)[451].

GRÁFICO 136. PROBABILIDAD DE REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD Y DEL ESTADO FUNCIONAL CON BIOLÓGICOS FRENTE AL TRATAMIENTO ESTÁNDAR A LOS 12 MESES (ODDS RATIOS), EN ALEMANIA.

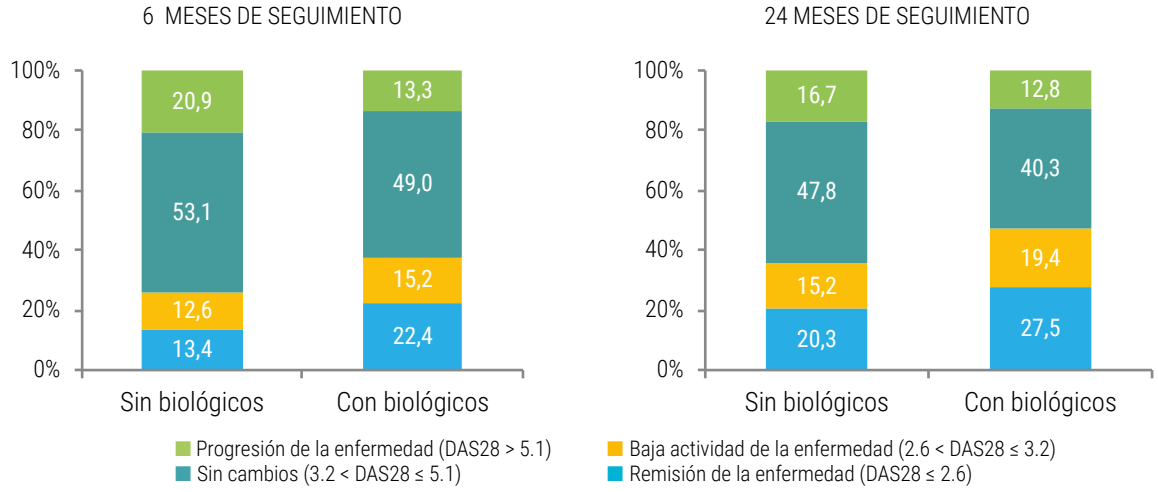


Fuente: Listing (2006)[451]. Biológicos considerados: infliximab, etanercept, anakinra y adalimumab. Tratamiento estándar: metotrexato DAS28: índice de actividad de la enfermedad basado en 28 puntos. ARA: índice de la American Rheumatology Association. FFbH: Hannover Functional Ability Questionnaire.

Otro ejemplo de la superioridad de los biológicos en términos de respuesta al tratamiento y remisión de la enfermedad lo encontramos en un estudio británico, que compara dos cohortes de pacientes con artritis reumatoide moderada. El trabajo concluye que la remisión de la enfermedad fue estadísticamente más frecuente entre los pacientes tratados con modificadores biológicos de la enfermedad que entre aquéllos a los que se les aplicaban modificadores no biológicos. A los 6 meses de seguimiento, se produjo la remisión de la enfermedad en un 22% de los pacientes bajo biológicos, frente al 13% de los pacientes del grupo de control, porcentajes que ascienden hasta los 27,5% y 20%, respectivamente, tras 24 meses de tratamiento (Gráfico 137)[452]. Asimismo, el estudio encuentra una mejora más significativa en el grado de discapacidad de los pacientes tratados con biológicos.

Distintos estudios han demostrado que las combinaciones de fármacos biológicos y metotrexato son más eficaces que el metotrexato en monoterapia. Por ejemplo, el tratamiento de adalimumab en combinación con metotrexato logra unas tasas de respuesta muy superiores a las alcanzadas con metotrexato en monoterapia (59% vs 24% en ACR20; 42% vs 10% en ACR50; 23% vs 5% en ACR70)[453]. Según el estudio COMET, el 50% de los pacientes tratados con etanercept en combinación con metotrexato lograron remisión clínica, frente al 28% de los tratados únicamente con el modificador sintético[454]. Asimismo, un reciente meta-análisis realizado con 158 ensayos clínicos demuestra que las tasas de respuestas de terapias combinadas de metotrexato con fármacos biológicos como abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, o tocilizumab, resultaron superiores a las obtenidas con metotrexato en monoterapia (entre 56-67% vs. 41% en ACR50)[455].

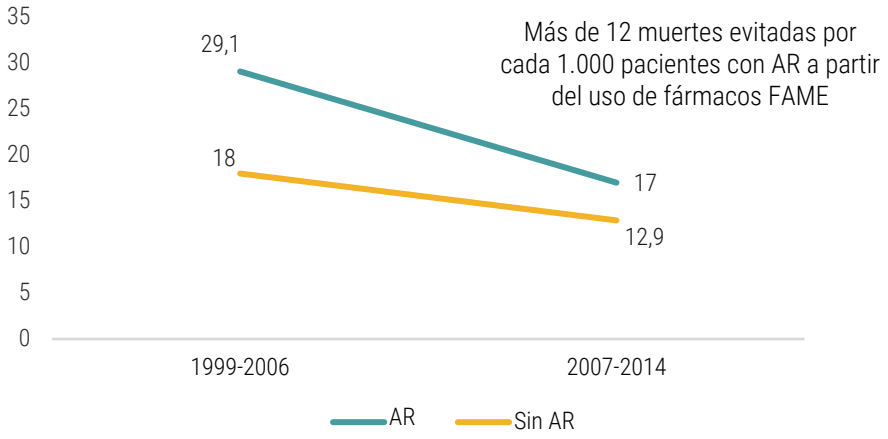
GRÁFICO 137. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE MODERADA TRATADOS CON Y SIN BIOLÓGICOS, TRAS DISTINTOS MESES DE SEGUIMIENTO, SEGÚN EL ESTADO DE LA ENFERMEDAD, EN REINO UNIDO.



Fuente: Elaboración propia a partir de Kotak (2015)[452].

Desde otra perspectiva, el uso de modificadores de la enfermedad (tanto sintéticos como biológicos), ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con AR. Un estudio reciente, realizado en Reino Unido utilizando la base de datos de registros médicos electrónicos THIN, con más de 10 millones de registros médicos, observó una mejora significativa en la tasa de mortalidad en pacientes con AR en comparación a la de pacientes crónicos sin AR, para los periodos 1999-2006 y 2007-2014. Las diferencias en las tasas de mortalidad entre pacientes con y sin artritis reumatoide fueron de 11,0 muertes por cada 1.000 pacientes (IC 95%: 9,0 - 13,0) para el primer periodo y de 4,1 (IC 95%: 2,6 - 5,6) en el segundo periodo (Gráfico 138)[456].

GRÁFICO 138. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD (POR CADA 1.000 PACIENTES) EN PACIENTES CON Y SIN ARTRITIS REUMATÓIDE ENTRE LOS PERIODOS 1999-2006 Y 2007-2014, REINO UNIDO.



Fuente: Elaboración propia a partir de Zhang (2017) [456]. AR: Artritis Reumatoide.

Los modificadores biológicos de la enfermedad también han demostrado ser superiores a los sintéticos en términos de calidad de vida[450,457–459].

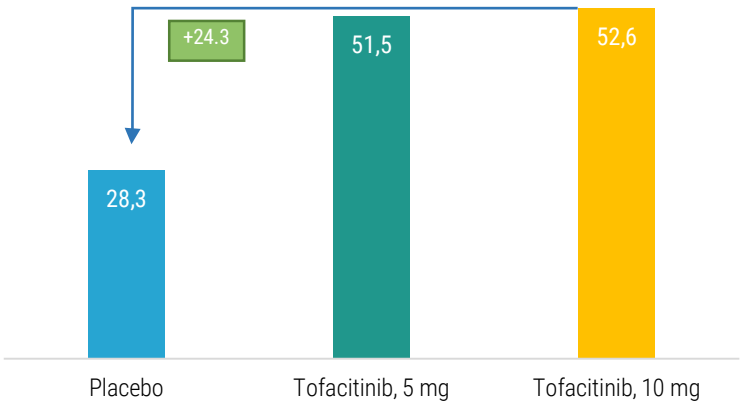
Otro ensayo clínico reveló que el tratamiento farmacológico mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide, especialmente en cuanto a la dimensión física, al aumentar en 9 puntos (un 32%), mientras que la dimensión mental del SF-36 aumentó un 7% hasta los 50,4 puntos, alcanzando el promedio de la población general (de 50,1)[460]. Asimismo, el estudio concluye que los pacientes tratados

con biológicos (etanercept) obtienen una mejora más rápida, aunque no mayor, en su calidad de vida que los tratados con antirreumáticos modificadores de la enfermedad (metotrexato).

Además, otros estudios han comprobado que los pacientes tratados con biológicos tienen menos problemas laborales[461,462]. Por ejemplo, el 71% de los pacientes tratados con etanercept mantuvieron el empleo al cabo de 1 año de tratamiento, frente al 55% del grupo de control, y estos pacientes trabajaron un promedio de 7,4 horas más a la semana[463].

Finalmente, las últimas innovaciones en el tratamiento de la artritis reumatoide (los inhibidores de JAK), tan eficaces como las terapias biológicas anti-TNF, se presentan como una alternativa de tratamiento especialmente importante para los pacientes que no responden adecuadamente a las terapias biológicas. Un ejemplo lo podemos apreciar en el estudio de van Vollenhoven (Gráfico 139)[464].

GRÁFICO 139. TASA DE RESPUESTA (ACR20) DE TOFACITINIB EN AR, A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO.



Fuente: Elaboración propia a partir de van Vollenhoven (2012)[464]. ACR: tasa de respuesta.

Finalmente, cabe mencionar que los avances han sido posible gracias al mejor conocimiento sobre los mecanismos moleculares de las patologías autoinmunes, permitiendo desarrollar fármacos más específicos y eficaces no solo contra la artritis reumatoide sino también contra otros tipos de artritis y otras enfermedades como la esclerosis múltiple, la psoriasis, el lupus o la enfermedad del Crohn[442]. En el futuro, se espera que la medicina personalizada logre importantes avances en el mane jo de las enfermedades autoinmunes[465].

Los medicamentos biológicos han supuesto un avance terapéutico sin precedentes en el ámbito de la artritis reumatoide, logrando no solo avances en la remisión de la enfermedad, el estado funcional y el riesgo de muerte de los pacientes, sino también mejoras en su calidad de vida.

La reciente incorporación de los inhibidores de JAK al arsenal terapéutico aumenta las opciones de tratamiento efectivas entre los pacientes que no han respondido adecuadamente a los biológicos.

Listing (2006)[451], Listing (2013)[466], Donahue (2008)[449], Yamaoka (2016)[445], Kosinski (2002)[460].

PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad dermatológica crónica que provoca enrojecimiento, descamación, dolor e hinchazón de la piel, y que puede afectar también a las articulaciones. En sus estados más severos, la psoriasis afecta de manera muy significativa a la vida diaria de los pacientes, perjudicando su salud, calidad de vida y bienestar emocional[467,468].

En los países desarrollados, esta enfermedad afecta al 2-4% de la población[469]. Solo en Estados Unidos, la psoriasis supone una carga económica de más de 35.000 millones de dólares anuales, correspondiendo un tercio a mayores costes sanitarios, un tercio a pérdidas de productividad laboral y un tercio a la merma de calidad de vida[470].

El objetivo ideal del tratamiento es conseguir y mantener a largo plazo un blanqueamiento completo o casi completo, o en su defecto una mínima afectación localizada. Las terapias tópicas tradicionales constituyen la primera línea del tratamiento. En pacientes con psoriaris moderada/grave, la segunda línea viene dada por el tratamiento farmacológico con agentes sistémicos no biológicos, como el metotrexato, la acitretina o la ciclosporina.

Recientemente se incorporaron al arsenal terapéutico los medicamentos biológicos, que no solo ampliaron las opciones de tratamiento, sino que, al bloquear puntos específicos del proceso inflamatorio que produce la enfermedad, han logrado una mayor eficacia del tratamiento. Normalmente están indicados en el tratamiento de pacientes adultos con psoriaris en placas moderada/grave que no han respondido, tienen contraindicación o presentan intolerancia a otro tratamiento sistémico[468,471]. Las terapias biológicas más utilizadas son infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab y alefacept.

Las terapias biológicas han demostrado ser más eficaces que el resto de medicamentos para la psoriasis moderada-grave, y contar con un perfil de seguridad similar o superior. El parámetro de eficacia más utilizado en los ensayos clínicos es la tasa de respuesta, medida generalmente como el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría determinada en el índice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*).

Numerosos estudios han comprobado que el tratamiento de la psoriasis con fármacos biológicos se asocia a sustanciales mejoras en la calidad de vida autopercibida de los pacientes que la sufren ya desde el comienzo del tratamiento, y que su impacto es creciente a lo largo del tiempo[467,472].

Por ejemplo, según un ensayo clínico, el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con etanercept, frente a placebo, mejoró la calidad de vida media de los pacientes medida a través del índice DLQI en un 41% tras cuatro semanas, un 50% tras ocho semanas y un 53% tras doce semanas[473]. Otros estudios similares obtuvieron mejoras del 64% y 70% en este índice, frente al 6-7% de mejora con placebo[474,475].

Por su parte, una sola dosis de infliximab indujo una mejora del 61% en la puntuación del índice DLQI dos semanas después de administrarlo[476], mientras que administrarlo durante un mayor periodo de tiempo supuso una ganancia media de calidad de vida de entre un 84% y un 91%, frente a la ausencia de mejora bajo placebo[477].

Ya en el ámbito de la práctica clínica real, un reciente estudio observacional prospectivo realizado en Italia concluyó que el cambio a una terapia biológica (etanercept, infliximab o adalimumab) suponía importantes beneficios clínicos (un aumento de 9 puntos en el PASI, desde 21,6) y en calidad de vida (un aumento de 0,3 AVACs desde 0,6, una mejora de 8,8 puntos en la escala visual analógica de dolor desde 28,5 y una mejora de 7,7 en la escala visual analógica de picor desde 31,7)[71]. Este estudio analizó también cómo esta mejora en síntomas y calidad de vida se traslada al ámbito laboral y personal del paciente, así como a su carga de cuidados, tal y como se recoge en el capítulo referido a ahorro en costes. Con la terapia biológica, los días anuales de trabajo perdidos se reducen de 12 a 4 y los días en los que la productividad laboral estuvo mermada por la

enfermedad de 18 a 4. Además, los días en los que la enfermedad no permitió a los pacientes realizar actividades de ocio se reducen en un tercio, pasando de 31 a 11.

Las terapias biológicas han demostrado ser más eficaces que el resto de medicamentos para la psoriasis moderada/severa, y contar con un perfil de seguridad similar o superior. También presentan ventajas en términos de calidad de vida.

Reich (2012)[478], Feldman (2005)[473, 477], Chan (2003)[476], Polistena (2015)[71], Blauvelt (2017) [479]

MIGRAÑA

La migraña es el motivo neurológico de consulta más frecuente. Se trata de un trastorno neurológico crónico que afecta a un 15% de la población, y que tiene mayor prevalencia entre las mujeres[480,481]. Sus episodios agudos, así como sus comorbilidades asociadas (depresión, trastornos respiratorios y riesgos cardiovasculares, entre otros), afectan notablemente al bienestar físico, psicosocial y mental del paciente[482–484].

La migraña crónica (entre 10-14 días al mes) también tiene notables implicaciones en el ámbito laboral. Se ha estimado que los pacientes con este tipo de migraña pierden 4,6 horas semanales de trabajo, frente a las 1,1 horas perdidas por los pacientes con cefaleas episódicas. Así, los pacientes con migraña crónica suponen el 9,1% del total de trabajadores con migraña, pero son responsables del 35% del tiempo laboral perdido a causa de esta enfermedad[485].

El mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la migraña ha permitido la aparición de nuevos tratamientos farmacológicos, más específicos y eficaces, para el manejo de esta patología. El principal avance se produjo con la aparición de los fármacos agonistas de los receptores 5-HT1B/1D, comúnmente conocidos como "triptanes", que fueron los primeros fármacos específicos para el tratamiento sintomático de la migraña, y que presentan un mayor nivel de eficacia y un mejor perfil de seguridad que los ergóticos[486].

Más recientemente se ha aprobado la toxina botulínica A como opción de tratamiento de los pacientes con migraña episódica o migraña crónica que son refractarios al tratamiento, sin que lleguen a ser controlados con los tratamientos habituales. Varios ensayos clínicos han demostrado que esta terapia puede suponer una mejora en la duración de la migraña y en el número de ataques totales y graves producidos al mes[486–490].

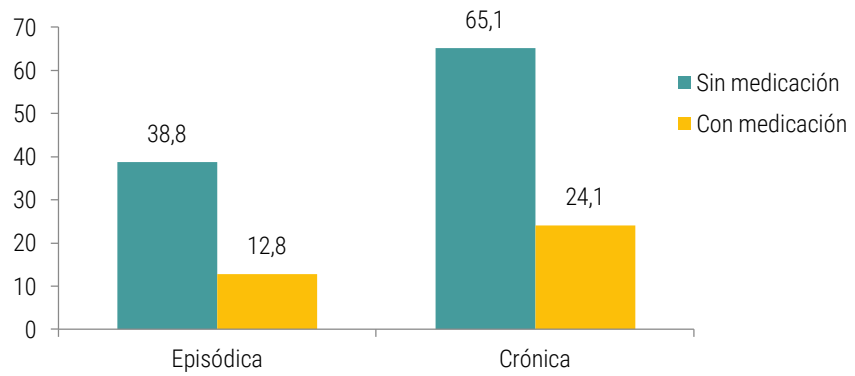
Por ejemplo, según datos del ensayo PREEMPT, que ha involucrado a 1.400 pacientes en Estados Unidos, el uso de la toxina bolutínica A (onabotulinumtoxin A) ha permitido que el 49% de los pacientes tratados en un primer ciclo (24 semanas) vean reducida en más de un 50% la frecuencia de los días con dolor, con un 11% adicional en un segundo ciclo[489]. Está en marcha el mayor ensayo clínico (REPOSE) realizado sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de este fármaco aplicado a la migraña, usando datos reales[491].

Distintos estudios han demostrado los beneficios de la terapia farmacológica, tanto preventiva como de tratamiento agudo de las crisis, sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes[492–497, 498]. Uno de ellos, realizado a partir de datos de 9 países desarrollados, entre ellos España, mostró que la medicación específica para la migraña reduce en más de un 60% la duración tanto de la cefalea crónica como de la episódica (Gráfico 140)[483].

La cronicidad de la cefalea es lo que más reduce la calidad de vida, por lo que una parte importante de su tratamiento terapéutico se centra en la terapia preventiva, que trata de reducir la frecuencia y gravedad de las crisis, mejorando la calidad de vida autopercibida y el grado de discapacidad[499–501]. Los tratamientos preventivos se emplean en pacientes que sufren muchas migrañas al mes, e incluyen desde antiepilépticos (como el

topiramato), antidepresivos (como la amitriptlina), betabloqueantes (como el propranolol), calcioantagonistas (como la flunaricina) hasta la toxina botulínica en casos refractarios.

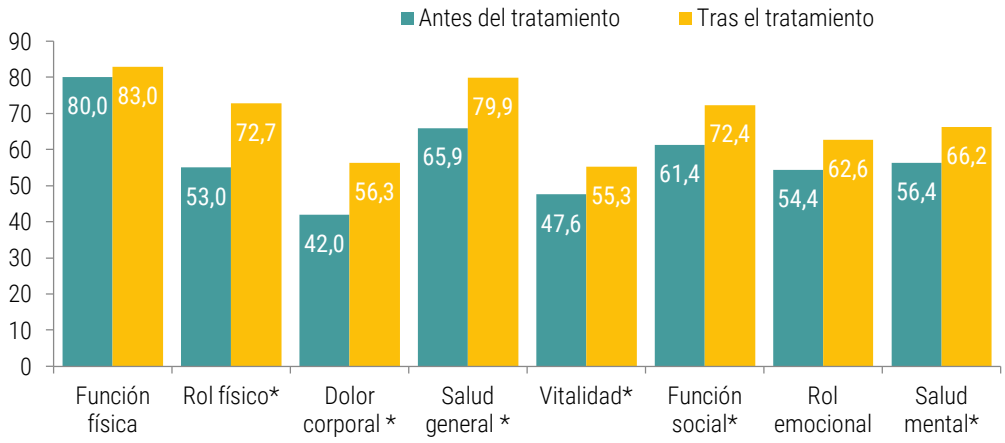
GRÁFICO 140. EFECTO DE LA MEDICACIÓN SOBRE LA DURACIÓN DE LA MIGRAÑA EPISÓDICA Y CRÓNICA (HORAS).



Fuente: Blumenfeld (2011)[483].

Por ejemplo, según un estudio realizado en Portugal, aplicar durante seis meses un tratamiento farmacológico preventivo de la migraña episódica sin aura no solo redujo a menos de un tercio la frecuencia de los ataques de migraña, sino que mejoró sustancialmente la calidad de vida de los pacientes. Tras el tratamiento, se observaron mejoras significativas en el rol físico del paciente, su dolor corporal, su vitalidad, su función social, su salud mental y su salud en general (Gráfico 141)[502].

GRÁFICO 141. COMPARACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA (SF-36) DE LOS PACIENTES CON MIGRAÑA ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREVENTIVO DE 6 MESES DE DURACIÓN, PORTUGAL.



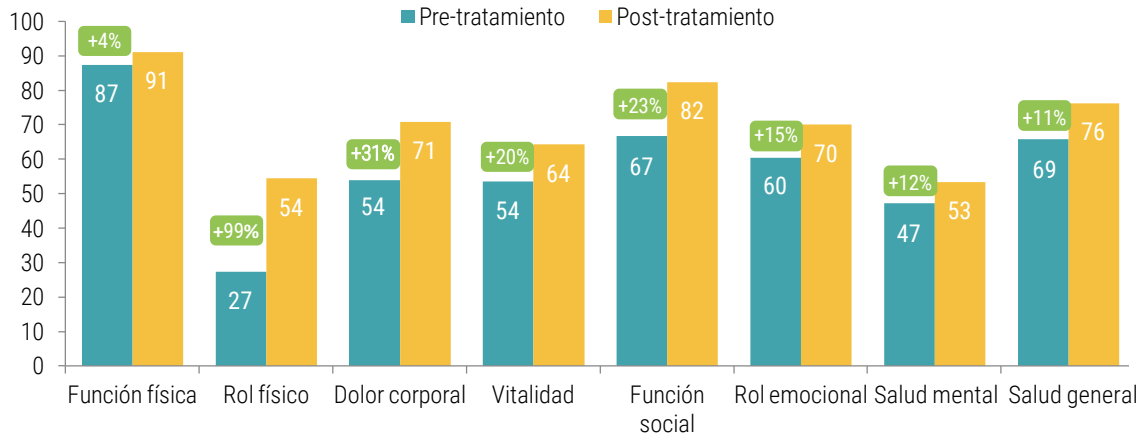
Fuente: Elaboración propia a partir de Bordini (2005)[502]. *diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, según un estudio realizado en España, la utilización de rizatriptán durante los ataques de migraña ha demostrado mejorar la calidad de vida autopercibida por los pacientes tras solo 3 meses de tratamiento, aliviando los síntomas, mejorando el rol físico y reduciendo el dolor, así como potenciando la función social del paciente (Gráfico 142)[498].

Más recientemente se comercializó una única pastilla donde se combinan el sumatriptán y naproxeno sódico, y que parece ser más eficaz en el alivio de los síntomas de la migraña que cualquiera de estos medicamentos por sí solos. Al cabo de 1 año, un 83% de los pacientes tratados con esta pastilla estaban satisfechos o muy

satisfechos con la eficacia de la misma, lo que supone una mejora sustancial en el grado de satisfacción con el tratamiento, ya que solo el 35% estaba satisfecho o muy satisfecho con la eficacia de su tratamiento anterior[503].

GRÁFICO 142. COMPARACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA (SF-36) DE LOS PACIENTES CON MIGRAÑA ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO DE 3 MESES CON RIZATRIPTÁN, ESPAÑA.



Fuente: Elaboración propia a partir de Láinez (2005)[498].

Por su parte, algunos trabajos se han centrado en analizar cómo las mejoras en el bienestar y calidad de vida de los pacientes con migraña, gracias a los tratamientos disponibles, se han trasladado al ámbito laboral. Por ejemplo, la utilización de rizatriptán durante 3 meses se asoció a una reducción de casi un tercio (de 3,56 a 1,82) en los días de trabajo perdidos por los trabajadores con migraña en España[498].

Más allá de los distintos tratamientos farmacológicos ya existentes, se está a las puertas de una nueva era en la prevención de la migraña, con cuatro anticuerpos monoclonales en fase de ensayo clínico que han demostrado beneficios adicionales sobre los tratamientos actuales (en términos de eficacia y rapidez), al actuar sobre los mecanismos específicos de la enfermedad[504].

El mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la migraña ha permitido la aparición de nuevos tratamientos farmacológicos más específicos y eficaces. Los nuevos tratamientos han reducido la duración de los ataques de migraña y han alargado el periodo entre los mismos. La terapia farmacológica, tanto preventiva como de tratamiento agudo de las crisis, ha supuesto mejoras significativas sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Blumenfeld (2011)[483], Láinez (2005)[498], Láinez (2007)[486], Bordini (2005)[502], Raggi (2015)[493].

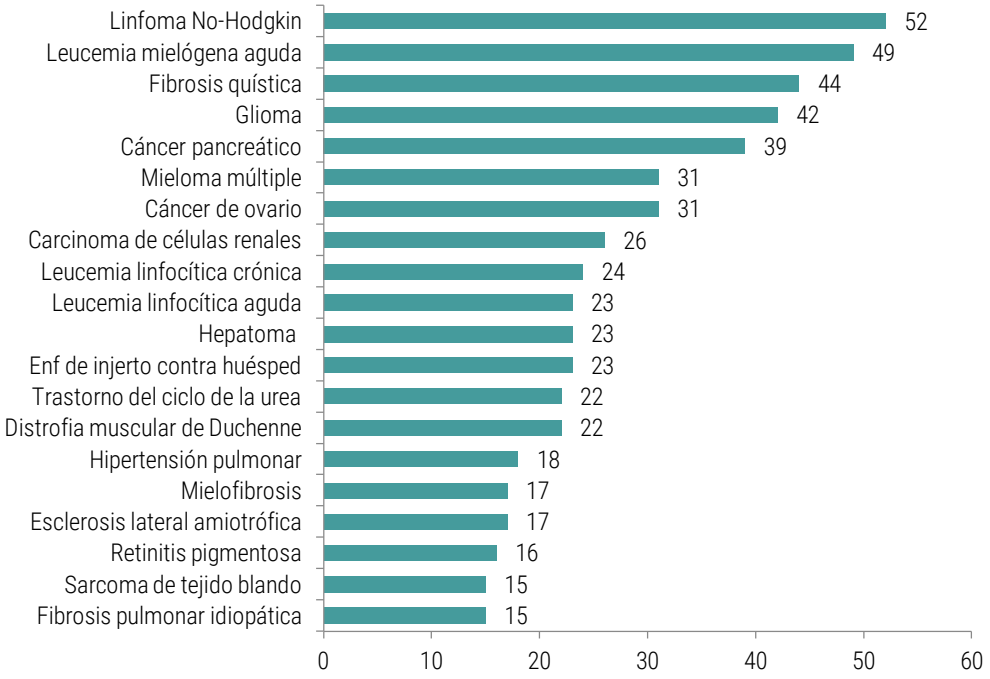
ENFERMEDADES RARAS

Las enfermedades raras se caracterizan por ser dolencias crónicas y degenerativas que comprometen la vida de los pacientes y que presentan una baja prevalencia (menos de 5 de cada 10.000 personas en la UE). Además, a menudo carecen de tratamiento específico[505]. En conjunto, se estima que existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras distintas, y que en Europa afectan a entre el 6% y el 8% de la población[506].

Durante las últimas décadas, la innovación farmacéutica ha logrado unos avances sin precedentes en el ámbito de las enfermedades raras, al introducir en el mercado opciones terapéuticas para dolencias graves que carecían de tratamiento específico[113].

Desde la aprobación de las leyes para enfermedades raras (*Orphan Drug Act* 1983 y resolución CE 141/2000 sobre medicamentos huérfanos), en Estados Unidos se han aprobado más de 500 medicamentos huérfanos (MMHH) dirigidos a tratar enfermedades raras. Por su parte, en Europa se han designado como huérfanos más de 1.800 medicamentos, con una presencia elevada de las indicaciones oncológicas (Gráfico 143), y más de 142 medicamentos huérfanos han recibido autorización de comercialización[507].

GRÁFICO 143. NÚMERO DE DESIGNACIONES DE MEDICAMENTOS HUERFANOS EN LA UE PARA LAS 20 PRINCIPALES INDICACIONES TERAPÉUTICAS.



Fuente: EvaluatePharma (2014)[508].

Los avances en el ámbito de las enfermedades raras no solo han permitido reducir la sintomatología y el sufrimiento de los pacientes, mejorando así su calidad de vida, sino que en algunos casos también se han logrado mejoras sustanciales en la supervivencia. Asimismo, los avances se han traducido también en una reducción considerable del tiempo de diagnóstico de la enfermedad[24].

Algunos ejemplos de medicamentos huérfanos aprobados incluyen el primer tratamiento para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), nuevos tratamientos para la hipertensión pulmonar, el primer medicamento para tratar la causa de la enfermedad de Fabry, y no solo sus síntomas, una nueva clase de medicamentos para tratar la acromegalia, o nuevos tratamientos para la enfermedad de Gaucher o la fibrosis quística[506,509–512].

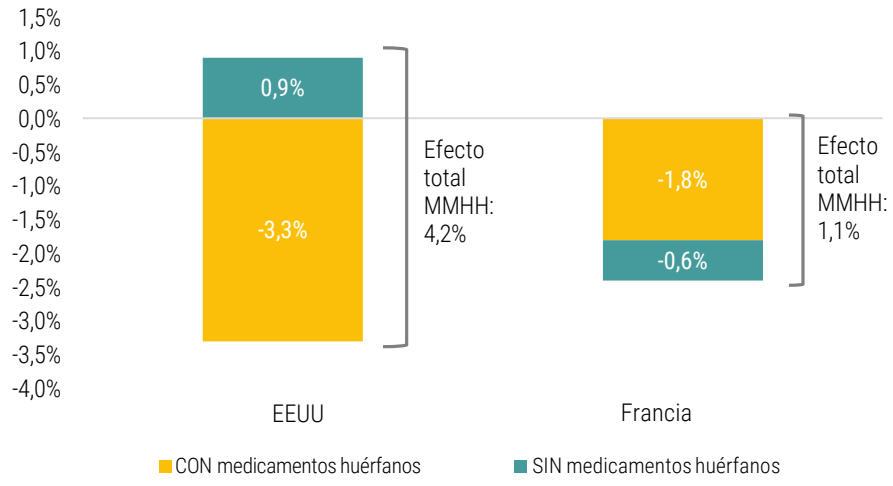
Por ejemplo, el primer fármaco indicado para la atrofia muscular espinal (nusinersen) ha demostrado mejorar tanto la supervivencia global como la función motora de los pacientes participantes en los ensayos clínicos, reduciendo en un 47% el riesgo de muerte o ventilación permanente respecto al grupo placebo[513]. Por su parte, defibrotida sódica para la enfermedad venooclusiva hepática grave mejora la respuesta completa (23,5% de los tratados en el ensayo vs 9,4% en el control histórico) y la tasa de supervivencia (38,2% vs 25% del control histórico)[514].

Eteplirsen ha recibido la aprobación acelerada de la FDA como primer medicamento para tratar a pacientes que padecen distrofia muscular de Duchenne en base a resultados clínicos preliminares que indican un au-

mento de la producción de distrofina, lo cual tiene una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico en algunos de estos pacientes[515,516].

Lichtenberg (2013) analizó el potencial efecto que ha tenido el arsenal terapéutico de MMHH aprobados en Estados Unidos y Francia sobre la mortalidad prematura, concluyendo que tal efecto existe a partir del tercer año desde la aprobación del fármaco y que es mayor en el país americano que en el europeo[517]. De su análisis se desprende que los MMHH han permitido que la mortalidad prematura se redujera a un mayor ritmo de lo que lo habría hecho si no hubiesen existido. Así, en ausencia de nuevos MMHH, la mortalidad prematura se habría reducido a un ritmo del 0,6% anual en Francia entre 2000 y 2007, pero gracias a estos fármacos finalmente se redujo a un mayor ritmo (del 1,8% anual medio). Por su parte, en ausencia de MMHH la mortalidad prematura se habría incrementado a un ritmo del 0,9% anual en EEUU, pero gracias a estos fármacos finalmente se redujo un 3,3% anual. Por lo tanto, el efecto total de los MMHH sobre la tasa de crecimiento de la mortalidad prematura fue del 4,2% en EEUU y del 1,1% en Francia (Gráfico 144).

GRÁFICO 144. EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS APROBADOS SOBRE LA TASA DE CRECIMIENTO ANUAL DE LA MORTALIDAD PREMATURA, EN ESTADOS UNIDOS Y FRANCIA (%).



Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2013)[517].

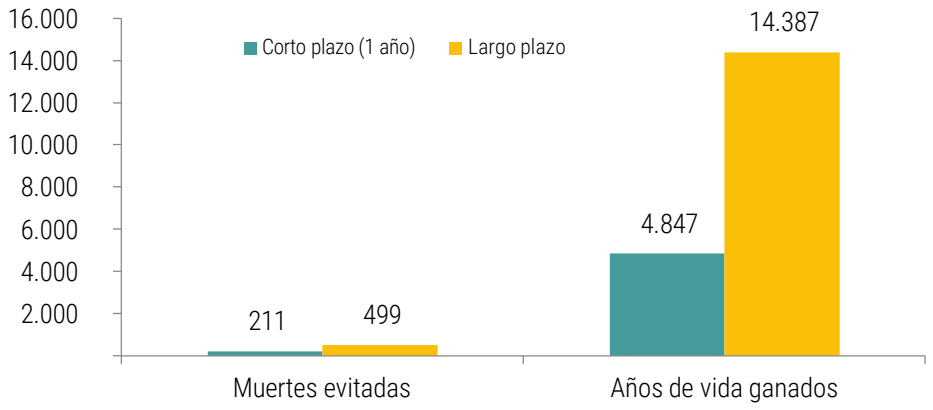
Nota: mortalidad prematura aproximada a través de los Años Potenciales de Vida Perdidos antes de los 65 años. Periodo de 2000-2007 para Francia y de 1999-2006 para EEUU.

En un trabajo anterior, Lichtenberg (2001) analizó el potencial efecto que ha tenido la autorización de comercialización de medicamentos huérfanos entre 1983 y 1998 sobre la mortalidad de Estados Unidos[152]. Según sus cálculos, por cada medicamento huérfano adicional aprobado en el periodo se evitaron 211 muertes en el año siguiente a la aprobación del fármaco y casi 500 muertes en el largo plazo. Trasladando estos datos en términos de años potenciales de vida ganados, el autor estima que por cada nuevo medicamento huérfano aprobado en el periodo se ganaron en total unos 4.900 años a corto plazo y 14.400 años a largo plazo (Gráfico 145).

A nivel agregado, el autor estima que el conjunto de MMHH comercializados entre 1983 y 1998 en Estados Unidos supuso 108 mil muertes evitadas y más de 3 millones de años de vida ganados[152].

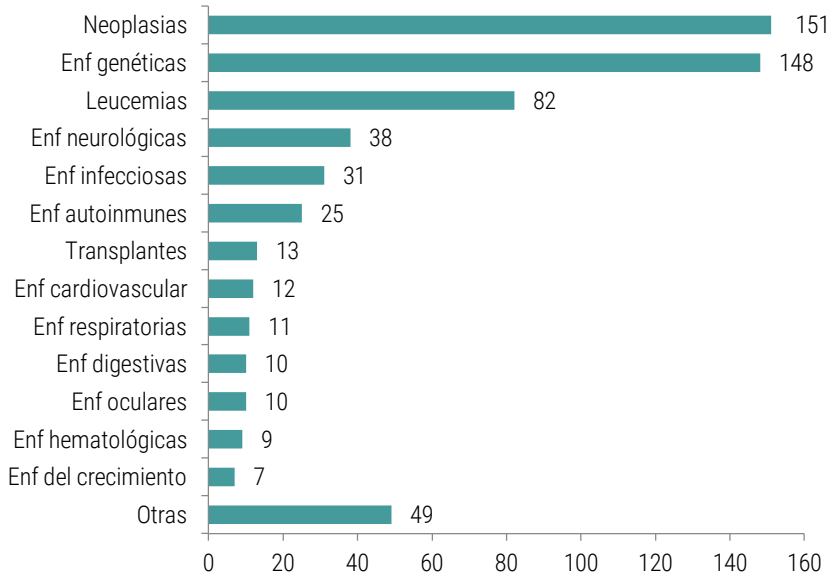
En base a los ensayos clínicos actualmente en marcha con medicamentos huérfanos, se espera que en el futuro próximo se aprueben tratamientos específicos para otras muchas enfermedades raras. Como se observa en el Gráfico 146, las enfermedades oncológicas y los desórdenes genéticos como la fibrosis quística o la atrofia muscular espinal suponen más de la mitad de los 566 ensayos clínicos en marcha (53%). Las leucemias (14%), las enfermedades infecciosas (5%) y las autoinmunes (4%) también ocupan un papel destacado[518].

GRÁFICO 145. EFECTOS ESTIMADOS DE CADA MEDICAMENTO HUÉRFANO ADICIONAL APROBADO ENTRE 1983 Y 1998 SOBRE LA MORTALIDAD Y LOS AVG A CORTO Y LARGO PLAZO EN ESTADOS UNIDOS.



Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2001)[152].

GRÁFICO 146. NÚMERO DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MMHH EN MARCHA EN LA UE EN 2017, POR TIPO DE ENFERMEDAD.



Fuente: PhRMA (2017)[518].

Se han producido avances muy importantes en el tratamiento de las enfermedades raras, si bien la mayor parte de ellas sigue sin tener cura. El conjunto de medicamentos huérfanos aprobados ha ayudado a reducir la mortalidad prematura y a aumentar los años de vida ganados. Se espera que en el futuro próximo se aprueben tratamientos específicos para otras muchas enfermedades raras, especialmente para las oncológicas.

Lichtenberg (2013)[517], Mestre (2010)[24].

5

CONCLUSIONES

La industria farmacéutica es un sector industrial intensivo en tecnología y conocimiento que presenta además una serie de características propias que lo diferencian de otros sectores económicos. Se trata de uno de los ámbitos más regulados de la economía, donde el principal cliente es la Administración Pública, por lo que los precios de muchos de sus productos están limitados y se ven sometidos a una compleja y fragmentada regulación[519]. Las empresas cuentan con un periodo de tiempo limitado para recuperar, a través de sus ventas, el coste de su elevada inversión en I+D+i, necesaria para desarrollar sus productos[1,26].

La innovación en el contexto farmacéutico es un fenómeno complejo que potencia la salud y bienestar de los pacientes, y que también beneficia a la economía y la sociedad en su conjunto[520]. Así, la innovación farmacéutica tiene efectos positivos sobre múltiples dimensiones, lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de tratar de aproximar su valor social. En este informe hemos presentado, a partir de una revisión narrativa de literatura, distintos ejemplos de cómo los medicamentos aportan valor económico, social y clínico.

En el ámbito económico, la industria farmacéutica (incluyendo la industria biofarmacéutica) es uno de los principales motores de crecimiento, valor añadido, empleo y competitividad de las economías desarrolladas. A lo largo del informe se han destacado las siguientes características:

- Se trata de un sector de elevada productividad, con un valor añadido bruto a nivel mundial que equivale al PIB de países como Austria, Noruega o Bélgica. En España, es el segundo sector industrial de mayor productividad por empleado (118.000€), un 75% más que el promedio de la industria. A nivel mundial, produce bienes por valor de 750.000 millones de euros.
- Es una fuente de empleo cualificado. En España, la industria emplea actualmente a unas 39.000 personas, una gran parte de ellas con estudios superiores. Se trata del sector de alta tecnología que más empleo genera. A nivel mundial, la industria da empleo directo a más de 5,1 millones de personas, más de la mitad de ellas con estudios superiores.

- Presenta importantes efectos tractores sobre otros sectores. Por cada unidad de producción directa genera entre 1,3 y 2,3 unidades adicionales en otros sectores; y por cada empleo directo genera entre 2 y 4 empleos indirectos e inducidos adicionales.

- Es un referente en términos de I+D. Se trata del sector industrial que más invierte en I+D en España, unos 917 millones de euros, lo que supone un 20% del gasto en I+D de la industria. Es líder en términos de intensidad innovadora (5,1% de la cifra de negocios), gasto en I+D por empleado (196.000 euros por empleado) y en la proporción de empleados en I+D sobre la plantilla total (12,4%). A nivel mundial, el gasto en I+D de la industria biofarmacéutica asciende a 135.000 millones de euros, siendo el sector industrial más intensivo en innovación. Tres de las 10 empresas que más invierten en I+D del mundo son biofarmacéuticas.

- Juega un papel muy relevante en términos de competitividad exterior. En España, las exportaciones de la industria farmacéutica se han duplicado desde 2005 y suponen más de una cuarta parte del valor exportador de los productos de alta tecnología. A nivel europeo, el farmacéutico es el sector de alta tecnología que más contribuye a la balanza comercial, con un saldo comercial positivo de 96.000 millones de euros.

- En definitiva, en España las empresas farmacéuticas representan solo el 0,18% de las empresas industriales del país, pero aportan el 2% del empleo, el 2,3% de la cifra de negocios, el 3,5% del valor añadido, el 4,2% de las exportaciones y el 20% del gasto en investigación y desarrollo de los sectores industriales.

Por su parte, la utilización de medicamentos innovadores más eficaces puede redundar en un **ahorro de costes tanto directos como indirectos,** liberando recursos para otros usos y redundando en beneficios desde una perspectiva social. Por ejemplo:

- En términos de costes directos sanitarios, la introducción de nuevos medicamentos en el mercado estadounidense ha supuesto un ahorro neto de costes sanitarios de entre 2,4 y 8,3 veces el gasto farmacéutico incurrido.

- El efecto compensación de los nuevos medicamentos parece ser mayor a largo que a corto plazo.

- El consumo de antidepresivos y medicamentos cardiovasculares puede llegar a ahorrar en hospitalizaciones 1,7 y 3,7 veces más, respectivamente, que lo invertido en esos grupos de fármacos.

- Los nuevos medicamentos también generan valor y ahorran costes a través de una mayor adherencia al tratamiento. Por ejemplo, el retorno de la inversión por paciente con adherencia mejorada es de 7,1 veces en diabetes, de 5,1 en hipercolesterolemia y de 4 en hipertensión.

- El uso de nuevos medicamentos también puede generar ahorros a través de una menor carga de cuidados personales que requieren los pacientes. Por ejemplo, el uso de biológicos para la psoriasis en Italia ha reducido en un 60% el coste directo no sanitario, gracias a la mejora en síntomas y calidad de vida que aporta el tratamiento.

- La innovación farmacéutica también aporta valor a la sociedad a través de las pérdidas laborales que evita, al mejorar el estado de salud autopercibido y la calidad de vida de los pacientes. El stock de nuevos medicamentos en EEUU ha supuesto una ganancia media de productividad laboral anual de entre 2 y 8 veces su coste. Los medicamentos aprobados entre 1983 y 1996 han evitado una pérdida de productividad laboral de más de 43.000 millones de dólares anuales solo en Estados Unidos.

- Las vacunas son una de las intervenciones de salud pública más coste-efectivas, con unos beneficios que normalmente superan con creces a sus costes. Por cada dólar invertido en vacunación infantil contra la difteria-tétanos-tosferina se ahorran a largo plazo 27$, de los cuales 9$ son ahorros en costes sanitarios directos para el sistema.

El fin último de los medicamentos no es otro sino mejorar la salud poblacional. A lo largo de la historia, los medicamentos, junto con los avances médicos y las medidas de salud pública, han cambiado totalmente el paradigma de las sociedades modernas, permitiendo que vivamos más y mejor. No podemos olvidar el antes y después que supusieron medicamentos como la penicilina, la morfina, la insulina o las vacunas. Desde entonces, los avances han sido tan numerosos y relevantes que resulta imposible tratar de aglutinarlos completamente. A continuacíon se señalan solo algunos ejemplos sobre los beneficios clínicos que han supuesto los medicamentos durante las últimas décadas, en términos de **resultados en salud y calidad de vida.**

- La esperanza de vida ha aumentado a lo largo de los años, en gran parte gracias a la innovación farmacéutica. Además, la mejora relativa de la esperanza de vida atribuible al sector farmacéutico se ha acrecentado con los años. Entre 2000 y 2009 se ganaron 1,74 años de esperanza de vida, de los que un 73% se atribuye al efecto de la innovación farmacéutica.

- Inversiones adicionales en el gasto farmacéutico per cápita pueden ayudar a incrementar la esperanza de vida. Se ha estimado que, en España, un incremento de 1$ en el gasto per cápita en medicamentos se traduciría en una ganancia en la esperanza de vida a los 60 años de 1,28 días en hombres y 1,58 días en mujeres.

- En el ámbito del VIH/SIDA, los antirretrovirales han logrado convertir esta enfermedad aguda y fatal en una condición crónica. Los avances se han traducido en una drástica reducción de la mortalidad por esta causa, evitando 13 millones de muertes a nivel mundial solo entre 2010 y 2015. La esperanza de vida se asemeja ya a la de la población general, y los pacientes reportan una calidad de vida autopercibida cada vez mayor.

- Gracias al mayor conocimiento sobre la enfermedad y a los avances en el tratamiento y el diagnóstico, el cáncer ha dejado de ser una sentencia de muerte para muchos pacientes. Desde los años 90 se han producido mejoras sustanciales en las tasas de mortalidad y supervivencia. Un 73% de la mejora en supervivencia por cáncer es atribuible a los nuevos tratamientos. Los fármacos en desarrollo auguran un futuro aún más prometedor.

- Los medicamentos antihipertensivos han demostrado ser efectivos como tratamiento preventivo de los eventos cardiovasculares a largo plazo. Cada mes de tratamiento activo con antihipertensivos se asocia con la extensión de aproximadamente 1 día de la esperanza de vida.

- En el ámbito de la diabetes, en las últimas décadas se han aprobado nuevas clases de antidiabéticos insulínicos y no insulínicos, dotando a pacientes y a clínicos de nuevas herramientas de tratamiento, más efectivas. Además, las nuevas formas de liberación de la insulina mejoran la adherencia y facilitan el control de la enfermedad.

- El uso regular de medicamentos para enfermedades respiratorias como la EPOC y el asma logra una reducción efectiva de los síntomas y una mejora de la respuesta pulmonar, elevando a su vez la calidad de vida del paciente y reduciendo la probabilidad de sufrir una exacerbación. Hay un creciente número de opciones terapéuticas que permiten adaptarse a las necesidades clínicas del paciente.

- Salvo la potabilización del agua, ninguna otra medida de salud pública ha contribuido a disminuir tanto la mortalidad y morbilidad en la especie humana como las vacunas. Cada año evitan millones de muertes en todo el mundo, y evitan importantes secuelas y epidemias. En los países desarrollados, los calendarios de vacunación se siguen actualizando con nuevas vacunas, como la del virus del papiloma humano o el meningococo C. Se está investigando en vacunas terapéuticas contra el SIDA o el cáncer.

- Los agentes antivirales directos han supuesto una nueva era en el tratamiento del virus de la hepatitis C, al lograr una respuesta viral sostenida muy elevada, incluso entre los perfiles de más difícil tratamiento. Las tasas de curación de los nuevos fármacos se acercan al 100% de los casos.

- Los trastornos mentales son la principal causa mundial de discapacidad, afectando a más de 350 millones de personas en el mundo. Los distintos tratamientos antidepresivos y antipsicóticos tratan de controlar los síntomas para evitar recaídas y mejorar la calidad de vida.
- Los medicamentos para pacientes con la Enfermedad de Parkinson logran mejoras en los síntomas motores y no motores, si bien los efectos secundarios todavía son elevados. Recientemente se han comercializado nuevas formas farmacéuticas para mejorar la adherencia, y se está investigando en otras opciones prometedoras.
- Los pacientes con esclerosis múltiple cuentan con distintas opciones farmacológicas para reducir los brotes de la enfermedad y sus consecuencias clínicas. La introducción de modificadores del curso de la enfermedad, algunos de ellos en formas orales, han supuesto mejoras en términos de recidivas y progresión de la discapacidad, que se han trasladado a la calidad de vida autopercibida. En los próximos años se espera que continúen los avances.
- Los medicamentos biológicos han supuesto un avance terapéutico sin precedentes en el ámbito de la artritis reumatoide y la psoriasis, logrando no solo importantes avances en la remisión de la enfermedad, sino también mejoras en la calidad de vida y estado funcional de los pacientes.
- El mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la migraña ha permitido la aparición de nuevos tratamientos farmacológicos más específicos y eficaces que han reducido la duración de los ataques de migraña y han alargado el periodo entre los mismos. La terapia farmacológica, tanto preventiva como de tratamiento agudo de las crisis, ha supuesto mejoras significativas sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes, que a menudo se traslada al ámbito laboral.
- Existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras distintas. Durante las últimas décadas, la innovación farmacéutica ha logrado introducir en el mercado opciones terapéuticas para dolencias graves que carecían de tratamiento específico, como la esclerosis lateral amiotrófica, la atrofia muscular espinal o la distrofia muscular de Duchenne, entre otras muchas. Se ha estimado que por cada nuevo medicamento huérfano aprobado se han evitado 211 muertes anuales a corto plazo y casi 500 en el largo plazo.

REFERENCIAS

1. DiMasi, J. A., Grabowski, H. G. & Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J. Health Econ. 47, 20–33 (2016).
2. Mestre-Ferrandiz, J, Sussex, J & Towse, A. The R&D cost of a new medicine. Office of Health Economics (2012).
3. Prasad, V. & Mailankody, S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. JAMA Intern. Med. (2017). doi:10.1001/jamainternmed.2017.3601
4. Ostwald, DA & Knippel, J. Measuring the economic footprint of the pharmaceutical industry. Feasibility study Wirtschaftsforschung, (2013).
5. Instituto Nacional de Estadística. Estadística Estructural de Empresas: Sector Industrial. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736143952&menu=resultados&secc=1254736143612&idp=1254735576715. (Accedido: 14 septiembre 2017)
6. Farmaindustria. El empleo en la industria farmacéutica innovadora en España. (2016). Disponible en: http://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/Infografia_empleo_Farmaindustria-1.png (Accedido: 20 diciembre 2017)
7. Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Ciencia y tecnología. Investigación y desarrollo. Indicadores de alta tecnología. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176979&menu=resultados&idp=1254735576669. (Accedido: 14 septiembre 2017)
8. Nueno, P. Hacia una apuesta de futuro para el sector farmacéutico en España. (2006).
9. EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data. (2017).
10. Nusser, M & Tischendorf, A. The Research-Based Pharmaceutical Industry as a Chance for the Business Location Germany. PhRMA, Fraunhofer Gessellschaft, ATKearney, (2007).
11. IFPMA. The Pharmaceutical Industry and Global Health. Facts and Figures. (2017).
12. Battelle Technology Partnership Practice. The Economic Impact of the U.S. Biopharmaceutical Industry: National and State Estimates. (2016).
13. Archstone Consulting. The Biopharmaceutical Sector's Impact on the US Economy: Analysis at the National, State and Local Levels. (2009).
14. ABPI. Contribution of pharma-related businesses to the Scottish economy. 2008 update for ABPI Scotland. (2008).
15. Eurostat. Database. Structural Business Statistics. Disponible en: http://ec.europa.eu/eurostat/data/database. (Accedido: 21 septiembre 2017)
16. ABPI. Delivering value to the UK. The contribution of the pharmaceutical industry to patients, the NHS and the economy. (2016).
17. EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2005. (2005).
18. Trading Economics. GDP - Countries List. Disponible en: http://www.tradingeconomics.com/country-list/gdp. (Accedido: 18 septiembre 2017)
19. Del Llano, J et al. Estudio económico de la industria farmacéutica en España. (Fundacion Gaspar Casal, 2004).
20. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta sobre Innovación en las Empresas. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176755&menu=ultiDatos&idp=1254735576669 (Accedido: 18 septiembre 2017)
21. Instituto Nacional de Estadística. Estadística sobre actividades de I+D. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176754&menu=resultados&idp=1254735576669
22. European Commission. The 2016 EU Industrial R&D Investment Scoreboard. (2016).
23. PhRMA. Biopharmaceutical Research Industry. 2016 Profile. (2016).
24. Mestre-Ferrandiz, J. & Sussex, J. Assessment of the Impact of Orphan Medicinal Products (OMPs) on the European Economy and Society. (2010).
25. Secretaría de Estado de Comercio. Ministerio de Economía y Competitividad. DataComex. Estadísticas de Comercio Exterior. Disponible en: http://datacomex.comercio.es/principal_comex_es.aspx.
26. EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2016. (2016).
27. Base de dtaos SABI (Sistema de Análisis de Balances Ibéricos). Disponible en: https://sabi.bvdinfo.com/sso.aspx?path=rediris
28. Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Economía. Cuentas económicas. Contabilidad nacional anual de España. Resultados. Marco input-output. tablas de Origen y Destino 2013. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736165950&menu=resultados&secc=1254736195578&idp=1254735576581 (Accedido: 21 septiembre 2017)
29. BERR Department for Business Enterprise & Regulatory Reform. IB 2025. Maximising UK Opportunities from Industrial Biotechnology in a Low Carbon Economy. A Report by the Industrial Biotechnology Innovation and Growth Team. (2009).
30. Chambers, G, Evans, A, Phelan, J & Pragnell, M. Biotech Britain. An assessment of the impact of industrial biotechnology and bioenergy on the United Kingdom economy. Capital Economics Report, June (2015).

31. INE. Estadística sobre el uso de la Biotecnología. (2013). Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176808&menu=resultados&idp=1254735576669. (Accedido: 22 septiembre 2017)
32. OECD. The Bioeconomy to 2030. Designing a policy agenda. Main findings and policy conclusions. (2009).
33. OECD. Future Prospects for Industrial Biotechnology. (OECD Publishing, 2011).
34. Arundel, A, D. L., Sawaya, D & Valeanu, I. Human Health Biotechnologies to 2015. OECD Journal: General Papers 2009, 113–207 (2009).
35. OMS. Evaluacion de tecnologias sanitarias aplicada a los dispositivos médicos. Serie de documentos técnicos de la OMS sobre dispositivos médicos. (2012).
36. Chambers, J. D., Thorat, T., Pyo, J., Chenoweth, M. & Neumann, P. J. Despite High Costs, Specialty Drugs May Offer Value For Money Comparable To That Of Traditional Drugs. Health Aff. (Millwood) 33, 1751–1760 (2014).
37. Santerre, R. E. National and International Tests of the New Drug Cost Offset Theory. South. Econ. J. 77, 1033–1043 (2011).
38. Lichtenberg, F. Are The Benefits Of Newer Drugs Worth Their Cost? Evidence From The 1996 MEPS. Health Aff. (Millwood) 20, 241–251 (2001).
39. Lichtenberg, F. Benefits and costs of newer drugs: an update. Manag. Decis. Econ. 28, 485–490 (2007).
40. Lichtenberg, F. The Impact of New Drugs on US Longevity and Medical Expenditure, 1990-2003: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data. Am. Econ. Rev. 97, 438–443 (2007).
41. Civan, A & Köksal, B. The Effect of Newer Drugs on Health Spending: Do They Really Increase the Costs? Health Econ. 19, 581–595 (2010).
42. Lichtenberg, F. The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in Sweden, 1997-2010: Evidence from longitudinal, disease-level data. (2012). CESifo Working Paper: Social Protection No 3894.
43. Lichtenberg, F. R. The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in France, 2000–2009. Econ. Hum. Biol. 13, 107–127 (2013).
44. Lichtenberg, F. R. The Impact of Pharmaceutical Innovation on Premature Mortality, Hospital Separations, and Cancer Survival in Australia. Econ. Rec. 93, 353–378 (2017).
45. Crémieux, P., Ouellette, P. & Petit, P. Do Drugs Reduce Utilisation of Other Healthcare Resources? PharmacoEconomics 25, 209–221 (2007).
46. Farmaindustria. Gasto en medicamentos innovadores y sostenibilidad. VII Seminario Industria Farmacéutica y Medios de Comunicación. Presentación de Pedro L Sánchez. (2009).
47. Shang, B. & Goldman, D. Prescription Drug Coverage and Elderly Medicare Spending. (National Bureau of Economic Research, 2007).
48. Congressional Budget Office. Offsetting Effects of Prescription Drug Use on Medicare's Spending for Other Medical Services. (2012).
49. Zhang, Y. & Soumerai, S. B. Do Newer Prescription Drugs Pay For Themselves? A Reassessment Of The Evidence. Health Aff. (Millwood) 26, 880–886 (2007).
50. Law, M. R. & Grépin, K. A. Is newer always better? Re-evaluating the benefits of newer pharmaceuticals. J. Health Econ. 29, 743–750 (2010).
51. Miller, G., Moeller, J. & Stafford, R. New Cardiovascular Drugs: Patterns of Use and Association with Non-Drug Health Expenditures. Inq. - Excell. Health Plan 42, 397–412 (2005).
52. Lichtenberg, F. Effects Of New Drugs On Overall Health Spending: Frank Lichtenberg Responds. Health Aff. (Millwood) 26, 887–890 (2007).
53. Lichtenberg, F. The Benefits of Pharmaceutical Innovation: Health, Longevity, and Savings. (2016) Research Paper. Ideas for a more Prosperous Society.
54. Lichtenberg, F. R. How cost-effective are new cancer drugs in the US? (2016) Columbia University, National Bureau of Economic Research and CESifo.
55. Lichtenberg, F. Have newer cardiovascular drugs reduced hospitalization? Evidence from longitudinal country-level data on 20 OECD countries, 1995–2003. Health Econ. 18, 519–534 (2009).
56. Kerr, M. Costs and Benefits of Antithrombotic therapy in Atrial Fibrillation in Engalnd: An Economic Analysis based on GRASP-AF. (2014) NHS Improving Quality.
57. Masbah, N. & Macleod, M. J. The cost savings of newer oral anticoagulants in atrial fibrillation-related stroke prevention . Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 55, 220–230 (2016).
58. Gotto, A. M. et al. Effect of lovastatin on cardiovascular resource utilization and costs in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). AFCAPS/TexCAPS Research Group. Am. J. Cardiol. 86, 1176–1181 (2000).
59. Grabowski, D. C. et al. The Large Social Value Resulting From Use Of Statins Warrants Steps To Improve Adherence And Broaden Treatment. Health Aff. (Millwood) 31, 2276–85 (2012).

60. Cutler, D., Long, G., Berndt, E. & Royer, J. The Value Of Antihypertensive Drugs: A Perspective On Medical Innovation. Health Aff. (Millwood) 26, 97–110 (2007).

61. Hodgson, T. A. & Cai, L. Medical Care Expenditures for Hypertension, Its Complications, and Its Comorbidities: Med. Care 39, 599–615 (2001).

62. Greenberg, P. et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? J. Clin. Psychiatry 64, 1465–1475 (2003).

63. Costello, R. W. et al. Therapy with omalizumab for patients with severe allergic asthma improves asthma control and reduces overall healthcare costs. Ir. J. Med. Sci. 180, 637–641 (2011).

64. Birnbaum, H. G. et al. Economic impact of multiple sclerosis disease-modifying drugs in an employed population: direct and indirect costs. Curr. Med. Res. Opin. 25, 869–877 (2009).

65. Lichtenberg, F. The impact of increased utilization of HIV drugs on longevity and medical expenditure: an assessment based on aggregate US time-series data. (2006) NBER Working Paper 12406.

66. Freedberg, K. A. et al. The Cost Effectiveness of Combination Antiretroviral Therapy for HIV Disease. N. Engl. J. Med. 344, 824–831 (2001).

67. Duggan, M & Evans, W. Estimating the Impact of Medical Innovation: A Case Study of HIV Antiretroviral Treatments. NBER Work. Pap. 11109, (2006).

68. Gonzalo, T, García Goñi, M & Muñoz-Fernandez, MA. Socio-economic impact of antiretroviral treatment in HIV patients. An economic review of cost savings after introduction of HAART. AIDS Rev 11, 79–90 (2009).

69. Philipson, T. J. & Jena, A. B. Who benefits from new medical technologies? Estimates of consumer and producer surpluses for HIV/AIDS drugs. in Forum for Health Economics & Policy 9, (2005).

70. Schoenmakers, B., Buntinx, F. & Lepeleire, J. D. Can pharmacological treatment of behavioural disturbances in elderly patients with dementia lower the burden of their family caregiver? Fam. Pract. 26, 279–286 (2009).

71. Polistena, B. et al. The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. (2015).

72. Tsiachristas, A, Notenboom, A, Goudriaan, R & Groot, W. Medical innovations and labor savings in health care. An exploratory study. (Aarts De Jong Wilms Goudriaan Public Economics bv and Maastricht University, 2009).

73. Roebuck, M. C., Liberman, J. N., Gemmill-Toyama, M. & Brennan, T. A. Medication Adherence Leads To Lower Health Care Use And Costs Despite Increased Drug Spending. Health Aff. (Millwood) 30, 91–99 (2011).

74. Sokol, M., McGuigan, K., Verbrugge, R. & Epstein, R. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med. Care 43, 521–530 (2005).

75. Jha, A. K., Aubert, R. E., Yao, J., Teagarden, J. R. & Epstein, R. S. Greater Adherence To Diabetes Drugs Is Linked To Less Hospital Use And Could Save Nearly $5 Billion Annually. Health Aff. (Millwood) 31, 1836–46 (2012).

76. Encinosa, WE, Bernard, D & Dor, A. Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes. NBER Work. Pap. 15691, (2010).

77. Steven M. Kymes, P. et al. Association Among Change in Medical Costs, Level of Comorbidity, and Change in Adherence Behavior. Am. J. Manag. Care 22, (2016).

78. Farmaindustria, E. & Y. Plan de Adherencia al tratamiento. Uso responsable del medicamento. (2016).

79. Steffens, B. Cost-effective management of type 2 diabetes: providing quality care in a cost-constrained environment. Am. J. Manag. Care 6, 697–703 (2000).

80. Sidorov, J, Shull, R & Tomcavage, J. Does Diabetes Disease Management Save Money and Improve Outcomes? A report of simultaneous short-term savings and quality improvement associated with a health maintenance organization–sponsored disease management program among patients fulfilling health employer data and information set criteria. Diabetes Care 25, 684–689 (2002).

81. Mata Cases, M. Coste actual de la diabetes mellitus en España: el estudio eCostesDM2. Supl. Extraordin. Diabetes Práctica Jorn. Actual. Ter. Diabetes Tipo 2, (2013).

82. Lee, W C, Balu, S & Cobden, D. Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: An analysis of third-party managed care claims data. Clin. Ther. 28, 1712–1725 (2006).

83. Pawaskar, M D, Camacho, F & Anderson, R. Health Care Costs and Medication Adherence Associated with Initiation of Insulin Pen Therapy in Medicaid-Enrolled Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Database Analysis. Clin. Ther. 29, 1294–1305 (2007).

84. Stuart, B., Loh, F., Roberto, P. & Miller, L. Increasing Medicare part D enrollment in medication therapy management could improve health and lower costs. Health Aff. Proj. Hope 32, 1212–1220 (2013).

85. Morken, G., Widen, J. H. & Grawe, R. W. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. BMC Psychiatry 8, 32 (2008).

86. Ascher-Svacum, H et al. Medication Adherence and Long-Term Functional Outcomes in the Treatment of Schizophrenia in Usual Care. J. Clin. Psychiatry 67, (2006).

87. Kaplan, G., Casoy, J. & Zummo, J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. Patient Prefer. Adherence 1171 (2013). doi:10.2147/PPA.S53795

88. IMS Institute for Healthcare Informatics. Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems: Global Oncology Trend Report. (2014).

89. Doz, M. et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. BMC Pulm. Med. 13, 15 (2013).

90. Carls, G. S. et al. Impact of Medication Adherence on Absenteeism and Short-Term Disability for Five Chronic Diseases: J. Occup. Environ. Med. 54, 792–805 (2012).

91. Loeppke, R. et al. Health and Productivity as a Business Strategy: A Multiemployer Study: J. Occup. Environ. Med. 51, 411–428 (2009).

92. Bui, V & Stolpe, M. The Impact of New Drug Launches on the Loss of Labor from Disease and Injury: evidence from German panel data. Int J Health Care Finance Econ 10, 315–346 (2010).

93. Lichtenberg, F. The Effect of Changes in Drug Utilization on Labor Supply and Per Capita Output. (National Bureau of Economic Research, 2002).

94. Lichtenberg, F. Availability of New Drugs and Americans' Ability to Work. J. Occup. Environ. Med. 47, 373–380 (2005).

95. Lichtenberg, F. The economic and human impact of new drugs. J. Clin. Psychiatry 64 Suppl 17, 15–18 (2003).

96. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud. Enfermedades crónicas y relación con la actividad económica actual. (2011). Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=resultados&secc=1254736194721&idp=1254735573175

97. Kessler, R. C., Barber, C., Birnbaum, H. G., Frank, R. G. & al, et. Depression in the workplace: Effects on short-term disability. Health Aff. (Millwood) 18, 163–71 (1999).

98. Luppa, M., Heinrich, S., Angermeyer, M. C., König, H.-H. & Riedel-Heller, S. G. Cost-of-illness studies of depression. J. Affect. Disord. 98, 29–43 (2007).

99. Oliva-Moreno, J, López-Bastida, J, Montejo-González, AL & Osuna-Guerrero, R. The socioeconomic costs of mental illness in Spain. Eur. J. Health Econ. 10, 361–369 (2009).

100. Goren, A., Zou, K. H., Gupta, S. & Chen, C. Direct and indirect cost of urge urinary incontinente with and without pharmacotherapy. International Journal of Clinical Practice 68, 336-348 (2014).

101. Huscher, D. et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. Ann. Rheum. Dis. 74, 738–745 (2015).

102. Johnson, S. J., Diener, M. D., Kaltenboeck, A., Birnbaum, H. G. & Siderowf, A. D. An economic model of Parkinson's disease: Implications for slowing progression in the United States. Mov. Disord. 28, 319–326 (2013).

103. Ehreth, J. The value of vaccination: a global perspective. Vaccine 21, 4105–4117 (2003).

104. Bärnighausen, T., Bloom, D. E., Cafiero, E. T. & O'Brien, J. C. Economic evaluation of vaccination: capturing the full benefits, with an application to human papillomavirus. Clin. Microbiol. Infect. 18, 70–76 (2012).

105. Luyten, J. & Beutels, P. The Social Value Of Vaccination Programs: Beyond Cost-Effectiveness. Health Aff. (Millwood) 35, 212–218 (2016).

106. García-Altés, A. Systematic review of economic evaluation studies: Are vaccination programs efficient in Spain? Vaccine 31, 1656–1665 (2013).

107. Sugerman, D. E. et al. Measles Outbreak in a Highly Vaccinated Population, San Diego, 2008: Role of the Intentionally Undervaccinated. PEDIATRICS 125, 747–755 (2010).

108. Zhou, F. et al. Economic Evaluation of the Routine Childhood Immunization Program in the United States, 2009. Pediatrics 133, 577–585 (2014).

109. Whitney, C, Zhou, F & Singleton. J. Benefits from Immunization During the Vaccines for Children Program Era — United States, 1994–2013. (Centers for Disease Control and Prevention, 2014).

110. Ekwueme, D. U. et al. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 154, 797–803 (2000).

111. Thompson, K. M. & Tebbens, R. J. D. Retrospective Cost-Effectiveness Analyses for Polio Vaccination in the United States. Risk Anal. 26, 1423–1440 (2006).

112. Ozawa, S. et al. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011–20. Health Aff. (Millwood) 35, 199–207 (2016).

113. Carroll, S, García, AJ & Glenngard, AH. Vaccination: short- to long-term benefits from investment. J. Mark. Access Health Policy 3, (2015).

114. Scuffham, P. A. & West, P. A. Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe. Vaccine 20, 2562–2578 (2002).

115. Das Gupta, R. & Guest, J. F. A Model to Estimate the Cost Benefit of an Occupational Vaccination Programme for Influenza with Influvac in the UK. PharmacoEconomics 20, 475–484 (2002).

116. Vesikari, T. et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N. Engl. J. Med. 354, 23–33 (2006).

117. Boccalini, S. et al. Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy. Hum. Vaccines Immunother. 9, 1119–1128 (2013).

118. Koleva, D., De Compadri, P., Padula, A. & Garattini, L. Economic evaluation of human papilloma virus vaccination in the European Union: a critical review. Intern. Emerg. Med. 6, 163–174 (2011).

119. INE. Esperanza de vida 1994-2016. (2107). Disponible en: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout. (Accedido: 11 septiembre 2017)

120. WHO. Life expectancy at birth 2000-2015. (2017). Disponible en: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/life_expectancy/atlas.html. (Accedido: 11 septiembre 2017)

121. INE. Evolución de la esperanza de vida al nacimiento por periodo y sexo. Brecha de género. España. (2017). Disponible en: http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/mujeres_hombres/tablas_1/l1/&file=d01001.px. (Accedido: 11 septiembre 2017)

122. OECD. Health at a Glance: Europe 2016 | OECD READ edition. OECD iLibrary (2016). Disponible en: http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2016_9789264265592-en (Accedido: 12 septiembre 2017)

123. WHO. World Population Prospects 2017. (2017). Disponible en: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf. (Accedido: 28 septiembre 2017)

124. Ortún, V. El impacto de los medicamentos en el bienestar. Informe SESPAS 2008. Gac. Sanit. 22, Supplement 1, 111–117 (2008).

125. Cano, C. N. Investigación e industria farmacéutica: Pilar de salud. Econ. Ind. 35–39 (2014).

126. Lichtenberg, F. The Impact of New Drug Launches on Longevity: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data from 52 Countries, 1982–2001. Int. J. Health Care Finance Econ. 5, 47–73 (2005).

127. Lichtenberg, F. R. Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000–2009. Health Policy Technol. 3, 36–58 (2014).

128. Miller, R. D., Jr. & Frech, H. E., Iii. Is There a Link between Pharmaceutical Consumption and Improved Health in OECD Countries? PharmacoEconomics 18, 33–45 (2000).

129. Shaw, J. W., Horrace, W. C. & Vogel, R. J. The Productivity of Pharmaceuticals in Improving Health: An Analysis of the OECD Health Data. (EconWPA, 2002).

130. Shaw, J. W., Horrace, W. C. & Vogel, R. J. The determinants of life expectancy: an analysis of the OECD health data. South. Econ. J. 768–783 (2005).

131. Lichtenberg, F. R. & Duflos, G. Pharmaceutical innovation and the longevity of Australians: a first look. Adv Health Econ Health Serv Res 19, 95–117 (2008).

132. Lichtenberg, F. R. The effect of pharmaceutical innovation on longevity: patient level evidence from the 1996–2002 medical expenditure panel survey and linked mortality public-use files. NBER Working Paper 18552, (2012).

133. Lichtenberg, F. Contribution of Pharmaceutical Innovation to Longevity Growth in Germany and France, 2001-7. PharmacoEconomics 30, 197–211 (2012).

134. Bernert, S. et al. Comparison of Different Valuation Methods for Population Health Status Measured by the EQ-5D in Three European Countries. Value Health 12, 750–758 (2009).

135. Shaw, J. W., Johnson, J. A. & Coons, S. J. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. Med. Care 43, 203–220 (2005).

136. INE. Evolución defunciones según la causa de muerte 2000-2015. (2017). Disponible en: http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947. (Accedido: 13 September 2017)

137. Meneu, R. Innovaciones en gestión clínica y sanitaria. (Elsevier España, 2005).

138. Lichtenberg, F. & Virabhak, S. Pharmaceutical-embodied technical progress, longevity, and quality of life: drugs as 'EQUIPMENT FOR YOUR HEALTH'. (National Bureau of Economic Research, 2002).

139. Lichtenberg, F. R., Tatar, M. & Çalışkan, Z. The impact of pharmaceutical innovation on health outcomes and utilization in Turkey: A re-examination. Health Policy Technol. (2017).

140. Augustyn, C, Walker, B & Goss, T. Recognizing the Value of Innovation in HIV/AIDS Therapy. (BOSTON HEALTHCARE, 2012).

141. Lacey, M, Hanna, G, Miller, J & Foster, T. Impact of Pharmaceutical Innovation in HIV/AIDS Treatment During the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Era in the US, 1987–2010. TRUVEN Health Anal. (2014).

142. Ellwanger, E, Kim, H & Goss, T. The value of innovation in HIV/AIDS therapy. (BOSTON HEALTHCARE, 2014).

143. UNAIDS. Global-AIDS update 2016. (2016). Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/arv/global-AIDS-update-2016_en.pdf. (Accedido: 18 septiembre 2017)

144. OMS. OMS | VIH/SIDA. (2017).

145. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad por VIH y SIDA en España. Evolución 1981-2015. (2015).

146. Instituto de Salud Carlos III, Minsterio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Mortalidad por VIH/Sida en España. Evolución 1981-2013. (2015).

147. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España. (2016).

148. Instituto Nacional de Estadística. (National Statistics Institute). Defunciones según causa de muerte. (2015). Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175. (Accedido: 26 Mayo 2015)

149. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) & WHO. HIV/AIDS surveillance in Europe 2013. (2014).

150. U.S. Department of Health and Human Services. What is an Investigational HIV Drug? Understanding HIV/AIDS. AIDSinfo (2017). Disponible en: https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/79/what-is-an-investigational-hiv-drug-. (Accedido: 18 septiembre 2017)

151. America´s Biopharmaceutical Companies. Medicines in development HIV-MID Report 2017. (2017). Disponible en: http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/HIV-MIDReport-2017.pdf. (Accedido: 18 septiembre 2017)

152. Lichtenberg, F. The effect of new drugs on mortality from rare diseases and HIV. (National Bureau of Economic Research, 2001).

153. Lichtenberg, F. R. The effect of new drug approvals on HIV mortality in the US, 1987-1998. Econ. Hum. Biol. 1, 259–266 (2003).

154. Samji, H. et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. PLoS ONE 8, (2013).

155. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Life Tables. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/products/life_tables.htm. (Accedido: 2 junio 2015)

156. Wandeler, G., Johnson, L. F. & Egger, M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on ART across the globe: comparisons with general population. Curr. Opin. HIV AIDS 11, 492–500 (2016).

157. Mocroft, A. et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 55, 262–270 (2010).

158. Masiá, M. et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. AIDS 27, 181–189 (2013).

159. Miners, A. et al. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. Lancet HIV 1, e32–e40 (2014).

160. George, S., Bergin, C., Clarke, S., Courtney, G. & Codd, M. B. Health-related quality of life and associated factors in people with HIV: an Irish cohort study. Health Qual. Life Outcomes 14, 115 (2016).

161. Galceran, J. et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin. Transl. Oncol. 19, 799–825 (2017).

162. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cancer en España 2017. (2017).

163. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del Cáncer en España en 2014. (2014).

164. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program Cancer Statistics Review 1975-2012. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=2&pageSEL=sect_02_table.01.html#table5 (Accedido: 4 agosto 2015).

165. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012-Estimated Cancer Incidence, Mortality an Prevalence Wordwide in 2012. (2012). Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx. (Accedido: 4 agosto 2015).

166. Quintiles IMS Institute. Global Oncology Trends 2017. (2017).

167. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2017. CA. Cancer J. Clin. 67, 7–30 (2017).

168. INE. Defunciones por causas. (2017). Disponible en: http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2015/l0/&file=01001.px. (Accedido: 12 septiembre 2017)

169. De Angelis, R. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. Lancet Oncol. 15, 23–34 (2014).

170. Cabanes, A. et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980–2007. Ann. Oncol. 21, (2010).

171. NIH National Cancer Institute. 5 years-survival rates. Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2014. (2017).

172. PhRMA. Cancer Medicines: Value in Context. (2017).

173. American Association for cancer research. Oncology report 2015. (2015).

174. Lichtenberg, F. The expanding pharmaceutical arsenal in the war on cancer. (Columbia University and NBER, 2004).

175. Seabury, S. A. et al. Quantifying Gains in the War on Cancer Due to Improved Treatment and Earlier Detection. Forum Health Econ. Policy 19, 141–156 (2015).

176. Lichtenberg, F. R. The impact of pharmaceutical innovation on premature cancer mortality in Switzerland, 1995-2012. Eur. J. Health Econ. HEPAC Health Econ. Prev. Care 17, 833–854 (2016).

177. PhRMA. Medicines in Development Cancer 2014. (2014).

178. ASCO. FDA Approves Tisagenlecleucel for B-Cell ALL and Tocilizumab for Cytokine Release Syndrome. ASCO (2017). Disponible en: http://www.asco.org/advocacy-policy/asco-in-action/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine. (Accedido: 27 septiembre 2017)

179. NIH U.S. National Library of Medicine. Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL - Tabular View - ClinicalTrials.gov. (2017). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02435849. (Accedido: 3 octubre 2017)

180. Jochen, B. et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) Actue Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the interim analysis. EHA Learn. Cent. (2017).

181. FDA. FDA Advisory Commitee Briefing Document of Tisagenlecleucel(CTL019) for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. (2017).

182. Ríos-Tamayo, R. et al. Trends in survival of multiple myeloma: A thirty-year population-based study in a single institution. Cancer Epidemiol. 39, 693–699 (2015).

183. Morgan, G. et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. Br. J. Haematol. 168, 820–823 (2015).

184. Lonial, S. et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N. Engl. J. Med. 373, 621–631 (2015).

185. Stewart, A. K. et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N. Engl. J. Med. 372, 142–152 (2015).

186. Bower, H. et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 34, 2851–2857 (2016).

187. Ross, J. S. et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. The Oncologist 14, 320–368 (2009).

188. Di Leo, A. et al. HER-2/neu as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. Breast Cancer Res. Treat. 86, 197–206 (2004).

189. Konecny, G. E. et al. Her-2/neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 96, 1141–1151 (2004).

190. Baselga, J. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N. Engl. J. Med. 366, 109–119 (2012).

191. Swain, S. M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 14, 461–471 (2013).

192. Slamon, D. J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N. Engl. J. Med. 344, 783–792 (2001).

193. Danese, M. D. et al. Estimated Life-Years Saved in Women with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Trastuzumab and Pertuzumab in the United States. Value Health J. Int. Soc. Value in Health. 18 (6), 876–883 (septiembre 2015).

194. Luke, J. J., Flaherty, K. T., Ribas, A. & Long, G. V. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. Nat. Rev. Clin. Oncol. 14, (2017).

195. Cancer Research UK. Lung cancer statistics. Cancer Research UK (2015). Disponible en: http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer. (Accedido: 3 octubre 2017)

196. FDA, C. for D. E. and. Approved Drugs - Atezolizumab (TECENTRIQ). (2016). Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm525780.htm. (Accedido: 3 octubre 2017)

197. FDA. CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals. (2016).

198. Rittmeyer, A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet Lond. Engl. 389, 255–265 (2017).

199. NIH U.S. National Library of Medicine. A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. (2017). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125461. (Accedido: 3 octubre 2017)

200. Cayuela, A., Rodríguez-Domínguez, S., Vigil Martín, E. & Barrero Candau, R. Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en España: estudio de tendencias en el periodo 1991-2005. Actas Urol. Esp. 32, 184–189 (2008).

201. Vaishampayan, U. et al. The Effect of Targeted Therapy on Overall Survival in Advanced Renal Cancer: A Study of the National Surveillance Epidemiology and End Results Registry Database. Clin. Genitourin. Cancer 12, 124–129 (2014).

202. Goss, T, Picard, E & Tarab, A. Recognizing Value in Oncology Innovation. (2012). White paper, June 2012. Boston Healthcare Associates.

203. Sociedad Española de Oncología Médica. Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer. 1ª parte. (2012).

204. Weaver, K. E. et al. Mental and physical health-related quality of life among U.S. cancer survivors: population estimates from the 2010 National Health Interview Survey. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol. 21, 2108–2117 (2012).

205. Ganz, P. A. et al. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. J. Natl. Cancer Inst. 94, 39–49 (2002).

206. Hewitt, M., Rowland, J. H. & Yancik, R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 58, 82–91 (2003).

207. Sweeney, C. et al. Functional limitations in elderly female cancer survivors. J. Natl. Cancer Inst. 98, 521–529 (2006).

208. Hudson, M. M. et al. Clinical Ascertainment of Health Outcomes among Adults Treated for Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. JAMA J. Am. Med. Assoc. 309, 2371–2381 (2013).

209. WHO. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs). WHO (2016). Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. (Accedido: 11 octubre 2017)

210. WHO. The challenge of cardiovascular disease in Europe - quick statistics. (2017). Disponible en: http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/data-and-statistics. (Accedido: 4 Octubre 2017)

211. WHO. WHO/International Society of Hypertension statement on management of hypertension. J. Hypertens. 21, 1983–1992 (2003).

212. National Institutes of Health. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publ. 02-5215, (2002).

213. National Institutes of Health. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. NIH Publ. 03-5233, (2003).

214. Amarenco, P., Labreuche, J., Lavallée, P. & Touboul, P.-J. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. Stroke 35, 2902–2909 (2004).

215. Ford, E. S. et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. N. Engl. J. Med. 356, 2388–2398 (2007).

216. Perry, M, Davis, BR, Price, TR & Applegate, WB. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. Systolic Hypertension in the Elderly Prohram (SHEP) Cooperative Research Group. JAMA 284, 465–71 (2000).

217. Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ & et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. JAMA 306, 2588–2593 (2011).

218. Lichtenberg, F. The impact of cardiovascular drug innovation on the longevity of elderly residents of Switzerland, 2003-2012 (PDF Download Available). (2015). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/276088660_The_impact_of_cardiovascular_drug_innovation_on_the_longevity_of_elderly_residents_of_Switzerland_2003-2012. (Accedido: 5 octubre 2017)

219. Fang, M. C., Coca Perraillon, M., Ghosh, K., Cutler, D. M. & Rosen, A. B. Trends in Stroke Rates, Risk, and Outcomes in the United States, 1988 to 2008. Am. J. Med. 127, 608–615 (2014).

220. Chowdhury, R. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur. Heart J. 34, 2940–2948 (2013).

221. Rannanheimo, P. K. et al. Impact of Statin Adherence on Cardiovascular Morbidity and All-Cause Mortality in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study in Finland. Value in Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 18, 896–905 (2015).

222. Lavikainen, P. et al. Statin adherence and risk of acute cardiovascular events among women: a cohort study accounting for time-dependent confounding affected by previous adherence. BMJ Open 6, e011306 (2016).

223. WHO, L. S. Treatment for CVD. (University of Toronto, 2001).

224. Sabatine, M. S. et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N. Engl. J. Med. 372, 1500–1509 (2015).

225. FDA, C. for D. E. and. Drug Innovation - Novel Drugs Summary 2015. (2015). Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/ucm474696.htm. (Accedido: 5 octubre 2017)

226. Analysis Group. Biopharmaceutical-Pipeline-Full-Report.pdf. (2017).

227. WHO. WHO | The top 10 causes of death. WHO (2017). Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/. (Accedido: 1 noviembre 2017)

228. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. (2012).

229. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 7th Edition. (2015).

230. WHO. Diabetes Statistics. WHO (2017). Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/. (Accedido: 6 octubre 2017)

231. International Diabetes Federation. Diabetes in Spain. International Diabetes Federation (2015). Disponible en: http://www.idf.org/membership/eur/spain.

232. American Diabetes Association. National Diabetes Statistics. (2014).

233. Nathan, D. M. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 32, 193–203 (2009).

234. Long, A. N. & Dagogo-Jack, S. The Comorbidities of Diabetes and Hypertension: Mechanisms and Approach to Target Organ Protection. J. Clin. Hypertens. Greenwich Conn 13, 244–251 (2011).

235. Espinosa, T & Marichal, S. Avances en terapia insulínica en la diabetes mellitus tipo I. Aciertos y desaciertos. Rev Cuba. Endocrinol. 18, (2007).

236. Wang, F., Carabino, J. M. & Vergara, C. M. Insulin glargine: A systematic review of a long-acting insulin analogue. Clin. Ther. 25, 1541–1577 (2003).

237. Colquitt, J., Royle, P. & Waugh, N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. Diabet. Med. 20, 863 (2003).

238. Cobden, D, Lee, WC, Balu, S & Joshi, A. Health Outcomes and Economic Impact of Therapy Conversion to a Biphasic Insulin Analog Pen Among Privately Insured Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Pharmacotherapy 27, 948–962 (2007).

239. Keith, K., Nicholson, D. & Rogers, D. Accuracy and Precision of Low-Dose Insulin Administration Using Syringes, Pen Injectors, and a Pump. Clin. Pediatr. (Phila.) 43, 69–74 (2004).

240. Selam, J.-L. Evolution of diabetes insulin delivery devices. J. Diabetes Sci. Technol. 4, 505–513 (2010).

241. Korytkowski, M. et al. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. Clin. Ther. 25, 2836–2848 (2003).

242. Raskin, P, Bode, B & Marks, J. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injection Therapy Are Equally Effective in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 26, 2598–2603 (2003).

243. Davis, E. M., Bebee, A., Crawford, L. & Destache, C. Nurse Satisfaction Using Insulin Pens in Hospitalized Patients. Diabetes Educ. 35, 799–809 (2009).

244. Castilla-Guerra, L., Fernandez-Moreno, M. del C., Leon-Jimenez, D. & Carmona-Nimo, E. Antidiabetic drugs and stroke risk. Current evidence. Eur. J. Intern. Med. (2017). doi:10.1016/j.ejim.2017.09.019

245. Barrio Castellanos, R. et al. Documento de consenso sobre tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. An. Pediatría 72, 352.e1-352.e4 (2010).

246. Lee, IT, Liu, HC, Liau, YJ, Lee, WJ & Sheu. Improvement in health-related quality of life, independent of fasting glucose concentration, via insulin pen device in diabetic patients. J. Eval. Clin. Pract. 15, 699–703 (2009).

247. Roze, S., Valentine, W. J., Zakrzewska, K. E. & Palmer, A. J. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. Diabet. Med. 22, 1239–1245 (2005).

248. St Charles, M., Lynch, P., Graham, C. & Minshall, M. E. A Cost-Effectiveness Analysis of Continuous Subcutaneous Insulin Injection versus Multiple Daily Injections in Type 1 Diabetes Patients: A Third-Party US Payer Perspective. Value Health 12, 674–686 (2009).

249. PhRMA. Medicines-in-development-report-diabetes. (2016). Disponible en: http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/medicines-in-development-report-diabetes.pdf?__hstc=46830328.46c404858462c45fd36efc3f2b61d737.1505725543140.1505725543140.1505725543140.1&__hssc=46830328.11.1505725543140&__hsfp=3598192148. (Accedido: 18 septiembre 2017).

250. Inzucci, S, Bergenstal, R, Buse, J, Diamant, M & Ferrannini, E. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Diabetes Care 35, 1364–1379 (2012).

251. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir. Med. 5, 691–706 (2017).

252. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Lond. Engl. 388, 1545–1602 (2016).

253. WHO. OMS | Las 10 principales causas de defunción. WHO (2017). Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/. (Accedido: 11 octubre 2017)

254. Miravitlles, M. et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol 50, 1–16 (2014).

255. Suissa, S., Dell'Aniello, S. & Ernst, P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax 67, 957–963 (2012).

256. Molina París, J. et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. (2017).

257. Ancochea, J. & Miravitlles, M. Visión evolutiva en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Monogr. Arch. Bronconeumol. 3, (2017).

258. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Guía de Bolsillo para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. Edición 2017. (2017).

259. Burgel, P.-R. et al. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. Respir. Res. 15, 64 (2014).

260. Jones, P. W. et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. Eur. Respir. J. 40, 830–836 (2012).

261. Kerwin, E. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur. Respir. J. 40, 1106–1114 (2012).

262. D'Urzo, A. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. Respir. Res. 12, 156 (2011).

263. Beeh, K.-M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm. Pharmacol. Ther. 32, 53–59 (2015).

264. ZuWallack, R., Allen, L., Hernandez, G., Ting, N. & Abrahams, R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 9, 1133–1144 (2014).

265. Ferguson, G. T. et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis. Adv. Ther. 32, 523–536 (2015).

266. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017. (2017).

267. Welte, T. et al. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 180, 741–750 (2009).

268. Singh, D., Brooks, J., Hagan, G., Cahn, A. & O'Connor, B. J. Superiority of 'triple' therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. Thorax 63, 592–598 (2008).

269. Jung, K. S. et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. Respir. Med. 106, 382–389 (2012).

270. Hanania, N. A. et al. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. Respir. Med. 106, 91–101 (2012).

271. Frith, P. A. et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study. A randomised controlled trial. Thorax 70, 519–527 (2015).

272. Siler, T. M., Kerwin, E., Singletary, K., Brooks, J. & Church, A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 13, 1–10 (2016).

273. Singh, D. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. The Lancet 388, 963–973 (2016).

274. Singh, D. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. The Lancet 388, 963–973 (2016).

275. van Gestel, Y. R. et al. Impact of cardioselective β-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 178, 695–700 (2008).

276. Salpeter, S. R., Ormiston, T. M. & Salpeter, E. E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Libr. (2005).

277. Short, P. M., Lipworth, S. I. W., Elder, D. H. J., Schembri, S. & Lipworth, B. J. Effect of β-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. BMJ 342, d2549–d2549 (2011).

278. Vogelmeier, C, Hederer, B & Glaab, T. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N. Engl. J. Med. 364, 1093–1103 (2011).

279. GEMA. Guía Española para el manejo del asma GEMA 4.2. (2017).

280. WHO. WHO | Asthma. WHO (2017). Disponible en: http://www.who.int/respiratory/asthma/en/. (Accedido: 11 octubre 2017)

281. Global Initiative for asthma - GINA. (*NEW) 2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma - GINA (2017).

282. Suissa, S, Ernst, P & Kezouh, A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. Thorax 57, 880–884 (2002).

283. Reddel, H. K. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. The Lancet 389, 157–166 (2017).

284. Suissa, S, Ernst, P & Benayoun, S. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N. Engl. J. Med. 343, 332–336 (2000).

285. Tattersfield, A., Knox, A., Britton, J. & Hall, I. Asthma. The Lancet 360, 1313–1322 (2002).

286. Greening, AP, Ind, PW, Northfield, M & Shaw, G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. The Lancet 344, 219–24 (1994).

287. Pauwels, R & Lofdahl, CG. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N. Engl. J. Med. 337, (1997).

288. Deniz, Y & Gupta, N. Safety and Tolerability of Omalizumab (Xolair®), a Recombinant Humanized Monoclonal Anti-IgE Antibody. Clin. Rev. Allergy Immunol. 29, 31–48 (2005).

289. Busse, W. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 108, 184–190 (2001).

290. FDA. Press Announcements - FDA approves Nucala to treat severe asthma. (2015). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=125526. (Accedido: 19 octubre 2017)

291. van Boven, J. F. M. et al. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. Respir. Med. 108, 103–113 (2014).

292. Mäkelä, M. J., Backer, V., Hedegaard, M. & Larsson, K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. Respir. Med. 107, 1481–1490 (2013).

293. Siler, T. M., Nagai, A., Scott-Wilson, C. A., Midwinter, D. A. & Crim, C. A randomised, phase III trial of once-daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 µg versus once-daily vilanterol 25 µg to evaluate the contribution on lung function of fluticasone furoate in the combination in patients with COPD. Respir. Med. 123, 8–17 (2017).

294. Bateman, E. D. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax 69, 312–319 (2014).

295. Bateman, E. D. et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. Pulm. Pharmacol. Ther. 21, 264–275 (2008).

296. Boulet, L.-P. et al. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. Respir. Med. 101, 1677–1686 (2007).

297. Vermeulen, J. H., Gyurkovits, K., Rauer, H. & Engelstätter, R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. Respir. Med. 101, 2182–2191 (2007).

298. Haasler, I. & Taube, C. [Biologicals in the Treatment of Bronchial Asthma]. Pneumol. Stuttg. Ger. 71, 684–698 (2017).

299. Asociación Española de Pediatría. Calendarios de vacunación en España | Comité Asesor de Vacunas. (2017). Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7#f7.2. (Accedido: 16 octubre 2017)

300. Rémy, V., Zöllner, Y. & Heckmann, U. Vaccination: the cornerstone of an efficient healthcare system. J. Mark. Access Health Policy 3, (2015).

301. World Health Organization, WHO, UNICEF & World Bank. State of the world's vaccines and immunization. (World Health Organization, 2009).

302. Barricarte, A. et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años de edad de Navarra (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. Med. Clínica 129, 41–45 (2007).

303. Picazo, J. et al. Relationship between Serotypes, Age, and Clinical Presentation of Invasive Pneumococcal Disease in Madrid, Spain, after Introduction of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine into the Vaccination Calendar. Clin. Vaccine Immunol. 18, 89–94 (2011).

304. Picazo, J. et al. Expansion of Serotype Coverage in the Universal Pediatric Vaccination Calendar: Short-Term Effects on Age- and Serotype-Dependent Incidence of Invasive Pneumococcal Clinical Presentations in Madrid, Spain. Clin. Vaccine Immunol. 20, 1524–1530 (2013).

305. Goicoechea Sáez, M. et al. Enfermedad invasora por Haemophilus Influenzae antes y después de la campaña de vacunación en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). Rev. Esp. Salud Pública 76, 197–206 (2002).

306. Simarro, E. et al. Infecciones por Haemophilus influenzae en niños menores de 5 años en la comunidad murciana durante el periodo 1992-1999. Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica 18, 325–328 (2000).

307. Guallar-Castillon, P., Jimenez, F. J., Terrés, C. R. & Guallar, E. Revisión de los datos de incidencia de enfermedad invasiva y de meningitis por Haemophilus influenzae en niños menores de 5 años en España. Esp Pediatr 47, 263–268 (1997).

308. Peltola, H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin. Microbiol. Rev. 13, 302–317 (2000).

309. Perdue, D. G. et al. Invasive Haemophilus influenzae disease in Alaskan residents aged 10 years and older before and after infant vaccination programs. JAMA 283, 3089–3094 (2000).

310. Lolekha, S. et al. A review of Hib epidemiology in Asia. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 31, 650–657 (2000).

311. Singleton, R. et al. Experience with the prevention of invasive Haemophilus influenzae type b disease by vaccination in Alaska: the impact of persistent oropharyngeal carriage. J. Pediatr. 137, 313–320 (2000).

312. Short, W. R. & Tunkel, A. R. Changing epidemiology of bacterial meningitis in the United States. Curr. Infect. Dis. Rep. 2, 327–331 (2000).

313. Joura, E. A. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. The Lancet 369, 1693–1702 (2007).

314. Kjaer, S. K. et al. A Pooled Analysis of Continued Prophylactic Efficacy of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6/11/16/18) Vaccine against High-grade Cervical and External Genital Lesions. Cancer Prev. Res. (Phila. Pa.) 2, 868–878 (2009).

315. Mariani, L, Vici, P, Suligoi, B, Checcucco-Lisi, G & Drury, R. Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: a Systematic Review. Adv Ther 32, 10–30 (2015).

316. Garrido-Estepa, M., León-Gómez, I., Herruzo, R. & Cano, R. Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification. Vaccine 32, 2604–2609 (2014).

317. PhRMA. Medicines in development drug list vaccines. (2016).

318. Henao-Restrepo, A. M. et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). The Lancet 389, 505–518 (2017).

319. WHO. WHO | Final trial results confirm Ebola vaccine provides high protection against disease. WHO (2016). Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/ebola-vaccine-results/en/. (Accedido: 17 octubre 2017)

320. Petruzziello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A. & Cacciapuoti, C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J. Gastroenterol. 22, 7824–7840 (2016).

321. Webster, D. P., Klenerman, P. & Dusheiko, G. M. Hepatitis C. The Lancet 385, 1124–1135 (2015).

322. Singal, A. G., Volk, M. L., Jensen, D., Di Bisceglie, A. M. & Schoenfeld, P. S. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 8, 280–288, 288.e1 (2010).

323. Tran, T. T. A review of standard and newer treatment strategies in hepatitis C. Am. J. Manag. Care 18, S340-349 (2012).

324. Fried, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 347, 975–982 (2002).

325. Lawitz, E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. The Lancet 384, 1756–65 (2014).

326. Gaetano, J. N. Benefit–risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. Drug Healthc. Patient Saf. 6, 37–45 (2014).

327. Muir, A. J. et al. All Oral Fixed Dose Combination Therapy With Daclatasvir/Asunaprevir/Beclabuvir/Ribavirin, for Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection and Compensated Cirrhosis: UNITY–2 Phase 3 SVR12 Results. (2014).

328. Lawitz, E. et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. N. Engl. J. Med. 368, 1878–1887 (2013).

329. PhRMA. A Decade of Innovation in Chronic Diseases. (2016).

330. Burstow, N. J. et al. Hepatitis C treatment: where are we now? Int. J. Gen. Med. 10, 39–52 (2017).

331. European Medicines Agency. European Medicines Agency - News and Events - Two new combination therapies against chronic hepatitis C. (2016). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/05/news_detail_002537.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. (Accedido: 18 octubre 2017)

332. EASL, European Association for the Study of the Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. (2016).

333. European Medicines Agency. European Medicines Agency - News and Events - Two new medicines recommended for the treatment of chronic hepatitis C. (2017). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/06/news_detail_002768.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. (Accedido: 18 octubre 2017)

334. Dietrich, A. J. et al. Telephone outreach to increase colon cancer screening in medicaid managed care organizations: a randomized controlled trial. Ann Fam Med 11, 335–43 (2013).

335. Jensen, DM, O'Leary, J, Pockros, P & Sherman, K. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. in (2014).

336. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones generales y pautas actuales de tratamiento. (2015).

337. Jacobson, I. M. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 384, 403–413 (2014).

338. Manns, M. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet 384, 414–426 (2014).

339. TECHNIVIE™ (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets) Receives FDA Approval as the First and Only All-Oral, Interferon-Free Treatment for Genotype 4 Chronic Hepatitis C in the U.S. | AbbVie Newsroom. Disponible en: https://news.abbvie.com/news/technivie-ombitasvir-paritaprevir-and-ritonavir-tablets-receives-fda-approval-as-first-and-only-all-oral-interferon-free-treatment-for-genotype-4-chronic-hepatitis-c-in-us.htm. (Accedido: 19 julio 2016)

340. FDA. FDA approves Epclusa for treatment of chronic Hepatitis C virus infection. (2016). Disponible en: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm508915.htm. (Accedido: 18 octubre 2017)

341. Wyles, D. et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. Clin. Infect. Dis. 65, 6–12 (2017).

342. Turnes, J., Domínguez-Hernández, R. & Casado, M. Á. Value and innovation of direct-acting antivirals: long-term health outcomes of the strategic plan for the management of hepatitis C in Spain. Rev. Esp. Enfermedades Dig. 109, 809–817 (2017).

343. Spengler, U. Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. Pharmacol. Ther. (2017). doi:10.1016/j.pharmthera.2017.10.009

344. Bezemer, G. et al. Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. BMC Gastroenterol. 12, 11 (2012).

345. Younossi, Z. M. et al. Effects of Sofosbuvir-Based Treatment, With and Without Interferon, on Outcome and Productivity of Patients With Chronic Hepatitis C. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 12, 1349–1359.e13 (2014).

346. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV). (American Psychiatric Association, 1994).

347. Michalak, E. E., Murray, G., Young, A. H. & Lam, R. W. Burden of bipolar depression: impact of disorder and medications on quality of life. CNS Drugs 22, 389–406 (2008).

348. Calabrese, J. R., Keck, P. E., Macfadden, W., Minkwitz, M. & al, et. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in the Treatment of Bipolar I or II Depression. Am. J. Psychiatry 162, 1351–60 (2005).

349. Macfadden, W., Endicott, J., Rajagopalan, K. & Minkwitz, M. Efficacy of quetiapine in improving quality of life in patients with bipolar depression. 13th Congr. Assoc. Eur. Psychiatr. Munich Ger. (2005).

350. Tohen, M. et al. Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-Fluoxetine Combination in the Treatment of Bipolar I Depression. Arch. Gen. Psychiatry 60, 1079 (2003).

351. Shi, L. et al. Effects of olanzapine alone and olanzapine/fluoxetine combination on health-related quality of life in patients with bipolar depression: Secondary analyses of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Clin. Ther. 26, 125–134 (2004).

352. Brissos, S., Dias, V. V., Carita, A. I. & Martinez-Arán, A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. Psychiatry Res. 160, 55–62 (2008).

353. Yeh, C.-B. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole in adolescents and young adults with schizophrenia. Nord. J. Psychiatry 68, 219–224 (2014).

354. Lehman, A. F. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am. J. Psychiatry 161, 1–56 (2004).

355. Fellner, C. New Schizophrenia Treatments Address Unmet Clinical Needs. Pharm. Ther. 42, 130–134 (2017).

356. Goff, D. C., Hill, M. & Freudenreich, O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. J. Clin. Psychiatry 71 Suppl 2, 20–26 (2010).

357. Sacchetti, E, Grunze, H, Leucht, S & Vita, A. Long-acting injection antipsychotic medications in the management of schizophrenia. Evid.-Based Psychiatr. Care 1, 27–36 (2015).

358. Caseiro, O. et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study. J. Psychiatr. Res. 46, 1099–1105 (2012).

359. Kane, J. M., Kishimoto, T. & Correll, C. U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA 12, 216–226 (2013).

360. FDA. Drug Approval Package: Adasuve (loxapine) NDA #022549. (2012). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022549_adasuve_toc.cfm. (Accedido: 20 octubre 2017)

361. European Medicines Agency. Assessment report Loxapina. (2012).

362. Lesem, M. D. et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. Br. J. Psychiatry 198, 51–58 (2011).

363. Kwentus, J. et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. Bipolar Disord. 14, 31–40 (2012).

364. FDA. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). (2017). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rems/index.cfm?event=indvremsdetails.page&rems=2. (Accedido: 20 octubre 2017)

365. FDA. FDA Approves Two-Month Aristada Dose for Schizophrenia. (2017). Disponible en: http://www.fdanews.com/articles/182121-fda-approves-two-month-aristada-dose-for-schizophrenia. (Accedido: 23 octubre 2017)

366. Cruz, M. P. Aripiprazole Lauroxil (Aristada). Pharm. Ther. 41, 556–559 (2016).

367. Revicki, D. A. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J. Affect. Disord. 140, 103–112 (2012).

368. Wyrwich, K. W., Harnam, N., Locklear, J. C., Svedsäter, H. & Revicki, D. A. Understanding the relationships between health outcomes in generalized anxiety disorder clinical trials. Qual. Life Res. 20, 255–262 (2010).

369. Nutt, D., Argyropoulos, S., Hood, S. & Potokar, J. Generalized anxiety disorder: A comorbid disease. Eur. Neuropsychopharmacol. 16, Supplement 2, S109–S118 (2006).

370. Kapczinski, F., dos Santos Souza, J. J., Batista Miralha da Cunha, A. A. & Schmitt, R. R. Antidepressants for generalised anxiety disorder (GAD). (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003).

371. Harnam, N., W., K., Revicki, D., C., J. & Endicott, J. The Measurement of Health-Related Quality of Life in a Population with Generalized Anxiety Disorder – Findings from the QUEST Study. in Different Views of Anxiety Disorders (ed. Selek, S.) (InTech, 2011).

372. Wittchen, H.-U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. Depress. Anxiety 16, 162–171 (2002).

373. Revicki, D. A., Brandenburg, N., Matza, L., Hornbrook, M. C. & Feeny, D. Health-related quality of life and utilities in primary-care patients with generalized anxiety disorder. Qual. Life Res. 17, 1285–1294 (2008).

374. Wilson, H., Mannix, S., Oko-osi, H. & Revicki, D. A. The Impact of Medication on Health-Related Quality of Life in Patients with Generalized Anxiety Disorder. CNS Drugs 29, 29–40 (2014).

375. Hofmann, S. G., Wu, J. Q., Boettcher, H. & Sturm, J. Effect of pharmacotherapy for anxiety disorders on quality of life: a meta-analysis. Qual. Life Res. 23, 1141–1153 (2014).

376. Allgulander, C. et al. Health-related quality of life (HRQOL) among patients with Generalised Anxiety Disorder: evaluation conducted alongside an escitalopram relapse prevention trial. Curr. Med. Res. Opin. 23, 2543–9 (2007).

377. Rynn, M. et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. Depress. Anxiety 1091-4269 25, 182–189 (2008).

378. Vaswani, M., Linda, F. K. & Ramesh, S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 27, 85–102 (2003).

379. von Wolff, A., Hölzel, L. P., Westphal, A., Härter, M. & Kriston, L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis. J. Affect. Disord. 144, 7–15 (2013).

380. Kriston, L., von Wolff, A., Westphal, A., Hölzel, L. P. & Härter, M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis. Depress. Anxiety 31, 621–630 (2014).

381. WHO. OMS | Depresión. WHO (2017). Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/. (Accedido: 23 octubre 2017)

382. Angermeyer, M. C., Holzinger, A., Matschinger, H. & Stengler-Wenzke, K. Depression and Quality of Life: Results of a Follow-Up Study. Int. J. Soc. Psychiatry 48, 189–199 (2002).

383. IsHak, W. W. et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. Acta Psychiatr. Scand. 131, 51–60 (2015).

384. Goldsmith, SK, Pellmar, TC, Kleinman, AM & Bunney, WE. Reducing suicide: A national imperative. xv, (National Academies Press, 2002).

385. Kessler RC et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication. Arch. Gen. Psychiatry 62, 593–602 (2005).

386. Gibbons, R. D., Hur, K., Bhaumik, D. K. & Mann, J. J. The Relationship Between Antidepressant Prescription Rates and Rate of Early Adolescent Suicide. Am. J. Psychiatry 163, 1898–1904 (2006).

387. Dahlberg, M, Lundin, D & Antidepressants and the suicide rate: is there really a connection? in Substance Use: Individual Behaviour, Social Interactions, Markets and Politics 16, 121–141 (Emerald Group Publishing Limited, 2005).

388. Ludwig, J. & Marcotte, D. E. Anti-depressants, suicide, and drug regulation. J. Policy Anal. Manage. 24, 249–272 (2005).

389. Sakinofsky, I. Treating suicidality in depressive illness. Part I: current controversies. Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr. 52, 71S–84S (2007).

390. Alexopoulos, G. S. et al. Reducing suicidal ideation and depression in older primary care patients: 24-month outcomes of the prospect study. Am. J. Psychiatry 166, 882–890 (2009).

391. Ludwig, J., Marcotte, D. E. & Norberg, K. Anti-depressants and suicide. J. Health Econ. 28, 659–676 (2009).

392. Huang, Y.-J., Lane, H.-Y. & Lin, C.-H. New Treatment Strategies of Depression: Based on Mechanisms Related to Neuroplasticity. Neural Plasticity (2017). doi:10.1155/2017/4605971

393. Abdallah, C. G., Averill, L. A. & Krystal, J. H. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1344, 66–77 (2015).

394. Murrough, J. W. et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. Am. J. Psychiatry 170, 1134–1142 (2013).

395. Ionescu, D. F. et al. Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine. J. Clin. Psychiatry 75, e932-938 (2014).

396. National Advisory Mental Health Council´s Workgruop. From discovery to cure. (2010).

397. America´s Biopharmaceutical Companies. Mental Illness Report 2017. (2017).

398. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Consulta Interactiva del SNS. (2017). Disponible en: http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=106. (Accedido: 23 octubre 2017).

399. Fedesparkinson - Federación Española Parkinson. (2017). Disponible en: http://www.fedesparkinson.org/. (Accedido: 15 octubre 2015).

400. Hauser RA, McDermott MP, Messing S & for the Parkinson Study Group. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in parkinson disease. Arch. Neurol. 63, 1756–1760 (2006).

401. Ahlskog, J. E. & Muenter, M. D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov. Disord. 16, 448–458 (2001).

402. Olanow, C. W., Stern, M. B. & Sethi, K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. Neurology 72, S1-136 (2009).

403. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. (2014).

404. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S & Olanow C. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced parkinson disease: A clinical and pharmacokinetic study. Arch. Neurol. 62, 905–910 (2005).

405. Clarke, C. E., Worth, P., Grosset, D. & Stewart, D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 15, 728–741 (2009).

406. Olanow, C. W. et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Lancet Neurol. 13, 141–9 (2014).

407. Sage, J. I., Trooskin, S., Sonsalla, P. K., Heikkila, R. & Duvoisin, R. C. Long-term duodenal infusion of levodopa for motor fluctuations in parkinsonism. Ann. Neurol. 24, 87–89 (1988).

408. Gallagher, D. A. & Schrag, A. Impact of Newer Pharmacological Treatments on Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. CNS Drugs 22, 563–86 (2008).

409. Olanow CW, Kieburtz KK, Stern MM & et al. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. Arch. Neurol. 61, 1563–1568 (2004).

410. Biglan, K. M. et al. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. Mov. Disord. 21, 616–623 (2006).

411. Pahwa, R. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. Neurology 68, 1108–1115 (2007).

412. Jankovic, J., Watts, R. L., Martin, W. & Boroojerdi, B. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. Arch. Neurol. 64, 676–682 (2007).

413. Poewe, W. H. et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 6, 513–520 (2007).

414. FDA. Gocovri (amantadine) extended release capsules. (2017).

415. Oertel, W. et al. Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3). Mov. Disord. n/a-n/a (2017). doi:10.1002/mds.27131

416. Pahwa, R. et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 74, 941–949 (2017).

417. Pahwa, R. et al. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). Mov. Disord. 30, 788–795 (2015).

418. Multiple Sclerosis Foundation. Multiple Sclerosis by the Numbers: Facts, Statistics, and You. Healthline Disponible en: http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/facts-statistics-infographic. (Accedido: 15 octubre 2015)

419. National Multiple Sclerosis Society. MS the Disease. National Multiple Sclerosis Society (2017). Disponible en: http://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/Press-Room/MS-the-Disease. (Accedido: 26 octubre 2017)

420. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. (2007).

421. Jacobs, L. D. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann. Neurol. 39, 285–294 (1996).

422. Liu, C. & Blumhardt, L. D. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 67, 451–6 (1999).

423. Filippini, G. et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. The Lancet 361, 545–552 (2003).

424. Johnson, K. P. et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Mult. Scler. 6, 255–266 (2000).

425. Polman, C. H. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 354, 899–910 (2006).

426. Kappos, L. et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 362, 387–401 (2010).

427. O'Connor, P. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 365, 1293–1303 (2011).

428. Bar-Or, A. et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. J. Neurol. 260, 2297–2305 (2013).

429. Comi, G. et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 366, 1000–1009 (2012).

430. Rudick, R. A. et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. Ann. Neurol. 62, 335–346 (2007).

431. Rommer, P. S., Dudesek, A., Stüve, O. & Zettl, U. Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis. Clin. Exp. Immunol. 175, 373–384 (2014).

432. FDA. Supplement approval for natalizumab. (2006). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2006/125104s015ltr.pdf. (Accedido: 24 octubre 2017)

433. FDA. Supplemnet approval Alemtuzumab for RRMS. (2014). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/103948orig1s5139ltr.pdf. (Accedido: 24 octubre 2017)

434. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis -NCT02792218. (2017). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792218. (Accedido: 24 octubre 2017)

435. Dargahi, N. et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. Brain Sci. 7, (2017).

436. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. - NCT02792231. (2017). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792231. (Accedido: 24 octubre 2017)

437. FDA, O. of the. FDA approves new drug to treat multiple sclerosis. (2017). Disponible en: https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm549325.htm. (Accedido: 24 octubre 2017)

438. Diebold, M. & Derfuss, T. Immunological treatment of multiple sclerosis. Semin. Hematol. 53, S54–S57 (2016).

439. Rheumatoid Arthritis Symptoms, Treatment, Diet, Medication. Disponible en: http://www.medicinenet.com/rheumatoid_arthritis/article.htm. (Accedido: 14 septiembre 2015)

440. WHO. Chronic rheumatic conditions. WHO Disponible en: http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/. (Accedido: 2 noviembre 2015)

441. Sociedad Española de Reumatología. Artritis Reumatoide. Dossier de Prensa. (2015).

442. Augustyn, C, Walker, B & Goss, T. Recognizing the value of innovation in the treatment of rheumatoid arthritis. (BOSTON HEALTHCARE, 2013).

443. Rubbert-Roth, A. & Finckh, A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res. Ther. 11, S1 (2009).

444. American College of Rheumatology. Artritis Reumatoide. (2017). Disponible en: https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Artritis-Reumatoide. (Accedido: 26 octubre 2017)

445. Yamaoka, K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Chem. Biol. 32, 29–33 (2016).

446. Upchurch, KS & Kay, J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. Rheumatology 51, vi28-vi36 (2012).

447. EMA. Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis | Guidance and guidelines | NICE. (2017). Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta466. (Accedido: 26 octubre 2017)

448. Burmester, G. R., Bijlsma, J. W. J., Cutolo, M. & McInnes, I. B. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases — past, present and future. Nat. Rev. Rheumatol. 13, 443–448 (2017).

449. Donahue, K. E. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann. Intern. Med. 148, 124–134 (2008).

450. Breedveld, F. C. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 54, 26–37 (2006).

451. Listing, J. et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low-results from RABBIT, the German biologics register. Arthritis Res. Ther. 8, R66 (2006).

452. Kotak, S. et al. Impact of Etanercept Therapy on Disease Activity and Health-Related Quality of Life in Moderate Rheumatoid Arthritis Patients Population from a National British Observational Cohort. Value Health (2015). doi:10.1016/j.jval.2015.05.005

453. HUMIRA (adalimumab), full prescribing information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/adalabb123102LB.htm#clin,%202002. (Accedido: 16 septiembre 2015)

454. Emery, P. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. The Lancet 372, 375–82 (2008).

455. Hazlewood, G. S. et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. The BMJ 353, (2016).

456. Zhang, Y. et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. Ann. Rheum. Dis. 76, 408–413 (2017).

457. Weinblatt, M. E. et al. Adalimumab, a fully human anti–tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. Arthritis Rheum. 48, 35–45 (2003).

458. Weaver, A. L. et al. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. Curr. Med. Res. Opin. 22, 185–198 (2006).

459. St. Clair, E. W. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 50, 3432–3443 (2004).

460. Kosinski, M. et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. Am. J. Manag. Care 8, 231–242 (2002).

461. Marenco de la Fuente, J. L. & Solís Díaz, R. Antagonistas del TNF. Nuevos datos de eficacia. Reumatol. Clínica 5, 71–76 (2009).

462. Smolen, J. S. et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 54, 716–722 (2006).

463. Yelin, E. et al. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 48, 3046–3054 (2003).

464. van Vollenhoven, R. F. et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. N. Engl. J. Med. 367, 508–519 (2012).

465. Burmester, G. R. & Pope, J. E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. The Lancet 389, 2338–2348 (2017).

466. Listing, J. et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFα inhibitors and rituximab. Ann. Rheum. Dis. (2013). doi:10.1136/annrheumdis-2013-204021

467. Mease, P. J. & Menter, M. A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. J. Am. Acad. Dermatol. 54, 685–704 (2006).

468. NICE. The assessment and management of psoriasis. (2012).

469. Gelfand JM et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: A population-based study. Arch. Dermatol. 141, 1537–1541 (2005).

470. Vanderpuye-Orgle, J. et al. Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States. J. Am. Acad. Dermatol. 72, 961–967 (2015).

471. Puig, L. et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. Actas Dermo-Sifiliográficas 104, 694–709 (2013).

472. Fernández-Torres, R. M., Pita-Fernández, S. & Fonseca, E. Quality of life and related factors in a cohort of plaque-type psoriasis patients in La Coruña, Spain. Int. J. Dermatol. 53, e507–e511 (2014).

473. Feldman, S. R. et al. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: Results of a phase III randomized clinical trial. J. Am. Acad. Dermatol. 53, 887–889 (2005).

474. Gottlieb, A. B. et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch. Dermatol. 139, 1627–1632 (2003).

475. Krueger, G. G. et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. Br. J. Dermatol. 153, 1192–1199 (2005).

476. Chan, J. J. & Gebauer, K. Treatment of severe recalcitrant plaque psoriasis with single-dose intravenous tumour necrosis factor-alpha antibody (infliximab). Australas. J. Dermatol. 44, 116–120 (2003).

477. Feldman, S. R. et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. Br. J. Dermatol. 152, 954–960 (2005).

478. Reich, K., Burden, A. D., Eaton, J. N. & Hawkins, N. S. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Br. J. Dermatol. 166, 179–188 (2012).

479. Blauvelt, A. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J. Am. Acad. Dermatol. 76, 60–69.e9 (2017).

480. Lipton, R. B. et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology 68, 343–349 (2007).

481. The migraine trust. Facts and figures about migraine. The Migraine Trust Disponible en: https://www.migrainetrust.org/about-migraine/migraine-what-is-it/facts-figures/. (Accedido: 27 octubre 2017)

482. Burk, C. T., Gilderman, A., Salas, J., Berenbeim, D. & Nichol, M. B. The impact of an over-the-counter migraine medication program on quality of life. Headache 43, 191–201 (2003).

483. Blumenfeld, A. M. et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia 31, 301–315 (2011).

484. Abel, H. Migraine headaches: Diagnosis and management. Optom. - J. Am. Optom. Assoc. 80, 138–148 (2009).

485. Stewart, W. F. et al. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. J. Occup. Environ. Med. 52, 8–14 (2010).

486. Láinez, J. M. et al. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. Rev. Clínica Esp. 207, 190–193 (2007).

487. Barrientos, N. & Chana, P. Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine headaches: a preliminary study. J. Headache Pain 4, 146–151 (2003).

488. Silberstein, S., Mathew, N., Saper, J. & Jenkins, S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. Headache J. Head Face Pain 40, 445–450 (2000).

489. Silberstein, S. D. et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 86, 996–1001 (2015).

490. Matharu, M. et al. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. J. Headache Pain 18, (2017).

491. Davies, B., Gaul, C., Martelletti, P., García-Moncó, J. C. & Brown, S. Real-life use of onabotulinumtoxinA for symptom relief in patients with chronic migraine: REPOSE study methodology and baseline data. J. Headache Pain 18, 93 (2017).

492. Chaushev, N. & Milanov, I. Impact of migraine and migraine treatment on patient's capacity to work and quality of life. J Clin Med 2, 26–31 (2009).

493. Raggi, A., Leonardi, M., Bussone, G. & D'Amico, D. A 3-Month Analysis of Disability, Quality of Life, and Disease Course in Patients With Migraine. Headache J. Head Face Pain 53, 297–309 (2013).

494. D'Amico, D. et al. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicentre study. Cephalalgia 26, 691–696 (2006).

495. Dodick, D. W. et al. The Impact of Topiramate on Health-Related Quality of Life Indicators in Chronic Migraine. Headache J. Head Face Pain 47, 1398–1408 (2007).

496. Mushet, G. R., Miller, D., Clements, B., Pait, G. & Gutterman, D. L. Impact of Sumatriptan on Workplace Productivity, Nonwork Activities, and Health-Related Quality of Life Among Hospital Employees With Migraine. Headache J. Head Face Pain 36, 137–143 (1996).

497. Santanello, N. C. et al. Improvement in migraine-specific quality of life in a clinical trial of rizatriptan. Cephalalgia 17, 867–872 (1997).

498. Láinez, M., López, A. & Pascual, A. Effects on productivity and quality of life of rizatriptan for acute migraine: a workplace study. Headache J. Head Face Pain 45, 883–890 (2005).

499. Garza, I. & Swanson, J. W. Prophylaxis of migraine. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2, 281–291 (2006).

500. Diener, H.-C. et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. Lond. 6, 1054–62 (2007).

501. Garcia-Monco, J. C., Foncea, N., Bilbao, A., Ruiz de Velasco, I. & Gomez-Beldarrain, M. Impact of preventive therapy with nadolol and topiramate on the quality of life of migraine patients. Cephalalgia Int. J. Headache 27, 920–928 (2007).

502. Bordini, C. A., da Silva, H. M., Garbelini, R. P., Teixeira, S. O. & Speciali, J. G. Effect of preventive treatment on health–related quality of life in episodic migraine. J. Headache Pain 6, 387–391 (2005).

503. Syed, Y. Y. Sumatriptan/Naproxen Sodium: A Review in Migraine. Drugs 76, 111–121 (2016).

504. Tso, A. R. & Goadsby, P. J. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? Curr. Treat. Options Neurol. 19, (2017).

505. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities 2000, 1–5 (1999).

506. EURORDIS Rare Diseases Europe. Sobre las enfermedades raras. Disponible en: http://www.eurordis.org/es/enfermedades-raras. (Accedido: 31 agosto 2015)

507. European Medicines Agency (EMA). Orphan Medicines Figures 2000-2017. (2018).

508. Evaluate Pharma. Orphan Drug Report. (2014).

509. Camarasa, J., Faura, C., Iglesias-Osma, M. & Pozo, E. del. Aportaciones de los medicamentos a la salud y la calidad de vida de los pacientes (I). Actual. En Farmacol. Ter. 9, 198–205 (2011).

510. Accurso, F. J. et al. Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. N. Engl. J. Med. 363, 1991–2003 (2010).

511. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Punto Farmacológico nº 112. (2017).

512. Phillips, M. I. & Lee, J. R. Recent orphan drugs that are first-in-class. Expert Opin. Orphan Drugs 2, 759–763 (2014).

513. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Spinraza. (2017).

514. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Defitelio.

515. US Food and Drug Administration. Comunicado de Prensa. La FDA concede la aprobación acelerada al primer medicamento para la distrofia muscular de Duchenne. (2016). Disponible en: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm523220.htm. (Accedido: 11 octubre 2017)

516. La FDA otorga la aprobación acelerada a Eteplirsen, primer fármaco para la distrofia muscular de Duchenne. Duchenne Parent Project España (2016).

517. Lichtenberg, F. The impact of new (orphan) drug approvals on premature mortality from rare diseases in the United States and France, 1999-2007. Eur. J. Health Econ. HEPAC Health Econ. Prev. Care 14, 41–56 (2013).

518. PhRMA. Medicines in development for rare diseases. (2017).

519. Deloitte Health Economics Group. High value, high uncertainty: Measuring risk in biopharmaceutical research and other industries. Investing in the future of health. (2014).

520. Mestre-Ferrandiz, J., Mordoh, A. & Sussex, J. The many faces of Innovation. (Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), 2012).

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG 10

Measuring the economic footprint of the pharmaceutical industry

Ostwald D & Knippel J.

Feasibility study Wirtschaftsforschung, 2013

OBJETIVO:

- Estimar los efectos directos de la industria farmacéutica sobre la economía a nivel mundial, como primer paso para examinar la "huella económica" del sector.

MÉTODO:

- **Países:** 68 países del mundo.
- **Periodo de referencia:** 2006-2011.
- **Fuentes de datos:** Naciones Unidas *(United Nations System of National Accounts), OCDE (Database for Structural Analysis), Eurostat* (tablas IO), etc.
- **Variables:** valor añadido bruto, empleo, producción, remuneración a los empleados, inversión en capital, inversión en I+D. Se considera la industria farmacéutica al completo (tanto empresas de productos de marca como de genéricos).
- **Tipo de análisis:** Revisión de literatura previa para analizar los principales trabajos sobre la huella económica, estudiando el enfoque metodológico, los indicadores económicos utilizados, la base de datos empleada y el sector económico de aplicación. Los efectos directos se aproximan con la ayuda de estadísticas oficiales públicas y bajo un enfoque de valor añadido.

RESULTADOS:

- No existen datos uniformes y completos sobre el impacto económico global de la industria farmacéutica.
- Los datos macroeconómicos de la industria farmacéutica global en 2011 son:
  - Un valor añadido bruto de 441.000 M$, con un crecimiento anual medio desde 2006 del 7,5%.
  - 4,23 millones de empleados directos, con un crecimiento medio del 3,3%.
  - Una producción por valor de 941.000 M$, con un crecimiento medio del 8,2%.
  - Una remuneración total de los empleados de 93.300 M$, con un salario medio por empleado de 22.100$, un 18,2% más que en 2006.
  - Una intensidad de la inversión en capital del 23,5% del valor añadido bruto.
  - Una intensidad de la inversión en I+D del 19,7% en 2007.

CONCLUSIONES:

- A nivel mundial, la industria farmacéutica presenta unos efectos directos muy importantes y crecientes sobre la economía, pero que representan solo una parte de su "huella económica" global.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG
12
16
17
18
21
24
26
27
30
31

The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2017

EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

Edition 2017

OBJETIVO:

- Exponer los datos macroeconómicos de la industria farmacéutica europea y su contribución al desarrollo económico y a la salud, señalando los principales retos.

MÉTODO:

- **País:** Europa (incluye la mayor parte de los países de la UE-28), así como Suiza, Noruega, Serbia, Rusia y Turquía.
- **Año de referencia:** 2016.
- **Fuente de datos:** Eurostat, IMS Health, OCDE, asociaciones miembros de EFPIA.
- **Variables:** Gasto en I+D, empleo, ventas, exportaciones, importaciones, número y coste de nuevas moléculas, valor añadido, cuota de mercado de los genéricos, gasto farmacéutico.

RESULTADOS:

- La industria farmacéutica es un activo clave de la economía europea, al ser uno de los principales sectores tecnológicos:
  - Realizó una inversión en I+D de unos 35.000 millones de euros en 2016.
  - Es el sector más intensivo en I+D, invirtiendo un 15% de sus ventas.
  - Generó un 21,5% de las ventas del sector a nivel mundial.
  - Empleó de manera directa a unos 745.000 empleados (siendo 115.000 empleados en I+D) y de manera indirecta a entre 2,2 y 3,0 millones de personas.
  - En promedio, el gasto farmacéutico supone el 15,8% del gasto sanitario público total.
- El sector se enfrenta a importantes retos:
  - Las medidas de austeridad fiscal impulsadas por la crisis han tenido un impacto importante en el sector.
  - Introducir una nueva molécula en el mercado es cada vez más costoso, pasando de 226 millones de euros anuales en 1987 a 1.926 millones en 2016.
  - El tiempo necesario para desarrollar una nueva molécula es de 12-13 años.
  - La competencia desde las economías de países emergentes es cada vez mayor.
  - La fragmentación del mercado europeo produce un comercio paralelo por valor de 5.391M€, detrayendo recursos para financiar la I+D empresarial.

CONCLUSIONES:

- La industria farmacéutica ha contribuido significativamente a mejorar el bienestar de los europeos. Los avances de la investigación biofarmacéutica han permitido reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG
13
14
15

The Research-Based Pharmaceutical Industry as a Chance for the Business Location Germany

Nusser M & Tischendorf A.

PhRMA, Fraunhofer Gessellschaft, ATKearney, 2007

OBJETIVO:

- Estimar en qué medida la industria farmacéutica basada en I+D fortalece el ámbito empresarial e innovador en Alemania.

MÉTODO:

- **País:** Alemania.
- **Año de referencia:** 2000-2003. Estimaciones a 2020.
- **Fuentes de datos:** Oficina Estadística Oficial de Alemania, entrevistas a las empresas, revisión de literatura.
- **Variables:** empleo directo e indirecto, cualificación, gasto en I+D y ventas de las 15 mayores multinacionales farmacéuticas que operan en Alemania. Consideran empleo indirecto los puestos de trabajo en organizaciones públicas de investigación, en pymes biotecnológicas y en sectores "aguas arriba" (industria química, servicios relacionados con ingeniería, etc.) y "aguas abajo" (servicios sanitarios públicos).
- **Análisis:** Modelo *input-output ISI's Fraunhofer* para los 71 sectores económicos.

RESULTADOS:

- Las ventas de las 15 empresas ubicadas en Alemania fueron de 7.300 M€ en 2003, procediendo el 40% de productos innovadores introducidos en el mercado en los 5 años anteriores.
- Las empresas dieron empleo directo a 18.300 personas en 2003. El empleo indirecto generado fue de 29.800 empleos (multiplicador de 1,63) y el inducido de 13.000 empleos (multiplicador de 0,71).
- Por cada 1.000 M€ de demanda de productos *pharma,* el sector farmacéutico recibe 38 M€ de I+D nacional y 134 M€ de I+D extranjera. Por cada 100 M€ de gasto en I+D se estima que se generan unos 1.400 empleos (800 directos y 600 indirectos).
- La cuota de gasto en I+D mundial decreció en las tres últimas décadas. El potencial de creación de empleo, si se cerrase de forma permanente esta brecha, es de 17.500-24.000 empleos directos y de 12.500-17.000 empleos indirectos.
- En el largo plazo (15 años), si Alemania cerrara la brecha en I+D y se fortaleciera como localización de I+D frente a EEUU y UK, se estima que el potencial de creación de empleo del sector sería de 52.900 puestos de trabajo (56% directos) en el país. En el medio plazo (5 años), el potencial de creación se estima en 28.500 puestos.

CONCLUSIONES:

- La pérdida de competitividad de la industria farmacéutica alemana frente a otras localizaciones mundiales ha supuesto la pérdida de ventas y de empleo, aunque podría recuperarse en el medio-largo plazo si se incrementara la inversión en I+D.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG
13
15
18
26
27

The Pharmaceutical Industry and Global Health. Facts and Figures 2017

IFPMA –International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

2017

OBJETIVO:

- Presentar el estado actual de la industria farmacéutica global, examinando sus datos económicos más recientes, así como los referentes a innovación, acceso a medicamentos, salud y sistemas sanitarios.

MÉTODO:

- **País:** mundo.
- **Año de referencia:** último disponible (2016 hacia atrás).
- **Fuente de datos:** *European Commission, Eurostat, WHO, EFPIA,* Banco Mundial.
- **Variables:** Gasto en I+D, empleo, producción, ventas, valor añadido, exportaciones, importaciones, número de moléculas, etc.

RESULTADOS:

- El sector farmacéutico da empleo directo a unos 5,1 millones de personas a nivel mundial en 2014 (854.000 en Estados Unidos).
- El sector genera a nivel mundial una producción por valor de casi 997.000 M$, y un valor añadido bruto de casi 453.000 M$ en 2014.
- La industria farmacéutica global destina unos 150.000 M$ anuales a I+D. El coste medio de desarrollar cada fármaco es de unos 1.500 M$, frente a los 138 M$ de 1975. En 2014 la industria *pharma* registró un total de 7.691 patentes, según el PCT *(Patent Cooperation Treaty)* de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.
- En 2015 se lanzaron 56 nuevos fármacos, y estaban en desarrollo más de 7.000 compuestos. Entre 2011 y 2015 se comercializaron 226 compuestos, frente a los 146 lanzados durante la década anterior.
- Se estima que en 2020 el mercado farmacéutico global alcanzará los 1,43 billones de dólares. Los países emergentes representarán un 25% del gasto global en medicamentos; la cuota de EEUU aumentará del 40% en 2015 al 41%; la cuota de Europa se reducirá del 13,5% al 13,1%.

CONCLUSIONES:

- La innovación farmacéutica ha logrado grandes avances en el mundo en términos de ganancias en salud, mejoras de calidad de vida, incrementos de la productividad y reducción de desigualdades regionales. El sector también constituye un motor económico, al generar empleo, estimular la tecnología y ser una fuente de ingresos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG
13
14
15
20
31

The economic impact of the U.S. biopharmaceutical industry

Battelle Technology Partnership Practice

Report prepared for PhRMA, May 2016

OBJETIVO:

- Estimar el tamaño y la estructura de la industria biofarmacéutica de Estados Unidos y sus efectos económicos directos, indirectos e inducidos sobre dicha economía.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Año de referencia:** 2014.
- **Fuentes de datos:** US Economic Census; US Bureau of Labor Statistics.
- **Variables:** empleo generado por el sector; ingresos de los empleados; impacto económico directo, indirecto e inducido; valor añadido, producción.
- **Análisis:** input-output. IMPLAN Impact Model Employment.

RESULTADOS:

- El biofarmacéutico es el sector económico nacional que más invierte en I+D, con un 17,6% del gasto empresarial total.
- El impacto global de la industria biofarmacéutica en la economía estadounidense es de 1,22 billones de dólares (en términos de producción económica direrecta, indirecta e inducida), lo que supone un 3,8% de la producción total del país. La contribución directa fue de 558 mil M$, la indirecta de 364 mil M$ y la inducida de 296 mil M$.
- El sector aportó en 2014 un total 4,4 millones de empleos: 854.000 en puestos directos, 1.710.000 en indirectos y 1.882.000 en inducidos. El 35% del empleo directo se produjo en fabricación, el 40% en servicios de I+D, el 21% en distribución/comercialización y el 4% en gestión.
- Los salarios y beneficios por empleado directo ascendieron a 105.000 M$, con un sueldo promedio de 123.000$ por empleado, más del doble que el salario promedio del sector privado (57.000$).
- El sector generó de manera global 67.000 M$ en ingresos fiscales (un 87% a nivel federal y un 13% a nivel regional o local).

CONCLUSIONES:

- El impacto del sector biofarmacéutico sobre la economía norteamericana es muy significativo, y cuenta con importantes efectos tractores.

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG
14
15
19
20
21

The Biopharmaceutical Sector's Impact on the U.S. Economy: Analysis at the National, State and Local Levels

Archstone Consulting, Burns L, Eckstut M, Chang A, Blair E, Apostolatos A

Report Archstone Consulting, 2009

OBJETIVO:

- Aportar nueva evidencia empírica sobre el impacto económico del sector biofarmacéutico en Estados Unidos a nivel estatal, regional, y local.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos. Nivel estatal, regional, y para las 20 principales áreas metropolitanas del país.
- **Periodo de referencia:** 1996-2006.
- **Fuentes de datos:** *US Bureau of Economic Analysis, U.S. Census Bureau and Bureau of Labor Statistics, BLS Occupational Employment Statistics, Minnesota IMPLAN Group*.
- **Variables:** nivel de empleo (directo, indirecto e inducido), salarios e impuestos, contribución (directa, indirecta e inducida) al PIB.
- **Definición de sector biofarmacéutico:** manufacturas relacionados con el descubrimiento, desarrollo y fabricación de medicamentos de marca y genéricos. Engloba subsectores de medicinales botánicos, medicamentos, sustancias in vitro, productos biológicos, investigación en ciencias de la vida e investigación biotecnológica.
- **Análisis:** metodología de los efectos multiplicadores para considerar las relaciones intersectoriales entre regiones. Aplicación de factores de corrección por una posible sobreestimación de los efectos.

RESULTADOS:

- El sector biofarmacéutico generó en 2006 un total de 3.233.921 empleos en Estados Unidos, dos veces más que el generado en 1996 (1.602.698 empleos), lo que supone un crecimiento anual promedio del 7,3%.
- La proporción de empleo indirecto e inducido se incrementó en el tiempo, pasando de 31,6% directo, 25,4% indirecto y 43% inducido en 1996, a unos ratios del 21%, 31% y 48%, respectivamente.
- Efecto multiplicador del empleo de 2,2 en 1996 y de 3,7 en 2006.
- El salario promedio de los ocupados directos del sector es de 88.929$ en 2006, frente a los 42.067$ medios del promedio de la economía.
- Los trabajadores del sector aportan en impuestos 3 veces más que los ocupados en el resto de sectores: 21.858$ en impuestos federales y 3.271$ en impuestos regionales.
- La contribución del sector biofarmacéutico al PIB fue de 294.600 M$ en 2006, 1,98 veces más que en 1996. La contribución directa fue del 30% (44% en 1996), la indirecta del 31% (23% en 1996) y la inducida del 39% (33% en 1996).
- Efecto multiplicador de la producción de 1,29 en 1996 y de 2,33 en 2006.
- El gasto en I+D del sector fue de 56.100 M$ en 2006, de los cuales 44.900 millones de dólares fueron para investigación realizada en Estados Unidos. El gasto en I+D fue de 65.381$ por empleado, frente a los 7.634$ promedio del conjunto de manufacturas del país.

CONCLUSIONES:

- El sector biofarmacéutico norteamericano representa una contribución muy relevante y creciente del crecimiento económico y el empleo del país.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG
14
15
20
21

Contribution of pharma-related businesses to the Scottish economy

Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)

2008 Update for ABPI Scotland

OBJETIVO:

- Estimar la contribución económica global de la actividad empresarial farmacéutica en Escocia, incluyendo sus efectos directos, indirectos e inducidos.

MÉTODO:

- **País:** Escocia.
- **Año de referencia:** 2008.
- **Fuentes de datos:** *Government's Annual Business Inquiry; Official Statistics; Scottish Enterprise.*
- **Variables:** facturación, compras de bienes y servicios, valor añadido bruto y salarios brutos del sector farmacéutico. Incluye la actividad empresarial del sector farmacéutico, pero excluye otras actividades comerciales como el desarrollo temprano de medicamentos.
- **Análisis:** Construcción de una base de datos bajo el método *"bottom up"*. Los efectos indirectos e inducidos se estimaron a partir de tablas input-output, considerando dos multiplicadores.

RESULTADOS:

- **Con 101 empresas, la contribución total del sector farmacéutico fue:** 11.072 empleos; 1.343 M£ de facturación; 606 M£ de valor añadido bruto; 327 M£ en salarios brutos.
- **La contribución directa del sector fue del 63%:** 6.920 empleos; 839 M£ en facturación; 480 M£ en compras (de materiales, componentes y otros consumibles); 379 M£ en valor añadido; 205 M£ en salarios brutos.
- **La contribución indirecta:** 4.152 empleos; 504 M£ en facturación; 606 M£ en valor añadido bruto; 122 M£ en salarios brutos.
- Se trata de un sector con una intensidad relativa en I+D muy superior al del resto de sectores. De ahí que el valor añadido por empleado sea un 20% superior a la media, y también los salarios por empleado.
- Con la crisis, el empleo total y directo del sector ha caído un 15%. La facturación cayó un 3%, y el valor añadido un 5%. Así, la contribución directa por empleado aumentó.

CONCLUSIONES:

- La contribución del sector farmacéutico a la economía escocesa continúa siendo muy significativa, con un efecto directo sobre la facturación del 63% y un efecto indirecto e inducido del 37%. Durante la crisis, la productividad del sector ha mejorado.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG 17

Delivering value to the UK. The contribution of the pharmaceutical industry to patients, the NHS and the economy

Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)

Report, January 2016

OBJETIVO:

- Analizar la aportación del sector farmacéutico a la economía, a la salud poblacional y a la eficiencia del sistema sanitario en el Reino Unido.

MÉTODO:

- **País:** Reino Unido.
- **Fuente de datos:** *Office for National Statistics, Office of Health Economics, Business Enterprise Research and Development, ONS Annual Business Survey, UK Trade Info, Department of Health* y estudios publicados.
- **Variables:** económicas (valor añadido, exportaciones, importaciones, empleo, gasto en I+D, etc.), de salud (esperanza de vida, mortalidad, etc.) y de eficiencia (ahorro de costes, absentismo laboral, etc.).

RESULTADOS:

- **Contribución a la economía:** El sector farmacéutico es uno de los sectores industriales que más valor añadido aporta. El valor añadido bruto es de 149.000£ por empleado en 2012, muy por encima del resto de sectores. Es el tercer sector que más aporta en términos de saldo comercial (unos 3.000 M£ anuales). Emplea de forma directa a unas 73.000 personas en el Reino Unido, siendo 23.000 de ellas de alta cualificación en I+D. Invierte unos 4.200 M£ anuales en I+D (más que cualquier otro), lo que supone el 25% del gasto empresarial en I+D nacional.
- **Contribución a la salud:** Los medicamentos han ayudado a prevenir o curar enfermedades graves como el VIH/SIDA, el cáncer o las enfermedades cardiovasculares, y a elevar la esperanza de vida.
- **Generación de eficiencias y ahorros:** Los nuevos medicamentos ayudan a mejorar la productividad del sistema sanitario (al ahorrar costes sanitarios) y de la economía (al reducir el absentismo y las bajas laborales debidas a problemas de salud como depresión, ansiedad, estrés, problemas musculo-esqueléticos, etc.). Desde 2009, la entrada de genéricos ha permitido al sistema ahorrar al menos 3.000 M£.

CONCLUSIONES:

- El sector farmacéutico ha venido realizando una contribución muy significativa a la economía, al sistema sanitario y a la salud de la población británica, si bien para poder seguir siendo un líder mundial necesita de un mayor apoyo institucional.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG
19
21

Estudio económico de la industria farmacéutica en España

Del Llano J, Hidalgo A, Corugedo I, De Juan O, Córcoles C, Cadarso MA.

Documento Fundación Gaspar Casal, 2004

OBJETIVO:

- Conocer la contribución directa e indirecta del sector farmacéutico a la economía española, y evaluar los medicamentos en términos de su contribución al bienestar.

MÉTODO:

- **País:** España.
- **Año de referencia:** 1995 para los efectos arrastre, 2000 para los datos más recientes.
- **Fuentes de datos:** encuestas industriales publicadas por el INE, informes sobre la industria química del Ministerio de Ciencia y Tecnología, tabla input-output.
- **Variables:** valor añadido, producción, empleo, gasto en I+D, número de empresas, comercio exterior, etc.
- **Análisis:** input-output para calcular los multiplicadores y efectos arrastre del sector. Al carecer de coeficientes técnicos para el sector farmacéutico, utilizan los de la tabla input-output para 1996 de la Comunidad de Madrid.

RESULTADOS:

- El valor de la producción del sector farmacéutico representa 2.253 millones euros en el año 2000, un 1,5% del PIB español.
- El sector farmacéutico es el segundo con mayor gasto interno en I+D, si excluimos el de servicios de I+D. Pero la intensidad del gasto en I+D del sector está muy por debajo del resto de países de nuestro entorno.
- La producción de fármacos fue mayoritariamente destinada a la demanda final (40,2% a administración pública, 22,7% a consumo hogares y 18,8% a exportaciones). El 9,1% se destinó a servicios fuera de mercado y el resto a agricultura y clínicas privadas.
- Multiplicador tecnológico de la producción de 1,56; multiplicador económico de la producción de 2,66.
- Multiplicador económico de la renta de 1,35: significa que producir fármacos por valor de 1 millón de pesetas genera salarios y beneficios en el conjunto de la economía por valor de 1,35 millones.
- Multiplicador económico del empleo de 0,19: esa producción de 1 millón de pesetas generaría 0,19 puestos de trabajo indirectos por cada puesto directo.
- El sector farmacéutico generó una producción total de 2.323 millones de pesetas: 903.428 directos, 460.202 indirectos y 958.973 inducidos.
- El sector generó unas rentas por valor de 1.178 millones, de los cuales 428 millones eran directos.
- El sector generó un empleo de 162.185 puestos de trabajo: 40.000 directos, 31.952 indirectos y 90.233 inducidos.

CONCLUSIONES:

- El sector farmacéutico tiene un importante efecto arrastre sobre la generación de valor y de empleo en la economía española.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG
26
27

The 2016 EU Industrial R&D Investment Scoreboard

European Commission

Report 2016

OBJETIVO:

- Analizar de manera comparada la inversión en investigación y desarrollo (I+D) de las 2.500 empresas con mayor gasto en I+D a nivel mundial.

MÉTODO:

- **Año de referencia:** año fiscal 2015/2016.
- **Fuente de datos:** cuentas de resultado de las empresas.
- Muestra de 2.500 empresas de 45 países: 590 empresas de la UE-28 (17 españolas), 837 de EEUU, 356 de Japón y 717 del resto del mundo (China, Taiwan, Suiza, Canadá, Australia, Noruega, etc.). Se analiza de forma separada una submuestra de las 1.000 empresas europeas con mayor inversión en I+D.
- **Variables:** ventas, empleo, gasto en I+D, resultado de explotación, inversión de capital.
- Análisis descriptivo comparativo.

RESULTADOS:

- En 2015/16, las 2.500 empresas con mayor inversión en I+D del mundo realizaron una inversión total en I+D de 696.000 M€, un 6,6% más que el año anterior. La intensidad en I+D fue del 3,8%. Dieron empleo a 47,4 millones de personas.
- Las 100 empresas top en I+D realizaron una inversión de 369.000 M€ (intensidad innovadora del 6,8%) y dieron empleo a 11,8 millones de personas.
- La empresa con mayor gasto en I+D fue Volkswagen, seguida de Samsung y de Intel.
- De las 2.500 empresas top en I+D, 369 son biofarmacéuticas (115 de las 1.000 primeras), siendo el grupo más numeroso. Dan empleo directo a 2,04 millones de personas.
- 17 de las 50 (y 3 de las 10) empresas con mayor intensidad en I+D son farmacéuticas, siendo 9 de ellas europeas, 6 norteamericanas y 4 japonesas.
- Es el sector que mayor gasto realizó en I+D, 133 mil millones de euros, un 19,1% del total, seguido del automovilístico (15,6%) y del de hardware/equipos tecnológicos (14,4%).
- El biofarmacéutico es también el sector más intensivo en I+D, donde invierte el 15% de su cifra de negocios, seguido del de software/servicios informáticos (10,6%) y el de hardware/equipos tecnológicos (8,4%). A nivel europeo, el sector es el segundo más intensivo, con el 13,8%, tras el sector de hardware y equipos tecnológicos (con el 15,1%).

CONCLUSIONES:

- Las 2.500 empresas que más invierten en I+D representan el 90% de la inversión empresarial total a nivel mundial. El sector biofarmacéutico es el más intentivo en innovación, y también el que más invierte en I+D en términos absolutos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG 26

Biopharmaceutical Research Industry: 2016 Profile

PhRMA

Report 2016

OBJETIVO:

- Aportar un resumen de las contribuciones de las empresas biofarmacéuticas innovadoras a las vidas y salud de la población y a la economía de Estados Unidos.

MÉTODO:

- País: Estados Unidos.
- Año de referencia: 2015 y anteriores.
- Fuentes de datos: estadísticas oficiales, artículos científicos, informes periódicos.
- Variables: económicas (gasto en I+D, empleo, ventas, coste de desarrollar un producto, ahorros en costes directos, etc.) y de resultados en salud (esperanza de vida, mortalidad, calidad de vida, etc.).

RESULTADOS:

- Beneficios para los pacientes: los nuevos medicamentos han transformado la trayectoria de enfermedades como el VIH/SIDA, la artritis reumatoide, la hepatitis C, la enfermedad cardiovascular o algunos tipos de cáncer (sangre, piel), reduciendo la mortalidad, retrasando la progresión, evitando hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida y aumentando las opciones de tratamiento.
- Ahorro en costes sanitarios y mejor calidad de la atención: una mayor adherencia aumenta el gasto en prescripción, pero a menudo genera también un mayor ahorro de costes sanitarios (ejemplos para colesterol, diabetes, hipertensión, artritis reumatoide, múltiples condiciones crónicas, esquizofrenia).
- Impacto del sector (empresas miembro de PhRMA) sobre la economía: output de 1.217.000 M$; creación total de empleo de 4,4 millones (854.000 directos); gasto en I+D de 58.800 M$ en 2015, 2,2 veces más que en el año 2000; gasto en I+D por empleado 10 veces superior al promedio del sector manufacturas: 19,8% de las ventas invertidas en gasto en I+D.
- Investigación y desarrollo: los avances en el conocimiento de la base molecular y genética de la enfermedad han promovido el desarrollo de herramientas para tratar las enfermedades de manera más precisa. Actualmente hay más de 7.000 medicamentos en desarrollo, muchos de ellos enfocados hacia enfermedades raras sin tratamiento efectivo disponible. Los avances científicos van de la mano de una mayor complejidad lo que eleva el tiempo y el coste necesarios para lanzar un nuevo producto.

CONCLUSIONES:

- Los futuros resultados del sector son prometedores, pero para aprovechar todo su potencial, debe mejorarse el acceso a los nuevos medicamentos (con políticas de reembolso que reconozcan el valor de los medicamentos), fortalecer la base científica (con herramientas y *expertise* sofisticados y procesos regulatorios transparentes y adecuados) y mantener la protección de los derechos de propiedad intelectual de los productos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG
27
127

Assessment of the Impact of Orphan Medicinal Products on the European Economy and Society

Mestre-Ferrandiz J, Garau M, O'Neill P, Sussex J.

Consulting Report commissioned from OHE Consulting by the Joint EBE-EuropaBio Task Force on rare Diseases and Orphan Medicinal Products (2010)

OBJETIVO:

- Repasar los avances producidos en el ámbito de los medicamentos huérfanos (MMHH) en la UE en la última década en términos de impacto económico y plantear los principales retos de futuro.

MÉTODO:

- **País:** Unión Europea / Mundo.
- Periodo de referencia: 2000-2009.
- **Tipo de estudio:** Análisis de indicadores y encuesta a empresas.
- **Fuentes de datos:** Fuentes oficiales *(European Medicine Agency; Orphanet; Eurordis; IMS)* y una encuesta realizada por la *Office of Health Economics* a empresas que producen MMHH. *Case studies* para 4 medicamentos huérfanos.
- **Análisis:** En una primera fase, se recogen datos para 17 indicadores de actividad relacionados con los medicamentos huérfanos en la UE identificados por la *Task Force* sobre gestión de pacientes, competitividad y ciencia e innovación. En una segunda fase, se recoge información de una encuesta confidencial enviada a 51 empresas que producen MMHH (contestaron 18) y de 4 casos sobre cómo el descubrimiento, desarrollo y uso de un MH ha mejorado la salud.

RESULTADOS:

- En la última década se ha producido una notable expansión de los MMHH en la UE, gracias en gran parte a la adopción de legislación específica:
  - El número de MMHH comercializados ha pasado de 8 en el año 2002 a 68 a finales de 2009.
  - El empleo creado por las empresas de MMHH ha aumentado un 158% hasta llegar a los 5.285 empleados en 2008.
  - El gasto en I+D de MMHH se ha incrementado un 209% hasta alcanzar los 490 millones de euros en 2008, representando una proporción creciente del gasto total en I+D del sector biofarmacéutico. El gasto en I+D de MMHH a nivel mundial se multiplicó por 2,54 en el periodo.
  - Están en marcha más de 100 ensayos clínicos sobre MMHH.
- Los MMHH han tenido efectos positivos sobre el sistema sanitario, aliviando síntomas, reduciendo la dependencia de tratamientos de apoyo, ahorrando hospitalizaciones y mejorando el tiempo de diagnóstico.
- Para las empresas encuestadas, el mayor incentivo ha sido la exclusividad de mercado, seguido del acceso al procedimiento centralizado.
- El papel de las organizaciones de pacientes (298 en 2008) ha sido crucial para generar conciencia y estimular iniciativas de interacción y cooperación con agentes privados.

CONCLUSIONES:

- La legislación ha fomentado la innovación y la comercialización de nuevas terapias dirigidas a enfermedades raras. No obstante, sigue existiendo el reto de conciliar el desarrollo de nuevos productos con un acceso efectivo a los mismos por parte de los pacientes.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

IR A PÁG 33

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

Biotech Britain. An assessment of the impact of industrial biotechnology and bioenergy on the United Kingdom economy

Chambers G, Evans A, Phelan J, Pragnel M.

Capital Economics Report, June 2015

OBJETIVO:

- Analizar el impacto económico de la industria biotecnológica y bioenergética en el Reino Unido, así como su potencial de crecimiento.

MÉTODO:

- **País:** Reino Unido.
- **Periodo de referencia:** 2013-2014.
- **Fuente de datos:** revisión de literatura y cuentas de resultados de empresas; encuestas remitidas a 328 empresas ubicadas en Reino Unido potencialmente relacionadas con la biotecnología (n=46).
- **Variables:** valor añadido bruto, facturación, empleo, gasto en I+D, exportaciones, importaciones, potencial de crecimiento. Se contempla el sector biotecnológico en sentido amplio, considerando todas las empresas que están relacionadas de algún modo con la biotecnología (no solo como proceso para producir bienes finales sino también para producir bienes intermedios).
- **Análisis:** modelización de los efectos directos, indirectos e inducidos del sector biotecnológico y bioenergético sobre el empleo, la facturación y el valor añadido.

RESULTADOS:

- Durante 2013-2014, se estima que 225 empresas británicas estuvieron involucradas en actividades biotecnológicas y de bioenergía, con una facturación directa de 2.900 millones de libras, un valor añadido bruto de 995 millones (113.000£ anuales por empleado) y un empleo directo de 8.800 personas.
- La inversión anual en I+D de estas empresas ascendió a 922 millones de libras, lo que representa un 4,6% del gasto privado total en I+D del Reino Unido y un 0,7% del gasto en I+D a nivel europeo.
- Efectos indirectos del sector biotecnológico: 11.300 empleos, 1.600 millones de libras de facturación y 580 millones de libras de valor añadido bruto. Efectos inducidos del sector: 5.300 empleos, 520 millones en facturación, 200 millones en valor añadido. Efectos totales del sector biotecnológico: 24.500 empleos, 5.020 millones de facturación y 1.775 millones de valor añadido bruto.
- Multiplicadores del empleo: por cada empleo directo generado en el sector se generan otros 1,9 empleos de forma indirecta (1,3) e inducida (0,6).
- Si se considera el impacto aguas-abajo del sector biotecnológico en sentido amplio, es decir, incluyendo el valor añadido de los productos producidos usando biotecnología, el valor añadido de las actividades biotecnológicas asciende a 4.400 millones de libras, con una facturación de 34.000 millones y un empleo de 63.500 personas, de las cuales 31.500 son del sector químico y 1.600 de fármacos básicos.
- Los países con mayor intensidad de patentes biotecnológicas, y por tanto con mayor potencial de crecimiento del sector, son Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido, seguidos de Francia, Italia, Alemania y Japón.

CONCLUSIONES:

- El sector biotecnológico tiene un importante impacto económico en términos de valor añadido y empleo creados de forma directa, pero sobre todo de forma indirecta e inducida aguas-abajo. Se trata de un sector con un gran potencial de crecimiento.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG 33

Human Health Biotechnologies to 2015

Arundel A, Sawaya D, Valeanu I

OECD Journal: General Papers (2010) Vol. 2009/3

OBJETIVO:

- Describir el actual uso de la biotecnología para producir medicamentos de uso humano y hacer estimaciones a corto plazo sobre el número y tipo de productos biotecnológicos que llegarán al mercado en 2015 en los países de la OCDE.

MÉTODO:

- **Países:** OCDE.
- **Periodo de referencia:** 2000-2015.
- **Fuente de datos:** OECD, *Federal Drug Administration* (FDA), Agencia Europea del Medicamento.
- **Variables:** empleo, valor añadido, número de ensayos clínicos, contribución del sector a la economía.

RESULTADOS:

- El sector biofarmacéutico genera 1,44 millones de empleos en los países de la OCDE, representando un 0,31% del empleo total.
- En 2004, el valor añadido del sector biofarmacéutico es de 135.700 millones de dólares en Estados Unidos (un 1,25% del valor añadido del país) y de 82.900 M$ en la UE-25 (un 0,66% del valor añadido).
- Entre 2000 y 2007, los biofármacos representaron el 12,6% de todas las nuevas moléculas registradas. Se espera que este porcentaje se incremente hasta el 14,8% en 2008-2015.
- Se espera que el número anual de nuevas moléculas biofarmacéuticas comercializadas pase de 8 en 2000-2007 a 13 en 2008-2015, gracias al elevado número de productos que se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos.
- Actualmente, hay biofármacos participando en 724 ensayos clínicos, centrados en:
  - Cáncer (258 ensayos), infecciones (135 ensayos), enfermedad cardiovascular (57), artritis (28), diabetes (18) y asma (11).
  - Anticuerpos monoclonales (en el 25,1% de los ensayos), vacunas recombinantes (18,6%) y terapias recombinantes (15,6%).
- Se estima que la cuota de biofármacos estadounidenses sobre el total mundial se reduzca del 60% entre 2000 y 2007 al 54% entre 2008 y 2015.
- Se espera que en 2015 el sector esté presente en el uso y desarrollo de casi todas las nuevas moléculas, por ejemplo, ayudando a identificar nuevos focos, a evaluar la seguridad o a reducir el coste de los procesos manufactureros, dificultando la separación entre el sector farmacéutico y el biofarmacéutico.
- Sin embargo, la promesa de la biotecnología es mucho más que simplemente añadir nuevos fármacos al arsenal terapéutico. Se espera que se producirán importantes avances en la medicina predictiva y preventiva, así como en la medicina personalizada.

CONCLUSIONES:

- La contribución de la biotecnología a la investigación sanitaria va a seguir creciendo, y se espera que en 2015 el sector esté presente en el uso y desarrollo de casi todas las nuevas moléculas. No obstante, es pronto para saber si esto redundará en una mejora radical o sólo incremental de los resultados en salud.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE REFERENCIAS

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG 36

Despite high costs, specialty drugs may offer value for money comparable to that of traditional drugs

Chambers J, Thorat T, Pyo J, Chenoweth M, Neumann P.

Health Affairs (2014) 33 (10):1751-1760

OBJETIVO:

- Evaluar los resultados en salud y costes adicionales que suponen los nuevos medicamentos especializados (biotecnológicos) frente al tratamiento estándar, en comparación con los medicamentos tradicionales.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1999-2011.
- **Fuente de datos:** Federal Drug Administration website, cost-utility studies publicados en Pubmed y no financiados por la industria.
- **Variables:** medicamentos especializados incluidos en CVS Caremark y Express Scripts; Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), coste de los medicamentos sobre el tratamiento pre-existente.
- Muestra de 102 nuevas moléculas (aprobadas por la FDA en 1999-2011 y para los que hay estudio de coste-efectividad), de las cuales 58 son medicamentos especializados y 44 medicamentos tradicionales.
- **Análisis:** comparación de los valores medios en AVAC y costes a través de tests estadísticos no paramétricos. Análisis de sensibilidad utilizando los costes y AVAC mayores y menores reportados en los estudios.

RESULTADOS:

- Los medicamentos especializados ofrecen una mayor ganancia en salud que los tradicionales en términos de AVAC ganados: para el conjunto de medicamentos aprobados, mediana de 0,031 y media de 0,17; para los medicamentos especializados, mediana de 0,183 y media de 0,25; para los medicamentos tradicionales, mediana de 0,002 y media de 0,08.
- 14 especializados y 2 tradicionales ofrecen más de medio AVAC adicional (o seis meses de esperanza de vida ajustada por calidad).
- Los especializados se asocian a un mayor incremento de costes: media de 42.561$, y mediana de 2.950$ para el total de nuevos medicamentos; media de 72.917$ y mediana de 12.238$ para medicamentos especializados; media de 3.237$ y mediana de 784$ para los tradicionales.
- No se encuentran diferencias significativas entre los ratios de coste-efectividad asociados a los medicamentos tradicionales y a los especializados.
- 2 medicamentos especializados y 5 tradicionales son opciones dominantes (más efectivas y más baratas que sus comparadores). 6 especializados y 13 tradicionales eran opciones dominadas (menos efectivas y más caras). 9 medicamentos especializados y 4 tradicionales son menos efectivos y menos costosos.
- 15 de los especializados y 4 de los tradicionales presentan ratios de al menos 150.000 $/AVAC.
- El valor social de los medicamentos especializados puede ser mayor cuando se dirigen a enfermedades con necesidades clínicas no cubiertas y pocas opciones de tratamiento (p.ej. cáncer, esclerosis múltiple).

CONCLUSIONES:

- Los medicamentos especializados tienden a ofrecer mayores ganancias en salud que los medicamentos tradicionales, ya existentes, aunque a un coste incremental también más elevado.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
36
37
38
39

National and International Tests of the New Drug Cost Offset Theory

Santerre R.

Southern Economic Journal (2011) 77(4): 1033-1043

OBJETIVO:

- Analizar si existe un efecto compensación en el coste de los nuevos medicamentos sobre el coste sanitario a nivel agregado en países desarrollados.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos / 7 países OCDE (Bélgica, Canadá, Finlandia, Alemania, Japón, Suecia y Reino Unido).
- **Periodo de referencia:** 1960-2007 para EEUU; otros periodos entre como mucho 1971 y 2004 para los otros países OCDE.
- **Fuente de datos:** *Centers for Medicare and Medical Services, Bureau of Labour Statistics, Bureau of Economic Analysis, Bureau of the Census, Department of Health and Human Services, Federal Food and Drug Administration, OECD data.*
- **Variables:** demanda de medicamentos prescritos, demanda de servicios médicos (visitas y hospitalizaciones), demanda de dispositivos médicos, ingresos per cápita, personas mayores de 65 años, número de nuevas moléculas aprobadas por la FDA.
- **Análisis:** Análisis de regresión para estimar conjuntamente el crecimiento de la demanda de los medicamentos prescritos y de los servicios médicos per cápita en función del crecimiento de la demanda en el periodo anterior, de los precios relativos de los medicamentos y de los servicios médicos, del crecimiento en el porcentaje de personas mayores de 65 años, de la esperanza de vida al nacer, de los ingresos per cápita y del número de nuevas moléculas comercializadas, asumiendo que medicamentos y servicios médicos son bienes sustitutivos.

RESULTADOS:

- En Estados Unidos, a corto plazo, la aprobación de un medicamento adicional acelera un 0,136% el crecimiento del gasto farmacéutico per cápita y reduce un -0,123% el crecimiento del gasto en servicios médicos, resultando en una reducción global del gasto sanitario per cápita del -0,095%. A largo plazo, la reducción del gasto sanitario global sería del -0,183%.
- A corto plazo, un nuevo medicamento adicional elevaría el gasto farmacéutico en EEUU en 1,02$ (o 309 millones de euros a nivel agregado), pero permitiría ahorrar en servicios médicos 6,62$. El gasto sanitario total (incluyendo demanda de dispositivos médicos) se reduciría en conjunto en 5,91$ por persona, permitiendo un ahorro a nivel nacional de 1.800 millones de dólares. A largo plazo, un nuevo medicamento adicional generaría en EEUU un ahorro neto en servicios médicos de 11,38$ por persona, o 3.400 M$ a nivel agregado.
- En los países de la OCDE analizados, el efecto neto de comercializar un nuevo medicamento adicional sobre el gasto sanitario es del -0,065% en el corto plazo y del -0,087% en el largo plazo, es decir, tasas ligeramente inferiores a las encontradas para Estados Unidos.

CONCLUSIONES:

- Se confirma el efecto compensación de los nuevos medicamentos sobre el gasto sanitario neto en los países desarrollados, con mayores efectos marginales a largo que a corto plazo. En el largo plazo, comercializar un medicamento adicional generaría un ahorro neto en el gasto sanitario no farmacéutico hasta 6 veces mayor al gasto farmacéutico adicional generado.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
37
39

Are the benefits of newer drugs worth their cost? Evidence from the 1996 MEPS

Lichtenberg F.

Health Affairs (2001), 20(5): 241-251

OBJETIVO:

- Analizar la relación entre el uso de nuevos medicamentos en Estados Unidos y la mortalidad, la morbilidad y el gasto sanitario.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos
- **Año de referencia:** 1996.
- **Fuente de datos:** *Medical Expenditure Panel Survey (MEPS),* una encuesta de salud exhaustiva representativa de la población estadounidense.
- **Variables:** La prescripción farmacéutica (n=171.587); la condición médica; el posible evento de fallecimiento; los días de trabajo o de colegio perdidos debido a la condición; el número de hospitalizaciones, visitas médicas, a urgencias, a dentistas y la asistencia domiciliaria.
- **Análisis:** Modelos para determinar el efecto de la edad del medicamento (logaritmo del número de años que hace que el fármaco fue aprobado por la FDA) sobre los resultados en salud (mortalidad y morbilidad medida a través de los días de trabajo o de colegio perdidos) y sobre el gasto en eventos médicos relacionados con la condición médica. Un modelo controla por la condición médica, el otro por efectos individuales.

RESULTADOS:

- La edad del medicamento está relacionada negativamente con su precio bajo prescripción médica ($t = 97{,}74$; $p < 0{,}0001$).
- Consumir fármacos comercializados más recientemente se asocia a un menor riesgo de muerte al final del periodo considerado ($t = 2{,}76$; $p = 0{,}0058$).
- El consumo de fármacos más nuevos se asocia a un menor número de hospitalizaciones al final del periodo considerado ($t = 3{,}69$; $p = 0{,}0002$).
- Existe un efecto estadísticamente significativo, aunque muy modesto (0,0040 sobre los días de trabajo perdidos ($t = 3{,}32$; $p = 0{,}009$).
- No se observan efectos significativos sobre los días perdidos de colegio.
- Si un medicamento de 15 años fuera reemplazado por uno de 5,5 años, el coste farmacéutico anual asociado se incrementaría en promedio en 18$, pero el gasto no farmacéutico (gasto hospitalario y pérdida de productividad) se reduciría entre 71,1 y 72,2$ (según el modelo aplicado), resultando en un ratio de reducción de 3,9 veces.

CONCLUSIONES:

- En 1996, la sustitución de un fármaco antiguo por uno nuevo en EEUU se asocia a un ahorro neto de costes, al reducirse el gasto hospitalario y las pérdidas de productividad 3,9 veces más que el incremento en costes que supone el nuevo medicamento sobre el gasto farmacéutico.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
37
39

Benefits and costs of newer drugs: an update

Lichtenberg F.

Managerial and Decision Economics (2007) 28:485-490

OBJETIVO:

- Actualizar y extender un trabajo previo para estimar el impacto de la novedad de los medicamentos sobre el gasto sanitario total entre la población estadounidense.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1996-1998.
- Fuente de datos: *Medical Expenditure Panel Survey.*
- **Variables:** Gasto sanitario (gasto en fármacos, hospitalizaciones, asistencia domiciliaria, visitas médicas, urgencias) asociado a cada enfermedad; edad del medicamento medida como el tiempo desde su comercialización por parte de la FDA.
- **Análisis:** Modelo econométrico para estimar cada una de las partidas de gasto sanitario asociado a la enfermedad i de la persona j en el año t a partir de la edad del medicamento consumido, de un efecto fijo por año y enfermedad y de un efecto individual por paciente.

RESULTADOS:

- Entre la población general, sustituir un fármaco antiguo (de 15 años de antigüedad) por uno más nuevo (de 5,5 años de antigüedad), incrementaría el gasto farmacéutico en unos 18$ por persona, pero reduciría el gasto sanitario no farmacéutico en 129$, generando un ahorro neto de 111$ por persona. Este ahorro se genera gracias a los ahorros en hospitalizaciones (un 62% del ahorro), visitas médicas (27%) y asistencia domiciliaria (10%) y, en menor medida, a las visitas a urgencias (2%). En total, el ratio de ahorro por cada unidad monetaria adicional invertida en el medicamento es de 7,2.
- Entre la población cubierta con Medicare, sustituir un fármaco antiguo (15 años) por uno nuevo (5,5 años), incrementaría el gasto farmacéutico en unos 21$ por persona, pero reduciría el gasto sanitario no farmacéutico en 176$, generando un ahorro neto de 155$ por persona (sólo el ahorro en hospitalizaciones generaría un ahorro de 102$, un 58% del total). El ratio de ahorro por cada unidad monetaria adicional gastada en el medicamento es de 8,3.
- La edad promedio de los medicamentos consumidos depende del grado de cobertura del aseguramiento en medicamentos. Entre las personas cubiertas por Medicare con seguro privado de medicamentos, la edad promedio de los medicamentos utilizados es un 8,6% menor que la de los medicamentos utilizados por las personas cubiertas por Medicare, pero con seguro público o privado de medicamentos.

CONCLUSIONES:

- La inversión en un nuevo medicamento reduce entre 7,2 y 8,3 veces el gasto sanitario no farmacéutico.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
37
39

The Impact of New Drugs on US Longevity and Medical Expenditure, 1990-2003: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data

Lichtenberg F.

The American Economic Review (2007) 97(2): 438-443

OBJETIVO:

- Examinar el efecto de cambios en la antigüedad de los medicamentos sobre la longevidad y el gasto sanitario en Estados Unidos durante el periodo 1990-2003.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos
- **Periodo de referencia:** 1990-2003.
- **Fuente de datos:** microdatos de mortalidad, por causa, del National Center for Health Statistics; Hospitalizaciones, por causa, del HCUPnet; datos anuales de medicamentos prescritos, por condiciones, del Medical Expenditure Panel Survey.
- **Análisis:** Modelo econométrico de Mínimos Cuadrados Ponderados (WLS) para estimar la mortalidad o la utilización de servicios sanitarios en función de una medida de novedad del fármaco i en el año t, y de un efecto fijo por año. Primer enfoque utilizando datos para todos los años disponibles entre 1996 y 2003 y segundo enfoque utilizando datos sólo para el primer y último año del periodo.
- **Variables**: Años de vida potencial perdidos antes de los 65 y antes de los 75; número de admisiones hospitalarias por condición y año, número de admisiones en residencias de ancianos, número de días de hospitalización en los que el paciente falleció, por condición y año. Grado de novedad del fármaco definido como el porcentaje de medicamentos prescritos utilizados para tratar la condición i en el año t que contienen principios activos aprobados después de 1990 (y después de 1993).

RESULTADOS:

- Las condiciones médicas con mayor tasa de innovación farmacéutica están asociadas de manera estadísticamente significativa (p<0,0001) con mayores caídas en la mortalidad antes de los 65 años y antes de los 75 años, tanto si se consideran los efectos a corto (t= -0,349 y t= -0,210) como a largo plazo (t= -1,125 y t= -0,788).
- Las condiciones médicas con mayores incrementos en la proporción de medicamentos nuevos presentan menores incrementos o mayores caídas en el número de admisiones hospitalarias (t= -0,310; p=0,0003 para la comparación entre 1996 y 2003 y t= -0,980; p=0,0019 para la comparación 1993-2003).
- Coeficientes negativos y estadísticamente significativos para el número de estancias en residencias (t= -0,314; p=0,0001).
- No hay significación estadística entre la innovación farmacéutica y el número de muertes hospitalarias.
- Si el grado de innovación farmacéutica de 2003 fuera como el de 1993, los gastos por hospitalización e ingresos en residencias habrían sido un 11% mayores (58.000 M$ y 9.500 M$, respectivamente, superiores).
- El uso de nuevos medicamentos ha permitido reducir en 1,57 millones el número de años potenciales de vida perdidos (APVP) de los norteamericanos menores de 65 años (y en 1,7 millones los APVP de menores de 70) y ahorrar 58.000 M$ en hospitalizaciones y 9.500 M$ en atenciones sanitarias.
- En 2003, el 53% del gasto farmacéutico se destinaba a medicamentos con un principio activo posterior a 1990, lo que implica un coste anual de 95.000 M$.
- Si se tienen en cuenta los menores ingresos hospitalarios generados a corto plazo, el coste neto de los nuevos medicamentos es de unos 27.000 millones de dólares.
- El coste neto por año de vida salvada antes de los 75 años es de 15.974 dólares.

CONCLUSIONES:

- A corto plazo, los nuevos medicamentos prescritos en EEUU han supuesto un coste neto de 27.000 millones de dólares. En cambio, el efecto a largo plazo es de 2,4 dólares de ahorro por cada dólar invertido en nuevos medicamentos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
38
39

The effect of newer drugs on health spending: do they really increase the costs?

Civan A & Köksal B.

Health Economics (2010) 19: 581-595

OBJETIVO:

- Analizar la influencia de la mejora tecnológica en los mercados farmacéuticos sobre los niveles de gasto sanitario en Estados Unidos.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1993-2004.
- **Fuente de datos:** Center for Medicare and Medicaid Services. US Census Bureau and Bureau of Economic Analysis.
- Variables: Distintas medidas alternativas de gasto sanitario per cápita: asistencia sanitaria personal, asistencia hospitalaria, servicios médicos, otros servicios profesionales, servicios dentales, asistencia domiciliaria, medicamentos prescritos, productos médicos duraderos y no duraderos, asistencia enfermería a domicilio y otra asistencia sanitaria personal. Edad promedio ponderada del principio activo del medicamento. Población y PIB regionales. Cobertura sanitaria pública y privada.
- **Análisis:** Modelo de datos de panel para los 50 estados del país durante el periodo de referencia. Medida de gasto sanitario per cápita en función de la edad media ponderada del principio activo, el PIB per cápita del estado, la cobertura sanitaria, la proporción de población mayor de 65 años y de un efecto fijo por estado.

RESULTADOS:

- Coeficiente de la edad del medicamento positivo y estadísticamente significativo para el gasto sanitario total (t=45,43) y el gasto sanitario no farmacéutico (t=54,15). Coeficiente negativo y estadísticamente significativo para el gasto farmacéutico (t=-8,17).
- Coeficiente positivo y estadísticamente significativo para el PIB per cápita, la cobertura sanitaria pública y el ratio de población mayor.
- Las categorías de gasto sanitario a las que más afecta la edad del medicamento es la atención hospitalaria (t=18,85), seguido de los servicios dentales (t=8,98), la atención domiciliaria de enfermería (t=8,52) y el gasto farmacéutico (t= -8,17).
- La edad del medicamento no parece afectar al gasto en asistencia médica.

CONCLUSIONES:

- Una reducción de 1 año en la edad media del medicamento está asociado a un aumento de 8,2$ en el gasto farmacéutico per cápita y a una reducción de 45,4$ en el gasto sanitario per cápita, principalmente por la reducción en el gasto hospitalario.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD / AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
38
39
62
63

The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in Sweden, 1997-2010: evidence from longitudinal, disease-level data

Lichtenberg F.

CESIFO Working paper Nº 3894 (2012)

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA

OBJETIVO:

- Estimar el impacto de la innovación farmacéutica sobre la longevidad y el gasto sanitario en Suecia durante el periodo 1997-2010.

MÉTODO:

- País: Suecia.
- Periodo de referencia: 1997-2010.
- Tipo de datos: longitudinales, agregados a nivel de enfermedad.
- Fuente de datos: *Thèriaque, Läkemedelsverket, IMS Health MIDAS, Eurostat, OECCD Health Catabse, World Health Organization Mortality Databse.*
- Variables: longevidad medida como la edad media de muerte o como el porcentaje de muertes que suceden a una determinada edad; innovación farmacéutica medida como el número de sustancias químicas previamente comercializadas para tratar una enfermedad; hospitalizaciones medidas como el número de días de hospitalización o como el número de admisiones hospitalarias; gasto farmacéutico como el valor de los medicamentos para cada enfermedad vendidos cada año.
- Análisis de regresión por mínimos cuadrados ponderados:
  - Modelo en el que la longevidad en cada año depende de la antigüedad media de las sustancias químicas comercializadas cada año para tratar las distintas enfermedades, controlando por la enfermedad y el año.
  - Dos modelos de uso de recursos sanitarios en los que las hospitalizaciones y el gasto farmacéutico de cada año, por subgrupos de enfermedades, dependen del stock de medicamentos anteriormente comercializados.
- Análisis coste-efectividad para determinar el coste de las innovaciones farmacéuticas por año de vida ganado (AVG).

RESULTADOS:

- Entre 1997 y 2010, la esperanza de vida pasó de 78,4 a 80,28 años en Suecia, lo que supone un incremento de 1,88 años. Un 31,6% de este incremento (0,60 años) es atribuible a la innovación farmacéutica. Sin los nuevos medicamentos, la esperanza de vida en el año 2009 habría sido 0,47 años menor.
- Entre 2000 y 2009 el número de días de hospitalización se redujeron en un 6%, pasando de 10,1 a 9,6 millones de días. Sin la existencia de los medicamentos innovadores, las hospitalizaciones del año 2009 habrían sido un 12% superiores, suponiendo un coste adicional de 112$ anuales per cápita (1.047$ en vez de 935$).
- Un incremento del 10% en el número de moléculas para una determinada enfermedad se asocia a un incremento del 8,9% en el gasto farmacéutico tres años después. El aumento producido en el número de fármacos comercializados entre 1997 y 2006 se asocia con un incremento del 37,2% en el gasto farmacéutico de 2009, resultando en un gasto farmacéutico de 91$ anuales adicionales per cápita.
- Sin la innovación farmacéutica, el gasto sanitario promedio per cápita habría sido 21$ (112-91) inferior para un año de vida del paciente y 109$ inferior a lo largo de la vida del mismo.
- El coste medio por AVG con los nuevos medicamentos es de 233$ en el caso base. Si no se hubieran producido ahorros hospitalarios, el RCEI sería de 19.192 $/AVG.

CONCLUSIONES:

- Las innovaciones farmacéuticas han contribuido a incrementar en 0,47 años la longevidad en Suecia entre 1997-2010, suponiendo una inversión con un coste promedio de 233$ por año de vida ganado.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES / RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
38
62
63

The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in France, 2000–2009

Lichtenberg FR.

Economics and Human Biology (2014) 13: 107-127

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA

OBJETIVO:

- Estimar el impacto de la innovación farmacéutica sobre la longevidad y el gasto sanitario en Francia durante el periodo 2000-2009.

MÉTODO:

- País: Francia.
- Periodo de referencia: 2000-2009.
- Fuente de datos: *Thèriaque, IMS Health MIDAS, Eurostat, World Health Organization.*
- Variables: edad media de muerte; tasa anual de admisiones hospitalarias ajustada por edad por 100 mil habitantes; tasa de días de hospitalización ajustada por edad por 100 mil habitantes; gasto farmacéutico cada año, por tipo de medicamento; innovación farmacéutica medida como el número de sustancias químicas previamente comercializadas para tratar cada enfermedad; retardos desde comercialización de las innovaciones.
- Análisis de regresión por mínimos cuadrados ponderados:
  - Modelo de longevidad en el que la edad media de muerte en cada año depende de la antigüedad media de las sustancias químicas comercializadas cada año para tratar las distintas enfermedades, controlando por la enfermedad y el año.
  - Dos modelos de uso de recursos en los que las hospitalizaciones producidas cada año por los subgrupos de enfermedades y el gasto farmacéutico cada año dependen del stock de medicamentos comercializados.

RESULTADOS:

- El aumento de longevidad producida en 2000-2009 atribuible a la innovación farmacéutica oscila entre 0,15 y 0,42 años (promedio de 0,29 años). Esto supone en torno a un quinto del incremento total producido en la longevidad en dicho periodo.
- El retardo promedio entre las sustancias comercializadas y la edad promedio de muerte por esa enfermedad es de 9,94 años.
- La innovación farmacéutica durante el periodo considerado redujo un 9,3% el número de días de hospitalización en el año 2010.
- Un incremento del 10% en el número de moléculas para una determinada enfermedad se asocia a un incremento del 13,5% en el gasto farmacéutico tres años después.
- La innovación farmacéutica durante el periodo 1997-2006 supuso un coste promedio de 125$ per cápita, pero un 87% de este gasto se compensó con un menor gasto hospitalario (-109$), lo que reduce el coste de la innovación a 16$ per cápita anual.
- La innovación farmacéutica ha supuesto que el gasto sanitario per cápita total de 2009 haya aumentado en 16$ y que el gasto sanitario per cápita a lo largo de la vida haya aumentado en 2.309$, lo que implica un ratio coste-efectividad de 8.065$ por año de vida ganado.

CONCLUSIONES:

- Las innovaciones farmacéuticas han contribuido a incrementar la esperanza de vida en 0,29 años en Francia entre 2000-2009, suponiendo una inversión neta de 8.065 dólares por año de vida ganado, es decir, en una intervención coste-efectiva.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
39
40

Do Drugs Reduce Utilization of Other Healthcare Resources?

Crémieux P, Ouellett P, Petit P.

Pharmacoeconomics 2007; 25 (3): 209-221

OBJETIVO:

- Medir el impacto del gasto farmacéutico sobre el uso y gasto de otros recursos sanitarios.

MÉTODO:

- **País:** Canadá.
- **Periodo de referencia:** 1980-2002.
- **Fuentes:** Canadian Institute for Health Information, con datos a nivel provincial sobre gasto sanitario y gasto en médicos per cápita. Statistics Canada, para datos a nivel individual sobre hábitos de vida.
- **Variables:** esperanza de vida al nacer; gasto farmacéutico; gasto en visitas médicas; otros gastos sanitarios; consumo de tabaco; consumo de alcohol; Índice de Masa Corporal (IMC); Producto Interior Bruto; tasa de empleo.
- **Análisis:** función de producción para modelizar la esperanza de vida de hombres y mujeres en función de los medicamentos y de otros recursos sanitarios per cápita. Modelo para calcular, a partir de datos macro y micro, la tasa marginal de sustitución entre los medicamentos y el resto de recursos sanitarios, para un nivel dado de esperanza de vida de la población.

RESULTADOS:

- Todas las tasas marginales de sustitución estimadas por sexo para los medicamentos fueron negativas, excepto las relacionadas con el IMC y la tasa de desempleo.
- Por cada dólar canadiense adicional invertido en medicamentos se consigue una reducción promedio de 4,7$ en el gasto hospitalario.
- Incrementar el gasto farmacéutico en 1$ canadiense (precio de 2003) se corresponde con una reducción del gasto sanitario (no farmacéutico ni médico) de 1,48$ en el caso de los hombres y de 1,05$ de las mujeres.
- Las distintas provincias canadienses podrían ahorrar un 0,6% de su presupuesto sanitario si aumentaran su gasto farmacéutico per cápita hasta el nivel del de Ontario. British Columbia podría reducir un 2,3% su presupuesto sanitario total sin afectar a la salud de su población.

CONCLUSIONES:

- Un incremento en el gasto farmacéutico puede reducir más que proporcionalmente el gasto de otras partidas sanitarias, sin afectar a la salud poblacional.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
40
41

Prescription drug coverage and elderly Medicare spending

Shang B & Goldman DP.

NBER Working Paper 13358 (2007)

OBJETIVO:

- Analizar el potencial que tiene la Parte D de Medicare (prescripción de medicamentos) para mejorar las previsiones de las Partes A (hospitalizaciones, etc.) y B (visitas médicas, etc.) de Medicare.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos
- **Fuente de datos:** *Medical Current Beneficiary Survey,* con 12.000 beneficiarios del Medicare (programa de seguro sanitario público destinado a mayores de 65 años).
- **Periodo de referencia:** 1992-2000.
- **Variables:** gasto en hospitalizaciones, *nursing facilities,* residencias y cierto tipo de asistencia sanitaria domiciliaria (Parte A Medicare); gasto en visitas médicas, terapeutas físicos y ocupacionales y cierto tipo de asistencia domiciliaria (Parte B Medicare); gasto en prescripción de medicamentos (Parte D Medicare); variables de control: estado funcional, factores de riesgo, edad, sexo, raza, nivel educativo, área de residencia, nivel de ingresos.
- **Grupo terapéutico:** El análisis se centra en aquéllas enfermedades crónicas más relacionadas con el consumo de medicamentos y gasto médico: diabetes, cáncer (excluyendo de piel), cardiopatías (infarto de miocardio, ataque al corazón, angina, enfermedad coronaria, fallo cardiaco), accidente cerebrovascular, hipertensión, enfermedad pulmonar (enfisema, asma, EPOC), enfermedad de Alzheimer y osteoartritis.
- **Análisis:** Dos tipos de modelos alternativos donde las variables dependientes son el gasto en Medicare Parte A, Medicare Parte B y Medicare Parte D, ajustando por diferencias observadas en las variables de control.
  - Un primer modelo simple, que adopta una estructura en dos partes, y que ajusta por las diferencias observables entre los mayores con y sin prestación en medicamentos.
  - Un segundo modelo, más complejo, de factores discretos que introduce una interacción entre las prestaciones de prescripción de medicamentos y los ingresos, para controlar por la heterogeneidad individual inobservable y evitar el problema de la autoselección.

RESULTADOS:

- Con el modelo simple en dos partes, beneficiarse de la prescripción de medicamentos eleva en 157$ el gasto en medicamentos y en 31$ el gasto en visitas médicas (Parte B), pero reduce en 135$ el gasto en hospitalizaciones (Parte A), resultando en un aumento neto del coste de 53$.
- Si se introduce la interacción con los ingresos para controlar por la selección adversa (modelo más complejo), en estado estable beneficiarse de la prescripción de medicamentos eleva en 148$ (+22%) el gasto en medicamentos, mientras que reduce en 350$ (-13%) el gasto en hospitalizaciones (Parte A) y en 74$ (-4%) el gasto en visitas médicas (Parte B), resultando en un ahorro neto de 276$.
- Bajo el modelo más complejo, cada gasto adicional de 1$ en medicamentos está asociado con una reducción media de 2,06$ en hospitalizaciones y de 0,44$ en visitas médicas.
- Este efecto de sustitución decrece a medida que se incrementan los ingresos (cada incremento de 10.000$ en los ingresos se asocia con una reducción de 35$ en el efecto sustitución entre medicamentos y visitas médicas).

CONCLUSIONES:

- Tras controlar por la autoselección de las personas con peor salud de Medicare, los resultados indican que los medicamentos prescritos (Parte D) son sustitutivos de los servicios médicos y las hospitalizaciones (Parte B y A).

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
42
45
47

Have newer cardiovascular drugs reduced hospitalization? Evidence from longitudinal country-level data on 20 OECD countries, 1995-2003

Lichtenberg F.

Health Economics (2009), 18(5): 519-534

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

OBJETIVO:

- Estimar el efecto de cambios en la distribución del grado de novedad de los medicamentos cardiovasculares sobre la hospitalización y la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

MÉTODO:

- **País:** 20 países OCDE.
- **Periodo de referencia:** 1995-2004.
- **Fuente de datos:** Datos longitudinales de consumo de unos 1.100 medicamentos cardiovasculares, por subclase, año y país, de IMS Health y OECD Health data.
- **Análisis:** Modelo econométrico para estimar la mortalidad por enfermedad cardiovascular, el número de hospitalizaciones, la estancia media y los años de vida perdidos (en personas menores de 70 años) en función de una medida del grado de novedad del fármaco, de un efecto fijo por país y de un efecto fijo por año.
- **Variables:** Grado de novedad del fármaco definido como la proporción de unidades de medicamentos cardiovasculares vendidas en cada año cuyo principio activo se lanzó después de 1995 (y después de 1990). Covariables: número de unidades de medicamentos cardiovasculares per cápita; número de tomografías computerizadas y de resonancias magnéticas por millón de habitantes; número de calorías consumidas per cápita; consumo de tabaco y alcohol per cápita; PIB per cápita; nivel educativo; proporción de personas mayores de 65 años, etc.

RESULTADOS:

- Consumir nuevos medicamentos reduce de manera estadísticamente significativa el número de hospitalizaciones ($p<0,001$), la duración promedio de la estancia hospitalaria ($p=0,03$) y la tasa de mortalidad ($p=0,0059$).
- El coeficiente no es estadísticamente significativo para los años potenciales de vida perdidos entre los mayores de 70 años.
- Se cumple tanto para los medicamentos comercializados después de 1995 como para los comercializados después de 1990.
- En el periodo 1995-2004, la proporción de fármacos cardiovasculares nuevos se incrementó de 0% a 9,6% (en el caso post 1995) y de 1,4% a 14,7% (en el post 1990).
- Si la proporción de fármacos nuevos no se hubiera incrementado entre 1995 y 2004, el gasto per cápita en medicamentos cardiovasculares habría sido 24$ inferior, mientras que el gasto en hospitalizaciones habría sido 89$ mayor (ratio de ahorro neto de 3,7).

CONCLUSIONES:

- Consumir nuevos medicamentos para las enfermedades cardiovasculares reduce la tasa de mortalidad y genera un ahorro neto en el coste sanitario directo de 3,7 dólares por cada dólar invertido.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
42
43
45
47

Costs and benefits of antithrombotic therapy in atrial fibrillation in England: An economic analysis based on GRASP-AF

Kerr M.

Insight Health Economics for NHS Improving Quality (2014)

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

OBJETIVO:

- Estimar el impacto de los medicamentos antitrombóticos prescritos por el National Health Service británico sobre la incidencia de accidentes cerebrovasculares (ACV), la mortalidad, los años de vida ajustados por calidad (AVAC), los costes sanitarios y los costes sociales en el Reino Unido.

MÉTODO:

- País: Reino Unido.
- Periodo de referencia: 2011-2012.
- Fuente de datos: base GRASP-AF con datos de pacientes individuales de 1.016 centros de salud; *British National Formulary; NHS Reference Costs.*
- Variables: medicamentos antitrombóticos prescritos (warfarina en monoterapia y warfarina+aspirina), ACV, hemorragias, AVAC, costes sanitarios, costes sociales (cuidados personales, pérdidas de productividad, efectos fiscales).
- Análisis: revisión de la literatura; modelo de Markov utilizando riesgos de una encuesta sueca.

RESULTADOS:

- En ausencia de la medicación antitrombótica habría habido 45.608 ACV (isquémicos y hemorrágicos) más entre pacientes británicos con fibrilación auricular con CHA2DS2-VASC ≥ 2, lo que equivale a una tasa de 5,8 por cada 100 pacientes.
- El impacto por persona del tratamiento con warfarina en monoterapia frente a ninguna terapia antitrombótica es:
  - A 1 año: se evitan 0,039 ACV, aunque se generan 0,006 hemorragias; se ganan 0,007 AVACs, el NHS se ahorra 412£ y la sociedad se ahorra 94£.
  - A lo largo de la vida: se evitan 0,298 infartos, aunque se generan 0,048 hemorragias; se ganan 0,794 AVACs, el NHS se ahorra 2.408£ y la sociedad se ahorra 1.379£.
- El impacto por persona del tratamiento con warfarina en combinación con aspirina es ligeramente inferior: el sistema sanitario se ahorra 379£ a 1 año y 2.181£ a lo largo de la vida del paciente, y la sociedad se ahorra 92£ a 1 año y 1.305£ a lo largo de la vida.
- Los efectos totales sobre la cohorte poblacional de 356.086 personas con tratamiento de warfarina en monoterapia serían de:
  - A 1 año: 13.906 ACV evitados, aunque se generan 2.183 hemorragias más; 2.330 AVACs adicionales, ahorro de 147 M£ para el sistema y de 33,5 M£ para la sociedad.
  - A lo largo de la vida: 106.231 ACV evitados, aunque se generan 16.935 hemorragias más; 282.892 AVACs adicionales, ahorros de 857,6 M£ para el sistema y de 491 M£ para la sociedad.
- Los efectos totales sobre la cohorte poblacional de 59.748 personas con tratamiento de warfarina en combinación con aspirina serían de:
  - A 1 año: 2.232 ACV evitados, aunque se generan 629 hemorragias más; 369 AVACs adicionales, ahorros de 22,6 M£ para el sistema y de 5,5 M£ para la sociedad.
  - A lo largo de la vida: 16.939 ACV menos, aunque se generan 4.841 hemorragias más; 45.032 AVAC más, ahorros de 130,3 M£ para el sistema y de 77,9 M£ para la sociedad.

CONCLUSIONES:

- Los beneficios de la actual terapia antitrombótica compensan con creces a sus costes: con un coste farmacológico de 147-157£ por persona, se asocia a un ahorro a corto plazo de 379-412£ por persona en costes sanitarios y de 92-94£ en costes sociales.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES / RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
43
45
47
88

The value of antihypertensive drugs: a perspective on medical innovation

Cutler D, Long G, Berndt E, Royer J, Fournier AA, Sasser A, Cremieux P.

Health Affairs (2007) 26(1): 97-110

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ANTIHIPERTENSIVOS

OBJETIVO:

- Cuantificar el impacto de los cambios en la terapia antihipertensiva sobre el número y coste de los infartos, accidentes cerebrovasculares y muertes en Estados Unidos.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1999-2002.
- **Fuente de datos:** National Health and Nutrition Examination Survey; National Center for Health Statistics; National Hospital Discharge Survey; ecuaciones de riesgo del Framingham Heart Study.
- **Variables:** Presión arterial sistólica y diastólica, mortalidad por infarto y accidente cerebrovascular, esperanza de vida, hospitalizaciones por estas causas, costes sanitarios directos.
- **Análisis:** Primero, comparan la tensión arterial media observada en 1999-2000 con la que predicen (con regresiones MCO por sexo y tipo de hipertensión a partir del IMC, diabetes, raza y edad) que existiría sin la existencia de los antihipertensivos. Segundo, estiman el impacto de un menor nivel de tensión arterial sobre el riesgo y el número de infartos, accidentes cerebrovasculares (2002) y muertes (2001). Tercero, asignan un valor monetario a partir de la literatura a la mejora sobre la esperanza de vida, comparándolo con el gasto promedio en antihipertensivos, y estiman el coste sanitario directo evitado gracias a la menor tasa de hospitalizaciones.

RESULTADOS:

- En ausencia de medicamentos antihipertensivos, la tensión arterial media de la población mayor de 40 años sería entre un 10% y un 13% superior.
- Con los antihipertensivos, la esperanza de vida se ha incrementado en 0,5 años para los hombres y 0,4 años para las mujeres, lo que supone un valor descontado de 5.117$ (hombres) y 3.454$ (mujeres) frente al coste descontado de 520$ y 539$, respectivamente, que suponen los antihipertensivos.
- Sin esta medicación se habrían producido unas 86.000 muertes adicionales prematuras en 2001. Las muertes totales y por enfermedad cardiovascular habrían sido un 4% y 9%, respectivamente, superiores.
- Sin los antihipertensivos habría habido unos ingresos hospitalarios adicionales de 572.000 por accidentes cerebrovasculares en 2008 y 261.000 por infarto. Las hospitalizaciones evitadas suponen un 38% y 25% del total por esas causas.
- El coste sanitario directo evitado por el menor número de accidentes cerebrovasculares y de infartos se estima en 10.700 M$ y 5.800 M$, respectivamente, en 2002, siendo el 70% costes hospitalarios.

CONCLUSIONES:

- Invertir en intervenciones farmacéuticas para enfermedades crónicas, como la hipertensión, puede resultar en unos beneficios tanto clínicos como económicos que exceden a sus costes.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
43
44
45
47
54
55

The economic burden of depression in the United States: How did it change between 1990 and 2000?

Greenberg P, Kessler R, Birnbaum H, Leong S, Lowe S, Berglund P, Corey-Lisle P.

Journal of Clinical Psychiatry (2003) 64 (12): 1465-1475

GRUPO TERAPÉUTICO /ÁMBITO DE LA SALUD:

- TRASTORNOS MENTALES

OBJETIVO:

- Actualizar la estimación de la carga económica de la depresión en Estados Unidos.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos
- **Fuente de datos:** costes sanitarios directos a partir de la base de datos *Mental Health, National Nursing Home Survey, National Hospital Discharge Survey, National Ambulatory Medical Care Survey;* datos de suicidios de los Centers for Disease Control; pérdidas laborales del National Vital Statistics Report y del Bureau of Labor Statistics.
- **Variables:** Costes sanitarios directos medidos como el número de hospitalizaciones, visitas médicas y de enfermería, y costes farmacológicos en función de las ventas de los antidepresivos. Pérdidas laborales como consecuencia de la morbilidad de la enfermedad, por presentismo (20% del tiempo si se sufre depresión) y absentismo laboral. Coste de los suicidios causados por la depresión (mortalidad anticipada).
- **Análisis:** Modelos econométricos

RESULTADOS:

- En el periodo, la tasa de prevalencia de la depresión cayó 1,4 puntos porcentuales, hasta el 8,7%, pasando de afectar a 17,5 millones de personas en 1990 a 18,1 millones en 2000. En cambio, la tasa de tratamiento creció un 56% hasta el 43,6%, pasando de 4,9 millones a 7,9 millones de personas tratadas en 2000.
- La tasa de empleo de estas personas pasó del 59,2% en 1990 al 63,3% en 2000.
- Los suicidios entre las personas con depresión se redujeron un 4,5%.
- En términos homogéneos, la carga económica de la depresión pasó de 77.400 M$ en 1990 a 83.080 M$ en 2000 en Estados Unidos (un aumento del 7,4%). Los costes directos aumentaron un 31,2% hasta representar un 31,4% del total, mientras que las pérdidas laborales se redujeron un 0,8% hasta representar un 68,6% del total.
- El coste por paciente con depresión pasó de 9.721$ en 1990 a 8.419$ (descenso del 13,4%). Los costes directos se redujeron un 18,7% (-763$) gracias a la reducción del coste por hospitalizaciones (-1.611$; -58,8%) y visitas médicas (-86$; -8,1%), ya que el coste del tratamiento farmacológico se multiplicó por 2,5 en el periodo (+934$). Las pérdidas de productividad se redujeron un 9,8% (-522$), al caer el coste por absentismo laboral (-641$; -16,8%) y por mortalidad anticipada (-17$; -5,3%), mientras que los costes por presentismo laboral se incrementaron en 136$ (+11,3%).

CONCLUSIONES:

- El aumento del coste farmacológico para tratar la depresión se ha más que compensado con un menor coste hospitalario y unas menores pérdidas de productividad laboral derivadas de un mejor control de la enfermedad.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD / AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
44
45
47
95
96
97

Therapy with omalizumab for patients with severe allergic asthma improves asthma control and reduces overall healthcare costs

Costello RW, Long DA, Gaine S, Mc Donnell T, Gilmartin JJ, Lane SJ.

Ir J Med Sci (2011) 180:637-64

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

OBJETIVO:

- Evaluar el beneficio clínico y la utilización de recursos en pacientes con asma alérgica severa respondedores a la terapia con omalizumab.

MÉTODO:

- País: Irlanda.
- Tipo de estudio: observacional prospectivo realizado para 63 pacientes, comparando lo sucedido en el periodo de control (6 meses previos al tratamiento) con lo sucedido en el periodo de 6 meses de tratamiento con omalizumab.
- Fuente de datos: historias clínicas.
- Variables: número de exacerbaciones antes y después del tratamiento; número de visitas a los servicios de urgencia; admisiones hospitalarias; función pulmonar; uso de corticosteroides.
- Análisis de las diferencias antes y después del tratamiento testadas con el test de Wilcoxon.

RESULTADOS:

- Se produjeron mejoras estadísticamente significativas en las variables analizadas:
  - El número medio de exacerbaciones pasó de 3,18 ± 2,3 a 1,24 ± 1,5.
  - El número medio de corticosteroides consumidos disminuyó de 3,08 ± 2 a 1,16 ± 1,1.
  - La función pulmonar media mejoró las cinco medidas utilizadas.
  - El número medio de admisiones hospitalarias se redujo de 2,4 ± 0,41 a 0,8 ± 0,37. Las hospitalizaciones totales pasaron de 41 (un 66% del total) en los 6 meses previos al tratamiento a 15 (un 24%) post-tratamiento.
  - El número medio de camas ocupadas pasó de 16,6 ± 2,94 días a 5,3 ± 2,6 días.
  - El número medio de días de trabajo perdidos disminuyó de 13,4 días en el periodo de control a 1,4 días en el periodo de seguimiento.
- Gracias a la reducción del consumo de servicios y a la mejora de la productividad laboral, el tratamiento permitió generar un ahorro de 834 euros por paciente.

CONCLUSIONES:

- El tratamiento con omalizumab no sólo es efectivo en la mejora de los síntomas, sino que permite generar un ahorro neto de costes, al reducir el consumo de recursos sanitarios y mejorar la productividad laboral del paciente.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES / RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
45
46
70

The impact of increased utilization of HIV drugs on longevity and medical expenditure: an assessment based on aggregate US time-series data

Lichtenberg F.

NBER Working Paper 12406.

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VIH/SIDA

OBJETIVO:

- Estimar el impacto de la mayor utilización de fármacos para el VIH/SIDA sobre la esperanza de vida, el gasto sanitario anual y el gasto sanitario a lo largo de la vida en Estados Unidos.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Fuente de datos:** *HIVnet; AIDS Cost and Services Utilization Survey; CDCs AIDS Public Information Data Set; National Center for Health Statistics, IMS Health.*
- **Periodo de referencia:** 1993-2001.
- **Variables:** tasa de utilización de fármacos, gasto farmacéutico, número y coste de las hospitalizaciones, número y coste de las visitas médicas, gasto sanitario anual, gasto sanitario a lo largo de la vida; esperanza de vida, tasa de mortalidad.
- **Análisis:** estimación del contrafactual a partir del método del "period-life-table", estimando lo que le ocurriría a largo plazo a una cohorte hipotética de pacientes con VIH/SIDA a lo largo de su vida bajo las condiciones de mortalidad de un periodo determinado de tiempo.

RESULTADOS:

- Entre 1993 y 2001, la esperanza de vida de los pacientes con VIH/SIDA se incrementó de 3,7 a 26,3 años. El 60% de dicho incremento (13,4 años) es atribuible al incremento en la utilización farmacológica.
- La tasa de supervivencia a los 5 años se incrementó del 3% a 54%.
- El número de medicamentos aprobados para el VIH/SIDA pasó de 3 a 17.
- En el año 2000, el gasto sanitario anual medio por paciente con VIH/SIDA fue de 13.777$, y el gasto estimado a lo largo de la vida del paciente de 362.325$.
- Entre 1993 y 2000, el gasto farmacéutico por paciente con VIH/SIDA se multiplicó por 6,1, incrementándose en 7.356$.
- Si la utilización de fármacos no se hubiera incrementado a lo largo de estos años, en el año 2000 el gasto sanitario medio por paciente habría sido de 10.247$ (3.529$ menor), la esperanza de vida de 12,9 años (13,4 años menor) y el gasto sanitario medio por paciente a lo largo de la vida de 132.185$ (230.140$ menor).
- Dentro del gasto sanitario total, sin los nuevos fármacos el gasto farmacéutico habría sido 6 veces inferior, pero el gasto hospitalario se habría multiplicado por 2.
- El coste sanitario resultante de los nuevos medicamentos para tratar el VIH/SIDA es de 17.175 dólares por año de vida ganado.

CONCLUSIONES:

- La mayor utilización de fármacos para el VIH/SIDA ha contribuido a elevar la esperanza de vida de estos pacientes, a costa de un incremento en el gasto sanitario anual medio por paciente (aunque menor gasto hospitalario), resultando en un ratio de coste-efectividad incremental de 17.175 dólares por año de vida ganado, lo que implica que se trata de una intervención coste-efectiva.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
46
47

Socio-economic impact of antiretroviral treatment in HIV patients. An economic review of cost savings after introduction of HAART

Gonzalo T, García Goñi M, Muñoz-Fernández MA.

AIDS Rev. 2009 Apr-Jun;11(2):79-90

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VIH/SIDA

OBJETIVO:

- Estudiar el impacto socioeconómico del VIH desde su propagación hasta la actualidad.
- Mostrar cómo la aplicación de la terapia antirretroviral combinada (Highly Active Antiretroviral Treatment - HAART) ha dado lugar a reducciones significativas en los ingresos hospitalarios y ha mejorado radicalmente la supervivencia y calidad de vida.

MÉTODO:

- País: España, Estados Unidos, Sudáfrica.
- Año de referencia: 1984-2007.
- Variables: ahorro total en costes definido como la suma de los ahorros económicos (coste de los pacientes tratados con terapias no-HAART vs coste de los HAART) y del coste de oportunidad derivado del hecho de que con los antirretrovirales los pacientes sufren una menor merma de la capacidad de trabajar. El coste de los antirretrovirales incluye el coste de los medicamentos, de las visitas médicas asociadas, de las pruebas diagnósticas y del apoyo psicológico.

RESULTADOS:

- El VIH/SIDA ha causado la muerte de unos 14 millones de personas en el mundo.
- En España se han producido un total de 75.733 casos acumulados de VIH/SIDA desde 1981.
- El número de muertes por VIH/SIDA alcanzó su punto máximo en España en el año 1994, con 7.428 casos, y desde entonces, gracias a la introducción de los antirretrovirales combinados, se ha ido reduciendo año a año, hasta las 1.464 muertes anuales en 2007.
- Pese al elevado coste de los nuevos medicamentos contra el VIH/SIDA, su elevada eficacia reduce la utilización de servicios sanitarios, reduce el riesgo de sufrir infecciones, mejora la calidad de vida del paciente y potencia su empleabilidad, elevando la tasa de empleo y la productividad.
- En España, las terapias combinadas de antirretrovirales han permitido alcanzar un ahorro total de costes de 49.120$, de los cuales 19.000$ son ahorros económicos y los 30.120$ restantes son coste de oportunidad. En Sudáfrica, el ahorro total ha sido de 10.700$ y en Estados Unidos de 65.800$.

CONCLUSIONES:

- Las terapias combinadas de antirretrovirales son una estrategia ahorradora en costes, sobre todo cuando se contempla su coste de oportunidad social.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES / CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
47
49
54
121
122

The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice

Polistena B, Calzavara-Pinton P, Altomare G et al.

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2015)

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- PSORIARIS

OBJETIVO:

- Cuantificar el impacto de los agentes biológicos sobre los costes directos e indirectos en el tratamiento de la psoriaris en placa crónica, desde la perspectiva de la sociedad, así como evaluar la relación coste-efectividad de la intervención.

MÉTODO:

- **País:** Italia.
- **Año de referencia:** 2009.
- **Intervención:** 178 pacientes adultos con psoriasis en placa tratados durante 1 año con una terapia de medicamentos biológicos (etanercept, infliximab o adalimumab).
- **Fuente de datos:** 12 centros especializados pertenecientes a la red *Psocare*.
- **Variables:** eficacia clínica medida a través del Psoriasis *Area Severity Index* (PASI); calidad de vida autopercibida medida a través de la escala visual analógica (EVA) del dolor y del picor, y del EQ-5D.
- **Análisis:** coste-utilidad, calculando el ratio coste-efectividad incremental. Comparación de costes, eficacia y calidad de vida desde el momento base hasta un periodo de seguimiento de 6 meses.

RESULTADOS:

- Con la terapia biológica, se produjeron mejoras en la eficacia clínica: la puntuación en el PASI pasó de 21,6% a 30,6%.
- Se produjeron mejoras en calidad de vida. La EVA de dolor mejoró en 8,8 puntos, desde los 28,5 de base, y la EVA de picor mejoró en 7,7 puntos desde los 31,7 de base. Los años de vida ajustados a calidad (AVAC) medios pasaron de 0,6 a 0,9.
- Con los biológicos, los costes sanitarios directos se multiplicaron casi por 4 (3,97) respecto al dato inicial, hasta los 15.365€ anuales promedio por paciente, debido fundamentalmente al mayor precio de adquisición de los fármacos. Con los biológicos, cada paciente ahorró en promedio 636€ anuales en gastos personales adicionales, tales como visitas médicas y pruebas diagnósticas y de laboratorio.
- Los costes directos no sanitarios se redujeron un 60%, hasta los 701€ anuales promedio por paciente. Esto se debió a una menor pérdida de tiempo de transporte al centro sanitario (57,5 min vs 62,3 min) y a una menor necesidad de cuidados en el domicilio (0,8 días al mes vs 2,3).
- En conjunto, los costes directos (sanitarios y no sanitarios) aumentaron un 230%, hasta los 16.066€ anuales por paciente.
- La mejor calidad de vida del paciente propició que éstos perdieran menos días de trabajo (4,36 vs 12,38 promedio al año) y que hubiera menos días con presentismo laboral, o merma de productividad durante del trabajo (4,02 vs 17,96 al año). Por su parte, los cuidadores informales redujeron en un tercio los días de absentismo laboral debido a la psoriasis del paciente (10,99 vs 31,62). Bajo un enfoque de capital humano, el tratamiento con biológicos se asocia a una reducción de la pérdida de productividad laboral del 71,4% (1.133€ vs 3.960€).
- En total, los costes sociales asociados a la terapia con biológicos aumentaron un 95,3% hasta los 17.200€ anuales.
- El ratio coste-efectividad incremental, desde la perspectiva de la sociedad, arroja unos resultados de 18.634€ por AVAC ganado, de 333,6€ por punto de PASI ganado, de 213,8€ por punto ganado en la EVA de dolor y de 174,4€ por punto ganado en la EVA de picor.

CONCLUSIONES:

- El tratamiento de la psoriasis en placa con medicamentos biológicos es una intervención coste-efectiva (RCEI de 18.600€/AVAC). El elevado precio de adquisición de los fármacos se ve parcialmente compensado por el ahorro de otros costes sanitarios directos, costes directos no sanitarios y costes indirectos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
47
48
49

Medical innovations and labor savings in health care. An exploratory study

Tsiachristas A, Notemboom A, Goudriaan R, Groot W.

Research commissioned by the American Chamber of Commerce Pharmaceutical Committee (2009)

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- EPOC/ASMA; ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR; TRASTORNOS MENTALES.

OBJETIVO:

- Estimar el ahorro anual generado en la atención integral al paciente gracias a la innovación farmacéutica en tres grupos de enfermedades crónicas prevalentes en Holanda.

MÉTODO:

- **País:** Holanda
- **Periodo de referencia:** 1995-2007.
- **Fuente de datos:** revisión de literatura; *Bureau of Statistics of the Netherlands; National Institute for Public Health and the Environment; Trimbos Institute.*
- **Variables:** medicamentos aprobados después de 1995 en asma (montelukast), EPOC (tiotropio), fallo cardiaco (candesartan, rosuvastatin), enfermedad coronaria (atorvastatin, abciximab, clopidrogel), esquizofrenia/trastorno bipolar (olanzapina, paliperidona, quietapina). Admisiones hospitalarias en 2004 y 2007. Duración media de la estancia hospitalaria en 2004 y 2007. Personal a tiempo completo (enfermeros/as y cuidadores, médicos especialistas, otro personal médico, otro personal) en 2007.
- **Análisis:** Días de hospitalización ahorrados calculados como la resta de las admisiones hospitalarias tras la aprobación de los fármacos (ponderada por la duración promedio de la estancia) y las admisiones antes de la aprobación de los fármacos (ponderadas), todo ello ponderado por la fracción de pacientes que consumen estos medicamentos. Los días de hospitalización evitados se traducen en ahorro de personal. Proyecciones a 2025 realizadas en base a cuatro escenarios de crecimiento anual de la cuota de utilización de estos diez medicamentos.

RESULTADOS:

- Las diez innovaciones farmacéuticas en los tres grupos de enfermedades considerados generan un ahorro anual equivalente a unas 7.212 personas contratadas a tiempo completo para atender a los pacientes: 4.920 en hospitales generales (un 3,6% de su personal actual) y 2.292 en hospitales mentales (un 7,4% de su personal actual).
- Por categorías profesionales, se produce un ahorro equivalente al tiempo de atención de 2.359 enfermeros/as y cuidadores, 784 médicos especialistas, 1.825 otro personal médico y 2.244 otro personal.
- Por grupos de enfermedad, el ahorro en asma/EPOC fue equivalente al tiempo de atención de 2.722 personas, en enfermedades cardiovasculares de 2.198 y en enfermedades mentales de 2.292.
- En un escenario para el año 2025, los ahorros podrían ascender al equivalente en horas de trabajo realizadas por cuidadores formales e informales en un rango de entre 9.082 y 11.874 personas, en función de si la cuota de utilización de estos medicamentos crece a una tasa anual del 0% o del 1,5%.

CONCLUSIONES:

- Los medicamentos innovadores tienen un impacto positivo sobre la oferta laboral per cápita, al mejorar la salud de los trabajadores y repercutir en un menor absentismo laboral. La innovación farmacéutica puede ser un catalizador para la sostenibilidad del sistema sanitario.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
49
50
51

Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost

Sokol M, McGuigan K, Verbrugge R, Epstein R.

Medical Care (2005) 43(6): 521-530

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- DIABETES, HIPERCOLESTEROLEMIA, HIPERTENSIÓN, INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

OBJETIVO:

- Evaluar la relación existente entre adherencia al tratamiento, utilización médica y costes sanitarios en Estados Unidos, para 4 enfermedades de alta prevalencia en las que los medicamentos bajo prescripción médica juegan un papel importante.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1997-1999.
- **Población de estudio:** 137.277 personas menores de 65 años cubiertas con un seguro sanitario laboral.
- **Fuente de datos:** *Medco Health,* bases de datos administrativas de HMO, FFS y PPO.
- **Variables:** Coste sanitario medido como el coste por consumo de medicamentos para las áreas terapéuticas señaladas, el coste de las visitas médicas realizadas, de los ingresos hospitalarios y de las visitas a servicios de urgencias. Adherencia al tratamiento medido como el porcentaje de días durante el periodo de análisis contemplado (12 meses) en los que el paciente tuvo una oferta de 1 o más medicamentos de mantenimiento para la condición, dividida en 5 categorías.
- **Análisis:** regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre adherencia y costes, controlando por sexo, edad, comorbilidades, subtipo de enfermedad, situación laboral y tipo de seguro médico. Análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre adherencia y riesgo de hospitalización, controlando por las variables anteriores.

RESULTADOS:

- Para las 4 enfermedades consideradas, los pacientes con una adherencia de entre el 80% y el 100% durante el periodo tienen un riesgo estadísticamente menor de ser hospitalizados que los pacientes con un menor grado de adherencia. Por ejemplo, con respecto a una adherencia del 40-59%, 12 pp menos en diabetes, 5 pp menos en hipertensión, 3 pp menos en hipercolesterolemia y 8 pp menos en insuficiencia cardiaca.
- En pacientes con diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia, los costes médicos se reducen de forma lineal con la reducción de la tasa de adherencia. En estas 3 enfermedades, los costes sanitarios totales tienden a reducirse cuanto mayor es el grado de adherencia al tratamiento del paciente, pese a que el coste farmacéutico se eleva con el mismo. Las diferencias en insuficiencia cardiaca no son significativas.
- La diabetes es la única, dentro de las enfermedades consideradas, en la que los costes sanitarios se reducen de manera monótona a medida que baja el grado de adherencia (cinco bloques). Los costes sanitarios de los pacientes con una adherencia del 80-100% se reducen un 27% de promedio en la categoría de adherencia del 60-79%, un 30% en la categoría del 40-59%, un 36% en la categoría del 20-39% y un 48% en la categoría del 1-19% de adherencia.

CONCLUSIONES:

- En algunas enfermedades crónicas, una mayor exposición al tratamiento farmacológico puede aportar un retorno económico neto positivo, al reducir las hospitalizaciones, las visitas médicas y las urgencias.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
49
51

Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes

Encinosa WE & Bernard D.

NBER Working Paper Nº 15691 (2010)

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- DIABETES

OBJETIVO:

- Estimar el impacto directo de la adherencia al tratamiento de la diabetes tipo 2 sobre las hospitalizaciones y las visitas a los servicios de urgencias.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 2001-2002.
- **Muestra:** pacientes con DMT2 en edad de trabajar que requirieron medicación antidiabética oral (n=56.744).
- **Fuente de datos:** MarketScan Research Databases (aseguradora sanitaria privada); Employer Benefit Plan Design.
- **Variables:** no-adherencia (% de días que el paciente no controló su medicación de la diabetes); severidad de la enfermedad; 27 condiciones crónicas; utilización de los servicios de urgencia y de hospitalizaciones; ahorros derivados de un mejor control.
- Análisis de regresión (probit, IV probit, GMM) para determinar el efecto de la no-adherencia sobre el uso de recursos y sus costes, controlando por la severidad inobservable de la enfermedad.

RESULTADOS:

- Aumentar la tasa de adherencia de la medicación antidiabética del 50% al 100% reduce la tasa de hospitalización del 15% al 11,5%, y la tasa de visitas a los servicios de urgencia del 17,3% al 9,3%.
- Por un lado, aumentar la tasa de adherencia generaría un gasto adicional en medicamentos de 776$ anuales por paciente. Por otro lado, aumentar la adherencia reduciría los costes hospitalarios en 865$ anuales por paciente (2.097$ - 1.232$) y los costes derivados de acudir a los servicios de urgencia en 21$ (49$ - 28$) por paciente.
- Así, aumentar la adherencia generaría un ahorro neto promedio de 110$ anuales por paciente (886$ - 776$) o, lo que es lo mismo, un ahorro de 1,14 dólares por cada dólar adicional gastado en antidiabéticos.
- No controlar por la severidad de la enfermedad redundaría en un considerable sesgo a la baja del ahorro promedio: en vez de ganar un 14% de costes se perdería un 45%.

CONCLUSIONES:

- Potenciar la adherencia al tratamiento de la diabetes tipo 2 resulta una estrategia ahorradora de costes netos, al lograr un ahorro neto de 1,14 dólares por cada dólar adicional gastado en medicación.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD / AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
50
91

Medication Adherence and the Associated Health-Economic Impact Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Converting to Insulin Pen Therapy: An Analysis of Third-Party Managed Care Claims Data

Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi A, Pashos C.

Clinical Therapeutics (2006) 28(10):1712-1725

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- DIABETES MELLITUS

OBJETIVO:

- Evaluar el impacto en la adherencia al tratamiento, los eventos hipoglucémicos y los costes sanitarios atribuibles a pacientes con diabetes tipo 2 que cambian de una terapia de insulina a través de vial/jeringa a una con pluma de insulina análoga.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 2001-2002.
- **Fuente de datos:** *PharMetrics,* base de datos longitudinales.
- **Variables:** grado de adherencia al tratamiento definido a través del ratio de cumplimiento terapéutico MPR (no adherencia cuando MPR<80%); eventos hipoglucémicos; costes directos sanitarios asociados a las hipoglucemias (visitas médicas, hospitalizaciones, visitas a urgencias); comorbilidades.
- **Análisis:** Se evalúan los efectos del cambio en el tipo de administración de la insulina a 6 meses vista sobre dos cohortes de pacientes, una que cambió desde vial/jeringa de insulina análoga y otra que cambió desde vial/jeringa de insulina humana. Modelo de regresión Poisson para analizar la probabilidad de sufrir hipoglucemias en función de factores socioeconómicos, complicaciones, adherencia y duración del tratamiento.

RESULTADOS:

- La tasa media de adherencia al tratamiento se incrementó del 62% al 69%. Cuando el tratamiento previo era análogo de insulina, pasó del 60% al 68%, mientras que cuando era insulina humana pasó del 65% al 71%. La proporción media de pacientes adherentes pasó del 36,1% al 54,6%.
- La probabilidad de sufrir una hipoglucemia se redujo en un 50% al cambiar la forma de liberación de la insulina. En individuos adherentes al tratamiento, la incidencia de las hipoglucemias se redujo en un 65%.
- La menor tasa de hipoglucemias se asoció a un menor número de visitas médicas (OR=0,39) y a los servicios de urgencias (OR=0,44), pero no a un menor número de hospitalizaciones.
- Tras la conversión a plumas de insulina, el coste sanitario directo medio se redujo un 10%, pasando de 16.359$ a 14.769$ por paciente. El coste medio directamente atribuible a las hipoglucemias se redujo un 56% (-788$), gracias a ahorros en hospitalizaciones (-569$), visitas médicas (-92$), medicamentos (-78$) y visitas a urgencias (-65$), si bien se incrementó el coste por visitas médicas externas (+17$).
- No hubo diferencias significativas en el coste de las insulinas antes y después de la intervención (2.111$ vs 2.146$), aunque sí en los costes de los antidiabéticos orales (1.579$ pre vs 915$ post-intervención).

CONCLUSIONES:

- En pacientes con diabetes tipo 2, pasar de la terapia convencional vial/jeringa de insulina a una con pluma de insulina eleva el grado de adherencia, reduce las hipoglucemias, disminuye la probabilidad de visitar al médico y a los servicios de urgencias y reduce los costes medios del tratamiento.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
50
51

Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional and economic outcomes of schizophrenia

Kaplan G, Casoy J & Zummo J.

Patient Preference and Adherence (2013)7: 1171-1180

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ANTIPSICÓTICOS

OBJETIVO:

- Aportar un análisis comprensivo y actualizado de los efectos que tienen los antipsicóticos inyectables de larga duración (LAIs) sobre la adherencia y sobre distintos resultados clínicos, económicos y de calidad de vida, de pacientes con esquizofrenia, con el fin de concienciar a los clínicos sobre su relevancia.

MÉTODO:

- Variables: adherencia al tratamiento, definida generalmente como el grado en que el paciente consume la medicación prescrita; calidad de vida medida a través del *Global Assessment of Functioning Score* y el *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS); número y duración de los ingresos hospitalarios; frecuencia de las visitas a los servicios de urgencia; coste sanitario directo.
- Tipo de análisis: revisión de literatura, con la inclusión final de 62 estudios analizados.

RESULTADOS:

- La tasa de discontinuación de la medicación durante el año posterior al primer episodio de psicosis oscila entre el 26% y el 59%.
- La discontinuación del tratamiento se asocia a una menor calidad de vida: 55,4 vs 67,2 en el Global Assessment of Functioning Score.
- Frente a antipsicóticos orales, el uso de LAIs se asocia a un mayor tiempo hasta la discontinuación.
- Completar el tratamiento se asocia a una mayor reducción a corto y largo plazo en el número y duración de las hospitalizaciones (frente al momento base) que discontinuarlo: reducción del 66,2% vs 29,2% en el número medio de hospitalizaciones; reducción del 68% vs 0% en la duración de los ingresos hospitalarios.
- Distintos estudios han analizado el efecto de los LAIs sobre el uso de recursos:
  - Bajo tratamiento con LAIs, la tasa de hospitalización se redujo del 49,7% al 22,4%, y la duración de las hospitalizaciones disminuyó de 7,3 a 4,7 días.
  - A los 24 meses de tratamiento con LAIs, hubo una reducción del 41% en el número de hospitalizaciones por cualquier causa y del 56% por causas psiquiátricas, así como una reducción del 40% en las visitas a urgencia.
  - Tras comenzar el tratamiento con LAIs, el coste anual relacionado con la esquizofrenia se redujo en 5.576$, y el coste hospitalario en 7.744$.

CONCLUSIONES:

- Los antipsicóticos inyectables de larga duración ofrecen una opción de tratamiento de la esquizofrenia asociada a una mayor tasa de adherencia, lo que puede redundar en mejores resultados de salud y calidad de vida del paciente, y en menores costes sanitarios para el sistema.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA / AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
51
95
96

The association between asthma control, health care costs and quality of life in France and Spain

Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, Decuypere L et al.

BMC Pulmonary Medicine (2013)13:15

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:
- ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

OBJETIVO:
- Describir los costes y la calidad de vida de pacientes adultos con asma en función de su grado de control de la enfermedad (estudio EUCOAST).

MÉTODO:
- **Países:** Francia y España.
- **Año de referencia:** 2010.
- **Fuente de datos:** historia clínica, prueba y cuestionario. En España el reclutamiento se realizó en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.
- **Variables:** consumo de recursos realizados en los 3 meses anteriores a la visita médica del estudio, incluyendo pérdidas de productividad laboral por incapacidad temporal; volumen respiratorio máximo (FEV1), cuestionario de calidad de vida EuroQol-5D-3L que contiene 5 preguntas y la Escala Visual Analógica (EVA).
- **Muestra:** pacientes adultos con asma diagnosticada hace menos de 1 año que hayan recibido tratamiento. Se excluyeron a los pacientes de más de 45 con historial fumador de más de 20 años o EPOC. Muestra de 1.517 pacientes en España y 1.154 en Francia.
- **Análisis:** tests estadísticos (Pearson Chi2 y Fisher) para comparar entre los 3 subgrupos de pacientes (controlados, parcialmente controlados y no controlados). Perspectiva de la sociedad. Análisis multivariante para analizar la relación entre control asmático y los resultados en costes y en calidad de vida.

RESULTADOS:
- En España, la muestra se divide en: 29,9% controlados, 34,1% parcialmente controlados y 34,1% no controlados. En Francia, la proporción de pacientes con asma bien controlada es del 40,6%.
- El 74,4% de los no controlados sufrió una exacerbación en los 3 meses previos a la visita, frente al 41,3% de los parcialmente controlados y al 9,2% de los controlados.
- En España, el coste medio del paciente mal controlado es de 556,8€, frente a los 241€ del paciente parcialmente controlado y los 152,6€ del paciente controlado. El mal control hace que el coste medio de la medicación pase de 88€ a 158€, el de hospitalización de 0€ a 55€, el de visitas al médico general de 35€ a 143€. Las pérdidas de productividad se incrementan de 4€ en 3 meses a 122€, pasando de representar el 2,6% del coste total al 22% del total.
- En Francia, el coste medio pasa de 85€ si hay buen control, a 314€ si hay control parcial y a 540€ si el asma no está controlada. Es decir, el mal control genera unos costes adicionales mayores en Francia que en España.
- La calidad de vida mejora con el control de la enfermedad. En España, la puntuación promedio en el EQ-5D-3L es de 0.89 si el asma está bien controlada, 0.82 si hay control parcial y 0.69 si no hay control (en Francia, 0,88, 0,78 y 0,63, respectivamente). En la EVA, la puntuación promedio que reportan los pacientes se reduce de 80 a 75,1 y a 62,8 en España y de 77,3 a 70,3 y a 57,4 en Francia.

CONCLUSIONES:
- Un mejor control del asma se asocia a una mejor calidad de vida del paciente y a unos menores costes directos e indirectos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG 52

The impact of new drug launches on the loss of labor from disease and injury: evidence from German panel data

Bui V & Stolpe M.

International Journal of Health Care Finance and Economics (2010): 10:315-346

OBJETIVO:

- Comprobar la hipótesis de que los nuevos medicamentos aprobados han ayudado a reducir la pérdida laboral por enfermedad a lo largo del tiempo en Alemania.

MÉTODO:

- **País:** Alemania.
- **Periodo de referencia:** 1988-2004. Subperiodo de 1992-2004.
- **Áreas terapéuticas:** 16 grupos de enfermedades.
- **Fuente de datos:** *Federation of Public Pension Providers in Germany; WHO Mortality Database; IMS Health Drug Launches database.*
- **Variables:** moléculas aprobadas (86); moléculas existentes (13.545); años de vida perdidos, años de trabajo perdidos, servicios de rehabilitación.
- **Modelos:** Mínimos cuadrados generalizados (MCG), mínimos cuadrados en dos etapas (MC2E) y método generalizado de momentos (MGM). Se modeliza el número de años de trabajo perdidos por la enfermedad en función del número acumulado de nuevas moléculas, del número acumulado de moléculas existentes, de un vector de factores clínicos y demográficos (enfermedad, nivel educativo, sexo, región), de haber recibido servicios de rehabilitación y de un vector de mortalidad por enfermedad. También se modeliza el número de años de vida perdidos en función de los medicamentos nuevos y existentes, del vector de variables clínicas y demográficas y del número de años de trabajo perdidos. Retardo de 3 años sobre los nuevos medicamentos.

RESULTADOS:

- Cuanto mayor es el stock de nuevos medicamentos aprobados para tratar una determinada enfermedad, menor el número de años de trabajo perdidos atribuidos a dicha enfermedad. Coeficientes estadísticamente significativos en todos los modelos. Para Alemania occidental en el periodo 1988-2004: -137 (MCG con retardo); -220 (MCG sin retardo); -230 (MC2E); -284 (MGM). En el periodo 1992-2004: -84 (MCG con retardo); -211 (MCG sin retardo); -190 (MC2E); -171 (MGM).
- El efecto es mayor sobre Alemania oriental, donde la difusión de los nuevos medicamentos fue más tardía.
- La rehabilitación es efectiva en la prevención o retraso de la edad de jubilación anticipada.
- La reforma legal aprobada en 2001 ha reducido en 524 los años de trabajo perdidos durante cada uno de los años posteriores.

CONCLUSIONES:

- Cada nuevo medicamento aprobado en Alemania se ha traducido en un ahorro total de alrededor de 200 años de trabajo perdidos por mortalidad prematura y jubilación anticipada.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE REFERENCIAS

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG 52

The effect of changes in drug utilization on labor supply and per capita output

Lichtenberg F.

NBER Working Paper 9139 (2002)

OBJETIVO:

- Estimar el efecto de los cambios en la utilización de los medicamentos sobre la oferta laboral de Estados Unidos.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Fuente de datos:** *Medical Expenditure Panel Survey; National Ambulatory Medical Care Survey; National Health Interview Survey.*
- **Periodo de referencia:** 1970-1998.
- **Variables:** Limitación de la actividad debido a la enfermedad (limitación de la actividad principal, de la actividad laboral, incapacidad para trabajar y número medio de días de trabajo perdidos); novedad de los medicamentos (tiempo medio desde la aprobación del principio activo por la FDA, número de medicamentos post 1970, post 1980, post 1985 y post 1990); coste de las horas trabajadas; número de hospitalizaciones asociadas a las enfermedades; edad, nivel educativo, sexo y raza.
- **Análisis:** modelos econométricos con un doble enfoque para estimar los efectos de la cantidad media de medicamentos consumidos para una determinada enfermedad y de la novedad media de los mismos sobre cinco medidas alternativas de limitaciones de la actividad.

RESULTADOS:

- Una mayor novedad del medicamento aprobado para una cierta enfermedad reduce la probabilidad de que las personas con dicha enfermedad vean disminuida su actividad laboral, y reduce el número medio de días con actividades restringidas.
- Las limitaciones de la actividad se reducen en torno a un 1% anual por cada año incremental de novedad del medicamento (incapacidad de trabajar -1,2%; días de trabajo perdidos -1,0%).
- El efecto negativo de la novedad del medicamento sobre las limitaciones de la actividad es robusto a las definiciones alternativas de novedad y de limitaciones.
- La relación entre la novedad de los medicamentos y las limitaciones de actividad parece ser no lineal: la reducción en las limitaciones al cambiar un medicamento de 1980 por uno de 1990 es mayor que la reducción producida al sustituir uno de 1970 por uno de 1980.
- Aplicando los costes de los medicamentos, el coste de reducir en 1 día los días con restricción de la actividad se sitúa entre 18$ y 34$. Esto es 4 veces inferior al salario medio diario (140$).

CONCLUSIONES:

- Los nuevos medicamentos son una intervención altamente coste-efectiva en lo que respecta a las pérdidas de productividad, ya que su coste diario es cuatro veces inferior al coste de los días de trabajo perdidos que evitan.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE REFERENCIAS

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG
53
56

Availability of New Drugs and Americans' Ability to Work

Lichtenberg F.

JOEM (2005) 47(4): 373-380

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDADES DIGESTIVAS, CIRCULATORIAS, RESPIRATORIAS, DE LA PIEL Y MUSCULOESQUELÉTICAS.

OBJETIVO:

- Analizar si la introducción de nuevos medicamentos ha incrementado la capacidad de la sociedad de producir bienes y servicios, al aumentar el número de horas trabajadas por persona de la población en edad de trabajar.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1982-1996.
- **Fuente de datos:** *National Health Interview Survey, National Center for Health Statistics.*
- **Variables:** Stock de medicamentos aproximado como el número acumulado de medicamentos aprobados (totales o prioritarios) por la FDA en los 3-5 años anteriores, para cada grupo de enfermedad. Capacidad de trabajar medida de tres formas: como el número de días de actividad restringida en las últimas dos semanas como consecuencia de la enfermedad; como el hecho de haber estado hospitalizado alguna vez debido a la enfermedad; o como el hecho de haber estado alguna vez incapacitado para trabajar debido a la enfermedad. Áreas terapéuticas: 47 enfermedades crónicas, agrupadas en enfermedades digestivas, circulatorias, respiratorias, musculoesqueléticas, de la piel y misceláneas.
- Análisis de regresión múltiple para analizar el efecto del stock de medicamentos sobre la capacidad de trabajar, controlando por edad, sexo, raza, nivel educativo, región, veteranía de guerra y por un efecto fijo por condición y por año.

RESULTADOS:

- El incremento del stock de medicamentos reduce la probabilidad de ser incapaz de trabajar debido a las 47 condiciones consideradas en un 1,8% anual. Esto equivale a un valor anual de 395$ per cápita.
- El gasto promedio per cápita en estos nuevos medicamentos para estas condiciones médicas es de 51$ en 1996.
- Si el stock de medicamentos no se hubiera incrementado entre 1982 y 1996, la media de días perdidos de trabajo habría sido un 14,4% mayor (1,12 días vs 0,98), lo que equivale a un valor anual de 19$ per cápita.
- En conjunto, los medicamentos aprobados después de 1982 han reducido la probabilidad de absentismo laboral y los días de trabajo perdidos por un valor equivalente a 415$ per cápita.
- En una estimación más conservadora, si se asume que el efecto marginal de los nuevos medicamentos sobre la capacidad de trabajar es similar al peso del gasto en I+D farmacéutica sobre el gasto total de la industria en I+D para sanidad (un 28%), el beneficio bruto de los nuevos medicamentos sobre la productividad laboral per cápita se reduciría a 116$ anuales.

CONCLUSIONES:

- En términos de una mayor participación laboral, el beneficio de los nuevos medicamentos es entre 2,3 y 8,1 veces superior a su coste.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

AHORRO EN COSTES

IR A PÁG 54

Direct and indirect cost of urge urinary incontinence with and without pharmacotherapy

Goren A, Zou KH, Gupta S, Chen C.

International Journal of Clinical Practice (2014) 68 (3): 336-348

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- INCONTINENCIA URINARIA

OBJETIVO:

- Evaluar el impacto del tratamiento de la incontinencia urinaria sobre el consumo de recursos sanitarios, la productividad laboral y las limitaciones de la actividad, así como sobre los costes asociados a los mismos.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Año:** 2011.
- **Fuente de datos:** National Health and Wellness Survey; cuestionarios telemáticos específicos a una muestra de 1.190 pacientes con incontinencia urinaria (481 con tratamiento farmacológico y 709 sin tratamiento); Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire.
- **Variables:** Haber sufrido incontinencia urinaria en los últimos 3 meses; tratamiento farmacológico para la incontinencia, absentismo, presentismo, pérdida laboral, limitación de la actividad, utilización de recursos sanitarios (visitas médicas, visitas a urgencias, número de hospitalizaciones), variables socioeconómicas (edad, sexo, raza, nivel educativo, situación laboral, nivel de ingresos, estado civil, aseguramiento sanitario).
- **Análisis:** bivariante; de regresión múltiple (modelos lineales generalizados) para analizar las diferencias entre grupos y predecir la productividad laboral, consumo de recursos y limitación de la actividad, así como sus costes asociados.

RESULTADOS:

- Controlando por el resto de variables, el grupo de pacientes con tratamiento farmacológico para la incontinencia urinaria presenta una tasa un 12,1% menor de limitación de la actividad que el grupo sin tratamiento (41,1% versus 46,8%).
- Los pacientes con tratamiento presentan una menor tasa de visitas a urgencias (-28,7%), pero una mayor tasa de visitas médicas (32,5%) y de hospitalizaciones que los pacientes sin tratamiento.
- El coste sanitario directo anual medio asociado a los pacientes con tratamiento es un 27% superior al de los pacientes sin tratamiento (27.291$ vs 21.493$).
- Por el contrario, el coste indirecto asociado a las personas con tratamiento es un 8,9% inferior al de las personas sin tratamiento (8.774$ vs 9.635$).
- En conjunto, el coste total per cápita de las personas bajo tratamiento es un 15,9% superior al de las personas sin tratamiento para su incontinencia.

CONCLUSIONES:

- El tratamiento farmacológico para la incontinencia urinaria eleva (un 27%) los costes directos asociados, pero disminuye (un 9%) las pérdidas de productividad por absentismo y presentismo laboral, al reducir la prevalencia de las limitaciones para realizar las actividades cotidianas.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

AHORRO EN COSTES / RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
56
57
97

Economic Evaluation of Use of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine or Diphtheria, Tetanus, and Whole-Cell Pertussis Vaccine in the United States, 1997

Ekwueme D, Strebel P, Hadler S, Meltzer M, Allen J, Livengood J.

Arch Pediatr Adolesc Med. (2000)154(8):797-803

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VACUNAS

OBJETIVO:

- Comparar el coste económico y los beneficios asociados al uso de la vacuna difteria-tétanos-tos ferina acelular (DTPa) respecto a la vacuna difteria-tétanos-tos ferina entera (DTPe).

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Año de referencia:** 1997.
- **Fuente de datos:** datos sobre la enfermedad y los efectos adversos a partir del National Medical Expenditures Survey y del Codman Research Group's 1990 hospital discharge database; precios de las vacunas y tasas de cobertura de la vacunación a partir de Centers for Disease Control and Prevention.
- **Variables:** costes derivados del programa de vacunación; coste de los casos de enfermedad con y sin las vacunas, ahorros netos generados con el programa, ratios coste-beneficio. Tasa de descuento del 3%.
- **Muestra:** cohorte simulada de 4,1 millones de niños desde su nacimiento hasta los 15 años.
- Análisis coste-beneficio estándar desde la perspectiva del financiador sanitario y de la sociedad en su conjunto.

RESULTADOS:

- Para la cohorte analizada (4,1 millones de niños), sin el programa de vacunación DTP se habrían producido 2,87 millones de casos de tos ferina (resultando en unas 1.131 muertes), 277 mil casos de difteria (y 27.675 muertes) y 165 casos de tétanos (25 muertes). Desde la perspectiva de la sociedad, estos casos habrían supuesto un coste de 23.563 millones de dólares.
- Se estima que con las vacunas DTP, los casos de difteria, tétanos y tos ferina se reducirían en un 99%, 93% y 95%, respectivamente, y que los pocos casos producidos tendrían un coste de 100 millones para el sistema sanitario y 187 millones para la sociedad.
- Para el sistema sanitario, el coste de la vacunación DTPa sería de 547 M$ y el DTPe de 435 M$, respectivamente. Estos costes incluyen el coste de la vacuna (253 M$ y 104 M$), el coste de administración de la misma (230,5 M$), el coste de transporte necesario para ponerla (54,7 M$) y el tratamiento de los efectos adversos (9,7 M$ y 45,5 M$). Desde el punto de vista social, el coste de la vacunación ascendería a 866 millones de dólares para DTPa y 754 millones para DTPe, al incluir las pérdidas de productividad de los padres.
- A estos costes habría que sumarle el coste de tratar los pocos casos de difteria/tétanos/tos ferina producidos: 100 M$ para el sistema sanitario y 187 M$ para la sociedad.
- Todo ello resulta en unos costes sanitarios totales del programa de 647 M$ para la vacunación DTPa y de 535 M$ para la DTPe, y en unos costes totales de 1.053 M$ para la vacunación DTPa y 941 M$ para la DTPe.
- Para el sistema sanitario, los ahorros netos totales descontados generados por las vacunas serían de 4.108 millones de dólares con el programa DTPa y de 4.221 millones de dólares con el programa DTPe. Desde la perspectiva social, los ahorros ascienden a 22.511 M$ y 22.623 M$, respectivamente.
- Desde la perspectiva del sistema sanitario, el ratio coste-beneficio del programa de vacunación es de 9:1 para la DTPa y de 11:1 para la DTPe. Desde la perspectiva social, el ratio coste-beneficio sería de 27:1 para la DTPa y de 31:1 para la DTPe.

CONCLUSIONES:

- La triple vacuna resulta en unos ahorros netos descontados muy significativos, tanto desde la perspectiva del sistema sanitario como desde el punto de vista social.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
61
62

Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000–2009

Lichtenberg FR.

Health policy and Technology (2014), 3: 36-58

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA

OBJETIVO:

- Estimar el impacto de la innovación farmacéutica sobre la longevidad de la población de 30 países entre los años 2000 y 2009.

MÉTODO:

- **País:** 30 países desarrollados y en vías de desarrollo: Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Colombia, Egipto, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Indonesia, Italia, Japón, Malasia, México, Marruecos, Holanda, Filipinas, Polonia, Portugal, Corea, Singapur, Sudáfrica, España, Suecia, Tailandia, Turquía, Reino Unido y Estados Unidos.
- **Fuente de datos:** datos longitudinales a nivel nacional procedentes de bases de datos de *IMS Health MIDAS,* Banco Mundial, *OECD Health, World Health Organization.*
- **Análisis:** Cambio en la esperanza de vida entre 2000 y 2009 en función de la edad, de 89.000 medicamentos prescritos, de un vector que incluye el PIB real per cápita, años medios de escolarización, tasa de empleo, tasa de urbanización, gasto sanitario real per cápita, tasa de inmunización infantil y factores de riesgo (prevalencia VIH e incidencia de tuberculosis) de los países considerados, y un efecto fijo por país.
- Modelos de regresión para los efectos de la innovación farmacéutica sobre la esperanza de vida (al nacer y a las edades de 25, 45 y 65 años) y sobre la probabilidad de supervivencia (0-25 años; 25-65; 65-75; 0-75). Tres medidas alternativas de innovación: productos lanzados después de 1990; productos lanzados después de 1980 y todos los productos.

RESULTADOS:

- La esperanza de vida a todas las edades y las tasas de supervivencia de los adultos se incrementaron más rápido en aquéllos países con un mayor incremento de medicamentos nuevos.
- El efecto marginal del año de comercialización del fármaco sobre la esperanza de vida al nacer es de 0,121 y sobre la esperanza de vida a los 65 años de 0,076.
- Los medicamentos comercializados a partir de 1990 elevan la esperanza de vida al nacer en el periodo 2000-2009 en 1,27 años, lo que supone un 73% del incremento total del periodo. El impacto de los medicamentos lanzados después de 1980 es similar (1,23), mientras que el del total de los medicamentos es mucho menor (0,59).
- La aportación de los medicamentos innovadores es mayor entre los mayores de 65 años: aportan 0,87 años de esperanza de vida, un 95% del aumento total esperado.

CONCLUSIONES:

- Las innovaciones farmacéuticas han contribuido en un 73% a incrementar la esperanza de vida al nacer entre 2000-2009.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 62

Is There a Link Between Pharmaceutical Consumption and Improved Health in OECD Countries?

Miller R, Jr & Frech HE.

Pharmacoeconomics 2000; 18 Suppl. 1: 33-45

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA

OBJETIVO:

- Determinar el efecto del gasto farmacéutico per cápita sobre la esperanza de vida y la mortalidad infantil en los países de la OCDE.

MÉTODO:

- **Países:** 21 países OCDE.
- **Periodo de referencia:** Retardo de 10 años para las variables explicativas (se usan para los años 1985-1993).
- **Fuentes de datos:** *OECD Health Data.*
- **Variables de salud:** esperanza de vida (al nacer, a los 40 años, a los 60 años) y mortalidad infantil, en función del gasto farmacéutico per cápita real (en paridad de poder adquisitivo o PPP), ingresos per cápita, factores de estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol, riqueza de la dieta) y sexo.
- **Análisis:** regresiones multivariantes *double-log* donde los coeficientes se interpretan como elasticidades.

RESULTADOS:

- Ser mujer tiene un efecto positivo y estadísticamente significativo sobre la esperanza de vida al nacer (0,039) a los 40 años (0,100) y a los 60 años (0,137).
- El efecto del gasto farmacéutico sobre la esperanza de vida a los 40 y 60 años es estadísticamente significativo, y se incrementa con la edad, con elasticidades de 0,017 y 0,040, respectivamente. El efecto tiende a ser mayor cuanto menor es el nivel de consumo farmacéutico del país. El efecto no es estadísticamente significativo sobre la esperanza de vida al nacer.
- El gasto no farmacéutico no tiene efectos estadísticamente significativos sobre la esperanza de vida.
- Los hábitos de vida tienen efectos significativos sobre la esperanza de vida. Fumar tiene un pequeño efecto negativo sobre la esperanza de vida al nacer y a los 40 años; y consumir alcohol reduce la esperanza al nacer y a los 40 años. Doblar el consumo de alcohol reduciría un 1,5% la esperanza de vida a los 40 años.
- El consumo de grasa animal se asocia a unos significativos efectos marginales negativos sobre la esperanza de vida.
- El PIB per cápita tiene efectos positivos (0,057 y 0,088) y estadísticamente significativos sobre la esperanza de vida a los 40 y a los 60 años, respectivamente.
- No se encuentran efectos estadísticamente significativos sobre la mortalidad infantil.

CONCLUSIONES:

- Un mayor consumo farmacéutico per cápita contribuiría a elevar la esperanza de vida en los países desarrollados, especialmente para las personas de mediana edad y las personas mayores. El efecto marginal del gasto en medicamentos es superior al del consumo sanitario no farmacéutico y superior al del consumo de alcohol, pero inferior al del PIB per cápita.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
62
63

The Productivity of Pharmaceuticals in Improving Health: An Analysis of the OECD Health Data

Shaw JW, Horrace WC & Vogel RJ.

WUST economics working paper archive, 2002. HEW series 0206001: 1-42

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA

OBJETIVO:

- Estimar el efecto del gasto farmacéutico sobre los niveles de salud (esperanza de vida a edades avanzadas) de los países de la OCDE.

MÉTODO:

- **Países:** 29 países OCDE.
- **Periodo de referencia:** Año 1997 para la esperanza de vida. Retardo de 13 años para el gasto farmacéutico y no farmacéutico (año 1985). Retardo de 7 y 17 años para los factores de estilos de vida.
- **Fuentes de datos:** *OECD Health Database 2000*.
- **Variables de salud:** esperanza de vida (a los 40, 60 y 65 años), en función del sexo, el gasto farmacéutico per cápita real (en paridad de poder adquisitivo o PPP), PIB per cápita y factores de estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol, dieta).
- **Análisis:** regresiones multivariantes con forma funcional *log lineal.* Los efectos marginales se calcularon como el número medio de días de esperanza de vida ganada en 1997 por cada dólar adicional gastado en 1985 en medicamentos, y de manera alternativa como el número medio de años de vida ganados en 1997 por cada 1% adicional de PIB gastado en 1985 en medicamentos.

RESULTADOS:

- Ser hombre se asocia con una menor esperanza de vida que ser mujer (12,4% menos).
- Los factores de estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol, mantequilla y fruta/vegetales) tienen importantes efectos sobre la esperanza de vida, tras controlar por el consumo sanitario y la riqueza del país. Elasticidades de -0,1019; -0,0336 (hombres); 0,0189; y 0,0943, respectivamente.
- El PIB per cápita del país es un predictor significativo de la esperanza de vida a los 60 y 65 años. Los efectos marginales se incrementan con la edad: 0,029 a los 60 y 0,055 a los 65.
- Las elasticidades del consumo farmacéutico per cápita sobre la esperanza de vida son positivas y se incrementan con la edad (0,028 a los 60 años y 0,031 a los 65 años).
- El gasto no farmacéutico no parece tener un efecto estadísticamente significativo sobre la esperanza de vida.

CONCLUSIONES:

- Un incremento del gasto farmacéutico per cápita se asocia con incrementos en la esperanza de vida de la población en edades intermedias y avanzadas.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
62
63

Pharmaceutical innovation and the longevity of Australians: A first look

Lichtenberg FR & Duflos G.

Adv Health Econ Health Serv Res 19, 95–117 (2008).

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA

OBJETIVO:

- Estimar el impacto de la innovación farmacéutica sobre la longevidad de los australianos durante el periodo 1995-2003.

MÉTODO:

- **País:** Australia.
- **Periodo de referencia:** 1995-2003.
- **Fuente de datos:** *Australians Pharmaceutical Benefits Sceme, Australian Institute for Health and Welfare, National Social Health Statistical Data Library, drugs FDA Database.*
- **Variables:** longevidad medida de 4 maneras alternativas (edad media de muerte o logaritmo de los años de vida potenciales perdidos antes de los 65, 70 y 75 años); grado de novedad *(vintage)* del medicamento i en el año t estimado como el número de veces que se usó el medicamento en el año t ponderado por el año de aprobación del principio activo por la FDA.
- **Análisis:** modelo econométrico para analizar la longevidad en cada año en función del grado de novedad de los medicamentos cada año, controlando por enfermedad y año.

RESULTADOS:

- Entre 1995 y 2003, la esperanza de vida en Australia aumentó en 2,0 años, pasando de 74,4 a 76,4 años. El aumento de longevidad atribuible a la innovación farmacéutica es de 1,3 años, lo que supone un 65% del aumento total.
- El gasto farmacéutico per cápita se incrementó en el periodo de 148$ a 315$ anuales, y de 11.109$ a 24.085$ a lo largo de la vida del paciente (+12.976$).
- El coste por año de vida ganado gracias a los nuevos medicamentos es de 10.550$.

CONCLUSIONES:

- Las innovaciones farmacéuticas son responsables de un 65% del incremento en longevidad producido en Australia entre 1995 y 2003, suponiendo una inversión de 10.550 dólares por año de vida ganado.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
62
63

The effect of pharmaceutical innovation on longevity: patient-level evidence from the 1996-2002 medical expenditure panel survey and linked mortality public-use files

Lichtenberg FR.

NBER Working Paper 18552, 2012

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA

OBJETIVO:

- Estimar el efecto del cambio tecnológico de los medicamentos sobre la longevidad de la población anciana en Estados Unidos, a partir de datos individuales de pacientes.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1996-2002.
- **Fuentes de datos:** *Medical Expenditure Panel Survey,* archivos públicos de mortalidad.
- **Variables de salud:** supervivencia de los mayores de 64 años, en función de la novedad de los medicamentos consumidos por la persona (3 alternativas: año medio de aprobación por parte de la FDA; proporción de fármacos post 1975; proporción de fármacos post 1985), su sexo, su grupo de edad, su región de residencia, su nivel educativo, su nivel de ingresos, su raza, su grado de discapacidad, su grado de aseguramiento sanitario y factores de riesgo.
- **Análisis:** tres modelos de estimación del tiempo de supervivencia individual (número de años hasta la muerte) en función de una medida de la antigüedad de los medicamentos prescritos para dicho individuo y de un vector de otros atributos individuales. Cálculo del ratio coste-efectividad de un aumento unitario en la novedad de los fármacos a partir del ratio entre su coste (aumento del gasto) y su beneficio (aumento de la esperanza de vida).

RESULTADOS:

- La novedad de los medicamentos aumentó a lo largo del tiempo: por ejemplo, la proporción de medicamentos prescritos que contienen fármacos aprobados después de 1985 pasó del 26% en 1996 a 57% en 2008, y la medida de novedad aumentó 6,6 años en el periodo.
- El coeficiente de la novedad de los fármacos es positivo y estadísticamente significativo en los tres modelos alternativos, fluctuando entre 0,0052 y 0,0058, lo que indica que por cada año adicional en la novedad del fármaco, la esperanza de vida de las personas mayores se incrementa entre un 0,52% y un 0,58%.
- Se estima que el uso de medicamentos novedosos aumenta en promedio el gasto médico a lo largo de la vida en 6.046$ y la esperanza de vida en 0,47 años, lo que se traduce en un ratio de coste-efectividad de 12.863$ por año de vida ganado.

CONCLUSIONES:

- La introducción de medicamentos novedosos en Estados Unidos ha supuesto dos tercios del incremento total en la esperanza de vida de los mayores, lo que, dado su coste, se traduce en una intervención sanitaria coste-efectiva.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD / CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG 64

Pharmaceutical-embodied technical progress, longevity, and quality of life: drugs as "Equipment for your Health"

Lichtenberg F & Virabhak S.

NBER Working Paper 9351 (2002)

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- LONGEVIDAD Y CALIDAD DE VIDA

OBJETIVO:

- Evaluar la hipótesis de que los nuevos fármacos incrementan la esperanza y la calidad de vida.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1939-1997.
- **Fuente de datos:** *Medical Expenditure Panel Survey 1997; FDA; MEPS Prescribed Medicine Events file.*
- **Variables:** novedad de los medicamentos medida como el año en que la FDA aprobó el principio activo; indicadores de salud antes del tratamiento; indicadores de salud post-tratamiento (supervivencia, estado de salud auto-percibido y presencia de limitaciones físicas y sociales).
- **Análisis:** Estimación de las funciones de producción de salud en las que la novedad de los medicamentos depende de la supervivencia, el estado de salud y la presencia de limitaciones físicas o cognitivas, controlando por estado previo de salud, edad, sexo, raza, estado civil, nivel educativo, ingresos económicos y cobertura sanitaria. Cálculo de las tasas de progreso técnico.

RESULTADOS:

- El año de aprobación de un medicamento tiene un efecto positivo y significativo sobre las personas con un estado de salud inicial bajo, pero no es significativo cuando el estado inicial es bueno. La diferencia entre estos efectos es estadísticamente significativa.
- Supervivencia: las personas que consumieron medicamentos más nuevos tienen mayores probabilidades de vivir más tiempo. El coste farmacéutico adicional necesario para mantener a la persona durante el periodo considerado es de 8,21$.
- Estado de salud autopercibido: el año de aprobación del medicamento tiene un efecto positivo y altamente significativo sobre el estado de salud auto-percibido y el índice de calidad de vida. La tasa de progreso técnico a largo plazo es del 9,3%. El coste farmacéutico promedio necesario para mejorar el estado de salud de una persona de malo a excelente es de 3.663$ (5.114$ en el corto plazo y 2.273$ en el largo plazo).
- Limitaciones sociales o de la actividad cotidiana: Las personas que consumieron medicamentos más nuevos fueron menos propensas a experimentar estas limitaciones. El coste de prevenir la limitación de la actividad a largo plazo es de 1.745$. La tasa anual del progreso técnico con respecto a limitaciones de la actividad es de 8,4%.
- Limitaciones físicas: Las personas que consumieron fármacos más nuevos experimentaron mayores aumentos (o disminuciones más pequeñas) en la capacidad física. La tasa media de progreso técnico es del 4,8%. El coste promedio necesario para prevenir dificultades físicas es de 2.479$.

CONCLUSIONES:

- El año de aprobación de un medicamento tiene un efecto positivo y significativo sobre la supervivencia, estado de salud y ausencia de limitaciones cuando el estado de salud inicial es bajo. Las personas con un peor estado de salud inicial tienden a beneficiarse más del progreso técnico en el campo farmacéutico.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 67

The value of innovation in HIV/AIDS therapy

Ellwanger E, Kim H & Goss T.

White Paper, September 2014. Boston Healthcare Associates

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VIH/SIDA

OBJETIVO:

- Reconocer el valor de la innovación biofarmacéutica en el ámbito del VIH/SIDA en Estados Unidos, repasando los hitos acaecidos a lo largo de las últimas décadas.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO:

- En 1987 se introduce en EE.UU. el primer tratamiento para retrasar la extensión de la infección por VIH, un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa (AZT).
- Las principales innovaciones terapéuticas se producen a partir de 1995, con la aprobación del primer inhibidor de la proteasa (en 1995), el inhibidor análogo nucleósido (2001), el inhibidor de adhesión (2003), el tratamiento de una sola pastilla al día (2006), el co-receptor CCR-5 (2007) y la profilaxis pre-exposición (PrEP) (2012).

RESULTADOS:

- Las mejoras se han producido no solo en el tratamiento de la enfermedad sino también en la prevención de su transmisión.
- En EE.UU., las muertes por VIH/SIDA se han reducido un 85% entre 1995 y 2010.
- Los contagios de madre a hijo se han reducido de unas tasas del 25%-30% en 1994 a una tasa del 2% en 2002.
- Los nuevos contagios por VIH se han reducido hasta un 73% con la administración de la profilaxis pre-exposición.

CONCLUSIONES:

- La terapia antiretroviral ha logrado reducir, en gran medida, la mortalidad asociada a la enfermedad, aumentar la supervivencia, ralentizar la progresión y aumentar significativamente la calidad de vida de los afectados.
- El progreso en el tratamiento ha sido posible gracias a las mejoras incrementales que han supuesto los casi 40 tratamientos antirretrovirales aprobados hasta la fecha.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
69
126
127

The effect of new drugs on mortality from rare diseases and HIV

Lichtenberg F.

NBER Working Paper (2001) 8677

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDADES RARAS
- VIH/SIDA

OBJETIVO:

- Analizar el efecto de los incrementos en el número de nuevos medicamentos aprobados para SIDA y enfermedades raras sobre la mortalidad asociada a las mismas en el corto y en el largo plazo.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1979-1998 para enfermedades raras y 1987-1998 para VIH.
- **Fuentes de datos:** *Federal Drug Administration, Center for Disease Control's Compressed Mortality File, First DataBank's National Drug Data File.*
- **Variables:** mortalidad medida como el número de muertes ocurridas y alternativamente como el número de años de vida perdidos antes de los 75 en el año t; stock de medicamentos disponibles al final del año t-1, medido por un lado como la suma del número de fármacos aprobados por la FDA para la enfermedad en todos los años anteriores, y alternativamente añadiéndole una tasa de depreciación anual de los medicamentos.
- **Análisis:** Modelo econométrico para analizar en qué medida la mortalidad a corto y largo plazo por una determinada enfermedad i en un año t depende del número acumulado de medicamentos (stock) aprobados para dicha enfermedad.

RESULTADOS:

- La aprobación de un medicamento huérfano (MH) adicional evita en promedio 211 muertes al año siguiente de la aprobación y un total de 499 muertes a largo plazo. La designación como huérfano de un medicamento adicional evita 40 muertes en el corto plazo y 130 en el largo plazo. El total de MMHH aprobados en EEUU entre 1983 y 1998 (216) ha evitado un total de 108.000 muertes en el país, y el total de designaciones (1.089) ha evitado 141.000 muertes.
- La aprobación de un MH adicional ahorra 4.847 años de vida potencial y corto plazo y 14.387 a largo plazo, mientras que la designación de un MH adicional ahorra 748 años de vida potencial al año siguiente y 3.689 años a largo plazo.
- Cada medicamento para el VIH aprobado por la FDA en un año determinado reduce el número promedio de muertes por esta causa en el país en el año siguiente en 5.986 personas, y previene un total de 33.819 muertes en el largo plazo.
- La calidad y cantidad de los medicamentos aprobados están correlacionadas positivamente. La aprobación de un nuevo medicamento este año resultará en un promedio de 1,2 millones de unidades de medicamentos consumidas al año siguiente y en 3,6 millones de unidades a largo plazo. La mortalidad por VIH también está inversamente relacionada con la cantidad de medicamentos consumidos. Así, la aprobación de un nuevo medicamento para el VIH reducirá la mortalidad tanto directamente como indirectamente vía un mayor consumo de los mismos.

CONCLUSIONES:

- Tanto en el ámbito de las enfermedades raras como del VIH/SIDA se cumple que cada medicamento adicional aprobado tiene un considerable impacto directo en el número de muertes evitadas en el corto y en el largo plazo.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
70
71

Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada

Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al.; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA

PLoS One. 2013 Dec 18;8(12):e81355

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VIH/SIDA

OBJETIVO:

- Estimar los cambios en la esperanza de vida en VIH-positivos adultos, en terapia antirretroviral, entre 2000-2007 en Estados Unidos y Canadá.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos y Canadá.
- **Periodo de referencia:** 2000-2007
- **Muestra:** VIH-positivos de la NA-ACCORD *(North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design)* de 20 años o más, tratados con terapia antirretroviral *(ART: antiretroviral therapy)*.
- **Variables:** Tasas de mortalidad, esperanza de vida.
- **Análisis:** Estimación de la esperanza de vida con métodos de regresión a partir de las tasas de mortalidad.

RESULTADOS:

- La tasa cruda de mortalidad anual fue de 19,8/1000 personas, calculada para todo el periodo del estudio (2000-2007).
- La esperanza de vida a los 20 años de los VIH-positivos aumentó de 36,1 años (DE=0,5) para el periodo 2000-2002 a 51,4 (DE=0,5) para el periodo 2006-2007.
- La esperanza de vida fue menor en individuos con historial de consumo de drogas inyectables, en razas no caucasianas y en pacientes con un recuento de CD4 basal <350 células/mm3.

CONCLUSIONES:

- Es esperable que un adulto VIH-positivo de 20 años de edad, tratado con ART como primera opción, en EEUU o Canadá, viva hasta los 70 años, una esperanza de vida que se aproxima a la de la población general.
- Las diferencias por sexo, raza, grupo de riesgo de transmisión del VIH y recuento de CD4 se mantienen.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD / CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG 71

Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy

Masiá M, Padilla S, Álvarez D, et al.; CoRIS (Cohorte de la Red de Investigación del SIDA)

AIDS. 2013 Jan 14;27(2):181-9

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VIH/SIDA

OBJETIVO:

- Estudiar la incidencia, factores de riesgo y mortalidad relacionados con eventos no asociados al SIDA (ENAS) en pacientes VIH-positivos de nuevo diagnóstico en España.

MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo de referencia:** 2004-2010.
- **Muestra:** 5.185 pacientes de la Cohorte de la Red española de Investigación en SIDA, VIH-positivos tratados con terapia antirretroviral combinada (TARc) por primera vez.
- **Variables:** ENAS y eventos asociados al SIDA (EAS).
- **Análisis:** Descriptiva de los ENAS y EAS; cálculo de tasas de incidencia de ENAS; modelos de regresión para determinar los factores asociados con el desarrollo de nuevos ENAS o EAS.

RESULTADOS:

- La tasa de incidencia de ENAS fue de 28,93/1000 personas-año de seguimiento y la de EAS de 25,23/1000 personas-año de seguimiento.
- Los ENAS más comunes fueron los psiquiátricos, hepáticos, relacionados con tumores malignos, renales y cardiovasculares.
- La edad, alta carga viral y bajo recuento de CD4 en el momento del reclutamiento se asociaron con el desarrollo de ENAS. Probabilidad que, sin embargo, decrecía significativamente con la transmisión sexual y el nivel educativo.
- La TARc está inversamente relacionada con el desarrollo de algunos ENAS, concretamente psiquiátricos y renales.
- Los ENAS contribuyeron a un 28,9% de las muertes, con una incidencia de 3,75/1000 personas-año de seguimiento.

CONCLUSIONES:

- En los pacientes con diagnóstico reciente de infección por VIH, los ENAS son una causa importante de morbilidad y mortalidad.
- Los resultados sugieren un efecto protector de la TARc en el desarrollo de ENAS, en particular de eventos psiquiátricos y renales.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
71
72

Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population.

Miners A, Phillips A, Kreif N, et al.; ASTRA (Antiretrovirals, Sexual Transmission and Attitudes) Study

Lancet HIV. 2014 Oct;1(1):e32-40

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VIH/SIDA

OBJETIVO:

- Comparar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de personas con VIH con la de la población en general.

MÉTODO:

- **País:** Reino Unido.
- **Periodo de referencia:** 2011–2012.
- **Fuente:** Datos procedentes de dos encuestas transversales:
  - **Estudio ASTRA:** datos de 3.258 personas ≥18 años con VIH, de ocho centros de atención ambulatoria en el Reino Unido.
  - **Encuesta de Salud de Inglaterra (HSE) 2011:** datos de 8.503 personas ≥18 años, mide los comportamientos de salud y relacionados con la salud en los individuos de una muestra aleatoria de hogares en Inglaterra.
- **Variables:** la CVRS se evaluó mediante el cuestionario Euroqol de 5 dimensiones y 3 niveles (EQ-5D-3L).
- **Análisis:** Se utilizaron modelos multivariantes para comparar las utilidades de personas con VIH frente a la población general, ajustando por varios factores sociodemográficos.

RESULTADOS:

- 3.151 (97%) de los 3.258 participantes en ASTRA y 7.424 (87%) de los 8.503 participantes en HSE completaron el EQ-5D-3L.
- Las personas con VIH obtuvieron una puntuación en el EQ-5D-3L menor que la de la población general (efecto marginal en la puntuación de utilidad ajustada por edad y sexo de -0,11; IC95% entre -0,13 y -0,10; p<0,0001).
- La CVRS fue menor en personas con VIH para todos los dominios del EQ-5D-3L, pero sobre todo en el relativo a ansiedad/depresión.
- La diferencia en la puntuación de utilidad fue significativa tras ajustar por diversas variables adicionales sociodemográficas (origen étnico, educación, tener hijos y tabaquismo). Esto se observó también al tener en cuenta el recuento de células CD4, la terapia antirretroviral y los niveles de carga viral. Sin embargo, fue mayor cuanto más temprano era el año de diagnóstico del VIH.
- Las personas con VIH/sida más recientemente diagnosticadas reportan una mejor CVRS, que se acerca más a la de la población general.
- La reducción de la CVRS con la edad no fue mayor en las personas con VIH que en la población general (p>0,05).

CONCLUSIONES:

- Las personas con VIH tienen una CVRS significativamente menor a la de la población general, a pesar de que la mayoría de las personas VIH-positivas de este estudio son virológica e inmunológicamente estables.
- Aunque esta diferencia podría deberse en parte a factores distintos al VIH, este estudio proporciona evidencia adicional de que la pérdida de la salud puede evitarse mediante la prevención de nuevas infecciones por el VIH.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 81

Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the interim analysis

Jochen B., Stephan A. Grupp, Shannon L. M., Michael B., Henrique B., et al.

EHA Learning Center. A. Grupp S. Jun 24, 2017; 181763

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- CÁNCER

OBJETIVO:

- Determinar la eficacia y seguridad de la terapia oncológica de células T (CTL019), en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) precursora de células B que es refractaria o con segunda o posterior recaída.

ENSAYO CLÍNICO:

- Ensayo clínico, con resultados preliminares de un ensayo clínico global, registrado en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (ClinicalTrials.gov) con el número NCT02435849 (ensayo ELIANA).
- Publicación oficial de los primeros resultados del ensayo global: 15 de diciembre de 2017.
- Finalización oficial del ensayo clínico global: 03 de marzo de 2022.

MÉTODO:

- País: Estados Unidos
- Año de referencia de resultados: 2017.
- Tipo de estudio: ensayo clínico en fase II multicéntrico, abierto y de un solo brazo (ensayo ELIANA).
- Muestra: 88 pacientes de entre 3 y 23 años, de los cuales a 68 pacientes se le administró por vía intravenosa la nueva terapia. Finalmente, se hizo el seguimiento a 63 pacientes.
- Variables primarias: Tasa de remisión global (ORR); remisión completa *(CR, complete remission)* + remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi), a los 3 meses del tratamiento.
- Variables secundarias: % Supervivencia Global *(OS, overall survival)*, duración de la remisión *(DOR duration of remission)*, seguridad y cinética celular.
- Tratamiento: Una dosis mediana de 3 x 106 (rango de 0,2-5,4 x 106) de CTL019 o CAR-T cells.
- Análisis: Obtención de datos CR y CRi a los 3 meses de inicio del tratamiento de CTL019 por una entidad de revisión independiente. Y posteriormente la OS a los 6 meses y 12 meses. Estudio posterior por citometría de flujo de restos de enfermedad mínima (MRD, en inglés).

RESULTADOS:

- ORR de 83% (CI95%, 71,0-91,0). Todos los resultados fueron negativos a MRD en el citómetro de flujos.
- Supervivencia Global a los 6 meses del 89% (IC95%, 77%-94%) y a los 12 meses del 79% (IC95%, 63%-89%).
- Se observaron reacciones adversas graves en el 78% de los pacientes como el síndrome de liberación de citoquinas (CRS), sin provocar muertes. El 38% fueron tratados con tocilizumab.
- La incidencia de eventos adversos graves dentro de las 8 semanas de la infusión fue del 69%, siendo los principales los neuropsiquiátricos y la neutropenia.

CONCLUSIONES:

- CTL019 evidencia ser una terapia con alta eficacia para pacientes de hasta 21 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) precursora de células B que es refractaria o con segunda o con posterior recaída, sin embargo, su altísima toxicidad requiere una Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
81
84

Trends in survival of multiple myeloma: A thirty-year population-based study in a single institution

Ríos-Tamayo R, Sánchez MJ, Puerta JM, Sáinz J et al.

Cancer Epidemiology (2015)39:639-699

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- CÁNCER

OBJETIVO:

- Informar sobre la evolución de la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple atendidos en un centro sanitario español a lo largo de 30 años.

MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo de referencia:** 1985-2014, especificando 6 periodos diferenciados.
- **Tipo de estudio:** observacional. Incluye a 576 pacientes, con una edad media de 66 años.
- **Fuente de los datos:** registro clínico específico monográfico de personas con mieloma múltiple atendidas en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada.
- **Tratamiento:** hasta 2006 se trató a los pacientes con quimioterapia convencional. A partir de entonces se utilizaron esquemas basados en bortezomib. Lenalidomida está disponible desde 2008.
- **Variable principal:** supervivencia global (SG), medida en meses transcurridos entre la fecha del diagnóstico y la fecha de la muerte, de seguimiento o de fin del estudio (1 de enero de 2015).
- **Análisis:** comparación de variables a través del test x2 y del test t. Curvas de supervivencia global calculadas con el método de *Kaplan-Meier.*

RESULTADOS:

- Al final del estudio, 129 pacientes (un 22,6%) seguían vivos.
- La mediana de supervivencia global para toda la cohorte fue de 26 meses.
- La mediana de supervivencia global se fue incrementando a lo largo de los seis periodos de tiempo analizados, pasando de 17,7 meses en 1985-89 a 24,2 meses en 1990-94, 24 meses en 1995-99, 29 meses en 2000-2004 y 34 meses en 2005-2009.
  - Entre los menores de 65 años: 25,6 meses en 1985-89, 19,1 meses en 1990-94, 28,1 meses en 1995-99, 45,3 meses en 2000-2004 y 40 meses en 2005-2009.
  - Entre los de 65 años y más: 14,9 meses en 1985-89, 25,2 meses en 1990-94, 24,9 meses en 1995-99, 15,7 meses en 2000-2004, 31,3 meses en 2005-2009 y 32,1 meses en 2010-2014.

CONCLUSIONES:

- La supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple ha aumentado progresivamente en la práctica clínica real, especialmente a partir de la generalización de los nuevos agentes.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
82
83
84

Estimated Life-Years Saved in Women with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Trastuzumab and Pertuzumab in the United States

Danese MD, Masaquel A, Santos E, Brammer M, Lee A, Lalla D.

Value in Health. 2015 Sep; 18(6):876-83

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- CÁNCER

OBJETIVO:

- Estimar el número de años de vida ganados (AVG) mediante el uso de trastuzumab como tratamiento de primera línea, entre los años 1999 y 2013, en mujeres HER2-positivas (HER2+) con Cáncer de Mama Metastásico (CMM).
- Proyectar los años de vida que podrían ganarse mediante la adición de pertuzumab al trastuzumab como terapia de primera línea.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos
- **Periodo de referencia:** 1999-2013
- **Variables:** tasa de incidencia, tasas de recurrencia, terapia utilizada y supervivencia global.
- **Análisis:** modelo de simulación para estimar los AVG con el uso de trastuzumab añadida a la quimioterapia, frente a la quimioterapia sola. El modelo también se llevó a cabo para el periodo desde 2013 hasta 2027 con el fin de proyectar los años de vida que podrían ganarse mediante la adición de pertuzumab. La incertidumbre se incorporó mediante simulaciones de Monte-Carlo.

RESULTADOS:

- El número estimado de mujeres HER2+ con CMM varió con el tiempo, con un máximo de 9.700 en 2005 y un mínimo de 7.700 en 2018.
- Se estimó que los AVG incrementales acumulados por el uso de trastuzumab como tratamiento de primera línea desde 1999 hasta 2013 serían 156.413 (IC 95%: 114.840-195.201).
- La proyección para pertuzumab para el periodo 2013-2027 fue 137.959 AVG (IC 95%: 56.011-225.069).
- Los análisis exploratorios de valor mostraron que el tratamiento conjunto con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia se asocia con una ganancia de 1.100 millones de dólares, en comparación con la quimioterapia sola. La adición de pertuzumab se asocia con un aumento de 60 millones de dólares en comparación con el tratamiento con trastuzumab y quimioterapia.

CONCLUSIONES:

- Este modelo de simulación sugiere que se han logrado progresos sustanciales en el tratamiento de las mujeres HER2+ en los últimos 15 años, y que el futuro puede ser testigo de ganancias similares con la introducción de pertuzumab.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
83
84

Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en España: estudio de tendencias en el período 1991-2005

Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil Martín E, Barrero Candau R.

Actas Urol Esp v.32 n.2 Madrid feb. 2008

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- CÁNCER

OBJETIVO:

- Describir la evolución de la mortalidad por cáncer de próstata en España en el periodo 1991-2005.

MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo de referencia:** 1991-2005.
- **Variables:** Tasas estandarizadas de mortalidad.
- **Análisis:** Estimación del porcentaje de cambio anual de las tasas y localización de cambios significativos en la tendencia.

RESULTADOS:

- La tasa de mortalidad estandarizada alcanza su máximo valor en 1996.
- El análisis identifica dos periodos diferentes en la tendencia de las tasas estandarizadas: uno inicial de incremento entre 1991 y 1996 (2,1% de incremento anual) y un segundo periodo comenzando en 1996, en el que las tasas descienden un -2,7% anual.

CONCLUSIONES:

- La tendencia de la mortalidad por cáncer de próstata en España es similar a la de otras áreas industrializadas, con un incremento en las tasas estandarizadas que sufren un descenso hacia el final de la década pasada.
- El descenso en la mortalidad por cáncer de próstata es evidente en 14 de las 17 Comunidades Autónomas.
- El incremento del cribado con antígeno prostático específico (PSA) y una mejora en el tratamiento, posiblemente actuando en combinación, constituye la hipótesis más plausible.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 83

The Effect of Targeted Therapy on Overall Survival in Advanced Renal Cancer: A Study of the National Surveillance Epidemiology and End Results Registry Database

Vaishampayan U, Vankayala H, Vigneau FD, Quarshie W, Dickow B, Chalasani S, Schwartz K.

Clin. Genitourin. Cancer, Volume 12, Issue 2, April 2014, Pages 124–129

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- CÁNCER

OBJETIVO:

- Evaluar y comparar la supervivencia global del carcinoma avanzado de células renales (CCR) en los periodos previo y posterior a la disponibilidad de la terapia dirigida.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos
- **Años de referencia:** 2000-2008
- **Variables:** Supervivencia global.
- **Análisis:** univariante y multivariante. Comparación entre dos periodos:
  - **Diagnosticados pre-terapia dirigida:** 2000-2003 (n=11.565).
  - **Diagnosticados post-terapia dirigida:** 2005-2008 (n=12.330).
- **Fuente:** *Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Registry*.

RESULTADOS:

- La supervivencia global en el periodo 2005-2008 (20 meses) fue significativamente mayor que en el periodo 2000-2003 (15 meses) ($p < 0,001$).
- El porcentaje de supervivientes tras un año en el periodo 2005-2008 (57,5%) fue significativamente mayor que en el periodo 2000-2003 (52,9%) ($p < 0,001$).

CONCLUSIONES:

- La terapia dirigida tiene un efecto positivo sobre los resultados clínicos en el CCR avanzado.
- Existe un incremento de la supervivencia global tras la disponibilidad de tratamiento con terapia dirigida.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 84

Recognizing Value in Oncology Innovation

Goss TF, Picard EH & Tarab A.

White Paper, June 2012. Boston Healthcare Associates

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- CÁNCER

OBJETIVO:

- Resumir cuáles han sido las vías gracias a las cuales se han descubierto nuevos valores clínicos de los tratamientos oncológicos en Estados Unidos, durante los últimos años.

EVOLUCIÓN DEL VALOR DE LOS MEDICAMENTOS:

- En las ocasiones en que las opciones de tratamiento son escasas o ineficaces, la FDA *(Food and Drug Administration)* aprueba nuevos medicamentos, a pesar de que los estudios a largo plazo aún no hayan finalizado, basándose en resultados alternativos como puede ser la reducción del tumor.
- Por motivos éticos, la FDA aprueba preferentemente nuevas terapias oncológicas indicadas para estadíos avanzados para los que se han agotado el resto de opciones terapéuticas. Sin embargo, distintos estudios de seguimiento realizados tras la aprobación han demostrado su eficacia en líneas de tratamiento anteriores y en etapas del cáncer más tempranas.
- Existe evidencia de que la combinación de la terapia oncológica con otros agentes potencia la actividad anti-tumoral, bien ayudando a controlar los efectos adversos y permitiendo al paciente recibir su terapia completa, o bien atacando al tumor a través de múltiples mecanismos de acción.
- El uso de biomarcadores ayuda a predecir la respuesta a un tratamiento específico o la susceptibilidad a ciertos efectos adversos, lo que resulta útil a la hora de decidir qué terapia administrar.

CONCLUSIONES:

- El valor clínico de los tratamientos oncológicos está en continua evolución. Generalmente, su completo potencial no se conoce hasta pasados unos años desde su aprobación, por lo que es importante continuar con la investigación para avanzar en las innovaciones terapéuticas para el cáncer.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 85

Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis

Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ

Stroke. 2004 Dec; 35(12):2902-9. Epub 2004 Oct 28

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

OBJETIVO:

- Determinar el efecto de las estatinas y la reducción de las LDL-C (colesterol LDL, *low density lipoprotein-cholesterol*) en la prevención del accidente cerebrovascular (ACV).

MÉTODO:

- **Datos:** Revisión sistemática y meta-análisis de todos ensayos clínicos aleatorizados con estatinas, buscados en PubMed, publicados antes de agosto de 2003.
- **Inclusión:** Ensayos controlados aleatorizados a largo plazo que evaluaron los principales eventos vasculares, tanto aquellos con controles tratados con placebo o no tratados, como con controles tratados activamente.
- **Periodo de referencia:** hasta agosto de 2003.
- Se analizaron por separado el efecto de las estatinas sobre la incidencia de ACV y sobre el grosor íntima-media (GIM) de la arteria carótida, en relación con la reducción del LDL-C.

RESULTADOS:

- La reducción del riesgo relativo de ACV fue del 21% (OR: 0,79; IC95%: 0,73-0,85), sin heterogeneidad entre los ensayos.
- Los ACV fatales se redujeron un 9% (OR: 0,91; IC95%: 0,76-1,10), pero no de forma significativa.
- No hubo un aumento en los ACV hemorrágicos (OR: 0,90; IC95%: 0,65-1,22).
- La magnitud del efecto de las estatinas se asoció estrechamente con la reducción del LDL-C. Se estimó que por cada reducción del 10% en el LDL-C, el riesgo de ACV se reducía en un 15,6% (IC 95%: 6,7-23,6) y el GIM carotídeo un 0,73% anual (IC95%: 0,27-1,19).

CONCLUSIONES:

- Las estatinas pueden reducir la incidencia del total de ACV sin producir un incremento de los ACV hemorrágicos, y este efecto se debe principalmente a la extensión de la reducción del LDL-C.
- La progresión del GIM de la carótida está también fuertemente correlacionada con la reducción del LDL-C.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 87

Association Between Chlorthalidone Treatment of Systolic Hypertension and Long-term Survival

Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, Cosgrove NM, Deng Y, Pressel SL, Davis BR.

JAMA. 2011; 306(23):2588-2593

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ANTIHIPERTENSIVOS / ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

OBJETIVO:

- Estudiar el aumento en la esperanza de vida de los participantes en el ensayo clínico SHEP (Programa Hipertensión Sistólica en la Edad avanzada) 22 años después, distinguiendo entre el grupo que recibió tratamiento con clortalidona y el que recibió placebo.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Año de referencia:** 2006
- **Antecedente:** Estudio SHEP, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, realizado en pacientes de 60 años y mayores con hipertensión sistólica aislada que se llevó a cabo durante 4,5 años (1985-1990).
- El periodo entre el reclutamiento de los participantes para el estudio SHEP y la constatación de las muertes de sus participantes, según el Índice Nacional de Defunciones, fue en promedio de 21 años y 10 meses.
- **Variables:** muerte por evento cardiovascular y muerte por cualquier causa.
- **Análisis:** Comparación de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier entre grupo tratado y placebo.

RESULTADOS:

- El aumento de la esperanza de vida fue de 105 días (IC95%, -39 a 242; p= 0,07) para todas las causas de mortalidad y 158 días (IC95%: 36 - 287; p=0,009) para la muerte por evento cardiovascular.
- Cada mes de tratamiento activo se asoció con la extensión de aproximadamente 1 día de la esperanza de vida.
- El grupo tratado tuvo una mayor supervivencia libre de muerte por evento cardiovascular que el grupo placebo (Hazard ratio [HR]: 0,89; IC95%: 0,80-0,99; p=0,03), pero la supervivencia fue similar para todas las causas de muerte (HR: 0,97; IC95%: 0,90-1,04; p=0,42).
- Tras 22 años, murió el 59,9% del grupo tratado y el 60,5% del grupo placebo (log-rank p=0,38, p=0,24 Wilcoxon).
- Las muertes por evento cardiovascular fueron menores en el grupo tratado que en el placebo (28,3% vs. 31,0%; log-rank p=0,03, p=0,02 Wilcoxon).
- El tiempo de supervivencia en el percentil 70 para muertes libres de evento cardiovascular fue 1,41 años mayor (IC 95%: 0,34 - 2,61; 17,81 vs. 16,39 años; p=0,01) en el grupo tratado que en el placebo y 0,56 años mayor para mortalidad por cualquier causa.

CONCLUSIONES:

- En el ensayo clínico SHEP, el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada con clortalidona durante 4,5 años se asoció con una mayor esperanza de vida tras 22 años de seguimiento.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 88

Trends in Stroke Rates, Risk, and Outcomes in the United States, 1988 to 2008

Fang MC, Coca Perraillon M, Ghosh K, Cutler DM, Rosen AB.

Am J Med. 2014 Jul; 127(7):608-15

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

OBJETIVO:

- Se describe la evolución de la incidencia, resultados y factores de riesgo del accidente cerebrovascular (ACV) entre los beneficiarios del Medicare estadounidense, desde 1988 a 2008.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos
- **Periodo de referencia:** 1988-2008
- **Muestra:** Beneficiarios del US Medicare (≥65 años) hospitalizados por ACV isquémico (n=918.124) o ACV hemorrágico (n=133.218).
- Los factores de riesgo de ACV (enfermedad coronaria, fallo cardiaco congestivo, diabetes, enfermedad vascular, hiperlipidemia, hipertensión) se determinaron a partir de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (1988-1994 y 2001-2008) y la medicación (estatinas, agentes antihipertensivos y antiagregantes plaquetarios) de la Encuesta de los Beneficiarios del Medicare (1992-2008).
- **Análisis:** Incidencia del ACV y mortalidad a los 30 días de hospitalización.

RESULTADOS:

- La incidencia de ACV isquémico se redujo de 927/100.000 en 1988 a 545/100.000 en 2008, y el ACV hemorrágico se redujo de 112/100.000 a 94/100.000.
- La mortalidad a los 30 días ajustada al riesgo disminuyó del 15,9% en 1988 al 12,7% en 2008 para el ACV isquémico y del 44,7% al 39,3% para el hemorrágico.
- Aunque las tasas de ACV observadas disminuyeron, el modelo de Framingham predijo un mayor riesgo (8,3% entre 1988-1994 y 8,8% entre 2005-2008 de media).
- El uso de estatinas aumentó (de 4% en 1992 a 41,4% en 2008), al igual que el uso de antihipertensivos (de 53,0% en 1992 a 73,5% en 2008).

CONCLUSIONES:

- La incidencia de ACV entre la población del Medicare de 65 años o más se redujo en aproximadamente un 40% en las últimas dos décadas, un descenso mayor de lo esperado atendiendo a los factores de riesgo de la muestra.
- La letalidad del ACV también disminuyó.
- Aunque la causalidad no puede ser probada, el descenso en las tasas de ACV es paralelo al aumento en el uso de las estatinas y los medicamentos antihipertensivos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
88
89

Impact of Statin Adherence on Cardiovascular Morbidity and All-Cause Mortality in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study in Finland.

Rannanheimo PK, Tiittanen P, Hartikainen J, Helin-Salmivaara A, et al.

Value in Health. 2015 Sep;18(6):896-905

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

OBJETIVO:

- Evaluar el grado en que la adherencia a las estatinas se asocia con la incidencia de eventos cardiovasculares (CV) y con la mortalidad por cualquier causa en la prevención primaria de las enfermedades CV.
- Evaluar si los diferentes enfoques analíticos influyen en las asociaciones observadas.

MÉTODO:

- **País:** Finlandia.
- **Periodo de referencia:** 2001 a 2004.
- **Muestra:** 97.575 nuevos usuarios de estatinas de edades entre 45 y 75 años, sin enfermedades CV al inicio del estudio.
- **Variables:** Exposición se definió como la adherencia a las estatinas (proporción de días cubiertos o PDC); eventos CV o muerte durante los 3 años de seguimiento.
- **Análisis:** Se utilizaron diferentes enfoques analíticos, incluyendo tres tipos de modelos de regresión de Cox (no ajustado, ajustado multivariante y probabilidad inversa ponderada).

RESULTADOS:

- Durante el primer año de seguimiento, el 53% muestra buena adherencia (PDC ≥80%), el 26% intermedia (PDC 40% -79%), y el 21% baja (PDC <40%).
- Tras ajustar por covariables sociodemográficas y clínicas, se observó una reducción del 25% del riesgo relativo (Hazard Ratio [HR] 0,75; IC95% 0,71-0,79) en la tasa de cualquier evento CV o muerte en sujetos con buena adherencia frente a los de adherencia baja.
- Los sujetos con buena adherencia también tuvieron una menor incidencia que los de adherencia baja, de síndrome coronario agudo (HR 0,56; IC95%: 0,49-0,65) y eventos cerebrovasculares agudos (HR 0,67; IC95%: 0,60-0,76).
- Los diferentes enfoques analíticos obtuvieron datos comparables para todos los resultados.

CONCLUSIONES:

- La incidencia de eventos CV y la mortalidad fueron mayores en los sujetos con baja adherencia comparadas con las de los buenos cumplidores.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 92

Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK

Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ.

Diabetic Medicine (2005)22:1239-1245

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- DIABETES MELLITUS

OBJETIVO:

- Proyectar los costes y resultados a largo plazo de la infusión continua subcutánea de insulina en comparación con las múltiples inyecciones diarias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en el Reino Unido.

MÉTODO:

- **País:** Reino Unido.
- **Año de referencia:** 2003.
- **Tipo de estudio:** de simulación.
- **Fuente de datos:** cohorte teórica de 10.000 pacientes con características demográficas, factores de riesgo y complicaciones promedio definidas a partir de un meta-análisis previo.
- **Variables:** costes sanitarios directos, calidad de vida, años de vida ganados, complicaciones, eventos adversos, características clínicas.
- **Análisis:** modelo de diabetes CORE, que emplea técnicas de simulación de Markov/Monte Carlo. Horizonte temporal de 60 años. Métodos no paramétricos de *bootstrapping*.

RESULTADOS:

- En el caso base, el tratamiento subcutáneo continuo de insulina mejora la esperanza de vida en 0,71 ± 0,28 años en comparación con el tratamiento de inyecciones múltiples. Con el tratamiento continuo se observó una mejora de 0,76 ±0,19 en la esperanza de vida ajustada por calidad.
- El tratamiento continuo se asoció a una menor incidencia de complicaciones de la diabetes a lo largo de la vida del paciente: 1,91% de enfermedad renal vs 2,45%; 1,88% en infarto de miocardio vs 2,34%.
- El coste medio basal de la terapia continua fue de 80.511£, mientras que con la terapia de inyecciones múltiples fue de 61.104£.
- El coste diferencial de la terapia continua fue de 27.477£ por año de vida ganado y de 25.648£ por año de vida ganado ajustado por calidad.
- Los resultados fueron robustos bajo los distintos supuestos utilizados en el análisis de sensibilidad: podrían variar entre 12.377£ y 61.564£ por AVAC ganado.

CONCLUSIONES:

- El tratamiento subcutáneo continuo de insulina mejora el control glucémico de la diabetes tipo 1, resultando un tratamiento coste-efectivo en comparación con el tratamiento de inyecciones múltiples.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 94

Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study

Short P, Lipworth S, Elder D, Schembri S, Lipworth B.

BMJ (2011) 342: d2549

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

OBJETIVO:

- Analizar el efecto del tratamiento adyuvante con beta-bloqueantes (BB) sobre la mortalidad, las hospitalizaciones y las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con respecto al tratamiento establecido de la enfermedad.

MÉTODO:

- **País:** Escocia.
- **Periodo de referencia:** 2001-2010.
- **Fuente de datos:** *NHS Tayside Respiratory Disease Information System.*
- **Variables:** Hazard Ratios (HR) para la mortalidad por todas las causas, el uso de corticosteroides orales de rescate, admisiones hospitalarias por trastornos respiratorios y por EPOC.
- **Muestra:** pacientes de más de 50 años con EPOC diagnosticada (n=5.977) que siguen 3 tipos de tratamiento: 1) corticosteroides inhalados; 2) corticosteroides inhalados y beta-agonistas de acción prolongada; o 3) corticosteroides inhalados, beta-agonistas de acción prolongada y tiotropio. Los grupos de control son los que reciben solo tratamiento inhalado con beta-agonistas de acción corta.
- **Análisis:** Kaplan-Meier para comparar la mortalidad; regresión Cox para calcular los hazard ratios, ajustados por covariables como admisiones hospitalarias, diabetes, fumar, edad, sexo, uso de medicamentos cardiovasculares, FEV. *Match propensity scoring analysis*.

RESULTADOS:

- Mortalidad por todas las causas: el uso de betabloqueantes (BB) como tratamiento complementario de la EPOC se asocia con una reducción media del 22% en la mortalidad (HR=0.78; IC: 0.67-0.92). Por tipos de tratamiento de la EPOC, los resultados fueron: en 1) HR=0.48 con BB vs HR=0.69 sin BB; en 2) HR=0.44 con BB vs HR=0.64 sin BB; en 3) HR=0.28 con BB vs HR=0.43 sin BB.
- Mortalidad por enfermedad cardiaca y respiratoria: en 3) HR=0.25 con BB vs HR=0.39 sin BB.
- Prescripción de esteroides orales de rescate: en 1) HR=0.51 con BB vs HR=0.77 sin BB; en 2) HR=0.46 con BB vs HR=0.93 sin BB; en 3) HR=0.31 con BB vs HR=0.68 sin BB.
- Admisiones hospitalarias por trastornos respiratorios: en 1) HR=0.36 con BB vs HR=0.79 sin BB; en 2) HR=0.39 con BB vs HR=0.82 sin BB; en 3) HR=0.32 con BB vs HR=0.70 sin BB.
- Admisiones hospitalarias por EPOC: en 1) HR=0.24 con BB vs HR=0.69 sin BB; en 2) HR=0.37 con BB vs HR=0.81 sin BB; en 3) HR=0.25 con BB vs HR=0.77 sin BB.

CONCLUSIONES:

- Los betabloqueantes como tratamiento complementario pueden generar reducciones en la mortalidad, las exacerbaciones y las hospitalizaciones de los pacientes con EPOC.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
97
99

Expansion of Serotype Coverage in the Universal Pediatric Vaccination Calendar: Short-Term Effects on Age- and Serotype-Dependent Incidence of Invasive Pneumococcal Clinical Presentations in Madrid, Spain

Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al.; HERACLES Study Group.

Clin. Vaccine Immunol. 2013 Oct; 20(10):1524-30

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VACUNAS

OBJETIVO:

- Comparar las tasas de incidencia de hospitalización por enfermedad neumocócica invasiva (ENI) durante el periodo 2010-2012, de vacunación sistemática con la vacuna neumocócica 13-valente (VNC13), con el periodo 2007-2010, de vacunación sistemática con la vacuna neumocócica 7-valente (VNC7).

MÉTODO:

- **País:** España (Comunidad de Madrid).
- **Periodo de referencia:** 2007-2011.
- **Variables:** Tasa de incidencia de hospitalización por ENI, costes por hospitalización y días de estancia hospitalaria.
- **Análisis:** Comparación de las tasas de incidencia (casos/100.000 habitantes) por tipo de presentación clínica, por serotipo y por grupo de edad.

RESULTADOS:

- Hubo 499 casos en el período de VNC7 y 79 casos en el período de VNC13.
- De forma global la tasa de incidencia disminuyó significativamente de 17,09 (período VNC7) a 7,70 (período VNC13), con una disminución significativa en todos los grupos de edad de la neumocócica bacteriémica (5,51 frente a 1,56), empiema paraneumónico (5,72 frente 3.12), y meningitis (2,16 frente a 0,97).
- Durante el periodo VNC13 se hallaron reducciones significativas en las tasas de incidencia de ENI causadas por serotipos incluidos en la VNC13 (13,49 en el período VNC7 frente a 4,38 en el período VNC13). En concreto, en las ENI causadas por los serotipos 1 (4,79 frente a 2,53), 5 (1,88 frente a 0,00) y 19A (3,77 frente a 0,49).
- Las tasas de incidencia de las ENI causadas por los serotipos no incluidos en la VNC13 no aumentaron (3,60 en el período VNC7 frente a 3,31 en el período VNC13), sin importar la edad o la presentación clínica.
- No se dieron ENI causadas por los serotipos incluidos en la VNC13 entre los niños que recibieron las 3 dosis de la vacuna.

CONCLUSIONES:

- El cambio de VNC7 a VNC13 en el calendario de vacunación infantil proporciona beneficios sanitarios y económicos, sin producirse una sustitución por serotipos no incluidos en la VNC13.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 99

Enfermedad invasora por Haemophilus Influenzae antes y después de la campaña de vacunación en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000)

Goicoechea M, Fullana AM, Momparler P, Redondo MJ, Brines J, Bueno FJ.

Rev Esp Salud Pública (2002); 76: 197-206

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VACUNAS

OBJETIVO:

- Analizar las características más relevantes de la enfermedad invasora por Haemophilus influenzae tipo B (Hib) en cuanto a la epidemiología, clínica, evolución y estado de vacunación de la población infantil de la Comunidad Valenciana en el periodo 1996-2000.

MÉTODO:

- **País:** España (Comunidad Valenciana).
- **Periodo de referencia:** 1996-2000.
- **Variables:** tasa de incidencia de la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* por 100.000 habitantes menores de 15 años.
- **Análisis:** evolución de la incidencia de la enfermedad (secuelas y letalidad) mediante la frecuencia y distribución por edad.

RESULTADOS:

- Se registraron un total de 36 casos de enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*.
- La tasa de incidencia en niños menores de 15 años pasó de 3,56/100.000 en 1996 a 1,07/100.000 en 1997 (coincidiendo con la campaña de vacunación y la posterior inclusión de la vacuna conjugada anti Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b) en el Calendario de Vacunaciones Sistemáticas de la Comunidad Valenciana) y 0,30/100.000 en 1998, situación que se sigue manteniendo en los años posteriores.
- El 53% de los casos se dan en menores de 18 meses.
- Tanto las secuelas como los fallecimientos se producen en la época anterior a la aplicación rutinaria de la vacuna conjugada.
- Ningún niño vacunado correctamente falleció, se registraron 2 casos de *H. influenzae* tipo no b en niños vacunados.

CONCLUSIONES:

- La incidencia de la infección por Hib disminuyó drásticamente desde el inicio de la vacunación sistemática de la población infantil.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 100

Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: a Systematic Review

Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checcucci-Lisi G, Drury R.

Adv Ther, January 2015, Volume 32, Issue 1, pp 10-30

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VACUNAS

OBJETIVO:

- Evaluar el impacto de los programas de vacunación con la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (4-VPH).

MÉTODO:

- **Países:** Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos, Dinamarca, Alemania y Suecia.
- **Tipo de análisis:** revisión sistemática de literatura.
- **Motor de búsqueda:** PubMed.
- **Periodo de tiempo:** desde el 1 de enero de 2009 al 21 de agosto de 2014.
- Criterios de búsqueda: estudios publicados sobre la vacunación con la vacuna 4-VPH, incluyendo las evaluaciones del impacto de programas de vacunación en la incidencia de verrugas genitales (VG) en la población mundial.

RESULTADOS:

- Se identificaron 354 publicaciones, de las que finalmente se incluyeron 16, procedentes de seis países (Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos, Dinamarca, Alemania y Suecia).
- AUSTRALIA: Reducción del 92,6% en la incidencia de VG para todas las mujeres menores de 21 años, donde la tasa de cobertura de la vacuna (TCV) era del 70% con 3 dosis.
- NUEVA ZELANDA: Reducciones de hasta el 62,8% en mujeres menores de 20 años.
- ESTADOS UNIDOS: Reducciones significativas en VG 4 años después de la introducción de la vacuna (48,7% en promedio).

CONCLUSIONES:

- Los programas de vacunación con la vacuna 4-VPH tienen el potencial de reducir significativamente la carga asociada a las VG, lo que puede considerarse como un indicador del impacto que puede esperarse a largo plazo sobre los cánceres relacionados con el virus del papiloma humano (VPH).

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 100

Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification

Garrido-Estepa M, León-Gómez I, Herruzo R, Cano R.

Vaccine. 2014 May 7;32(22):2604-9

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VACUNAS

OBJETIVO:

- Proporcionar información a largo plazo acerca de la efectividad de la vacuna (EV) y el impacto de la vacunación frente al meningococo C en España.

MÉTODO:

- País: España.
- Año de referencia: 1996-2013.
- Se tuvieron en cuenta tres periodos: pre-vacunal (1996-2000), pauta de vacunación 1 –2, 4 y 6 meses de edad– (2000-2006) y pauta de vacunación 2 –2 y 4-6 meses y una dosis de recuerdo en el segundo año de edad– (2006-2013).
- Se evaluaron los cambios en la incidencia y letalidad de la enfermedad.
- Se evaluó la efectividad de la vacuna con ambas pautas de vacunación y en las campañas de captación.
- Para investigar la disminución de la protección a través del tiempo, se comparó la EV durante el año después de la vacunación (EV < 1 año) y la de más de un año desde la vacunación (EV > 1 año).

RESULTADOS:

- La incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C disminuyó inicialmente en los grupos de edad específicos para la vacunación.
- Tras la pauta de vacunación 2 se generalizó la disminución de la incidencia.
- La EV fue alta en todos los programas de vacunación, aunque la pauta 2 mostró una mayor eficacia general que la pauta 1 (99,3% vs. 90,2%).
- La EV > 1 año fue menor con la pauta de vacunación 1 que con la pauta 2 (81,4% vs. 89,1%).
- Para las campañas de captación, la EV aumento y la pérdida de efectividad disminuyó con la edad de la administración.
- La EV total fue 94,83% (IC95%: 93,37, -95,97). La EV < 1 año en promedio fue de 98,82% (IC95%: 97,96, - 99,31) y la EV > 1 año de 90,89% (IC95%: 87,79, -93,21).

CONCLUSIONES:

- El programa de vacunación antimeningocócica conjugada C ha tenido un gran éxito en el control de la enfermedad en España, y continúa siendo evaluado y adaptado a los cambios en la epidemiología de la enfermedad para garantizar la protección de la vacuna a largo plazo.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
101
102

Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study

Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib M, Rodriguez-Torres M, Younossi Y, Corregidor A et al.

The Lancet (2014) 384: 1756–65

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- HEPATITIS C

OBJETIVO:

- Estudiar la seguridad y eficacia de la combinación oral de simeprevir / sofosbuvir, con o sin ribavirin, en adultos con hepatitis C crónica de genotipo 1.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** noviembre 2011- enero 2014.
- **Tipo de estudio:** ensayo clínico COSMOS (NCT01466790), aleatorizado, realizado en 23 centros sanitarios.
- Muestra de 167 pacientes adultos con el virus de la hepatitis C crónica y genotipo 1 de la infección, no respondedores a peginterferón+ribavirin (cohorte 1; n=80) o que fueran pacientes nunca tratados o naive (cohorte 2; n=87).
- **Tratamiento:** aleatorización en cuatro subgrupos en una proporción 2:1:2:1:
  - **Grupo 1:** simeprevir + sofosbuvir + ribavirin durante 24 semanas.
  - **Grupo 2:** simeprevir + sofosbuvir durante 24 semanas.
  - **Grupo 3:** simeprevir + sofosbuvir + ribavirin durante 12 semanas.
  - **Grupo 4:** simeprevir + sofosbuvir durante 12 semanas.
- Subanálisis por tipos de genotipo 1 del virus: 1a, 1b, 1a Gln80Lys, 1a no Gln80Lys.
- Variables: tasa de respuesta viral sostenida al final de la semana 12ª de tratamiento (RVS12); tasa de respuesta viral rápida, al cabo de 4 semanas de tratamiento (RVS4); RVS al final de las 24 semanas de tratamiento.

RESULTADOS:

- 157 (un 92%) de los 167 pacientes alcanzaron la RVS12: 90% en la cohorte 1 [IC95%: 81-96] y 94% en la cohorte 2 [IC95%: 87-98].
- La RVS12 promedio fue del 91% si se añadía ribavirin y del 95% si no.
- RVS12 del 92% en genotipo 1ª; del 95% en genotipo 1b; del 88% en genotipo 1a Gln80Lys; y del 94% en genotipo 1a no Gln80Lys.
- Las tasas de respuesta se mantuvieron altas independientemente del genotipo, la cohorte y la duración del tratamiento. Fueron más elevadas entre los pacientes sin cirrosis que entre los que la padecían.
- Todos los pacientes que lograron respuesta viral a las 12 semanas lograron también la respuesta rápida. El 81% de los pacientes lograron respuesta rápida y más del 91% de los pacientes alcanzaron la RVS4.
- En general, el tratamiento fue bien tolerado por los pacientes.

CONCLUSIONES:

- El uso de la combinación simeprevir /sofosbuvir en pacientes con el virus de la hepatitis C de genotipo 1 se asocia a elevadas tasas de respuesta viral sostenida a las 12 semanas de tratamiento, independientemente de los factores asociados, como la cirrosis o la falta de respuesta a anteriores tratamientos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG 104

Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study

Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, et al.; DITTO-HCV Study Group

BMC Gastroenterol. 2012 Jan 31;12:11. doi: 10.1186/1471-230X-12-11.

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- HEPATITIS C

OBJETIVO:

- Estudiar la evolución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y los factores asociados a ella, en pacientes que recibieron tratamiento individualizado o estándar para la hepatitis C en función de su respuesta temprana al tratamiento.

MÉTODO:

- **Tipo de estudio:** fase III, multicéntrico, aleatorizado (estudio DITTO).
- **Países:** Francia, Alemania, Grecia, Israel, Italia, Países Bajos, España, Suecia y Suiza.
- **Periodo de referencia:** febrero de 2001 - noviembre de 2003.
- **Tratamiento:** (peg) interferón-alfa y ribavirin. Tratamiento estandar interferon.
- **Variables:** CVRS medida a través del cuestionario de calidad de vida Short Form (SF) -36 al inicio del estudio (n = 192) y 24 semanas después del final del tratamiento (n = 128).
- **Análisis:** cambios en la CVRS; efecto de la respuesta al tratamiento (individualizado o estándar), del tipo de tratamiento y de las características del paciente.

RESULTADOS:

- Al inicio del estudio, la CVRS fue influenciada por la edad, el centro, la gravedad de la enfermedad hepática y los ingresos del paciente.
- La CVRS sólo mejoró en la dimensión salud en general: mejora promedio de 3,5 puntos. En esta dimensión se encontraron diferencias entre los pacientes con respuesta viral sostenida (+6,1), con una recaída (+5,3) o no respondedores al tratamiento (-6,3).
- Se observaron diferencias en la dimensión de dolor corporal entre hombres y mujeres.
- El tipo de tratamiento recibido no influyó en la CVRS.

CONCLUSIONES:

- Los principales determinantes de la CVRS fueron la gravedad de la enfermedad hepática, la edad, el género, el centro y la respuesta al tratamiento.
- No se rechaza la posibilidad de un impacto negativo más profundo del tratamiento individualizado en comparación con el estándar, posiblemente causado por dosis más altas y la mayor duración del tratamiento individualizado.
- La terapia antiviral podría tener un impacto negativo más intenso y prolongado en las mujeres.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG 104

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression

Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, et al.

Am. J. Psychiatry 162, 1351–1360 (2005)

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- TRASTORNOS MENTALES

OBJETIVO:

- Analizar la eficacia de diferentes opciones de tratamiento de la depresión bipolar I y II.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos
- **Periodo de referencia:** septiembre de 2002 - octubre de 2003.
- **Muestra:** Pacientes ambulatorios con trastorno bipolar I (n=360) o II (n=182) que hayan experimentado un episodio depresivo mayor.
- **Tratamientos:** 8 semanas con quetiapina (600 o 300 mg/día) o placebo.
- **Variables:** Puntuación en la escala de clasificación de la depresión Montgomery-Asberg (MADRS), escala de clasificación de la depresión Hamilton, Impresión Clínica Global de gravedad y mejora, escala de clasificación de la ansiedad Hamilton, índice de calidad del sueño Pittsburgh y Cuestionario de calidad de vida, disfrute y satisfacción (Q-LES-Q).
- **Análisis:** Cambio medio de la puntuación MADRS desde el inicio hasta la semana 8. Evaluaciones adicionales de eficacia sobre el resto de escalas.

RESULTADOS:

- La quetiapina en cualquiera de las dosis demostró una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones totales MADRS, en comparación con el placebo, a partir de la semana 1.
- El 58,2% y 57,6% de los pacientes tratados con 600 y 300 mg/día de quetiapina, respectivamente, cumplieron los criterios de respuesta (mejora ≥50% en la MADRS) tras el tratamiento, frente al 36,1% de los tratados con placebo.
- El 52,9% de los pacientes tratados con 600 y 300 mg/día de quetiapina cumplían los criterios de remisión (MADRS ≤12), en comparación con el 28,4% de los tratados con placebo.
- La quetiapina a 600 y 300 mg/día mejoró significativamente 9 de 10 y 8 de 10 ítems de la MADRS, respectivamente, en comparación con el placebo, incluyendo los síntomas principales de la depresión.
- Las tasas de episodios maníacos fueron bajas y similares para los tratados con quetiapina o placebo (3,2% y 3,9%, respectivamente).

CONCLUSIONES:

- La monoterapia con quetiapina es eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar y es bien tolerada por los pacientes.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG 105

Effects of olanzapine alone and olanzapine/fluoxetine combination on health-related quality of life in patients with bipolar depression: Secondary analyses of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial

Shi L, Namjoshi MA, Swindle R, Yu X, Risser R, Baker RW, Tohen M.

Clin Ther. 2004 Jan;26(1):125-34

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- TRASTORNOS MENTALES

OBJETIVO:

- Determinar los beneficios de la olanzapina, en monoterapia o en combinación con fluoxetina (COF), sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con depresión bipolar.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Año de referencia:** 2004.
- **Muestra:** 833 adultos con trastorno bipolar I.
- **Tratamientos:** 8 semanas con olanzapina (6-20 mg/día), COF (6/25, 12/25 o 12/50 mg/día) o placebo.
- **Variables:** puntuaciones en las dimensiones y componentes resumen del cuestionario de calidad de vida *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)* y la puntuación total en la escala de calidad de vida para depresión *(Quality of Life Depression Scale, QLDS)*.
- **Análisis:** Comparación de las puntuaciones en los cuestionarios de CVRS obtenidas por los pacientes a los que se les administraron los diferentes tratamientos.

RESULTADOS:

- De 833 pacientes incluidos, 454 discontinuaron el tratamiento (olanzapina 51,6%, COF 36,0% y placebo 61,6%).
- En comparación con el placebo, los pacientes tratados con olanzapina mostraron una mayor mejoría en el componente mental del SF-36 (p=0,002) y en 3 de las 8 dimensiones del instrumento (salud mental [p=0,015], rol emocional [p=0,046] y funcionamiento social [p=0,006]).
- Los pacientes tratados con COF mostraron una mayor mejoría en el componente mental (p<0,001) que con placebo u olanzapina, en 5 de las 8 dimensiones del SF-36 (percepción de la salud general (p <0,001), salud mental (p=0,001), rol emocional (p<0,001 frente a placebo; p=0,007 frente a olanzapina), funcionamiento social (p=0,001 frente a placebo; p=0,032 frente a olanzapina) y vitalidad (p=0,002 frente a placebo; p=0,011 frente a olanzapina)), y la puntuación total del QLDS (p<0,001).
- Los cambios en las dimensiones de salud mental, funcionamiento social, rol emocional y vitalidad del SF-36 están altamente correlacionados con los cambios en la puntuación total del QLDS.

CONCLUSIONES:

- Los pacientes con depresión bipolar que recibieron olanzapina o COF durante 8 semanas tuvieron una mayor mejoría en la CVRS que los que recibieron placebo.
- El tratamiento con COF se asoció con una mayor mejoría en la CVRS que la olanzapina en monoterapia.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG 107

Effect of pharmacotherapy for anxiety disorders on quality of life: a meta-analysis

Hofmann S G, Wu J Q, Boettcher H, Sturm J.

Qual Life Res (2014) 23:1141-1153

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- TRASTORNOS MENTALES

OBJETIVO:

- Analizar el efecto de las intervenciones farmacológicas realizadas hasta la fecha en ensayos clínicos sobre la calidad de vida de los pacientes con trastornos de ansiedad.

MÉTODO:

- **Tipo de análisis:** revisión sistemática de literatura.
- **Motores de búsqueda:** PubMed, PsycINFO y Cochrane.
- **Periodo de tiempo:** 1981-mayo de 2013.
- **Criterios de búsqueda:** ensayos clínicos publicados sobre los efectos antes y después de una intervención farmacológica sobre la calidad de vida de pacientes adultos con trastornos de ansiedad (ansiedad, pánico, agorafobia, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo y estrés postraumático).
- De 1.865 artículos inicialmente identificados, 22 fueron finalmente analizados, cubriendo un total de 27 ensayos clínicos y 4.344 pacientes.

RESULTADOS:

- Las intervenciones farmacológicas mejoraron de manera estadísticamente significativa la calidad de vida de los pacientes con respecto a antes del tratamiento (Hedges' g= 0,59). *Fail safe* N= 1.532
- El efecto fue menor en aquéllos ensayos en los que el fármaco se comparaba contra placebo (Hedges' g = 0,32). *Fail safe* N= 96
- La magnitud de los efectos se incrementó de manera lineal en el tiempo. Los ensayos más recientes presentan efectos mayores.
- La magnitud de los efectos se asocia de manera significativa con la mejora de los síntomas de la ansiedad.
- Se encontró una relación inversa entre magnitud de los efectos y calidad del estudio.

CONCLUSIONES:

- La terapia farmacológica resulta efectiva no sólo para reducir los síntomas de los trastornos de ansiedad, sino también para mejorar la calidad de vida de estas personas.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG 107

Health-related quality of life (HRQOL) among patients with Generalised Anxiety Disorder: evaluation conducted alongside an escitalopram relapse prevention trial

Allgulander C, Jørgensen T, Wade A, François C, Despiegel N, Auquier P, Toumi M

Curr Med Res Opin. 2007 Oct;23(10):2543-9

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- TRASTORNOS MENTALES

OBJETIVO:

- Evaluar el impacto del tratamiento con escitalopram en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), así como el efecto de las recaídas en la CVRS y en la productividad laboral, en pacientes con trastorno de ansiedad generalizado (TAG).

MÉTODO:

- **País:** Francia, Canadá, Alemania y Suecia.
- **Año de referencia:** 2006.
- **Muestra:** 329 pacientes respondedores al tratamiento tras 12 semanas. Escala de "Ansiedad de Hamilton" (HAMA<0=10).
- **Tratamiento:** 10 mg/día de escitalopram durante la 1º semana seguido de 20 mg/día a partir de entonces.
- **Variables:** La recaída se define como una puntuación en la escala de Ansiedad de Hamilton (HAMA) ≥15. La CVRS se evaluó mediante la encuesta de salud SF-36 *(Short Form 36-items Health Survey)*. Los datos sobre las bajas por enfermedad y productividad laboral fueron medidas mediante el Cuestionario de Limitación Laboral y la eficacia y satisfacción en el trabajo mediante escalas visuales analógicas (EVA).
- **Análisis:** evolución de los datos recogidos al inicio del estudio, en las semanas 12, 36 y 60 y al final del estudio.
- Adicionalmente y para futuros análisis económicos, se calcularon los años de vida ajustados a calidad (AVAC) obtenidos a partir de los resultados del SF-36.

RESULTADOS:

- Los pacientes con TAG declararon al inicio del estudio tener una CVRS significativamente inferior a la de la población general.
- Tras 12 semanas de tratamiento, los pacientes respondedores reportaron mejoras significativas en la CVRS en todas las dimensiones del SF-36 (p<0,001) y en la productividad laboral (p<0,001).
- Los días de baja por enfermedad disminuyeron de un promedio de 9,0 para los pacientes con recaídas a 1,4 días para los pacientes que no recayeron (p=0,02).
- La CVRS de los pacientes que sufrieron recaídas fue significativamente menor que la de los pacientes sin recaídas en las 4 dimensiones del SF-36 relativas a la salud mental (p<0,001).
- Los pacientes que sufrieron recaídas reportaron una productividad laboral ligeramente menor que los pacientes sin recaídas y obtuvieron calificaciones más bajas en las EVA sobre la eficacia y satisfacción en el trabajo.
- Los AVAC al final del estudio (0,77±0,11) fueron significativamente superiores a los del inicio (0,64±0,10).

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
107
108

Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial.

Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, Rickels K, Raskin J.

Depress Anxiety. 2008;25(3):182-9

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- TRASTORNOS MENTALES

OBJETIVO:

- Examinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de clorhidrato de duloxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación dual de serotonina y norepinefrina, para el tratamiento a corto plazo de los adultos con trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Año de referencia:** 2008.
- **Muestra:** 327 pacientes ambulatorios adultos con un diagnóstico de TAG.
- **Tratamiento:** de 10 semanas asignado al azar con duloxetina 60-120 mg/día (n=168) o placebo (n=159).
- **Variables:** La eficacia se midió mediante la Escala de Ansiedad de Hamilton (*Hamilton Anxiety Scale* - HAMA). Se consideró que la respuesta era positiva cuando la puntuación final en el HAMA era ≥50% que la inicial. La gravedad de los síntomas y la funcionalidad de los pacientes se midieron mediante las puntuaciones de los cuestionarios *Clinician Global Impression-Improvement* (CGI-I) y *Sheehan Disability Scale* (SDS).
- **Análisis:** cambio medio desde el inicio hasta el final del estudio en las variables consideradas.

RESULTADOS:

- Los pacientes que recibieron el tratamiento con duloxetina demostraron una mejoría significativamente mayor en las puntuaciones totales de HAMA (p=0,02); una tasa de respuesta más alta (p=0,03) y una mayor mejora en el CGI-I (p=0,04) que los pacientes que recibieron placebo.
- Los pacientes tratados con duloxetina también mejoraron significativamente la puntuación global del SDS (p<0,01) y las de sus tres dimensiones sobre la vida laboral, social y familiar (p<0,05), respecto a las de los pacientes tratados con placebo.
- La tasa de interrupción debido a eventos adversos (EA) fue mayor para el grupo de duloxetina en comparación con el grupo placebo (=0,002).
- Los acontecimientos adversos más frecuentes asociados con duloxetina fueron náuseas, mareos y somnolencia.

CONCLUSIONES:

- La duloxetina fue un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado que produjo mejoras clínicamente significativas en la gravedad de los síntomas y en la funcionalidad de los pacientes con TAG.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG 108

Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up

IsHak WW, Mirocha J, James D, Tobia G, Vilhauer J, Fakhry H, Pi S, et al.

Acta Psychiatr Scand. 2015 Jan;131(1):51-60

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- TRASTORNOS MENTALES

OBJETIVO:

- Examinar el impacto del trastorno depresivo mayor (TDM) y su tratamiento, sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos
- **Año de referencia:** 2001-2007 (periodo de reclutamiento de pacientes)
- **Muestra:** 2.280 pacientes ambulatorios con TDM procedentes del ensayo *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression - STAR*D.*
- **Tratamientos:** Nivel 1: monoterapia con citalopram; Nivel 2: cambio a sertralina, bupropión de liberación sostenida, venlafaxina de liberación prolongada, o terapia cognitiva conductual (TCC) // aumentar con bupropión de liberación sostenida, buspirona o TCC; Nivel 3: cambio a la nortriptilina o mirtazapina // aumentar con litio o triyodotironina; Nivel 4: cambio a tranilcipromina // cambio a venlafaxina de liberación prolongada + mirtazapina.
- **Variables:** se midió la CVRS utilizando el cuestionario de calidad de vida QOL *Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (Q-LES-Q). Se consideró que los pacientes tenían una CVRS "dentro de lo normal" si estaba un 10% por debajo de la de la población normal. Se consideró que tenían una CVRS "gravemente deteriorada" si estaba 2 desviaciones estándar por debajo de la de la población normal.
- **Análisis:** se analizaron los datos completos de los pacientes en la entrada y salida de cada uno de los 4 niveles de tratamiento antidepresivo y después de 12 meses de seguimiento tras la entrada.

RESULTADOS:

- Antes del tratamiento, no más del 3% de los pacientes con TDM tenía una CVRS "dentro de lo normal".
- Después del tratamiento, se detectaron mejoras estadísticamente significativas en la CVRS. Tras el tratamiento, la proporción de pacientes que tenían una CVRS "dentro de lo normal" casi alcanzó el 30%, pero más del 50% la seguía teniendo "gravemente deteriorada".
- Aunque los pacientes en remisión tenían mayores mejorías en comparación con los no remitentes, el 32-60% continuaron experimentando una CVRS reducida.
- Tras 12 meses de seguimiento, la proporción de pacientes que experimentaron una CVRS "dentro de lo normal" disminuyó significativamente en el grupo no remitente.

CONCLUSIONES:

- Los tratamientos del TDM mejoran significativamente la CVRS, si bien muchos de los pacientes siguen experimentando déficits de calidad de vida. Los resultados son significativos para los pacientes respondedores, pero no para aquéllos sin remisión de síntomas.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 111

Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study.

Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al.; LCIG Horizon Study Group

Lancet Neurol. 2014 Feb; 13(2):141-9

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDAD DE PARKINSON

OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia y seguridad del gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG) administrado de forma continua a través de un tubo percutáneo intrayeyunal.

MÉTODO:

- País: Alemania, Nueva Zelanda y Estados Unidos.
- Año de referencia: 2014.
- Muestra: 71 adultos ≥30 años con enfermedad de Parkinson avanzada y complicaciones motoras, de 26 centros de diferentes nacionalidades.
- Tratamiento: Colocación de un tubo yeyunal por gastroyeyunostomía percutánea y asignación al azar del tratamiento de 12 semanas: levodopa-carbidopa oral de liberación inmediata + infusión de gel intestinal placebo, o placebo oral + infusión de LCIG.
- Análisis: Variación en la duración del periodo off entre el momento basal y el final. Variación en la duración del periodo *on* sin discinesia problemática.

RESULTADOS:

- La media de tiempo del periodo off disminuyó en 4,04h (DE 0,65) en los pacientes tratados con LCIG y en 2,14h (DE 0,66) en los tratados con levodopa-carbidopa oral de liberación inmediata (diferencia de -1,91; IC95%: -3,05 a -0,76; p=0,0015).
- La media de tiempo del periodo on sin discinesia problemática aumentó en 4,11h (DE 0,75) en los pacientes a los que se administró levodopa-carbidopa mediante el gel intestinal y en 2,24h (DE 0,76) en los que se administró la forma oral de liberación inmediata (diferencia de 1,86; IC del 95%: 0,56 a 3,17; p=0,0059).
- 35 (95%) de los 37 pacientes tratados con LCIG y 34 (100%) de los 34 pacientes del grupo oral de liberación inmediata presentaron eventos adversos, principalmente asociados con el tubo de gastroyeyunostomía percutánea.

CONCLUSIONES:

- La administración continua de levodopa-carbidopa en forma de gel intestinal ofrece una opción prometedora para el control de la enfermedad de Parkinson avanzada con complicaciones motoras. Los beneficios observados con el tratamiento con LCIG fueron de mayor magnitud que los obtenidos con los tratamientos médicos utilizados hasta la fecha.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
112
113

Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease

Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, et al.; US01 Study Team

Arch Neurol. 2004 Oct;61(10):1563-8

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDAD DE PARKINSON

OBJETIVO:

- Determinar si administrar entacapona ofrece un beneficio adicional a los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) tratados con levodopa, con respuesta estable y sin complicaciones motoras.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Año de referencia:** 2004.
- **Diseño:** Estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo.
- **Muestra:** Pacientes adultos ≥30 años con EP idiopática que recibieron dosis estables de levodopa o carbidopa, con o sin otros tratamientos dopaminérgicos y que no experimentaban fluctuaciones motoras.
- **Variables:** Los resultados de funcionalidad se evaluaron mediante el *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) y la CVRS mediante el Parkinson *Disease Questionnaire 39* (PDQ-39), la *Short Form 36-item Health Survey* (SF- 36), el *Parkinson's Symptom Inventory (PSI),* y la Evaluación Clínica Global de investigador y sujeto.
- **Análisis:** Se compararon los resultados obtenidos al inicio del estudio y en las semanas 1, 4, 12, 20, 26, y 28 tras la iniciación de la terapia.

RESULTADOS:

- La adición de entacapona no mejoró las puntuaciones del UPDRS relativo a la función motora, frente a los pacientes tratados con entacapona.
- Se detectó una mejora significativa en la CVRS con el tratamiento con entacapona en comparación con placebo en los resultados del PDQ-39, PSI y la Evaluación Clínica Global de investigador y sujeto:
  - PDQ-39: mejora en la puntuación global de -0,7 puntos vs +1,6 puntos del grupo placebo; empeoramiento de la movilidad (+0,7 puntos), pero menos que con placebo (+4,2 puntos); mejora en las actividades cotidianas (-3,0 vs 0,8 de placebo).
  - PSI: mejora del grado de angustia (-1,4 puntos vs 0,3 de placebo).
  - Evaluación Clínica Global del paciente: mejora de 140 puntos vs 100 puntos de los tratados con placebo.

CONCLUSIONES:

- Entacapona, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa, que se utiliza como un complemento a la levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson que no experimentan fluctuaciones motoras, no mejora las puntuaciones motoras del UPDRS, pero sí lo hace en una gran variedad de medidas de calidad de vida.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
112
113

Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease

Biglan KM, Schwid S, Eberly S, et al; Parkinson Study Group

Mov Disord. 2006 May;21(5):616-23.

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDAD DE PARKINSON

OBJETIVO:

- Determinar los efectos de la monoterapia con rasagilina en la calidad de vida de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP).

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Año de referencia:** 2006.
- **Muestra:** 404 pacientes con EP temprana no tratada.
- **Tratamiento:** rasagilina 1 mg/día, rasagilina 2 mg/día o placebo, durante 6 meses, después de los cuales el tratamiento continuó con la misma pauta para los tratados con rasagilina y se cambió a rasagilina 2 mg/día a los que recibían placebo.
- **Variables:** La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) fue evaluada mediante el Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire (PDQUALIF) a las 0, 14, 26 y 52 semanas después de la aleatorización.
- **Análisis:** Se compararon los resultados obtenidos al inicio y final del estudio.

RESULTADOS:

- Tras 6 meses de tratamiento, la rasagilina disminuyó la puntuación del PDQUALIF (mejor CVRS) en mayor medida que el placebo: -2,91 unidades (IC 95%: -5,19 a -0,64; p=0,01) en los tratados con 1 mg/día y -2,74 unidades (IC 95%: -5,02 a -0,45; p=0,02) en los tratados con 2 mg/día.
- El análisis de los diferentes dominios del PDQUALIF atribuye la mayor parte de esta mejora a la dimensión de sexualidad/propia imagen.
- Tras 12 meses (n = 266), no se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones PDQUALIF de los dos grupos tratados con rasagilina.

CONCLUSIONES:

- La rasagilina mejora de la calidad de vida en comparación con placebo. Esta mejora parece ser debida principalmente al beneficio que produce la rasagilina sobre los síntomas parkinsonianos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
112
113

Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial

Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al.; SP 515 Investigators

Lancet Neurol. 2007 Jun; 6(6):513-20.

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDAD DE PARKINSON

OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia del tratamiento adyuvante con parches transdérmicos de rotigotina, en comparación con placebo y con pramipexol, en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y fluctuaciones motoras tratados levodopa.

MÉTODO:

- **Paises:** 77 centros en Europa, Sudáfrica, Australia y Nueva Zelanda.
- **Año de referencia:** 2004.
- **Ensayo clínico:** CLEOPATRA-PD *(Clinical Efficacy of Pramipexole And Transdermal Rotigotine in Advanced Parkinson Disease)*. Ensayo registrado en la base de datos de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (ClinicalTrials.gov), número NCT00244387.
- **Muestra:** adultos ≥30 años y ≤80 años, con enfermedad de Párkinson diagnosticada hace más de 3 años, en tratamiento estable únicamente con levodopa.
- **Tratamiento:** 204 pacientes recibieron rotigotina (hasta 16 mg/24h, parche transdérmico), 201 pacientes recibieron pramipexol (hasta 4,5 mg/día, vía oral) y 101 placebo, durante 6 meses.
- **Variables:** Tiempo en periodo off y tasa de respuesta (respondedor: reducción ≥30% del tiempo absoluto en periodo off al día).
- **Análisis:** Cambios en las variables desde el inicio al final del estudio.

RESULTADOS:

- Del total de la muestra, 427 (84%) completaron el estudio. El número de discontinuaciones en cada grupo fue similar, la mayoría por eventos adversos.
- La dosis media de rotigotina fue 12,95 mg/24h (DE 3,54) y la de pramipexol 3,1 mg/día (DE 1,24).
- La diferencia media en el tiempo en periodo off entre el inicio y el final del tratamiento fue de -2,5h (DE 0,20) en los tratados con rotigotina, -2,8h (DE 0,20) en los tratados con pramipexol y -0,9h (DE 0,29) con placebo.
- La diferencia media en el tiempo en periodo off, en comparación con el placebo, fue de -1,58h (IC del 95%: -2,27 a -0,90; p<0,0001) para rotigotina y -1,94h (-2,63 a -1,25; p<0,0001) para pramipexol.
- Las tasas de respuesta fueron del 67% (134 de 200 pacientes) con pramipexol, 59,7% (120 de 201 pacientes) con rotigotina, y 35% (35 de 100 pacientes) con placebo.

CONCLUSIONES:

- En términos de cambio en tiempo en periodo off, la rotigotina no fue inferior a pramipexol. La administración continua de rotigotina mediante parches transdérmicos podría ofrecer una eficacia similar a pramipexol oral en pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras tras 6 meses de tratamiento.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG 113

Randomized, Placebo-Controlled Trial of ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease (EASE LID 3)

Oertel W, Karla E, Rajesh, Caroline M. Tanner, Robert A. Hauser et al.

Mov. Disord. (2017) Vol. 32, No.12 1701-1709

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDAD DE PARKINSON.

OBJETIVO:

- Investigar la eficacia y seguridad de 274mg ADS-5102 (amantadina) en cápsulas de liberación prolongada para la discinesia inducida por levodopa en un ensayo clínico aleatorizado.

MÉTODO:

- Tipo de estudio: Ensayo clínico de fase III, multicéntrico global, aleatorizado, de doble ciego y placebo controlado.
- Periodo considerado: (Estudio EASE LID 3) octubre de 2014 a diciembre de 2015.
- Países: Estados Unidos, Alemania, Francia, España y Austria.
- Muestra: 114 pacientes adultos entre 30 y 85 años con diagnóstico de Parkinson con problemas de discinesia. Al final solo 77 pacientes fueron aleatorizados.
- Variable principal: puntuación total en la escala unificada de discinesia *(UDysRS: Unified Dyskinesia Raing Scale;* una mayor puntuación implica más discinesia) a las 12 semanes de tratamiento.
- Variables secundarias: escala de la enfermedad de Parkinson unificada de la Sociedad de Desórdenes del Movimiento *(MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale)* y cambios en el tiempo sin problemas de discinesia (periodo *on*).
- Tratamiento con ADS-5102: en la 1ª semana, los pacientes recibieron 137mg diarios de ADS-5102 y de la 2ª semana hasta la 12ª semana la dosis diaria fue de 274 mg diarios administrado en dos cápsulas de 137mg; en la 13º semana la dosis se redujo a 137mg diarios.
- Tratamiento con placebo: dos cápsulas de placebo durante 13 semanas.
- Análisis: obtención de resultados de variables UDysRS, MDS-UPDRS y los tiempos "on-time" en ambos brazos, en las semanas 2,4, 8 y 12. Obtención de los cambios en las puntuaciones entre el inicio y final del tratamiento en cada brazo, y comparación final entre la amantadina y el placebo. Análisis de seguridad según la presencia de eventos adversos.

RESULTADOS:

- Se observó una reducción significativamente mayor en la puntuación total de UDysRS de ADS-5102 a la semana 12, con una diferencia de -14,4 (CI95%: -20,4 a -8,3) en amantadina frente a placebo. Aumento del tiempo sin discinesia (periodo *on*) con una diferencia a favor de amantadina de 1,9. Mayor reducción en el brazo de ADS-5102 (amantadina) en el ámbito de las complicaciones motoras, pérdida de tiempo e impacto funcional de las discinesias, frente a placebo.
- Se informaron eventos adversos en el 84% de los pacientes tratados con ADS-5102 y en el 50% de los pacientes con placebo, siendo la mayoría de leve a moderadas en intensidad. Entre los más comunes se encuentran boca seca, náuseas e hiporexia.

CONCLUSIONES:

- Los resultados del estudio evidencian que amantadina reduce significativamente la discinesia y los periodos *"off-time"*. ADS-5201 se puede contemplar como terapia adyuvante a levodopa para el tratamiento de la discinesia inducida por la levodopa y los "off-time" en pacientes con Parkinson.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
114
116

A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis

Polman C, O'Connor P, Havdrova E, Hutchinson M, et al.

The New England Journal of Medicine (2006) 354(9):899-910

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ESCLEROSIS MÚLTIPLE

OBJETIVO:

- Analizar los resultados del ensayo clínico AFFIRM sobre la seguridad y eficacia de natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente.

MÉTODO:

- **Tipo de estudio:** ensayo clínico de fase III de 2 años de duración desarrollado en 99 centros sanitarios de Europa, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda (estudio AFFIRM).
- **Año de referencia:** 2001.
- **Muestra:** 942 pacientes de entre 18 y 50 años con esclerosis múltiple diagnosticada, un grado de severidad de la enfermedad moderado/grave medida con el *Expanded Disability Status Scale* (EDSS<5) y al menos una exacerbación experimentada en el último año.
- **Tratamiento:** 300 mg de natalizumab (n=627) versus placebo (n=315), cada 4 semanas, durante 116 semanas.
- **Fuente de datos:** evaluación de los pacientes por parte de neurólogos.
- **Variables:** tasa de recaídas clínicas, número de nuevas lesiones producidas, proporción de pacientes sin recaídas, probabilidad acumulada de progresión de la discapacidad.
- **Análisis:** diferencias entre grupos con tests de significación estadística chi2, con el test de Fisher o con regresión de Poisson; tiempo hasta la progresión con modelos Cox.

RESULTADOS:

- El grupo de tratamiento experimentó una menor progresión de la discapacidad. A los 2 años, la probabilidad acumulada de progresión fue de 17% con natalizumab vs 29% de placebo [HR=0.58; IC95%(0.43 – 0.77)], lo que supone una reducción relativa del 42% en el riesgo.
- La tasa anual de recaídas se reduce en un 68% con el uso de natalizumab versus placebo (p<0,001).
- La proporción de pacientes libres de recaídas fue mayor en el grupo de tratamiento: 77% vs 56% de placebo en el año 1 y 67% vs 41% en el año 2.
- El uso de natalizumab redujo un 83% el número medio de nuevas lesiones hiperintensas en T2 en comparación con placebo y un 92% las lesiones detectadas por resonancia magnética.
- En el grupo de tratamiento, los principales efectos adversos severos se reportaron como suaves en el 17% de los pacientes, moderados en el 55% y severos en el 23% (13%, 56% y 27%, respectivamente, en el grupo placebo).

CONCLUSIONES:

- El tratamiento con natalizumab es eficaz en la reducción de la tasa anual de recaídas y en el riesgo de progresión de la discapacidad, disminuyendo además las lesiones inflamatorias de los pacientes con esclerosis múltiple moderada/severa.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
114
115
116

Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis

O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C, Comi G et al.

The New England Journal of Medicine (2011)365(14):1293-1303

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ESCLEROSIS MÚLTIPLE

OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia y seguridad de teriflunomida en la reducción de la frecuencia de recaídas y en la progresión de la discapacidad física en pacientes con esclerosis múltiple.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Tipo de estudio:** ensayo clínico aleatorizado 1:1:1, en fase III, doble ciego, controlado por placebo (estudio TEMSO).
- **Muestra que comenzó el estudio:** 1.088 pacientes con esclerosis múltiple de entre 18 y 55 años con una puntuación de entre 0 y 5,5 en el *Expanded Disability Status Scale* (EDSSL5) y al menos una recaída en el año anterior.
- **Tratamiento:** teriflunomida 14mg (n=263); teriflunomida 7mg (n=274); placebo (n=259) administrados diariamente durante 108 semanas.
- **Variables:** tasa anual de recidivas, progresión de la discapacidad y varias medidas de actividad de la enfermedad.

RESULTADOS:

- Teriflunomida reduce en un 31% la tasa anual de recidivas, que se sitúan en 0,37 con ambas dosis vs 0,54 del grupo tratado con placebo. La proporción de pacientes que no sufrió ninguna recidiva durante el periodo considerado (108 semanas) fue del 56,5% en el grupo con dosis alta de teriflunomida y del 53,7% en el grupo de dosis baja, por encima del 45,6% alcanzado en el grupo tratado con placebo.
- La proporción de pacientes con progresión en su grado de discapacidad confirmada fue de 21,7% con teriflunomida 7mg y de 20,2% con teriflunomida 14mg, frente al 27,3% del grupo de control. Esto representa una reducción relativa del riesgo de progresión en discapacidad del 29,8% para la dosis alta y del 23,7% para la dosis baja.
- Teriflunomida en ambas dosis mejora las distintas medidas de actividad de la enfermedad: volumen de lesiones totales (riesgo un 40% y 67% menores que placebo en dosis baja y alta, respectivamente); volumen de lesiones hipointensas (riesgo un 16,7% y 31,3% menores); volumen de lesiones hiperintensas (riesgo un 44% y 76,7% menores).
- La tasa de incidencia de los efectos adversos fue similar en los grupos del ensayo. Diarrea, náuseas y pérdida de cabello fueron efectos más comunes en los grupos de tratamiento que en el de control.

CONCLUSIONES:

- Teriflunomida es un tratamiento efectivo contra la esclerosis múltiple recurrente, al reducir significativamente la tasa de recidivas, la progresión de la discapacidad y la actividad de la enfermedad, en comparación con placebo.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
115
116

Health-related quality-of-life in multiple sclerosis: effects of natalizumab

Rudick R, Miller, D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi P et al.

Annals of Neurology (2007)62(4):338-346

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ESCLEROSIS MÚLTIPLE

OBJETIVO:

- Determinar el efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) resultante del tratamiento con natalizumab en monoterapia o en combinación con interferón para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- Datos procedentes de dos ensayos clínicos:
  - **Estudio AFFIRM:** ensayo multicéntrico aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo. El grupo de intervención (n=627) recibe 300mg de natalizumab cada 4 semanas durante 116 semanas. El grupo de control (n=315) recibe placebo. Seguimiento en las semanas 24, 52 y 104.
  - **Estudio SENTINEL:** ensayo multicéntrico aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo. El grupo de intervención (n=589) recibe interferón-β-1a más 300mg de natalizumab. El grupo de control (n=589) recibe sólo interferón-β-1a. Seguimiento en las semanas 24, 52 y 104.
- **Variables:** CVRS evaluada a través del cuestionario SF-36 (componentes físico y mental) y una escala visual analógica subjetiva global. Resultados clínicos en función del grado de discapacidad (EDSS), componente funcional de esclerosis múltiple (MSFC) y el volumen de lesiones cerebrales.
- **Análisis:** Se utilizaron modelos de regresión por mínimos cuadrados ordinarios para estimar el impacto de los resultados clínicos sobre la CVRS.

RESULTADOS:

- Al inicio de los dos estudios, la puntuación promedio en el SF-36 de los pacientes fue de 43,2 ± 0,4 en el componente físico y de 47,0 ± 0,5 en el componente mental.
- En el estudio AFFIRM, el tratamiento en monoterapia con natalizumab resultó en una mejora de la calidad de vida de 0,89 en la semana 24, 0,98 en la semana 52 y 0,67 en la semana 104 en el componente físico (frente a -0,41, -0,95 y -1,34, respectivamente, del tratamiento con placebo) y de 1,08 en la semana 24, 1,85 en la semana 52 y 2,0 en la semana 104 en el componente mental (frente a -0,20, 0,83 y -0,53, respectivamente, del grupo de control).
- En el estudio SENTINEL, el tratamiento en combinación con natalizumab resultó en una mejora de la calidad de vida de 0,28 en la semana 24, 0,69 en la semana 52 y 1,03 en la semana 104 en el componente físico (frente a -0,23, -0,29 y -0,93, respectivamente, del tratamiento con interferón β-1a) y de 0,03 en la semana 24, 0,42 en la semana 52 y 0,18 en la semana 104 en el componente mental (frente a -1,04, -0,25 y -0,96, respectivamente, del grupo de control).
- La valoración subjetiva de la salud empeoró menos con el tratamiento de natalizumab que con placebo: ningún cambio vs -5,2 en la semana 52 y +0,2 vs -6,2 en la semana 104.
- Cada punto de incremento en el índice EDSS de discapacidad se asocia a una caída de 3,7 puntos en el componente físico de calidad de vida y de 0,99 en el componente mental. Cada punto de incremento en el MSFC se asocia a un incremento de 4,4 puntos en el componente físico y de 2,2 en el componente mental.

CONCLUSIONES:

- El uso de natalizumab, tanto en monoterapia como en combinación con interferón, resulta en una ganancia de calidad de vida física y mental frente a placebo.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
117
120

Recognizing the value of innovation in the treatment of rheumatoid arthritis

Augustyn C, Walker B, and Goss TF

White Paper, March 2013. Boston Healthcare Associates

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ARTRITIS REUMATOIDE

OBJETIVO:

- Poner de manifiesto la importante evolución en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en Estados Unidos, en los últimos 20 años.

EVOLUCIÓN DEL VALOR DE LOS MEDICAMENTOS:

- La aprobación de un nuevo medicamento por parte de la FDA (Food and Drug Administration) es un primer paso, pero su valor completo y la utilidad de la terapia continúan evolucionando a medida que avanza la investigación y que la práctica clínica arroja nuevas evidencias en el "mundo real".
- La combinación de medicamentos anti-reumáticos biológicos y sintéticos se ha convertido en una práctica de rutina en el tratamiento de la AR. Esta combinación ha demostrado una mayor eficacia que la que tenía cada medicamento por sí solo, incluso en los ensayos clínicos tras la aprobación de la FDA, retardando la evolución de la enfermedad e incluso favoreciendo su remisión.
- La práctica clínica ha permitido conocer el impacto que supone comenzar la terapia en diferentes puntos de la evolución de la enfermedad. El inicio del tratamiento en etapas de la AR tan tempranas como sea posible, ha demostrado un mejor control de la progresión de la enfermedad, la mejor oportunidad de remisión y una mejora de los resultados a largo plazo, además de la prevención de la aparición de daños irreversibles.
- El mejor conocimiento de la AR y de sus mecanismos ha tenido un impacto directo en el desarrollo de las terapias biológicas en las últimas dos décadas, no sólo para el tratamiento de la AR sino también de otras enfermedades autoinmunes con las que comparte vías moleculares similares.

CONCLUSIONES:

- Debido al continuo progreso y evolución de la investigación clínica, es importante saber que el valor de los medicamentos no puede conocerse en su totalidad en el momento de su aprobación y salida al mercado. Es necesario que pacientes y facultativos tengan acceso a ellos y éstos sean utilizados en la práctica clínica real, porque es durante este periodo cuando pueden aparecer nuevos beneficios que no se conocían, o no se podían anticipar, tras su aprobación.
- Las políticas que apunten a que no debe evaluarse definitivamente una terapia antes de salir al mercado tenderán a incentivar la investigación y la innovación en un futuro.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
118
120

Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low – results from RABBIT, the German biologics register

Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, Demary W.

Arthritis Research & Therapy (2006) 8(3)

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ARTRITIS REUMATOIDE

OBJETIVO:

- Comparar los resultados alcanzados en dependencia funcional y remisión de la enfermedad tras 12 meses de tratamiento con biológicos y con antirreumáticos convencionales.

MÉTODO:

- País: Alemania.
- Año de referencia: 2001-2003.
- Fuente de datos: *German biologics register RABBIT* de pacientes con artritis reumatoide.
- Variables: remisión de la enfermedad medida a través del índice DAS28 (índice de actividad de la enfermedad basado en 28 puntos) y del índice ARA (índice de la American *Rheumatology Association*); grado de discapacidad o estado funcional medido a través del *Hannover Functional Status Questionnaire* (FFbH) en función de las limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria. Se considera que una persona es físicamente independiente si FFbH ≥67% y que hay remisión funcional si FFbH ≥83%.
- Muestra: pacientes con artritis reumatoide cuya medicación convencional falló dos veces o más. Grupo de intervención si recibieron terapia biológica (n=818) y grupo de control si recibieron terapia antirreumática convencional (n=265).
- Análisis: regresión logística para investigar qué factores predicen la remisión de los dos resultados principales (independencia y remisión funcional).

RESULTADOS:

- Se observan altas tasas de remisión (remisión DAS28 30,6%; remisión ARA 16,9%) en pacientes con biológicos con una actividad de la enfermedad moderada (DAS28 entre 3.2 y 5.1) al comienzo del tratamiento. Estas tasas bajan hasta el 8,5% en pacientes con DAS28>6.
- Los biológicos doblan las posibilidades de remisión en comparación con las terapias convencionales: remisión DAS28 OR 1.95 [IC 1.2 – 3.2]; remisión ARA OR 2.05 [1.2 – 3.5].
- Los pacientes con discapacidad severa (más del 50% de sus funciones) que reciben biológicos tienen más probabilidad de alcanzar un estatus de independencia funcional (FFbH ≥67%) que el grupo de control: OR 3.88 [IC: 1.7 – 8.8]. En el grupo de intervención, el 21,5% de los pacientes alcanzó el grado de independencia funcional, mientras que en el grupo de control sólo lo logró el 9,4%. Si se ajusta por la capacidad funcional de base, las comorbilidades y el número de antirreumáticos fallidos, la probabilidad de alcanzar la independencia funcional es cuatro veces mayor con los biológicos que con los medicamentos convencionales.
- Con los medicamentos biológicos es mucho más probable alcanzar la remisión funcional (FFbH ≥83%) que en el grupo de control: OR 2.18 [IC: 1.04 – 4.6].

CONCLUSIONES:

- En comparación con los antirreumáticos convencionales, los medicamentos biológicos aumentan la probabilidad de alcanzar la remisión clínica y un estatus de remisión funcional, o al menos de independencia física.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD / CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
118
119

Impact of Etanercept Therapy on Disease Activity and Health-Related Quality of Life in Moderate Rheumatoid Arthritis Patients Population from a National British Observational Cohort

Kotak S, Mardekian J, Horowicz-Mehler N, Shah A, Burgess A.

Value in Health (2015) 18: 817-823

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ARTRITIS REUMATOIDE

OBJETIVO:

- Evaluar el cambio en el estado de la enfermedad, la calidad de vida relacionada con la salud y los eventos adversos antes y después de iniciar una terapia con etanercept en pacientes con artritis reumatoide.

MÉTODO:

- País: Reino Unido.
- Periodo de referencia: 2005-2008.
- Muestra: 1.754 pacientes adultos con artritis reumatoide moderada definida como DAS28 (>3,2 y <5,1); n= 211 tratados con biológicos (etanercept) y n=1543 tratados con fármacos no biológicos modificadores de la enfermedad. Seguimiento al cabo de 6, 12 y 24 meses de tratamiento.
- Fuente de datos: British Society for *Rheumatology Biologics Register*.
- Variables: calidad de vida medida a través del SF-36 (con un componente físico, mental y de vitalidad) y de la escala visual analógica (VAS); remisión de la enfermedad medida a través del índice DAS28; grado de discapacidad medido a través del *HAQ disability index;* remisión de la enfermedad medida a través del DAS28; grado de respuesta a la enfermedad a través del índice EULAR; número de eventos adversos producidos.
- Análisis: regresión multivariante logística, con la edad, sexo, raza, ocupación, duración de la enfermedad, tiempo desde la última visita al reumatólogo, IMC, anterior número de fármacos modificadores de la enfermedad y distintas enfermedades crónicas como variables de control. Comparación de las variables continuas a través del *two-sample t test, y del chi-square* o el *Fisher* cuando son categóricas.

RESULTADOS:

- Ajustando por las diferencias basales de los pacientes, aquéllos tratados con biológicos lograron una remisión de la enfermedad estadísticamente superior al grupo de comparación. A los 6 meses de seguimiento, el DAS28 se redujo -0,93 con biológicos vs -0,29 de los no biológicos; a los 12 meses -1,09 vs -0,44; a los 24 meses -1,08 vs -0,59.
- Entre los tratados con biológicos, el grado de discapacidad se redujo más que en el grupo de control. A los 6 meses de seguimiento, el HAQ se redujo -0,14 vs el aumento de 0,08 en el grupo de control; a los 12 meses -0,04 vs 0,15; a los 24 meses -0,19 vs -0,04.
- Los pacientes tratados con biológicos declararon una mejora de su calidad de vida relacionada con el dominio físico. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas cuando se controló por las covariables. En los otros dos dominios del SF-36 (mental y de vitalidad) no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.
- A los 6 meses de seguimiento, el grupo de intervención presentó una mayor incidencia de efectos adversos que el grupo de control (11,5% vs 6,9%), especialmente los relacionados con eventos del sistema nervioso central. Estas diferencias no se trasladaron a una mayor tasa de hospitalización.
- Los pacientes tratados con biológicos respondieron mejor al tratamiento que los tratados con no biológicos. A los 6 meses de seguimiento, un 38% presentó una buena respuesta a la enfermedad, frente al 26% del grupo de control (a los 24 meses, 47% vs 36%). Una mayor proporción de pacientes del grupo de intervención logró remisión de la enfermedad (DAS28 <2,6) en comparación con el grupo de control (a los 6 meses 22,4% vs 13,4%; a los 12 meses 26,5% vs 16,9%; a los 24 meses 27,5% vs 20,3%).
- Cabe destacar que los pacientes con biológicos presentan una mayor severidad de la enfermedad de base, así como una mayor discapacidad funcional y una peor calidad de vida.

CONCLUSIONES:

- En pacientes con artritis reumatoide moderada, el tratamiento con biológicos modificadores de la enfermedad genera mejores resultados que los no biológicos en términos de progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento y grado de discapacidad asociada.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
119
120

Health-Related Quality of Life in Early Rheumatoid Arthritis: Impact of Disease and Treatment Response

Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE, Perfetto EM.

The American Journal of Managed Care (2002)8(3):231-240

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ARTRITIS REUMATOIDE

OBJETIVO:

- Comparar el impacto de la utilización de metotrexato con la de un biológico (etanercept) sobre el bienestar y estado funcional de los pacientes con artritis reumatoide.

MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Tipo de estudio:** multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado.
  - **Muestra:** 424 pacientes adultos con artritis reumatoide estabilizada diagnosticada, hace como mucho 3 años.
  - **Grupo de tratamiento (n=207):** inyección subcutánea de etanercept 25 mg dos veces a la semana + placebo oral.
  - **Grupo de control (n=217):** 20 mg semanales de metotrexato oral + inyección subcutánea de placebo.
  - Seguimiento a lo largo de 52 semanas.
- **Fuente de datos:** cuestionarios de calidad de vida; *National Survey of Functional Health Status.*
- **Variables:** calidad de vida relacionada con la salud medida a través del SF-36, el IIAQ y el HAQ.
- **Análisis:** test t, análisis multivariante (mínimos cuadrados múltiples, logística multinomial), análisis factorial de varianza.

RESULTADOS:

- Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes con artritis reumatoide mostraban una peor calidad de vida que la población general: 28,4 vs 48,5 en el componente físico del SF-36 y 46,9 vs 50,1 en el componente mental. Sin embargo, tras las 54 semanas de tratamiento, la calidad de vida promedio de los pacientes tratados pasó a 37,4 puntos en el componente físico y a 50,4 puntos en el componente mental.
- Tras las 52 semanas de tratamiento, la calidad de vida de ambos grupos de tratamiento mejoró en 10,7 puntos en el componente físico y en 3,6 en el componente mental en el grupo intervención, y en 9,6 y 4,1, respectivamente, en el grupo de control. Los aspectos que más mejoraron fueron el rol físico (10,8 y 9,9) y el dolor físico (10,5 vs 10,1), mientras que las mejoras en salud mental y rol emocional y salud general aumentaron menos de 5 puntos.
- Los pacientes tratados con etanerpect mostraron una mejoría más rápida en su calidad de vida que los tratados con metotrexato (hasta la semana 18-20).
- Sin embargo, tras 52 semanas de tratamiento las diferencias en las mejoras producidas entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas en la mayoría de categorías. Solo hubo diferencias significativas en las sub-escalas de vestirse y comer.
- Pese a la mejora en calidad de vida generada por los tratamientos, ésta siguió por debajo del promedio poblacional en 7 de las 8 sub-escalas del SF-36 y en el componente de salud física (37,4 vs 48,5). En el componente mental, los pacientes estaban por encima de la media poblacional (50,4 vs 50,1).

CONCLUSIONES:

- El tratamiento farmacológico mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide. Con los biológicos (etanercept) se obtiene una mejora más rápida, aunque no mayor de la media poblacional, en la calidad de vida que con los antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
122
123
124

Effect on productivity and quality of life of rizatriptan for acute migraine: a workplace study

Láinez M, López A & Pascual A.

Headache: The Journal of Head & Face Pain (2005) 45(7):883-890

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MIGRAÑA

OBJETIVO:

- Evaluar el impacto de rizatriptán sobre la productividad laboral y la calidad de vida de los empleados con migraña, así como el uso de recursos sanitarios utilizados en el tratamiento.

MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo de referencia:** 2000-2001.
- **Tipo de estudio:** estudio prospectivo realizado en 27 centros de trabajo pertenecientes a 20 empresas distintas.
- **Muestra:** 259 pacientes de entre 18 y 65 años con migraña, pero sin historia no controlada de hipertensión, cardiopatía isquémica o fallo renal.
- **Tratamiento:** rizatriptán (10mg).
- **Fuente de datos:** cuestionarios ML-96 a pacientes en el momento base y a los 3 meses de seguimiento; cuestionarios de calidad de vida.
- **Variables:** calidad de vida medida a través del SF-36; uso de recursos sanitarios (visitas médicas, a los servicios de urgencia, hospitalizaciones); pérdida de productividad laboral (número de días de trabajo perdidos, días de presentismo laboral).
- **Análisis:** test de Wilcoxon de pares igualados para comparar los resultados pre y post-tratamiento.

RESULTADOS:

- La pérdida de productividad se redujo de manera estadísticamente significativa durante los 3 meses de tratamiento con rizatriptán:
  - La efectividad laboral durante los ataques de migraña se incrementó del 56% al 69%.
  - El número de días trabajados con migraña pasó de 7,6 a 3,9.
  - El número de días de absentismo laboral se redujo de 1,9 a 0,6.
  - El número total de días equivalentes a trabajo perdido se redujo de 3,56 a 1,82.
- Con rizatriptán se produjo una mejora en los 8 dominios del índice de calidad de vida, siendo especialmente relevante en el rol físico (+99%) y en el dolor corporal (+31%), y menor en el funcionamiento físico, donde el índice ya era alto (pasó de 87,3 a 91,1). La salud mental mejoró un 13% y la salud general un 16%. La función social mejoró un 23%, la vitalidad un 20% y el rol emocional un 16%.
- La mejora en calidad de vida fue mayor entre los pacientes con ataques de migraña severos y moderados.
- Un 22% de los pacientes definen la eficacia de rizatriptán como excelente, un 40% como muy buena, un 28% como buena, un 7% como aceptable y un 2% como mala.
- Un 89% de los pacientes prefiere rizatriptán a su anterior tratamiento farmacológico de la migraña.

CONCLUSIONES:

- El tratamiento de 3 meses de la migraña con rizatriptán mejoró significativamente la calidad de vida de los pacientes y aumentó su productividad laboral, en comparación con el tratamiento que venían utilizando.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

CALIDAD DE VIDA

IR A PÁG
123
124

Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine

Bordini C, da Silva HM, Garbelini HP, Teixeira SO, Speciali JG.

Journal of Headache Pain (2005)6:387-391

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MIGRAÑA

OBJETIVO:

- Evaluar el impacto del tratamiento farmacológico preventivo sobre la calidad de vida de los pacientes con migraña episódica.

MÉTODO:

- **País:** Portugal.
- **Muestra:** 35 pacientes adultos con migraña episódica sin aura, atendidos en un centro de salud terciario.
- **Tratamiento:** seis meses de tratamiento preventivo de la migraña con bloqueadores beta-adrenérgicos y antidepresivos (n=15), bloqueadores beta-adrenérgicos y flunarizina (n=5), neurolópeticos (n=3), flunarizina (n=3), antidepresivos y verapamilo (n=2), antidepresivos y neurolépticos (n=2), verapamilo (n=2), ácido valproico (n=2) o ácido valproico y neurolépticos (n=1).
- **Fuente de datos:** Batatais Headache Clinic.
- **Variables:** calidad de vida medida a través del instrumento SF-36; frecuencia de los ataques de migraña.
- **Análisis:** comparación de la calidad de vida relacionada con la salud antes y después del tratamiento con tests t y con test Wilcoxon.

RESULTADOS:

- Los pacientes con tratamiento preventivo de la migraña experimentan una reducción significativa de la frecuencia de los ataques de migraña (2,4 veces en seis meses vs 9,16 veces; $p<0,05$).
- El tratamiento preventivo supuso mejoras estadísticamente significativas en seis de las ocho dimensiones del SF-36 de calidad de vida: rol físico: 72,7 vs 53; dolor corporal: 56,3 vs 42; salud general: 79,9 vs 65,9; vitalidad: 55,3 vs 47,6; función social: 72,4 vs 61,4; salud mental: 66,2 vs 56,4.

CONCLUSIONES:

- El tratamiento preventivo de la migraña no sólo reduce la frecuencia de las crisis, sino que también mejora la calidad de vida de los pacientes.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

RESULTADOS EN SALUD

IR A PÁG
126
127

The impact of new (orphan) drug approvals on premature mortality from rare diseases in the United States and France, 1999-2007

Lichtenberg F.

Euro J Health Economics (2013) 14: 41-56

GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDADES RARAS

OBJETIVO:

- Analizar el impacto de la introducción de nuevos medicamentos huérfanos sobre la mortalidad prematura por enfermedades raras.

MÉTODO:

- **Países:** Estados Unidos y Francia.
- **Periodos de referencia:** 1999-2006 (EEUU) y 2000-2007 (Francia).
- **Fuentes de datos:** *Orphanet, FirstDataBank, Federal Drug Administration, Centers for Disease Control, Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.*
- **Variables:** mortalidad prematura medida como el número de años potenciales de vida perdidos antes de los 65 y de los 75 años; número acumulado de medicamentos huérfanos aprobados en los años anteriores (retardos de entre 0 y 5 años); varios rangos de prevalencia de la enfermedad (número de personas en riesgo de muerte).
- **Análisis:** Modelo econométrico de mínimos cuadrados ponderados, para analizar en qué medida la mortalidad prematura por una determinada enfermedad rara i en un año t depende del número acumulado de medicamentos (stock) aprobados para dicha enfermedad en el año t-k (retardo de k años) y de la prevalencia de la enfermedad al principio del año t, controlando por tipo de enfermedad y año. Posterior análisis para comparar el descenso real de la mortalidad prematura con el que se habría producido sin la existencia de los medicamentos huérfanos.

RESULTADOS:

- El stock trienal de medicamentos huérfanos aprobados ha pasado de 119 en el año 1999 a 204 en el año 2006.
- En Estados Unidos, la mortalidad prematura por una determinada enfermedad rara tiende a decrecer 3-4 años después de que se haya aprobado el medicamento huérfano para tratarla, con una elasticidad de entre -0,85 y -0,92. Antes no se aprecian cambios significativos. Cambios en la tasa de prevalencia de la enfermedad o en la forma de medir la mortalidad prematura no modifican demasiado los resultados.
- En Francia, se observan unos resultados más modestos sobre la mortalidad prematura que en Estados Unidos (elasticidad de entre -0,15 y -0,22), y con un retardo algo mayor de tiempo (3-5 años). Cambios en la prevalencia de la enfermedad o en la forma de medir la mortalidad prematura también afectan poco a los resultados.
- La reducción de la tasa de crecimiento de los años potenciales de vida perdidos antes de los 65 atribuible al stock de medicamentos huérfanos es del 4,2% en Estados Unidos y del 1,1% en Francia (-4,1% y -0,8% antes de los 75 años).

CONCLUSIONES:

- La aprobación de un medicamento huérfano conduce, unos 3-5 años después, a una reducción de la mortalidad prematura asociada a la enfermedad rara a la que se dirige el medicamento.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

ÍNDICE
REFERENCIAS

CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

IR A PÁG 129

High value, high uncertainty: Measuring risk in biopharmaceutical research and other industries

Deloitte Health Economics Group; Janssen Pharmaceutical

Report 2014

OBJETIVO:

- Entender cómo ha cambiado el entorno empresarial de la industria biofarmacéutica y cuáles son sus consecuencias en términos de incertidumbre y riesgo. Analizar cómo puede afectar esto a la sostenibilidad del sector y qué lecciones se pueden aprender.

MÉTODO:

- **Periodo:** 1994-2014.
- **Fuentes de datos:** revisión de literatura, fuentes oficiales de datos, opinión de expertos en el sector.
- **Análisis:** comparativa del sector biofarmacéutico con otros sectores industriales.

RESULTADOS:

- Los tres aspectos con más probabilidades de aumentar la incertidumbre en la industria biofarmacéutica son los retos de acceso al mercado, una regulación fragmentada y de creciente complejidad y los costes de los avances científicos.
- La industria biofarmacéutica es la de mayor intensidad en I+D, al invertir un 14,7% de sus beneficios en I+D, muy por encima del siguiente sector más intensivo, el de electrónica de consumo.
- El periodo de tiempo necesario para desarrollar un nuevo producto biofarmacéutico es mucho mayor que en otros sectores (10-12 años de media, frente a los 6-8 del sector aeronáutico, 5 del químico, 4 del automovilístico). El 31% de las moléculas que alcanzan la fase III no llegan nunca a comercializarse.
- Las consecuencias de una regulación compleja y fragmentada son mayores en el sector biofarmacéutico que en el resto, en parte por la naturaleza del producto, pero también por el elevado coste de cumplir con la regulación en las distintas regiones.
- Según el escenario de incertidumbre contemplado, para mantener la misma tasa de retorno de la inversión en un nuevo producto sería necesario elevar los beneficios entre un 11,5% y un 55,2%.
- Las posibles consecuencias de una mayor exposición al riesgo del sector son unos mayores costes esperados asociados a la innovación, una potencial menor inversión en innovación, unas demandas no satisfechas crecientes en algunas áreas terapéuticas y una mayor presión sobre los sistemas sanitarios.
- La sostenibilidad de la innovación en el sector pasa por aumentar la colaboración, reducir el nivel de incertidumbre y compensar adecuadamente los riesgos.

APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

Con el apoyo de:

farmaindustria