

A vibrant watercolor illustration of a city street scene. The background is a mix of teal, blue, and purple washes. In the foreground, there are silhouettes of people walking, some in red and blue. There are trees with purple and blue foliage. A red sign with a white arrow is visible on a building. The overall style is artistic and expressive.

# EL VALOR DEL MEDICAMENTO DESDE UNA PERSPECTIVA SOCIAL

2021

---

# El valor del medicamento desde una perspectiva social

2021

**Autor:**

weber

Informe dirigido por:  
Álvaro Hidalgo-Vega

**Edita:**

© Fundación Weber  
C/ Moreto, 17  
28014 Madrid (España)

email: [marta.mendez@weber.org.es](mailto:marta.mendez@weber.org.es)

ISBN: 978-84-122101-2-5

D.L.: M-3957-2021

doi: <https://doi.org/10.37666/L12-2021>

Impreso en Madrid, marzo 2021

---

## ÍNDICE

---

<b>LISTADO DE ACRÓNIMOS</b>	<b>5</b>
<b>PRESENTACIÓN</b>	<b>7</b>
<b>CAP 1. LA CONTRIBUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A LA ECONOMÍA</b>	<b>9</b>
El empleo en la industria farmacéutica	10
Producción y valor añadido DE la industria farmacéutica	15
Investigación y desarrollo en la industria farmacéutica	21
Otras magnitudes económicas de la industria farmacéutica	28
<b>CAP 2. AHORRO EN COSTES DIRECTOS E INDIRECTOS DE LOS MEDICAMENTOS</b>	<b>35</b>
Ahorro en costes directos sanitarios	36
Efecto compensación de los fármacos sobre el gasto directo sanitario	36
Coste de los nuevos fármacos y resultados en salud obtenidos	42
Ahorros en costes directos sanitarios en distintas patologías	45
Ahorros en costes directos no sanitarios	54
Mejoras en la productividad laboral	61
<b>CAP 3. RESULTADOS EN SALUD Y CALIDAD DE VIDA</b>	<b>71</b>
Esperanza de vida y mortalidad	72
VIH / SIDA	81
Cáncer	89
Enfermedades cardiovasculares	111
Diabetes mellitus	118



Enfermedades respiratorias	122
Vacunas	127
Hepatitis c	135
Trastornos mentales	139
Enfermedad de Parkinson	146
Esclerosis múltiple	151
Artritis reumatoide	156
Psoriasis	162
Enfermedades inflamatorias intestinales	164
Migraña	169
Enfermedades raras	173
Covid-19	179
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>185</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>191</b>
<b>ANEXO FICHAS</b>	<b>225</b>

## LISTADO DE ACRÓNIMOS

<b>AAD:</b> Agentes antivirales directos	<b>HAART:</b> <i>High Active Anti-Retroviral Therapy</i> o terapia antirretroviral de gran actividad
<b>ACR:</b> Análisis cuantitativo de riesgos	<b>HbA1C:</b> Hemoglobina glucosilada
<b>AR:</b> Artritis reumatoide	<b>HER2/HER3:</b> Receptor 2/3 del factor de crecimiento epidérmico humano
<b>AVAC:</b> Años de vida ajustados por calidad	<b>Hib:</b> Haemophilus influenzae tipo b
<b>AVAD:</b> Años de vida ajustados por discapacidad	<b>HR:</b> Hazard Ratio o cociente de riesgo
<b>AVC:</b> Accidente vascular cerebral	<b>IBDQ:</b> <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> o cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal o IBDQ
<b>AVG:</b> Año de vida ganado	<b>IC95%:</b> Intervalo de confianza al 95%
<b>AVP:</b> Años de vida perdidos	<b>INE:</b> Instituto Nacional de Estadística
<b>CAR-T:</b> <i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i> o receptor de antígeno quimérico de células T	<b>I+D:</b> Investigación y desarrollo
<b>CI:</b> Corticosteroide inhalado	<b>I+D+i:</b> Investigación, desarrollo e innovación
<b>CIE-10:</b> Clasificación Internacional de Enfermedades 10	<b>ISRS:</b> Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
<b>CIN2+:</b> Neoplasia intraepitelial cervical de grado 2+	<b>KRAS:</b> <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene</i> o sarcoma de rata Kirsten
<b>CLN2:</b> Lipofuscinosis neuronal ceroida tipo 2	<b>LABA:</b> <i>Long-acting <math>\beta</math>-agonists</i> o broncodilatadores de acción larga agonista beta-2
<b>CVRS:</b> Calidad de vida relacionada con la salud	<b>LAMA:</b> Long acting beta agonist o broncodilatadores de acción larga anticolinérgicos
<b>DAS:</b> <i>Disease Activity Score</i> o puntuación de actividad de la enfermedad	<b>LCIG:</b> <i>Levodopa-carbidopa intestinal gel</i> o gel intestinal de levodopa-carbidopa
<b>DLQI:</b> Calidad de vida específico para dermatología	<b>LDL-C:</b> <i>Low-density lipoprotein-cholesterol</i> o colesterol de lipoproteínas de baja densidad
<b>EDSS:</b> <i>Expanded Disability Status Scale</i> o Escala del Estado de Incapacidad Ampliada de Kurtzke	<b>LHRH:</b> <i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i> o hormona liberadora de la hormona luteinizante
<b>EEUU:</b> Estados Unidos	<b>MADRS:</b> <i>Montgomery Asberg Depression rating scale</i> o escala de Montgomery-Asberg
<b>EGFR:</b> Receptor del factor de crecimiento epidérmico	<b>MERS-CoV:</b> Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
<b>EII:</b> Enfermedades inflamatorias intestinales	<b>MMHH:</b> Medicamentos huérfanos
<b>EM:</b> Esclerosis múltiple	<b>M€:</b> Millón de Euros
<b>EMA:</b> <i>European Medicines Agency</i>	<b>OCDE:</b> Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
<b>EMI:</b> Enfermedad meningocócica invasora	<b>OMS:</b> Organización Mundial de Salud
<b>ENAS:</b> Eventos no asociados al SIDA	
<b>EP:</b> Enfermedad de Parkinson	
<b>EPP:</b> Fotoporfiria eritropoyética	
<b>EPOC:</b> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
<b>EQ-5D-3L:</b> Euroqol-5 dimensiones -3 niveles	
<b>FAMEs:</b> Fármacos modificadores de la enfermedad	
<b>FDA:</b> <i>Federal Drug Administration</i>	

**OR:** Oportunidad Relativa

**PANSS:** *Positive and Negative Syndrome Scale* o escala de Componentes de Síndromes Positivos y Negativos

**PD-L1:** Programmed Death-ligand 1

**PDQ-39:** Cuestionario de calidad de vida en Enfermedad de Parkinson

**PhRMA:** *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*

**PHQ-9:** *Patient Health Questionnaire*

**PIB:** Producto Interior Bruto

**PKU:** Fenilcetonuria

**pp:** Puntos porcentuales

**PRO:** Resultados reportados por los pacientes

**Q-LES-Q:** *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* o Cuestionario de Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción

**REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer

**RCEI:** Ratio coste-efectividad incremental

**RR:** Reduccion de riesgo/Riesgo relativo

**RVS:** Respuesta viral sostenida

**R0:** Número reproductivo básico

**SABI:** Sistema de Análisis de Balances Ibéricos

**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

**SNS:** Sistema Nacional de Salud

**TAG:** Trastorno de ansiedad generalizada

**TAR:** Tratamientos antirretrovirales

**TDM:** Trastorno depresivo mayor

**TNF:** Tumor necrosis factor o Factor de necrosis tumoral

**UE:** Unión Europea

**UPDRS:** *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* o escala unificada de la enfermedad de Parkinson

**VAS:** *Visual Analog Scale*

**VHB:** Virus de la hepatitis B

**VHC:** Virus de la Hepatitis C

**VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana

**VPH:** Virus del papiloma humano

# PRESENTACIÓN

Los medicamentos son un ejemplo paradigmático de los beneficios tangibles que supone la innovación para el bienestar social. Durante las últimas décadas, la introducción de nuevos fármacos ha contribuido a mejorar sustancialmente la esperanza de vida, el estado de salud y la calidad de vida de la población, logrando curar o prevenir enfermedades, reducir síntomas, mejorar la supervivencia, acelerar el ritmo de tratamiento y recuperación, aminorar los efectos adversos y presentar formas alternativas de administración. Además, las mejoras a menudo han sido extensibles tanto al entorno de paciente, ya que, gracias a disfrutar de una mejor salud, sus cuidadores informales (familiares o amigos) pueden también tener una vida más saludable e independiente, como al colectivo de pacientes, ya que, al reducir la presión asistencial, permite un mejor y más rápido acceso de otros pacientes a los servicios y cuidados sanitarios que precisan.

Desde una perspectiva más amplia, las innovaciones terapéuticas se proyectan sobre los sistemas de salud e influyen en su estructura, dinámica y sostenibilidad. Así, los medicamentos pueden ser herramientas muy útiles para optimizar 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 sanitarios -como hospitalizaciones, visitas médicas o pruebas diagnósticas- o no sanitarios -como cuidados personales- puede liberar recursos para otros usos y generar potenciales ahorros al sistema. De igual manera, la mejora clínica producida por la innovación farmacéutica puede redundar en mejoras en la productividad laboral del paciente, reduciendo el absentismo y presentismo.

Por otro lado, los medicamentos se sitúan en la frontera del conocimiento y contribuyen de manera fundamental a perfilar y remodelar el futuro tecnológico de la sociedad. 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 tractoros sobre otros sectores económicos, que multiplican los efectos positivos sobre la economía.

Por lo tanto, el valor social de la innovación farmacéutica debe medirse conjuntamente a través del efecto sobre los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes, el impacto sobre los gastos individuales y sociales evitados, incluyendo las mejoras en productividad laboral, y la contribución que supone el sector para la economía en su conjunto. La reciente crisis sanitaria provocada por el Covid-19 es un triste recordatorio de los fuertes vínculos que existen entre la salud de la población y el crecimiento económico de los países.

En 2018, la Fundación Weber publicó el Informe “El Valor Social del Medicamento desde una Perspectiva Social”, con el objetivo de plasmar una visión general sobre el valor económico, clínico y social de las innovaciones farmacéuticas en las sociedades occidentales. El trabajo recogía datos y evidencia publicada hasta septiembre de 2017.

Sin embargo, el ritmo de avance de las innovaciones es trepidante, y en solo tres años hemos asistido a una oleada de terapias innovadoras, no sólo por el mayor número promedio de nuevos medicamentos aprobados anualmente, sino también por los avances clínicos logrados.

Estos resultados se derivan de un conjunto de factores. Por un lado, a partir de la mayor comprensión de los fenómenos bioquímicos y fisiológicos subyacentes a las enfermedades, los nuevos métodos de investigación se orientan hacia dianas terapéuticas específicas, encontrando nuevas formas de abordar las enfermedades y permitiendo ampliar las indicaciones de aplicación. Por otro lado, el desarrollo de la genética y la biotecnología están



dando paso a la medicina personalizada y a la medicina de precisión, permitiendo que los tratamientos genéticos personalizados logren avances clínicos sin precedentes en áreas con importantes necesidades no cubiertas.


Por ello, casi tres años después de que saliera a la luz el informe original, se hace necesario publicar esta actualización del mismo, con el objetivo de revisar los datos más recientes, recopilar nueva evidencia y repasar experiencias de éxito novedosas de las innovaciones farmacéuticas en el ámbito de la salud, la calidad de vida y la eficiencia del sistema sanitario. En el trabajo sintetizamos parte de la extensa evidencia científica publicada y mostramos ejemplos ilustrativos de las aportaciones, haciendo especial hincapié en los medicamentos innovadores de los últimos años.

El informe se ha elaborado a partir de una revisión narrativa de literatura, que incluye publicaciones científicas, fuentes de literatura gris y documentos de organismos relevantes como asociaciones empresariales, la OCDE o la Comisión Europea, con evidencia publicada hasta mayo de 2020 (o hasta diciembre de 2020 para el Covid-19). 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.

El informe sigue una estructura análoga a la del informe preliminar, con tres capítulos centrales. El primero de ellos 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, comercio exterior y recaudación impositiva, haciendo énfasis en los efectos de arrastre sobre otros sectores económicos.

El segundo capítulo analiza el impacto de la introducción de nuevos fármacos sobre la eficiencia del sistema sanitario y de economía en su conjunto, repasando situaciones en las que los fármacos han permitido un ahorro de costes sanitarios o de costes indirectos. Dos recuadros específicos se centran en el papel de la adherencia al tratamiento y el efecto de las vacunas sobre el consumo de recursos, respectivamente.

El tercer capítulo es el más extenso, y a lo largo del mismo se repasan los principales hitos producidos en los tratamientos hasta la fecha, evaluando los efectos sobre los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes. El capítulo comienza con 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. A la lista de patologías del informe de 2018 se añaden, por su importancia, las enfermedades intestinales inflamatorias, así como el Covid-19, basado en la información disponible en el momento de finalizar este informe (enero de 2021).

El informe concluye con un breve resumen de los hallazgos encontrados y las reflexiones más importantes que se derivan de los mismos. Asimismo, en la versión digital\* se incluye una centena de fichas resumen sobre las publicaciones que consideramos clave en esta revisión. Estas fichas recogen tanto una síntesis de la publicación original como una breve reseña o comentario en el que se destaca su importancia. El lector podrá encontrar vínculos automáticos a las fichas a lo largo del documento, notificados con el símbolo .

*Tres años después de que saliera a la luz el informe original, se hace necesario publicar esta actualización, con el objetivo de revisar los datos más recientes, recopilar nueva evidencia y repasar experiencias de éxito novedosas*

\* Descarga disponible en: [www.weber.org.es](http://www.weber.org.es) y [www.farmaindustria.es](http://www.farmaindustria.es)



# 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.

La industria farmacéutica es uno de los principales motores científicos, tecnológicos e industriales de las economías desarrolladas, y genera una relevante contribución a la economía en términos de empleo y valor añadido. Además, el sector no solo produce valor de manera directa, sino que también contribuye a generar empleo y valor añadido de manera indirecta e inducida, a través de sus efectos tractoros sobre otros sectores económicos, de los que se nutre y a los que provee.

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 (Figura 1).

**FIGURA 1. EFECTOS ECONÓMICOS DIRECTOS, INDIRECTOS E INDUCIDOS**

#### Efectos directos

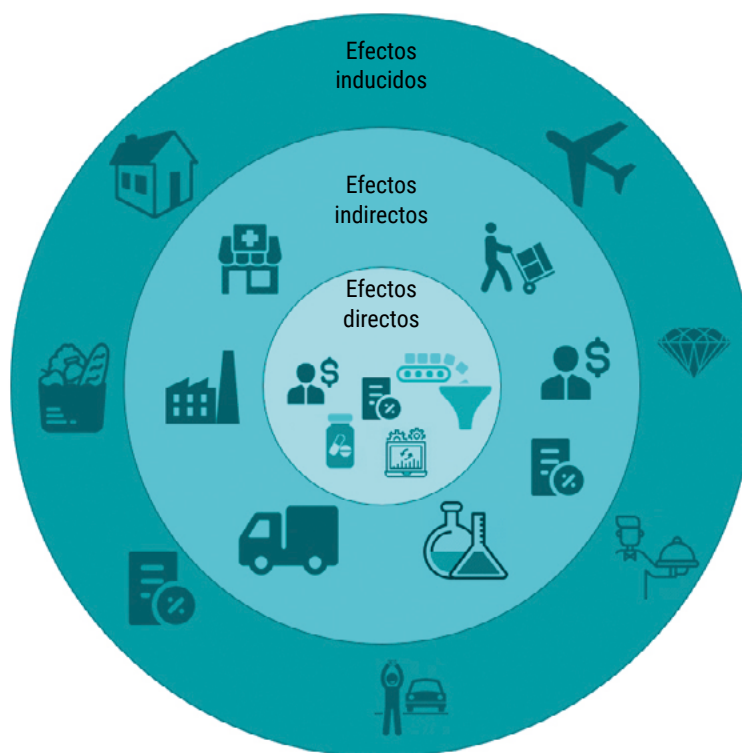
Impacto económico inmediato generado por la actividad de la empresa: producción, salarios, impuestos, etc.

#### Efectos indirectos

Resultado de la actividad de la empresa sobre el consumo intermedio de bienes y servicios por parte de proveedores de la empresa a lo largo del suministro y proceso productivo: producción, salarios, impuestos, distribución, logística, etc.

#### Efectos inducidos

Resultado del impacto del gasto en bienes y servicios de los empleados de la empresa y de sus proveedores sobre el conjunto de la economía: gastos personales, impuestos, alquileres, ocio, etc.



Fuente: Ostwald (2013)<sup>1</sup> ●

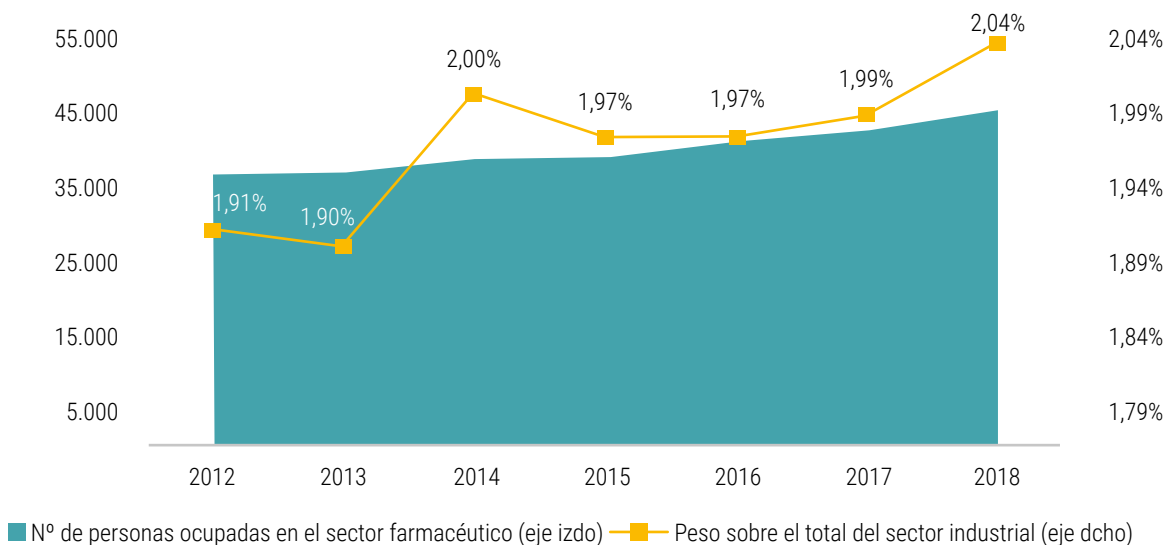
A lo largo de este capítulo también analizaremos el papel de la industria farmacéutica como líder tecnológico y gran inversor en investigación, desarrollo e innovación (I+D+i), así como su contribución al comercio exterior y a los ingresos fiscales nacionales.

## EL EMPLEO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En España, la industria farmacéutica da empleo a 45.216 personas<sup>2</sup>. Según resultados de la encuesta de empleo de Farmaindustria, el 62% de los empleados del sector cuentan con estudios universitarios<sup>3</sup>, lo que supone una proporción superior a la media de la economía nacional, del 43%<sup>4</sup>. Más de la mitad de los puestos de trabajo (51%) están ocupados por mujeres, frente a solamente un 26% en la industria manufacturera general<sup>4</sup>. Se trata del sector de alta tecnología que más empleo genera, con un 47% del total, seguido del sector de productos informáticos, electrónicos y ópticos (28%) y del sector aeronáutico (25%)<sup>2</sup>.

El empleo de la industria farmacéutica se ha incrementado a un ritmo del 3,5% anual promedio desde 2012, frente a un crecimiento anual promedio del sector industrial del 2,4%. En 2018, el sector empleaba al 2% del empleo total del sector industrial (Figura 2)<sup>2</sup>.

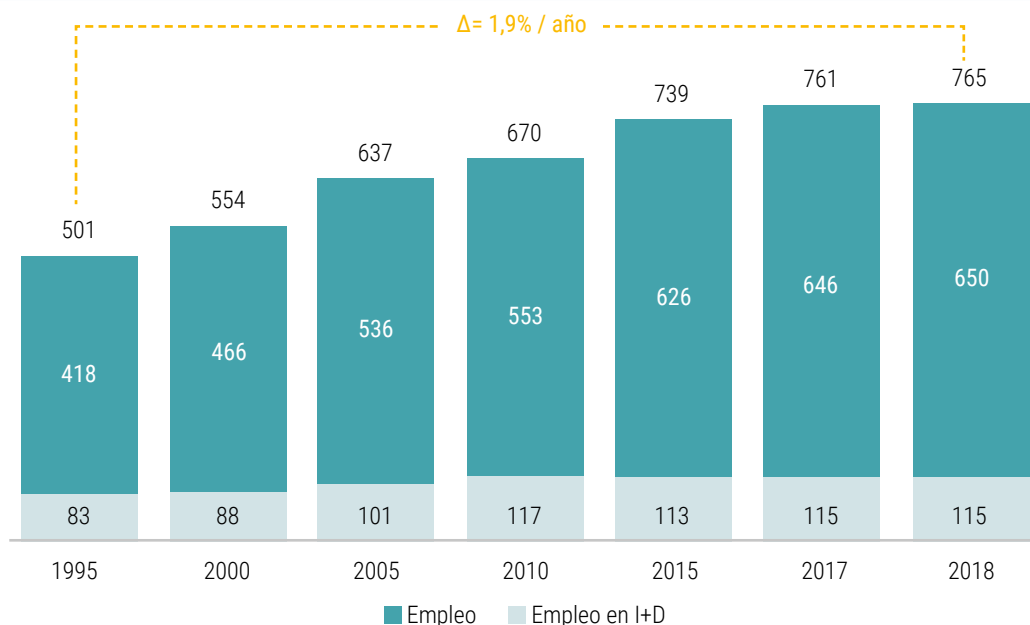
**FIGURA 2. EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE OCUPADOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y DE SU PESO SOBRE EL TOTAL DEL EMPLEO DE LA INDUSTRIA EN ESPAÑA, 2012-2018**



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta Industrial de Empresas, INE (2018)<sup>2</sup>

A nivel europeo, se estima que la industria farmacéutica emplea a un total de 765.000 personas de manera directa, de las cuales un 15% se dedican a investigación y desarrollo (Figura 3). El número de personas empleadas en el sector ha crecido a una media anual del 1,9% (un 53% en total), entre 1995 y 2018. Dicho de otra forma, entre 1995 y 2018, cada día la industria farmacéutica ha generado 31 nuevos empleos en Europa.

**FIGURA 3. EVOLUCIÓN DEL EMPLEO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA, POR TIPO, EN MILES DE PERSONAS, 1995-2018**



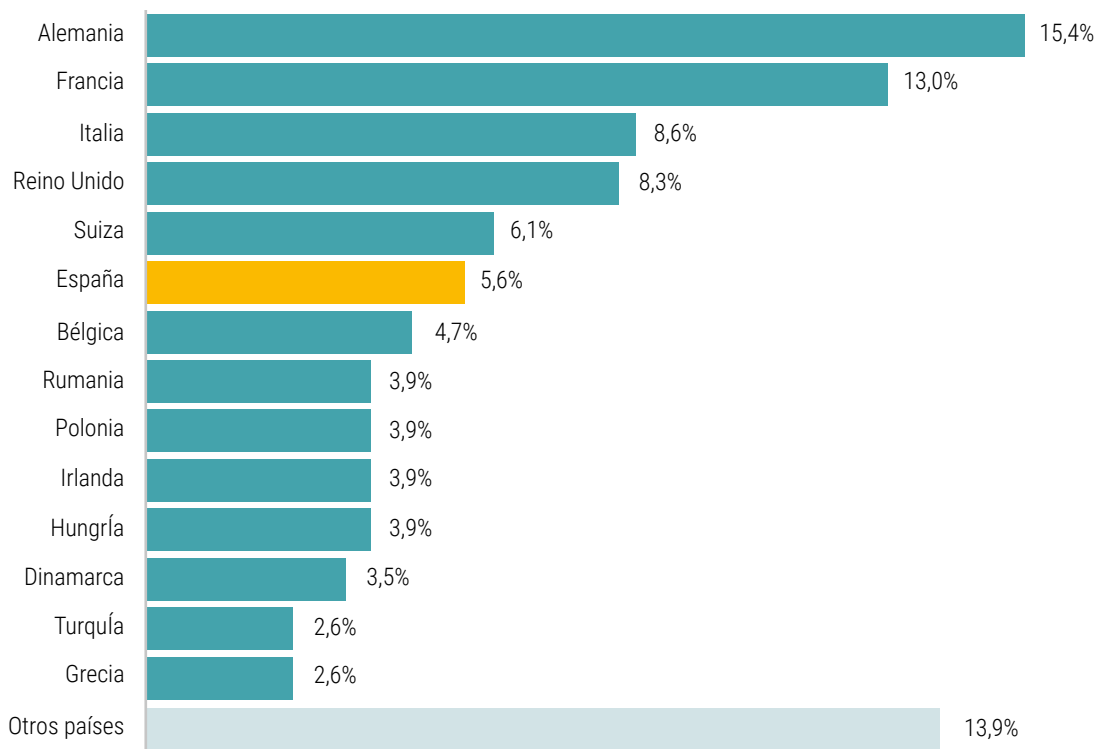
Nota: Los valores de 2018 son estimaciones

Fuente: EFPIA (2019)<sup>5</sup>



Con el 5,6% del total, España ocupa el sexto lugar en términos de empleo directo generado por la industria farmacéutica en Europa (Figura 4)<sup>5</sup> ●.

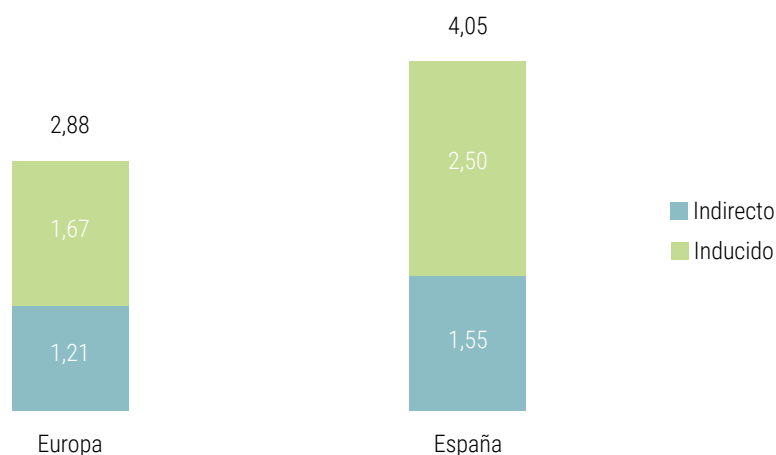
**FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO DIRECTO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA, POR PAÍSES, EN %, 2017**



Fuente: EFPIA (2019)<sup>5</sup> ●

Respecto a su efecto de arrastre sobre otros sectores económicos, se ha estimado que, en Europa, por cada empleo directo generado por la industria farmacéutica, se generan 2,9 empleos adicionales (1,2 indirectos y 1,7 inducidos). En España, este efecto es aún más acentuado, ya que, para cada empleo directo, se generan 4 empleos más (1,5 indirectos y 2,5 inducidos) (Figura 5)<sup>6</sup> ●.

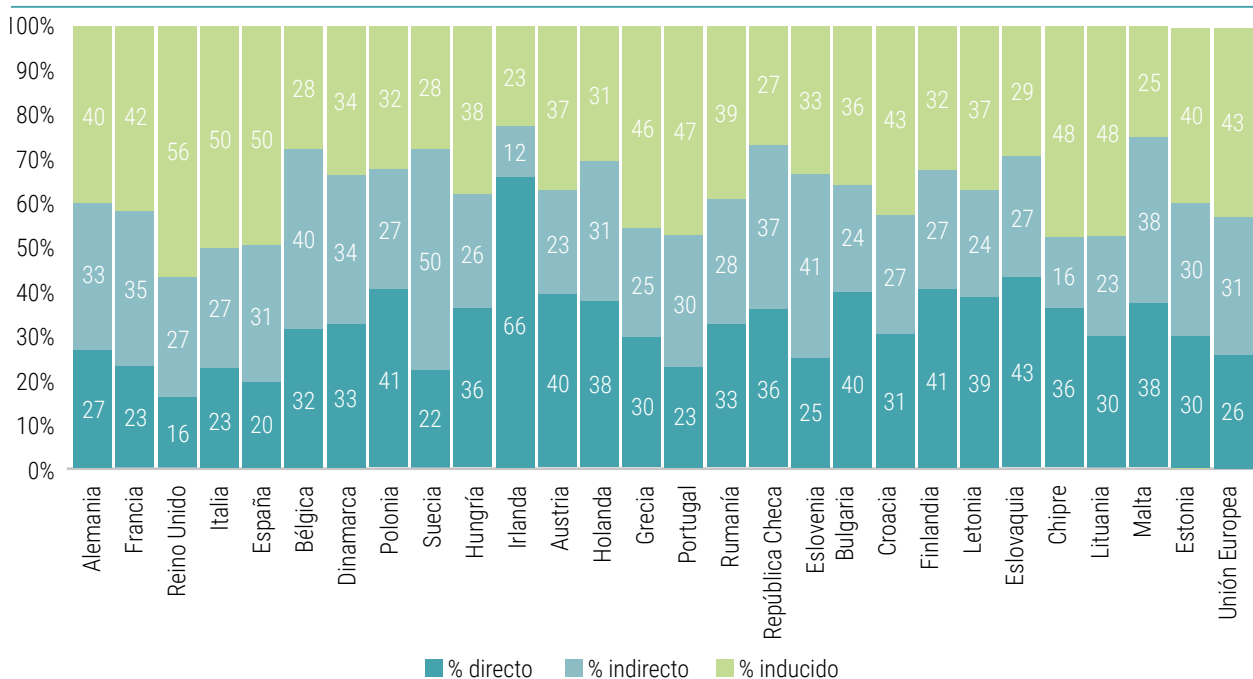
**FIGURA 5. GENERACIÓN DE EMPLEOS INDIRECTOS E INDUCIDOS POR CADA EMPLEO DIRECTO GENERADO EN EL SECTOR FARMACÉUTICO, 2016**



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2019)<sup>6</sup> ●

Estos multiplicadores se traducen en que, en 2016, el 26% del empleo total generado en Europa por el sector farmacéutico fueron empleos directos, y el restante, empleos indirectos (31%) e inducidos (43%). En España, el empleo directo representa una quinta parte del empleo total, mientras que los empleos indirectos suponen el 31% y los inducidos el 50%<sup>6</sup>. Entre los países europeos, Irlanda es el que cuenta con una mayor proporción de empleos directos (66%), mientras que el Reino Unido es el país con mayores efectos inducidos (Figura 6)<sup>6</sup>.

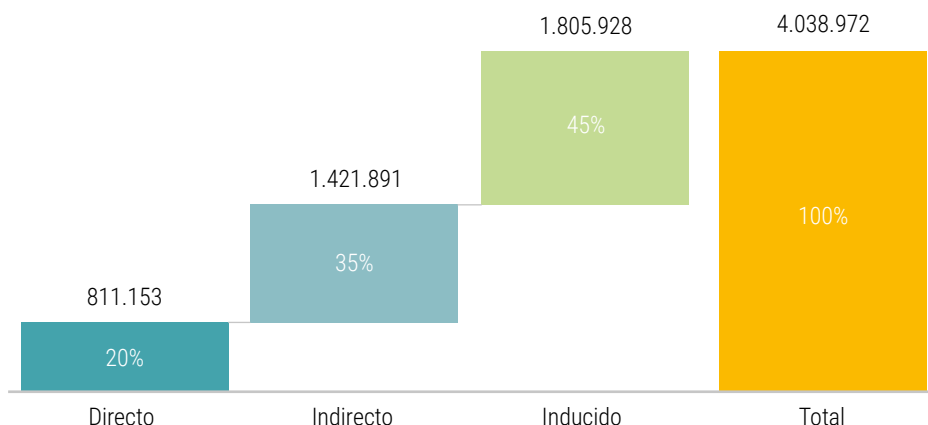
**FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO GENERADO POR LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA, EN %, 2016**



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2019)<sup>6</sup>

A nivel mundial, la industria farmacéutica empleaba a 5,1 millones de personas de forma directa en 2014<sup>7</sup>. En Estados Unidos, la industria biofarmacéutica emplea directamente a más de 810.000 personas, y a 4 millones de personas si se incluye el total de empleos generados en el país, siendo el 35% de ellos creados de manera indirecta y el 45% de manera inducida (Figura 7)<sup>8</sup>. Es decir, por cada empleo directo de la industria se generan otros 4,0 empleos (multiplicador similar al de España).

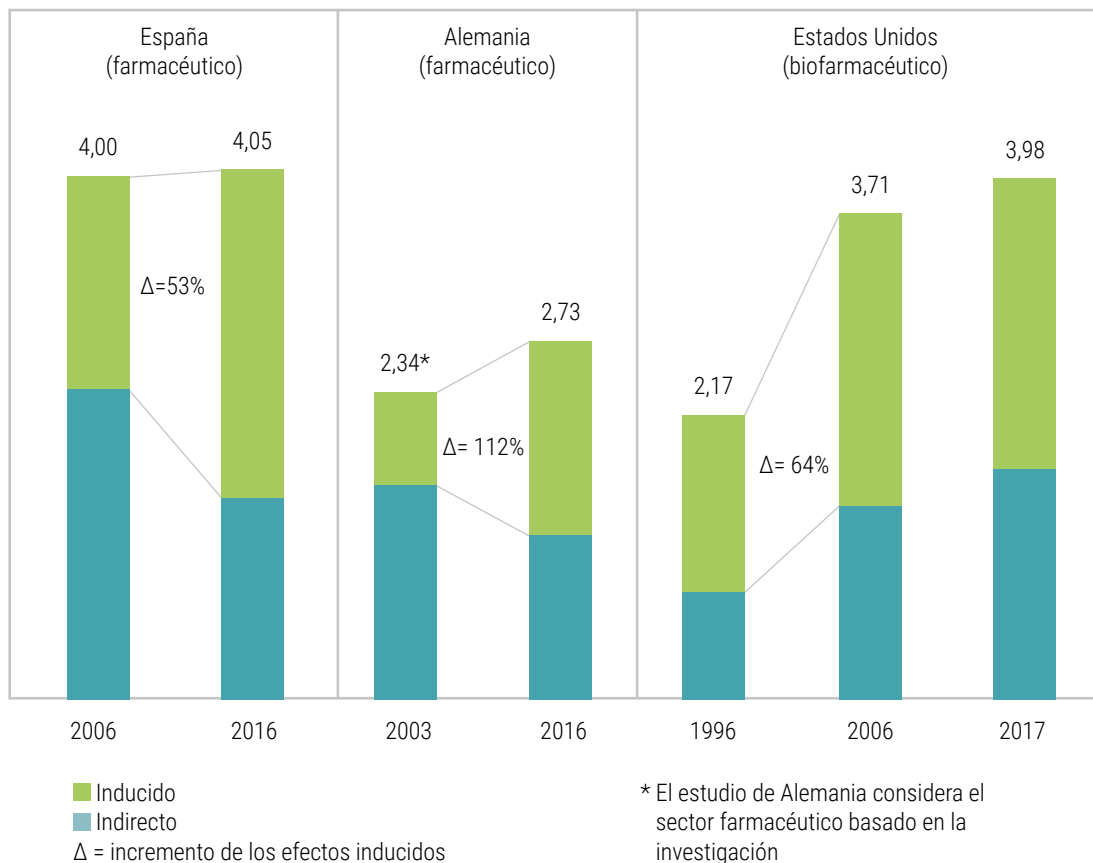
**FIGURA 7. GENERACIÓN DE EMPLEO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO EN EEUU, EN MILES DE PERSONAS Y %, 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de PhRMA (2019)<sup>8</sup>

Los multiplicadores del sector biofarmacéutico y farmacéutico se han incrementado a lo largo del tiempo, dando idea de las mayores interrelaciones entre los sectores económicos. En España, los multiplicadores se han mantenido alrededor de 4,0, pero con un crecimiento del efecto inducido de un 53% en la comparación del periodo comprendido entre 2006 y 2016<sup>6</sup> <sup>9</sup>. En Alemania, se han observado incrementos del 15% en el multiplicador (2003 vs 2016), siendo el crecimiento del efecto inducido de un 112%<sup>6</sup> <sup>10</sup> . Por su parte, en Estados Unidos, el efecto multiplicador ha crecido un 83% entre 1996 y 2017, siendo el efecto inducido el principal responsable, con un crecimiento del 64% (Figura 8)<sup>8</sup> <sup>11</sup> .

**FIGURA 8. EVOLUCIÓN DEL EFECTO MULTIPLICADOR DE CADA EMPLEO DIRECTO GENERADO EN EL SECTOR FARMACÉUTICO/ BIOFARMACÉUTICO EN ESPAÑA, ALEMANIA, Y ESTADOS UNIDOS**



**Fuente:** Elaboración propia a partir de Nueno (2006)<sup>9</sup>, Nusser (2007)<sup>10</sup> , Archstone Consulting (2009)<sup>11</sup> , EFPIA (2019)<sup>6</sup> y PhRMA (2019)<sup>8</sup>

*La industria farmacéutica es una fuente de empleo cualificado. En el mundo, la industria farmacéutica da empleo a más de 5,0 millones de personas de manera directa, de las cuales casi un tercio están ubicadas en Europa y Estados Unidos. En España, el sector emplea a más de 45.000 personas, siendo el sector industrial de alta tecnología que más empleo genera.*

*Además, el sector cuenta con crecientes e importantes efectos tractoros sobre el empleo de otros sectores económicos. Actualmente, por cada empleo directo generado se generan entre 2 y 4 empleos adicionales de manera indirecta e inducida.*

IFPMA (2017)<sup>7</sup> , Nueno (2006)<sup>9</sup>, Nusser (2007)<sup>10</sup> , ABPI (2008)<sup>12</sup> , Battelle (2016)<sup>13</sup>, Archstone Consulting (2009)<sup>11</sup> , EFPIA (2019)<sup>5</sup> <sup>6</sup> , PhRMA (2019)<sup>8</sup>

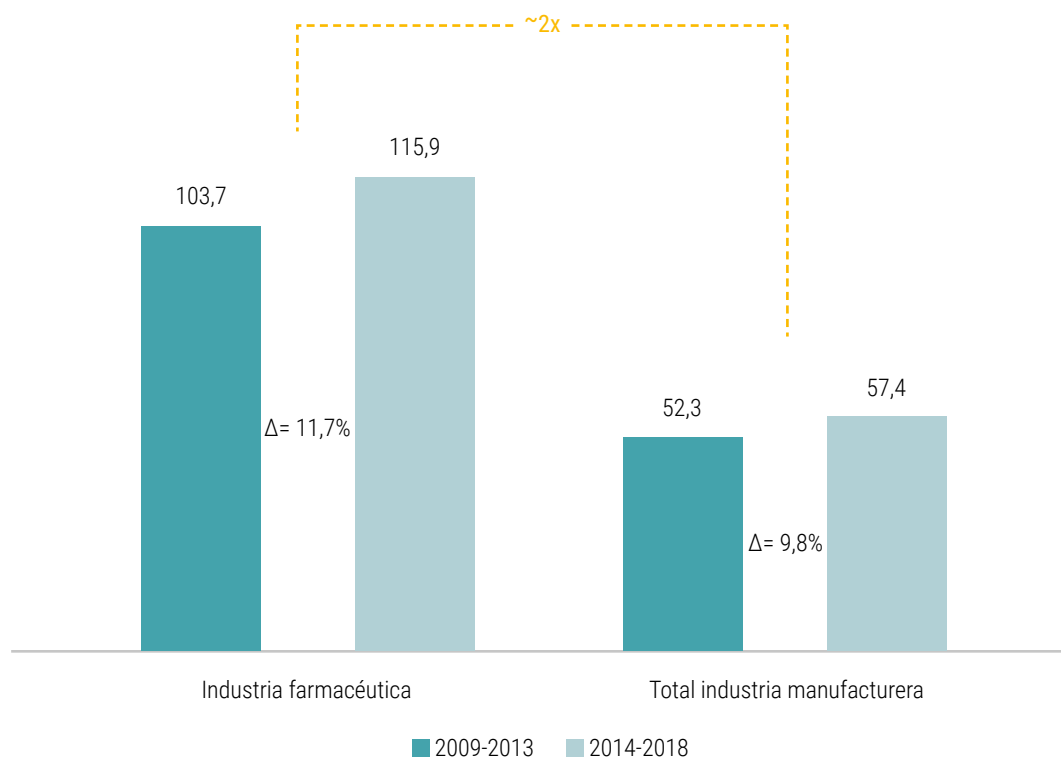
## PRODUCCIÓN Y VALOR AÑADIDO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Dadas las características de sus productos y de sus trabajadores, la industria farmacéutica es un sector industrial de alta generación de valor añadido (o “valor añadido a coste de los factores”, que es el valor neto de los bienes producidos) y producción (o “valor de la producción”, que es el valor bruto de los bienes producidos valorado a precios de venta), que cuenta además con un importante efecto arrastre sobre otros sectores económicos interrelacionados.

Se estima que actualmente existen en España unas 366 empresas fabricantes de productos farmacéuticos, que han generado, en 2018, un valor añadido de 4.909 millones de euros (un 3,3% del total generado por la industria manufacturera), y un valor de producción de 13.721 millones de euros (un 2,3% del total)<sup>2</sup>.

La productividad de la industria farmacéutica, medida como el valor añadido por empleado (equivalente a tiempo completo), dobla al promedio de la industria manufacturera. Entre los periodos 2009-2013 y 2014-2018, la productividad de la industria farmacéutica creció un promedio de 11,7% (pasando de 103,7 a 115,9 mil euros por empleado), frente al crecimiento promedio del 9,8% experimentado en el total de la industria en el segundo periodo analizado (pasando de 52,3 a 57,4 mil euros por empleado) (Figura 9)<sup>14</sup>.

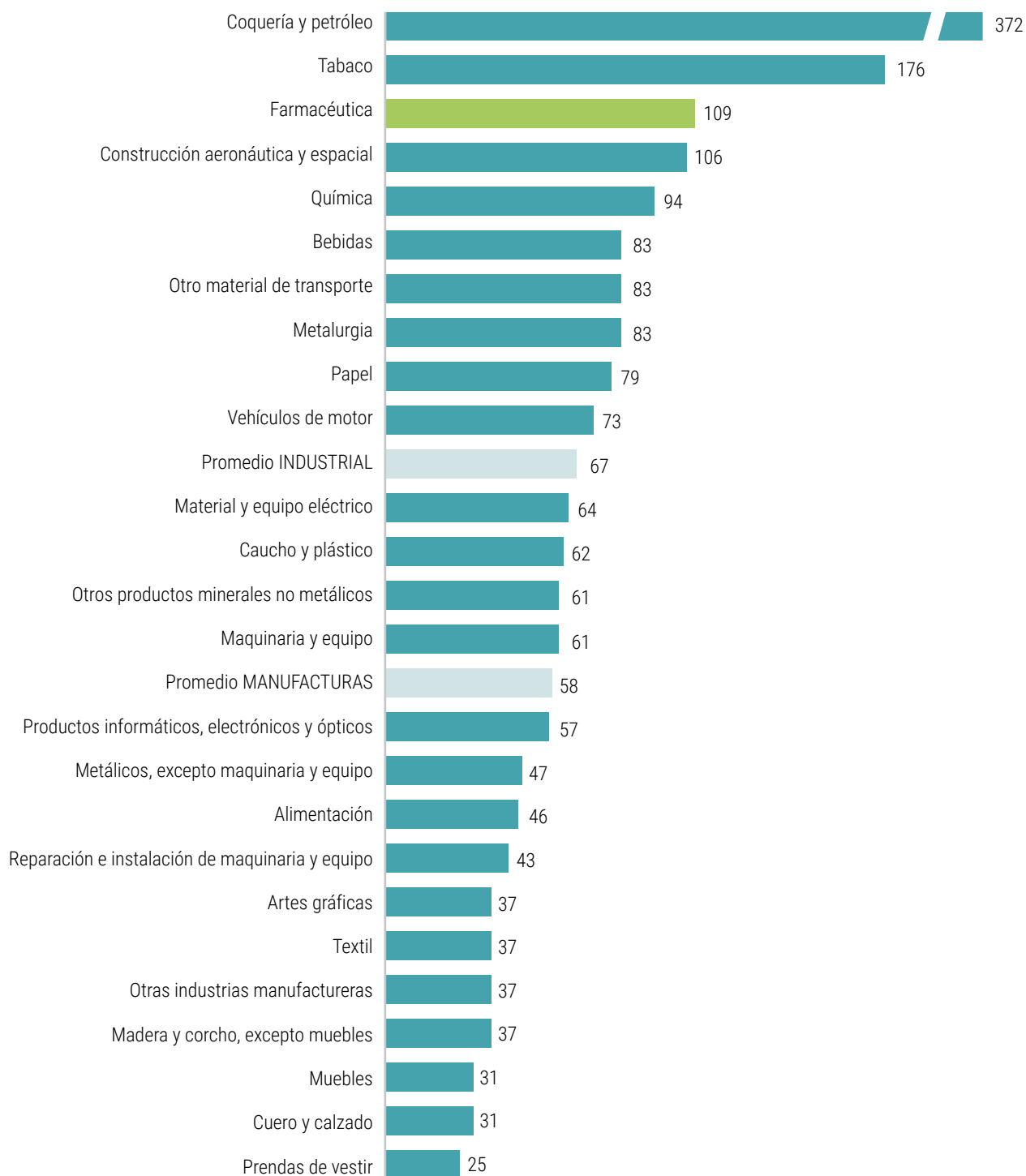
**FIGURA 9. PRODUCTIVIDAD DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN COMPARACIÓN CON EL TOTAL DE LA INDUSTRIA MANUFACTURERA, EN VALOR AÑADIDO POR EMPLEADO, PROMEDIO POR PERIODO Y MILES DE EUROS, ESPAÑA, 2009-2018**



Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat<sup>14</sup>

Además, basado en este mismo índice, el sector farmacéutico ha sido, en 2018, uno de los más productivos de entre todos los sectores de las industrias manufactureras, situándose solo por detrás de los sectores de coquerías y refino de petróleo, y del de tabaco, y superando a sectores como el químico, aeronáutico, metalúrgico, papel y maquinaria (Figura 10)<sup>2</sup>.

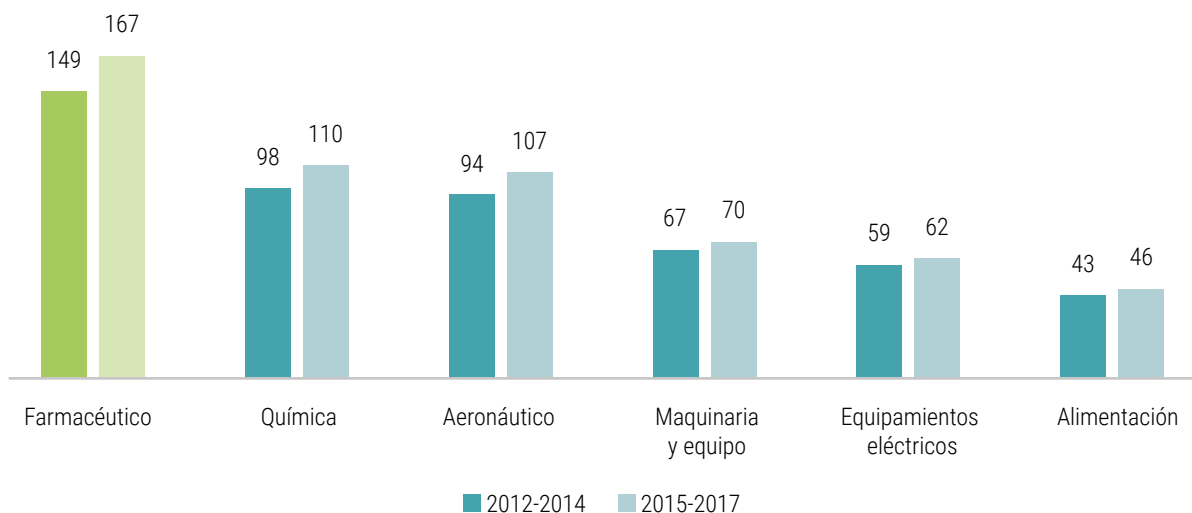


**FIGURA 10. PRODUCTIVIDAD DE LOS SECTORES DE LA INDUSTRIA. VALOR AÑADIDO POR EMPLEADO, EN MILES DE EUROS, ESPAÑA, 2018**

Fuente: Elaboración propia a partir de la Estadística Estructural de Empresas, INE (2018)<sup>2</sup>

Igualmente, a nivel europeo, la productividad de la industria farmacéutica resulta muy superior a la de otros sectores altamente tecnológicos. El promedio de valor añadido por empleado fue de 167 mil euros en el periodo comprendido entre 2015 y 2017, lo que supone una cifra muy superior a la de otros sectores, como el químico (un 52% superior), el aeronáutico (un 56% superior) y el de maquinaria (un 137% superior), entre otros. Además, se observa una evolución creciente en el tiempo (Figura 11)<sup>14</sup>.

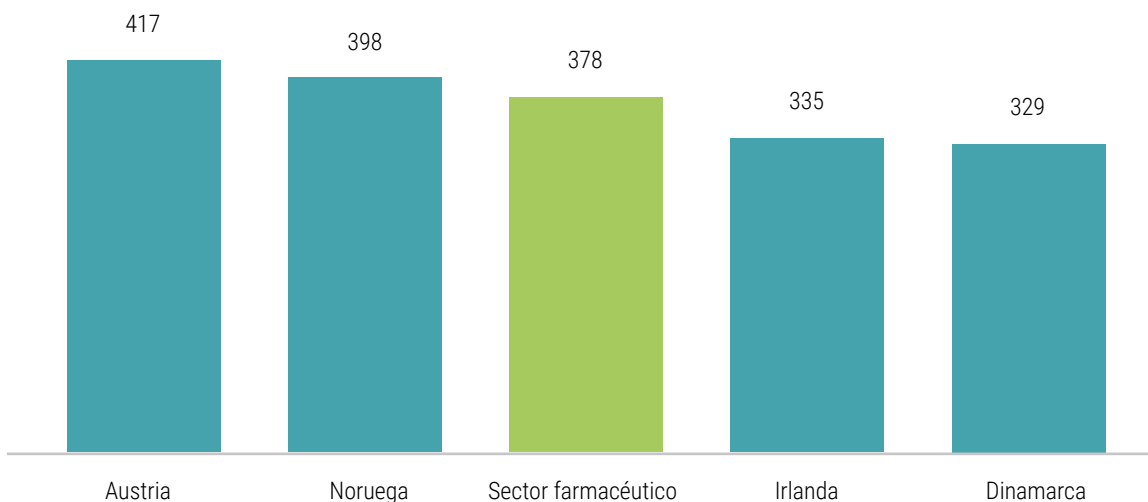
**FIGURA 11. EVOLUCIÓN DE LA PRODUCTIVIDAD PROMEDIO EN LOS PRINCIPALES SECTORES INDUSTRIALES. VALOR AÑADIDO POR EMPLEADO, EN MILES DE EUROS, UE-28, 2012-2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat<sup>14</sup>

En 2014, la industria farmacéutica generaba 453.000 millones de dólares de valor añadido a nivel mundial<sup>7</sup>. En 2017, el valor añadido generado de manera directa por la industria farmacéutica en Europa y Estados Unidos ascendía a 378 mil millones de dólares. Esto es el equivalente al 1,1% del total del PIB de estas regiones en ese mismo año. Esta cifra es también comparable al PIB de algunos países como Austria, Noruega, Irlanda o Dinamarca, y representa casi un tercio del PIB de España en dicho año<sup>5</sup> <sup>8</sup> <sup>15</sup>.

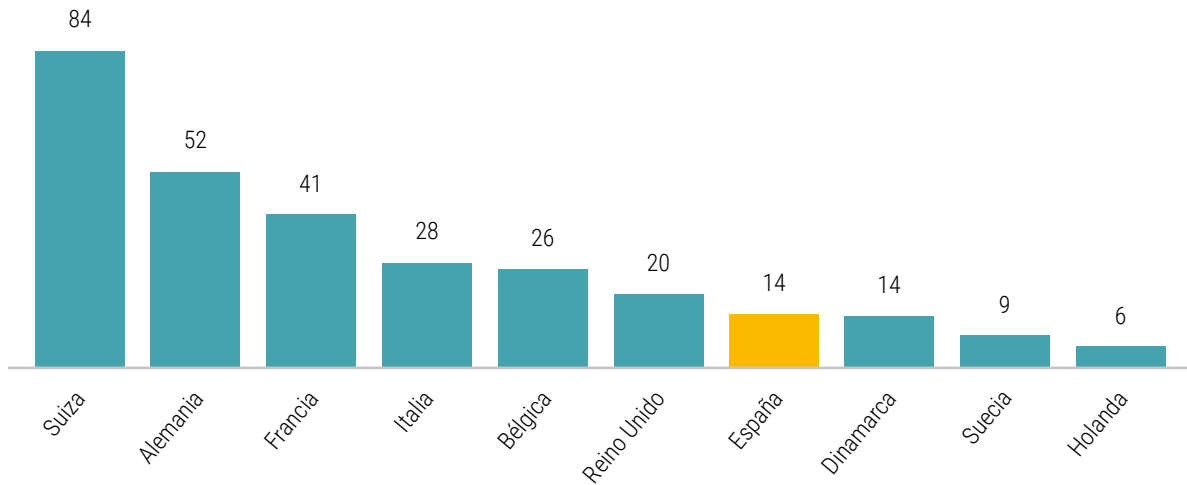
**FIGURA 12. COMPARACIÓN DEL VALOR AÑADIDO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA DE EUROPA Y ESTADOS UNIDOS CON EL PIB DE ALGUNOS PAÍSES, EN MILES DE MILLONES DE DÓLARES, 2017**



Nota: Europa está representada por EU-28 y Suiza

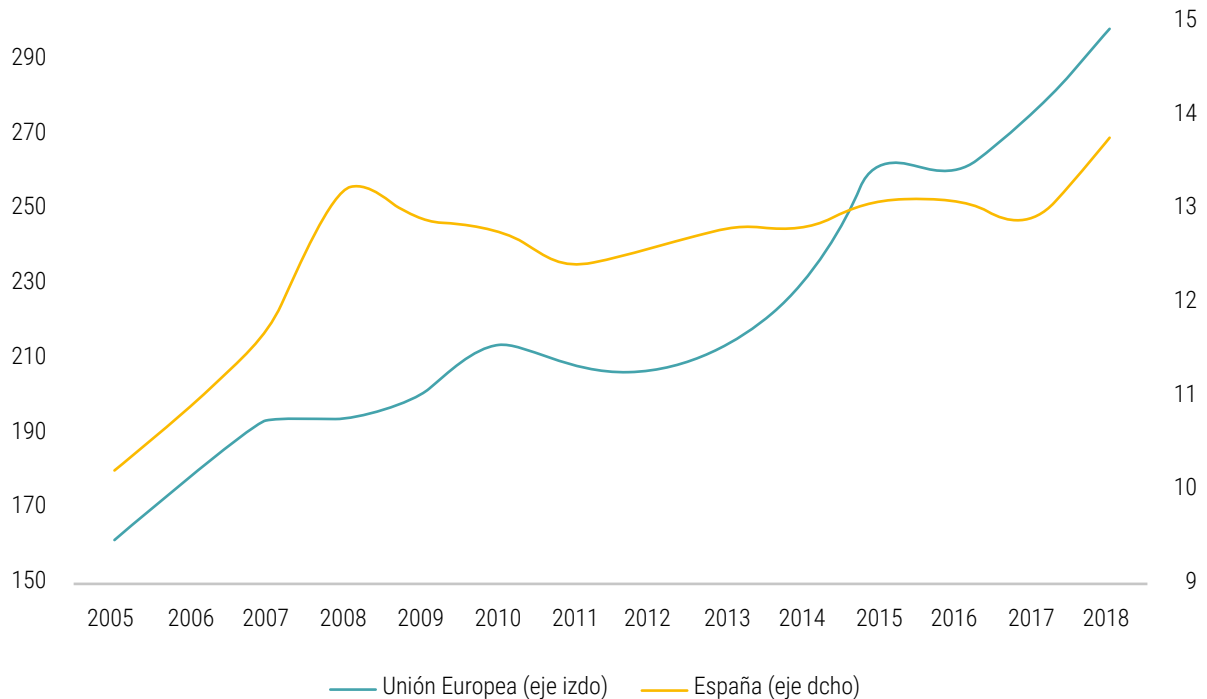
Fuente: Elaboración propia a partir de datos de EFPIA (2019)<sup>5</sup> <sup>8</sup>, PhRMA (2019)<sup>8</sup> <sup>15</sup> y Banco Mundial (2020)<sup>15</sup>

En términos de producción, el sector farmacéutico español también destaca en el conjunto de los países de Europa, ya que, con un volumen de 13.721 millones de euros, ocupa la séptima posición, con un 4,9% de la producción europea total (Figura 11)<sup>14</sup>.

**FIGURA 13. PRODUCCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LOS 10 PRINCIPALES PAÍSES DE EUROPA, EN MILES DE MILLONES DE EUROS, 2018**

Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat<sup>14</sup>

La producción de la industria farmacéutica en la Unión Europea ha crecido a un ritmo del 4,8% promedio al año, en el periodo comprendido entre los años 2005 y 2018, y ha generado un valor de 296.000 millones de euros en 2018, lo que supone un incremento del 84% en relación al año 2005. En España, la producción del sector ha crecido a un ritmo más amortiguado y constante, con un promedio anual del 2,3% y un crecimiento total del 34% en el periodo 2005-2018 (Figura 14)<sup>14</sup>.

**FIGURA 14. EVOLUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LA UNIÓN EUROPEA Y EN ESPAÑA, EN MILES DE MILLONES DE EUROS, 2005-2018**

Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat<sup>14</sup>

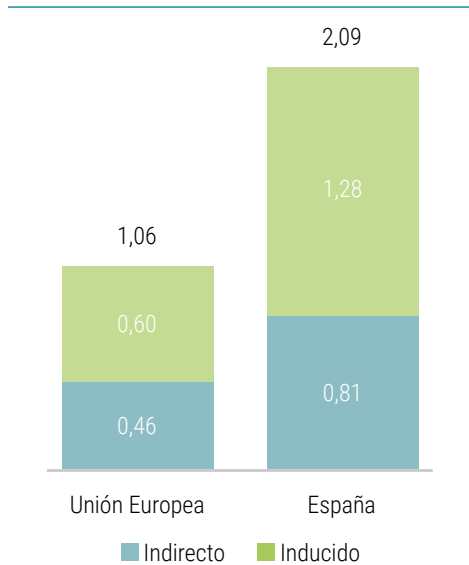
Por último, algunos estudios también han estimado la contribución indirecta e inducida del sector farmacéutico en términos de valor añadido y producción. En la Unión Europea, por cada unidad de valor añadido pro-

ducido de manera directa, se generan 0,46 unidades adicionales de valor añadido de manera indirecta y 0,60 de manera inducida. Estos efectos son considerables, aunque inferiores a los efectos tractores sobre el empleo<sup>6</sup> ●.

En España, al igual que ocurre con el empleo, los efectos tractores sobre el valor añadido del sector son más acentuados que la media de Europa. Para cada unidad de valor añadido generado en nuestro país, se produjeron otras 2,09 unidades en efectos indirectos (0,81) e inducidos (1,28) (Figura 15)<sup>6</sup> ●.

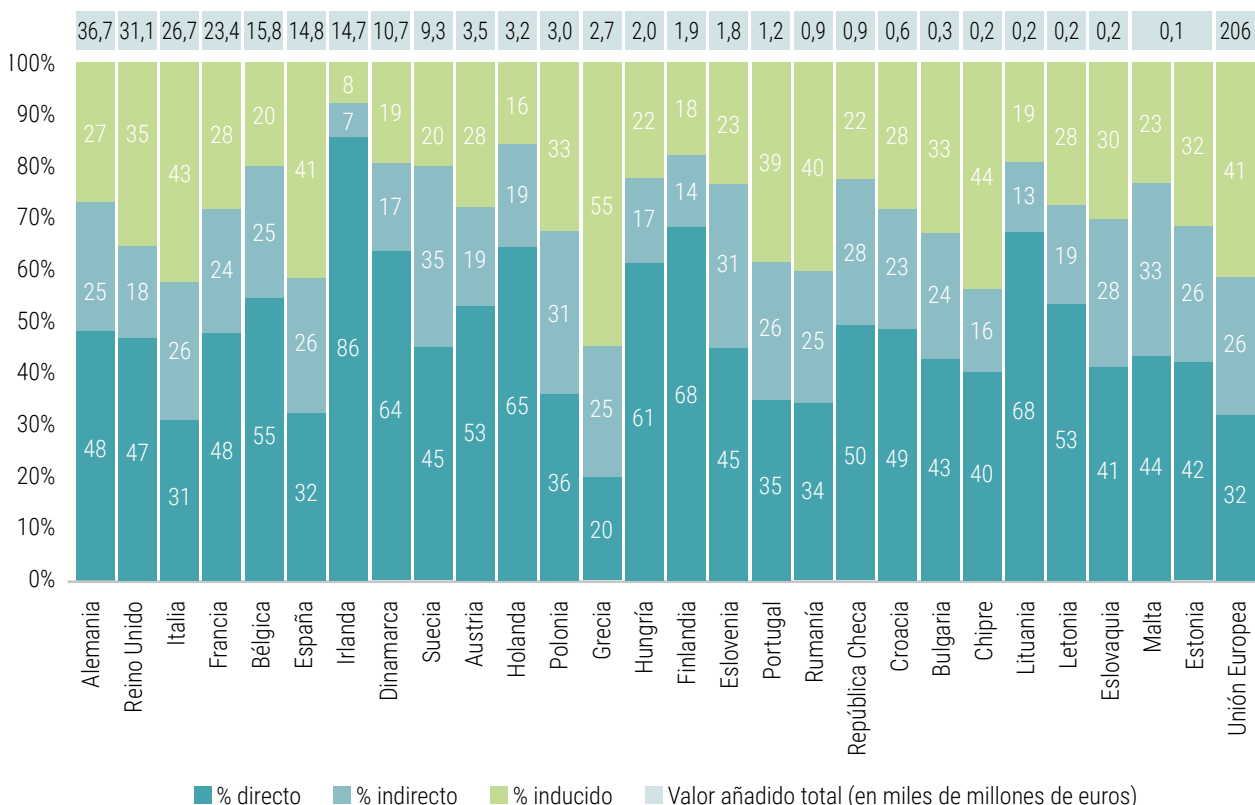
En 2016, una quinta parte de los países (Alemania, Reino Unido, Italia, Francia, Bélgica y España) fue responsable del 72% del total del valor añadido de la industria farmacéutica en la Unión Europea. En estos seis países, en promedio un 56% de este valor ha sido generado de manera indirecta (24%) e inducida (32%), resultando en un multiplicador de 1,27 (0,54 indirecto y 0,74 inducido) por cada unidad de valor añadido generado de manera directa<sup>6</sup> ●. Irlanda es nuevamente el país con menores efectos tractores: por cada 10 unidades de valor generadas, 8,6 se hacen de manera directa. En el extremo opuesto, Grecia es el país de Unión Europea con mayor porcentaje de valor añadido generado de manera indirecta e inducida (80%) (Figura 16)<sup>6</sup> ●.

**FIGURA 15. GENERACIÓN DE VALOR AÑADIDO INDIRECTO E INDUCIDO POR CADA UNIDAD DE VALOR AÑADIDO DE MANERA DIRECTA POR EL SECTOR FARMACÉUTICO, EN LA UNIÓN EUROPEA Y ESPAÑA, MULTIPLICADOR, 2016**





Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2019)<sup>6</sup> ●

**FIGURA 16. DISTRIBUCIÓN DEL VALOR AÑADIDO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO GENERADO POR LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LA UNIÓN EUROPEA, 2016**

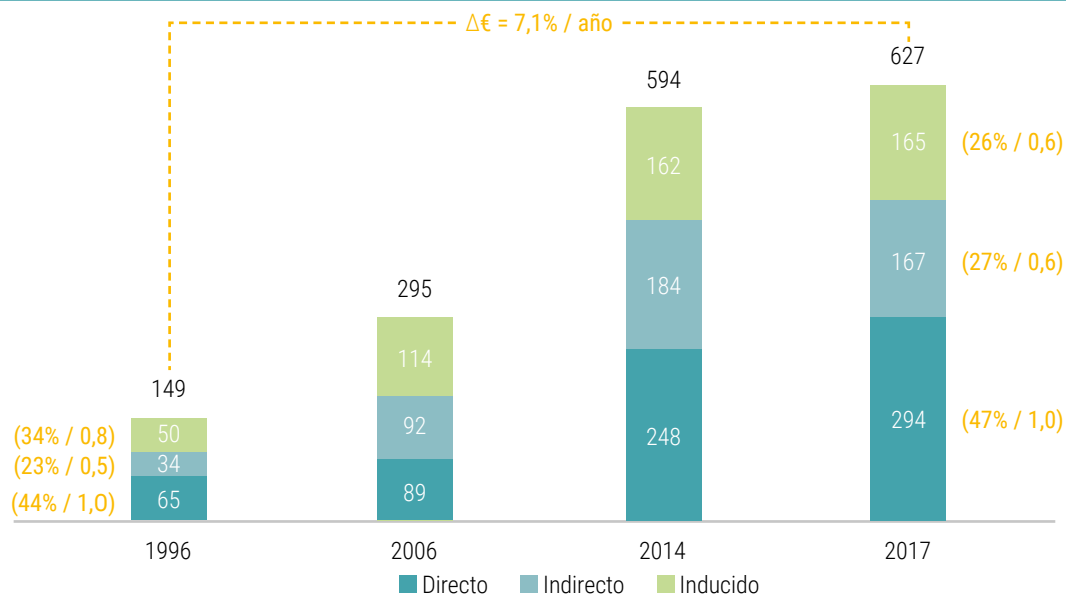


Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2019)<sup>6</sup> ●




En Estados Unidos, el valor añadido total de la industria biofarmacéutica era de 627 mil millones de dólares en 2017, de los cuales el 47% se producían de manera directa, el 27% de manera indirecta (multiplicador de 0,6) y el 26% de manera inducida. Tanto el efecto multiplicador total como el porcentaje del valor añadido generado de manera indirecta e inducida en 2017 son similares a los de 1996, aunque en 2017 el efecto inducido se hubiera reducido ligeramente en relación al del año 1996 (Figura 17)<sup>8</sup>  <sup>11</sup>  <sup>16</sup>.

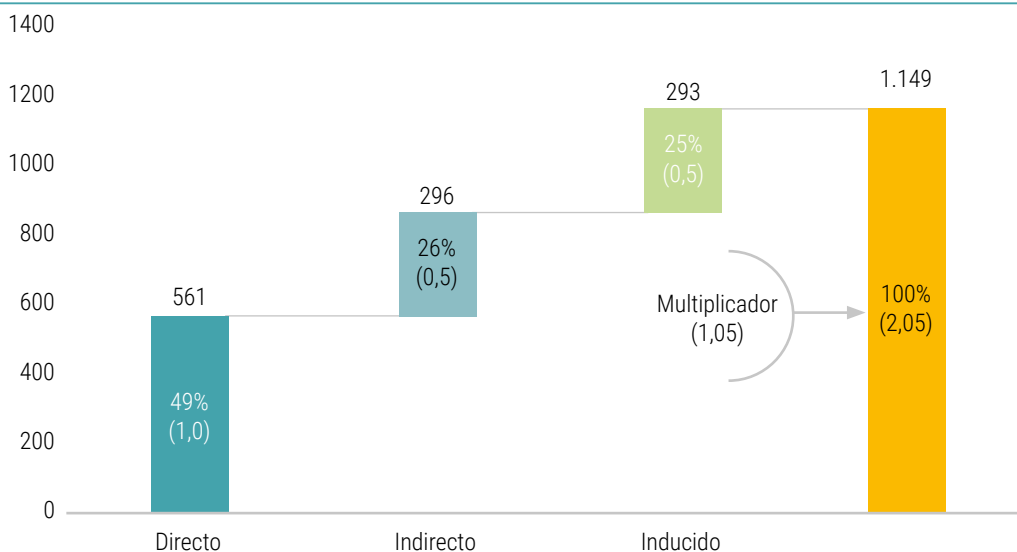
**FIGURA 17. VALOR AÑADIDO GENERADO DE MANERA DIRECTA, INDIRECTA E INDUCIDA POR LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA EN ESTADOS UNIDOS, EN MILES DE MILLONES DE DÓLARES, MULTIPLICADOR Y %, 1996-2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de Archstone Consulting (2009)<sup>11</sup> , PhRMA (2016<sup>16</sup>, 2019<sup>8</sup>) 

Finalmente, en lo que se refiere a producción, el total aportado por la industria biofarmacéutica de Estados Unidos en 2017 ha sido de 1.149 miles de millones de dólares, de los cuales la mitad han sido generados de manera indirecta e inducida (26% y 25%, respectivamente). Por cada dólar producido de manera directa, se produce otro dólar generado de manera indirecta e inducida (Figura 18)<sup>8</sup> .

**FIGURA 18. VALOR DE LA PRODUCCIÓN GENERADO DE MANERA DIRECTA, INDIRECTA E INDUCIDA POR LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA EN ESTADOS UNIDOS, EN MILES DE MILLONES DE DÓLARES, MULTIPLICADOR Y %, 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de PhRMA (2019)<sup>8</sup> 

*En España, la industria farmacéutica genera una cifra de negocios de más de 14.000 millones de euros, y de casi 5.000 millones de euros de valor añadido.*

*El valor añadido de la industria farmacéutica de Estados Unidos y Europa (320.000M€) equivale a la economía de países como Irlanda o Dinamarca.*

*El efecto multiplicador del valor añadido de las industrias farmacéutica y biofarmacéutica se sitúa entre 1 y 2. Es decir, por cada euro generado de valor añadido directo en el sector farmacéutico, se generan entre 1 y 2 euros adicionales en otros sectores. El total generado por estas industrias en la Unión Europea y Estados Unidos en 2016 y 2017 es de 206.000 millones de euros y 530.000 millones de euros, respectivamente.*

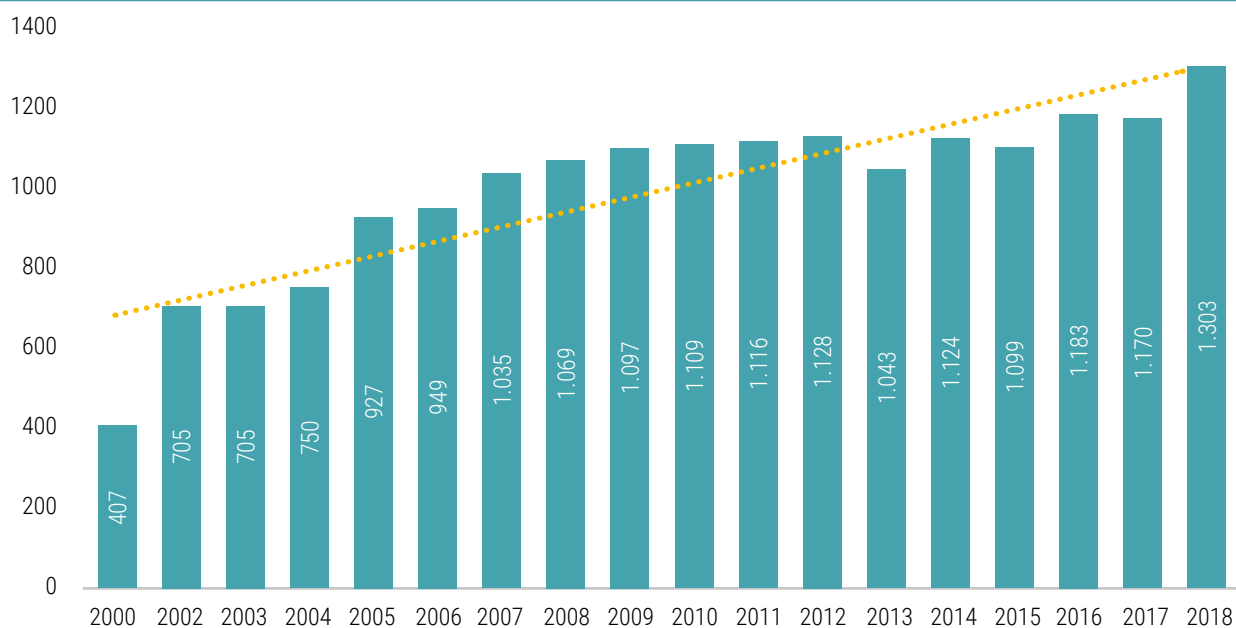
Archstone Consulting (2009)<sup>11</sup> , EFPIA (2019)<sup>6</sup> , PhRMA (2019)<sup>8</sup>

## INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica se caracteriza por ser un sector de alta intensidad en I+D, dado que la llegada de nuevos medicamentos no es posible sin una gran inversión previa en investigación. En este sentido, el sector farmacéutico se sitúa entre los sectores líderes en inversión en I+D.

La industria farmacéutica se sitúa como el sector industrial con mayor inversión en I+D+i en España, al destinar 1.303 millones de euros en el año 2018. La inversión del sector farmacéutico aumentó en este concepto un 11% con respecto a 2017, siguiendo la tendencia positiva desde el año 2000. Durante estos 18 años, la inversión del sector farmacéutico en I+D+i ha aumentado a un ritmo medio del 7% anual, un crecimiento muy superior al producido en el total del sector industrial, que aumentó sólo un 2% medio anual (Figura 19)<sup>17</sup>.

**FIGURA 19. EVOLUCIÓN DE I+D+i EN EL SECTOR FARMACÉUTICO, ESPAÑA, 2000-2018**

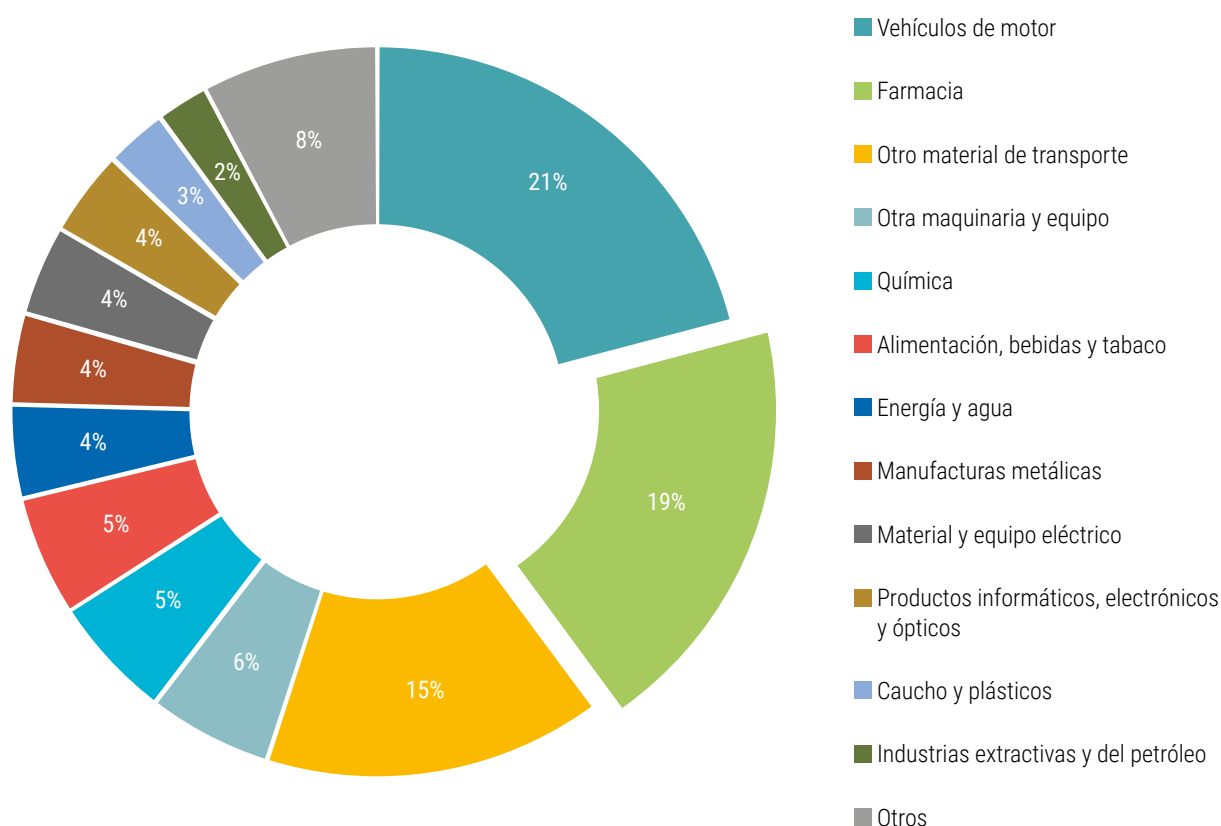


Nota: El INE no da el dato para el año 2001

Fuente: Elaboración propia a partir de Encuesta sobre Innovación en las Empresas, INE (2018)<sup>17</sup>

Teniendo en cuenta el gasto en I+D, el sector farmacéutico invirtió 1.026 millones de euros en el año 2018, lo que representa un 19% de la inversión del sector industrial, solo por detrás del sector de automoción (Figura 20). En referencia al destino del gasto, el 58% se realizó en I+D interna de la empresa, mientras que en inversión en I+D externa y otras inversiones, se invirtió un 21% y 21% respectivamente<sup>17</sup>.

**FIGURA 20. PORCENTAJE DE GASTO EN I+D DE LOS SECTORES INDUSTRIALES RESPECTO AL TOTAL DE LA INDUSTRIA, ESPAÑA, 2018**



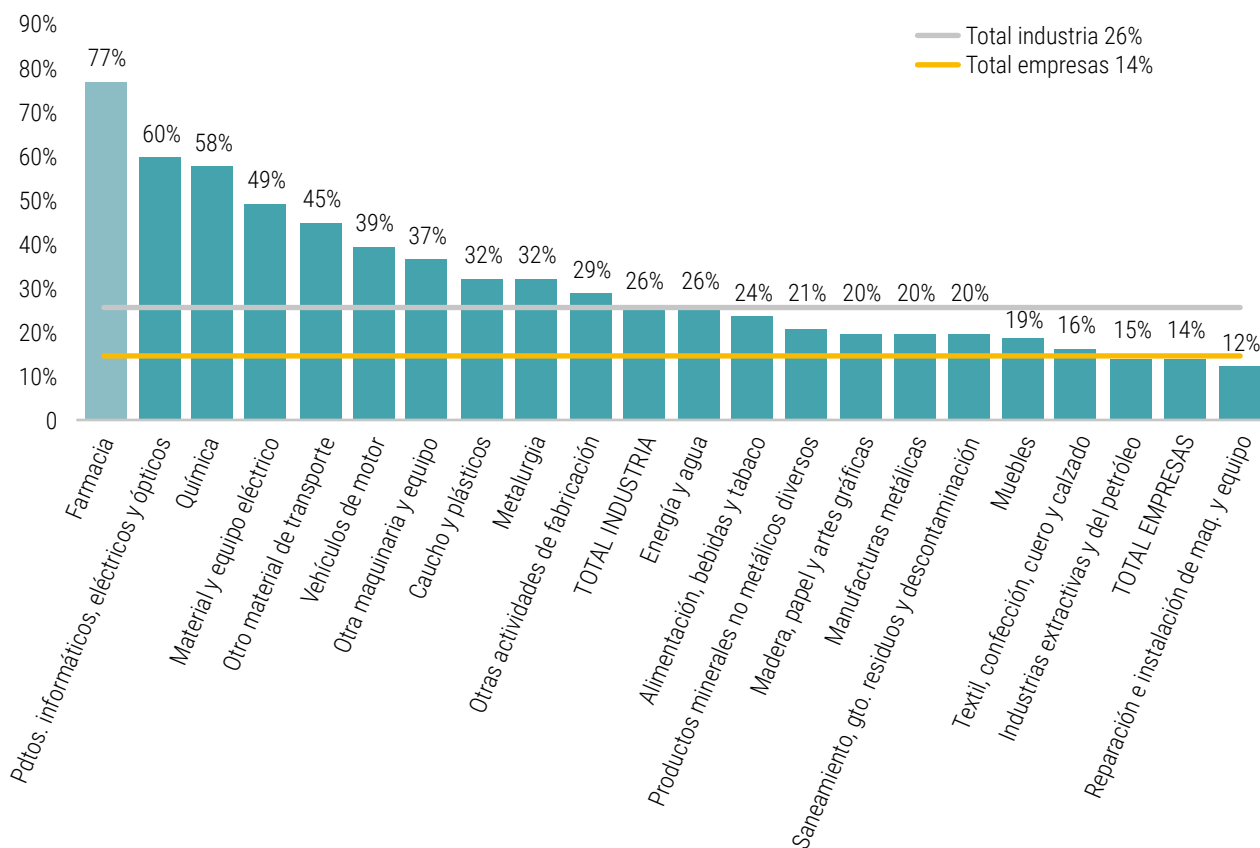
**Nota:** El grupo "Otros" está formado por aquellos sectores con menos de un 2% de peso sobre la industria

**Fuente:** Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Innovación en las Empresas, INE (2018)<sup>17</sup>

En cuanto a la cantidad de empresas que realizan actividades de innovación por sectores, se puede comprobar en la Figura 21 la importancia capital de la investigación en la industria farmacéutica, ya que más del 77% de sus empresas realizan inversiones en I+D, a más de 15 puntos porcentuales del siguiente sector, y muy por encima tanto de la media de toda la industria (26%) como del total de las empresas (14%)<sup>18</sup>.

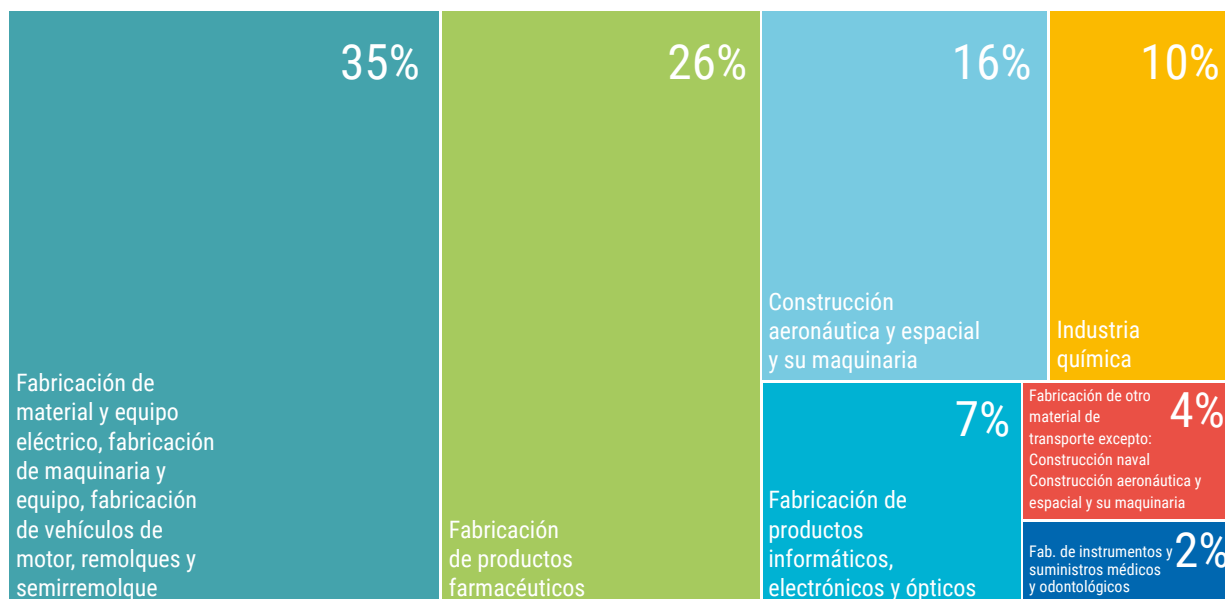
Además, la industria farmacéutica es la segunda industria con mayor gasto en I+D interna dentro de los sectores de alta tecnología, con un 26% de gasto, solo por detrás del sector de fabricación de material eléctrico y maquinaria de equipo. Esto supone que la industria farmacéutica invirtió en 2017 cerca de 698 millones de euros, muy por encima de la media de los sectores de alta tecnología, situada en 381 millones de euros (Figura 22)<sup>19</sup>.

**FIGURA 21. PORCENTAJE DE EMPRESAS QUE REALIZAN ACTIVIDADES DE INNOVACIÓN, POR SECTORES DE ACTIVIDAD, EN %, ESPAÑA, 2018**



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Innovación en las Empresas, INE (2018)<sup>18</sup>

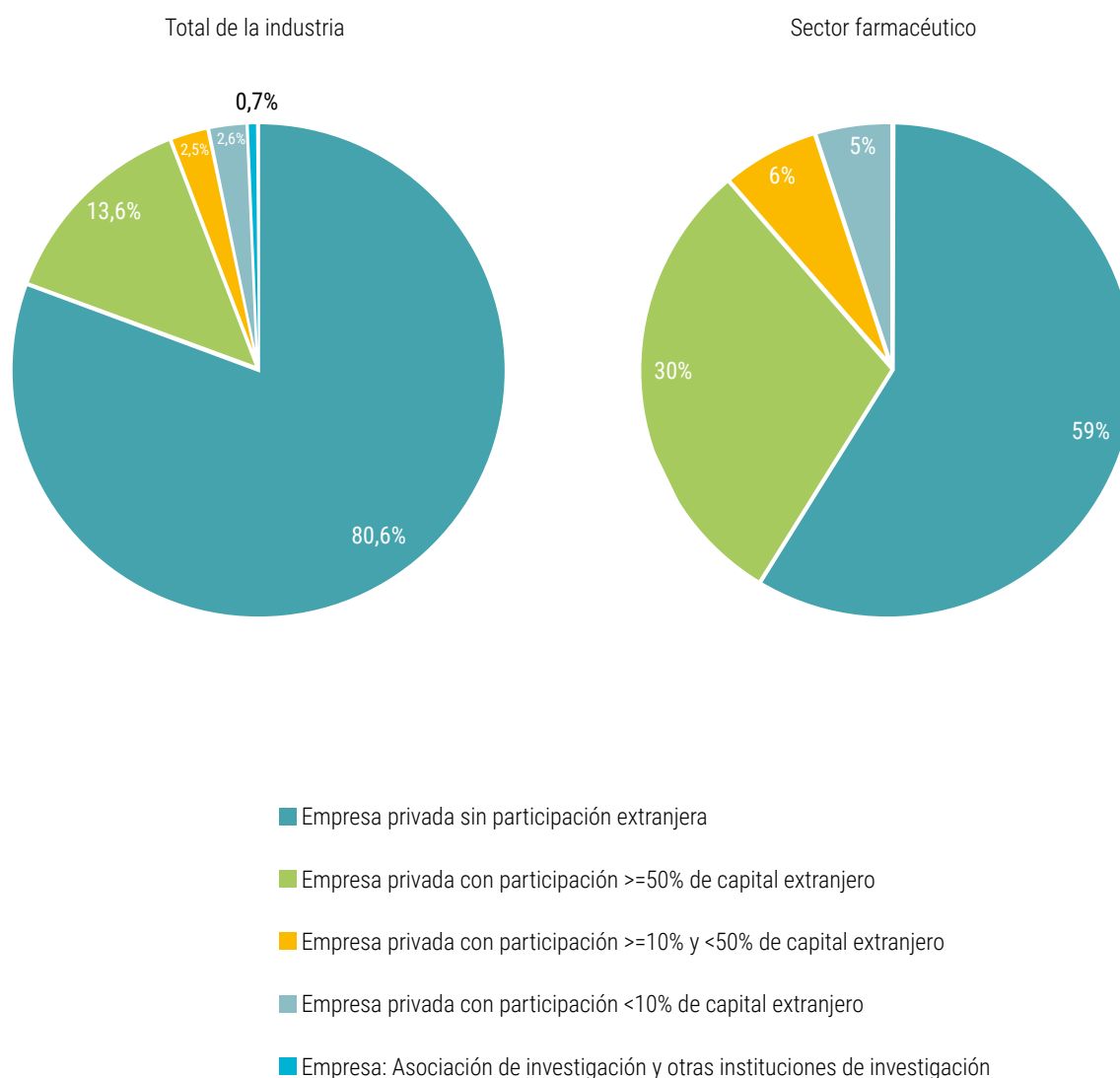
**FIGURA 22. GASTO INTERNO EN I+D EN LOS SECTORES DE ALTA TECNOLOGÍA, POR RAMA DE ACTIVIDAD, ESPAÑA, 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de Indicadores de Alta Tecnología, INE (2017)<sup>19</sup>

Con respecto al origen del capital de las empresas que realizan I+D, un 59% de las empresas farmacéuticas españolas son empresas privadas sin participación extranjera. Por otra parte, casi el 30% de las empresas farmacéuticas tienen una participación de capital extranjero superior al 50%, frente al 13,6% de la media de la industria (Figura 23)<sup>20</sup>. Según el tamaño de las empresas que realizan I+D, las empresas farmacéuticas se distinguen por ser empresas grandes, en las que un 37% tienen más de 250 empleados, ocupando el cuarto lugar según rama de actividad y a gran distancia de la media de la industria (12,7%)<sup>20</sup>.

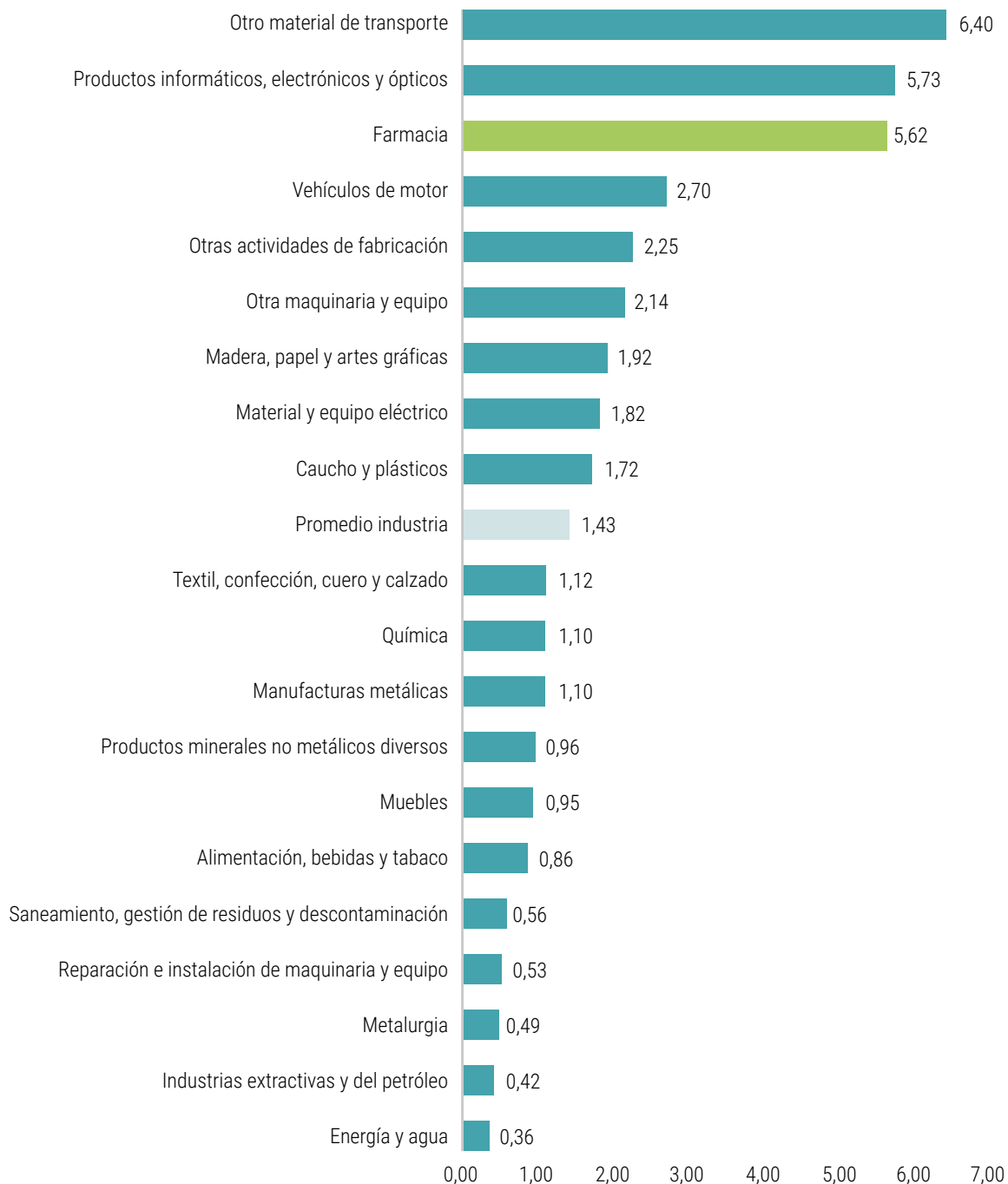
**FIGURA 23. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LAS EMPRESAS QUE REALIZARON I+D EN 2017, POR PARTICIPACIÓN DEL CAPITAL, ESPAÑA**



**Fuente:** Elaboración propia a partir de Estadística sobre actividades en I+D, INE (2017)<sup>20</sup>

Así mismo, la industria farmacéutica es también un sector con una alta intensidad innovadora, siendo el tercer sector industrial que dedica mayor proporción de su cifra de negocios a las actividades innovadoras (5,6%) solo por detrás del sector dedicado a otros materiales de transporte (6,4%) y productos informáticos, electrónicos y ópticos (5,7%) y muy por encima del promedio del sector industrial en su conjunto (1,4%)(Figura 24)<sup>21</sup>.

**FIGURA 24. INTENSIDAD INNOVADORA (GASTO EN ACTIVIDADES INNOVADORAS / CIFRA DE NEGOCIOS\*100) DE LAS EMPRESAS, POR SECTOR INDUSTRIAL EN ESPAÑA, 2018**

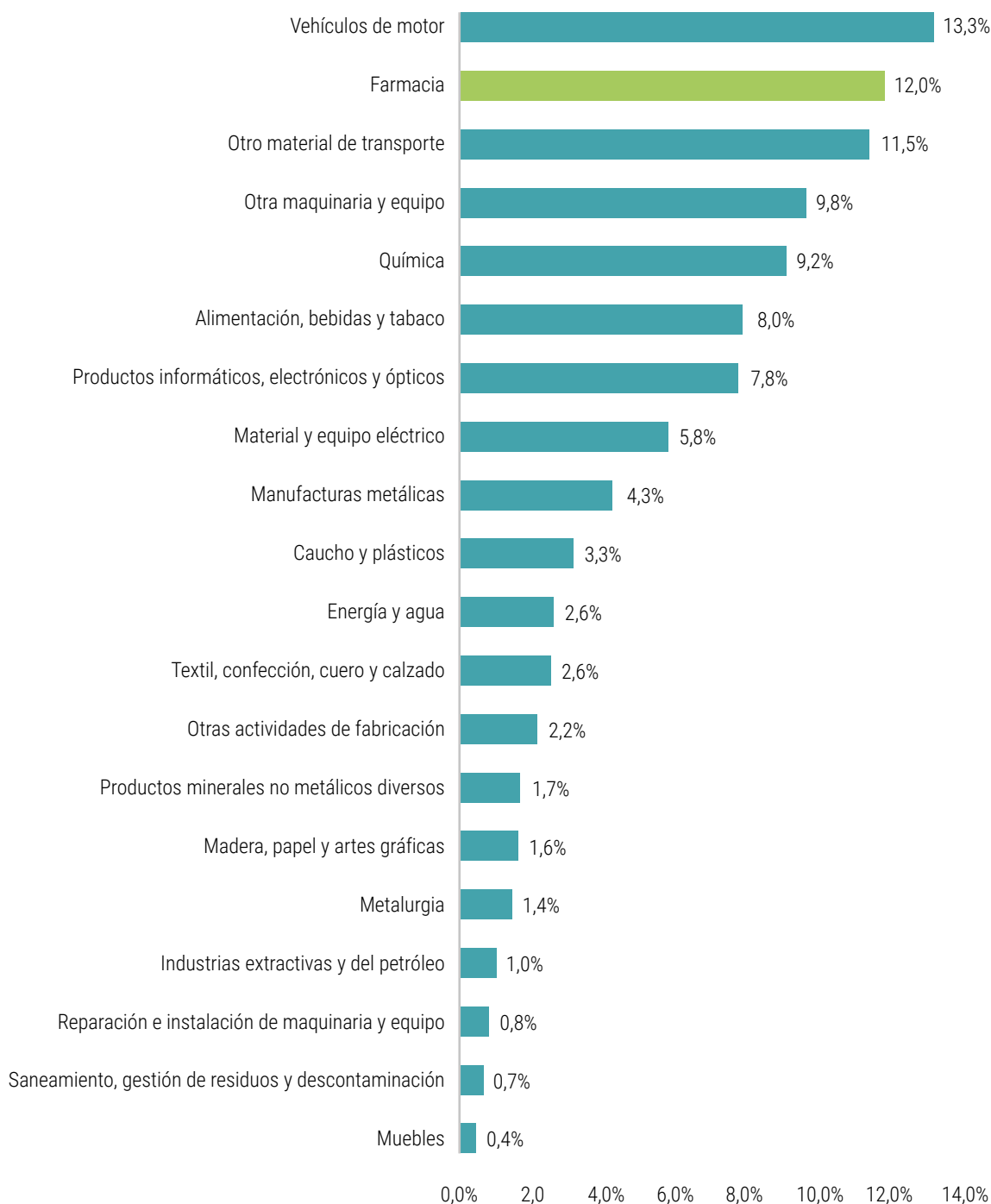


Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Innovación en las Empresas, INE (2018)<sup>21</sup>

En cuanto a la contratación de personal dedicado a I+D a tiempo completo, la industria farmacéutica emplea a más de 5.100 personas directamente en este sentido, situándose como segundo sector industrial (con el 12%), muy cerca del sector de la automoción (13%). En cuanto al personal dedicado a tiempo completo a labores puramente investigadoras, el sector farmacéutico se sitúa también segundo dentro de las actividades industriales (Figura 25)<sup>20</sup>.



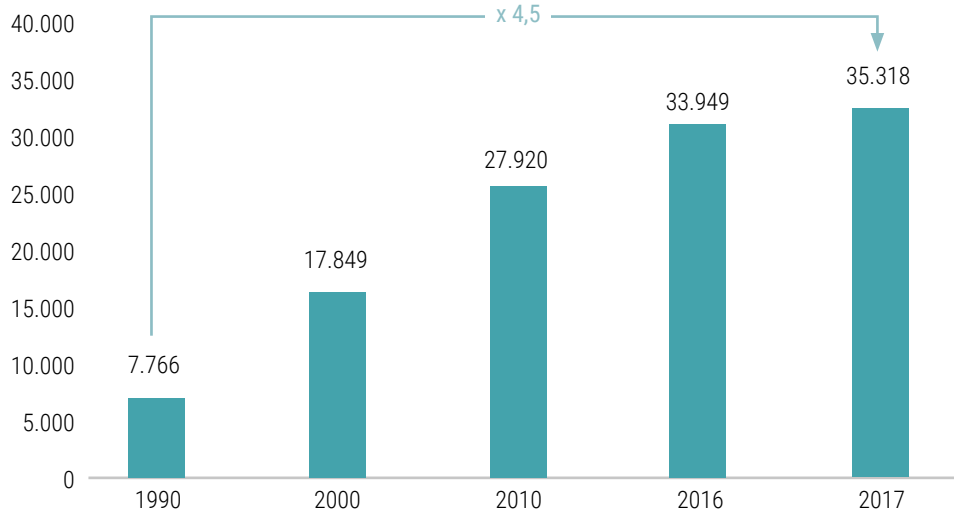
**FIGURA 25. PERSONAL DEDICADO A I+D A TIEMPO COMPLETO CON RESPECTO AL TOTAL DE LA INDUSTRIA, POR RAMA DE ACTIVIDAD, ESPAÑA, 2018**



Fuente: Elaboración propia a partir de Estadística de I+D, INE (2018)<sup>20</sup>

A nivel europeo, el sector farmacéutico también es uno de los sectores punteros en inversión en I+D. En el año 2018, la industria invirtió en actividades de I+D cerca de 35.300 millones de euros, lo que supone un 4% más que el año anterior. La inversión en I+D creció un 5,8% promedio anualmente hasta alcanzar en el año 2017 una cifra que multiplicaba por 4,5 la del año 1990 (Figura 26)<sup>5</sup>.

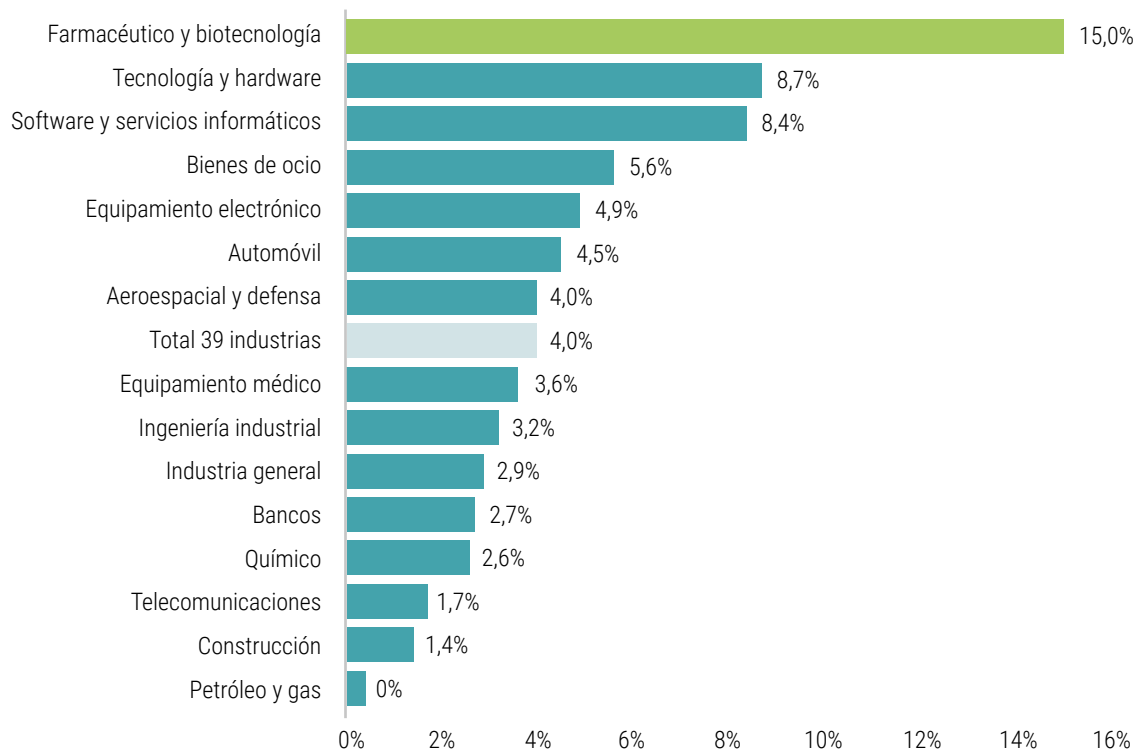
**FIGURA 26. EVOLUCIÓN DEL GASTO EN I+D DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA, EN MILLONES DE EUROS, 1990-2017**



Fuente: EFPIA (2019)<sup>5</sup>

A nivel global, el sector biofarmacéutico se sitúa en cabeza en lo que a gasto en I+D se refiere, con una inversión cercana a los 153.800 millones de euros en el año 2018<sup>22</sup>. Esto convierte al sector en el más intensivo en I+D, con una intensidad de la inversión respecto a sus ventas del 15%, casi doblando al segundo y tercer sector en intensidad (tecnología y hardware y software y servicios informáticos) y muy alejado del resto (Figura 27)<sup>5</sup>.

**FIGURA 27. INTENSIDAD EN I+D POR SECTORES, EN PORCENTAJE DE GASTO EN I+D RESPECTO A VENTAS TOTALES, MUNDO, 2018**



Fuente: EFPIA (2019)<sup>5</sup>

Además, las empresas biofarmacéuticas son punteras en inversión en I+D, con 7 empresas farmacéuticas dentro del top 25 del ranking mundial de empresas que más invierten en I+D, siendo 3 de ellas europeas y 4 norteamericanas. Por su parte, 5 de las diez empresas con mayor intensidad en inversión en I+D en el mundo, son empresas biofarmacéuticas, ocupando dos de ellas los dos primeros puestos<sup>22</sup> ●.

*La industria farmacéutica española destinó 1.026 millones de euros a I+D en el año 2018, lo que la sitúa como el segundo sector industrial con mayor gasto en I+D (19% del total) y como el tercero con mayor intensidad innovadora (5,6% de su cifra de negocios).*

*A nivel europeo, la inversión en I+D no ha parado de crecer en los últimos 25 años, alcanzando una cifra de 35.300 millones de euros en el año 2018.*

*Con una inversión total de más de 153.800 millones de euros, el sector biofarmacéutico es el más intensivo en I+D a nivel mundial.*

*7 de las 25 empresas con mayor inversión en I+D del mundo son biofarmacéuticas, cuatro de ellas europeas. 5 de las 10 empresas más intensivas en I+D a nivel global son biofarmacéuticas.*

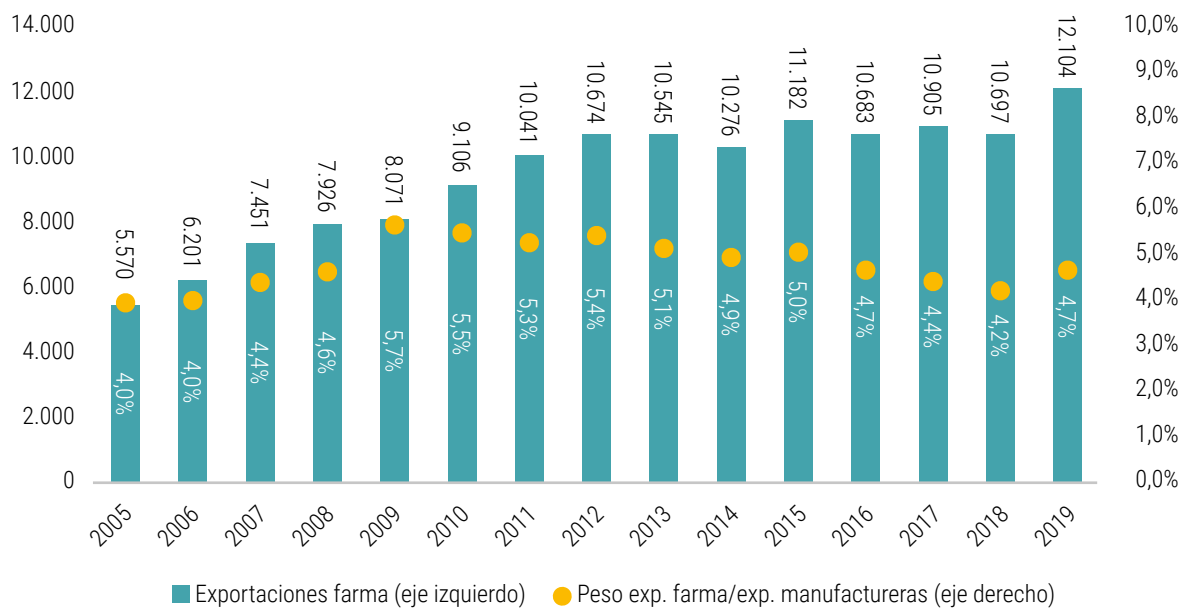
Hernández (2019)<sup>22</sup> ●, EFPIA (2019)<sup>5</sup> ●, INE<sup>19,20,24,25</sup>

## OTRAS MAGNITUDES ECONÓMICAS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Al mismo tiempo que la industria farmacéutica contribuye a la creación de empleo, riqueza y el desarrollo en el ámbito de la I+D, también es un sector que favorece la competitividad exterior mediante las exportaciones e importaciones, a la vez que contribuye con el mantenimiento del estado del bienestar mediante el pago de impuestos.

En los últimos años, las exportaciones de la industria farmacéutica radicada en el país han seguido una tendencia creciente desde el año 2005, llegando a los 12.104 millones de euros en el año 2019. El peso relativo de las exportaciones sobre el total del sector manufacturero ha aumentado respecto al año 2018, pasando de 4,2% a 4,7% en el año 2019 (Figura 28)<sup>26</sup>.

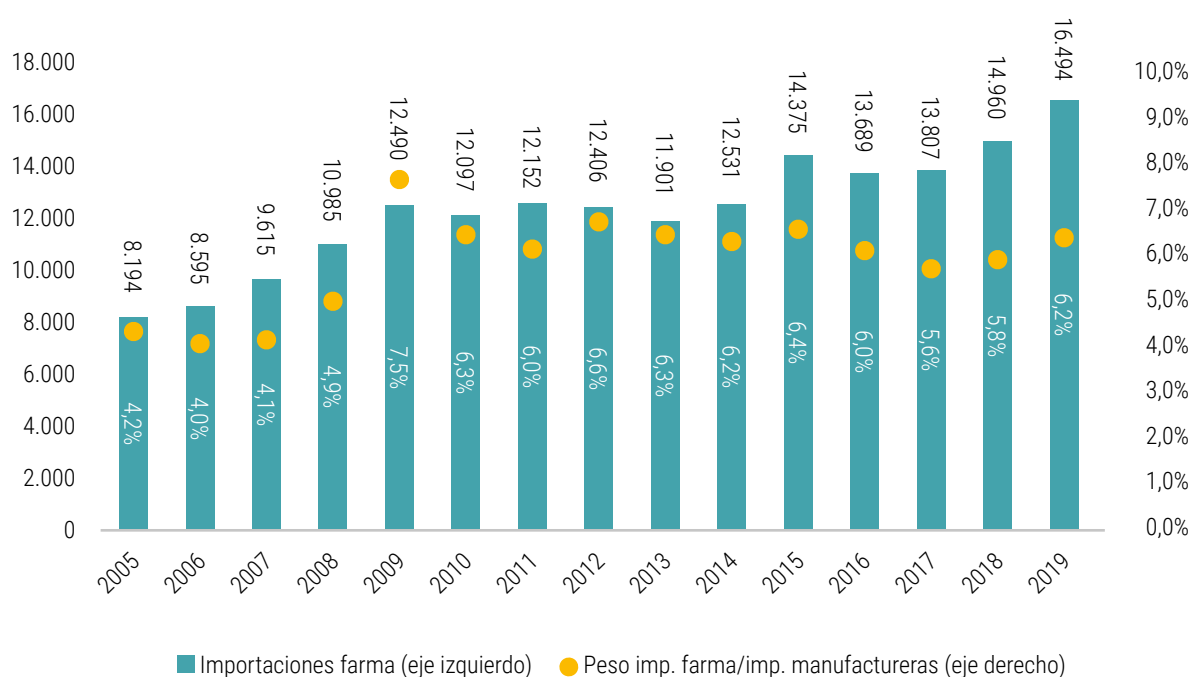
**FIGURA 28. EVOLUCIÓN DEL VALOR DE LAS EXPORTACIONES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, EN MILLONES DE EUROS, Y PESO SOBRE LAS EXPORTACIONES DEL SECTOR MANUFACTURERO, EN %, ESPAÑA, 2005-2019**



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Secretaría de Estado de Comercio<sup>26</sup>

En la otra cara de la moneda del sector exterior, las importaciones del sector farmacéutico han aumentado en el último año en cerca de 1.500 millones de euros, llegando a los 16.494 millones de euros en el año 2019. El peso de las importaciones sobre el sector manufacturero ha aumentado en el último año hasta el 6,2% manteniendo la tendencia de los últimos años (Figura 29)<sup>26</sup>.

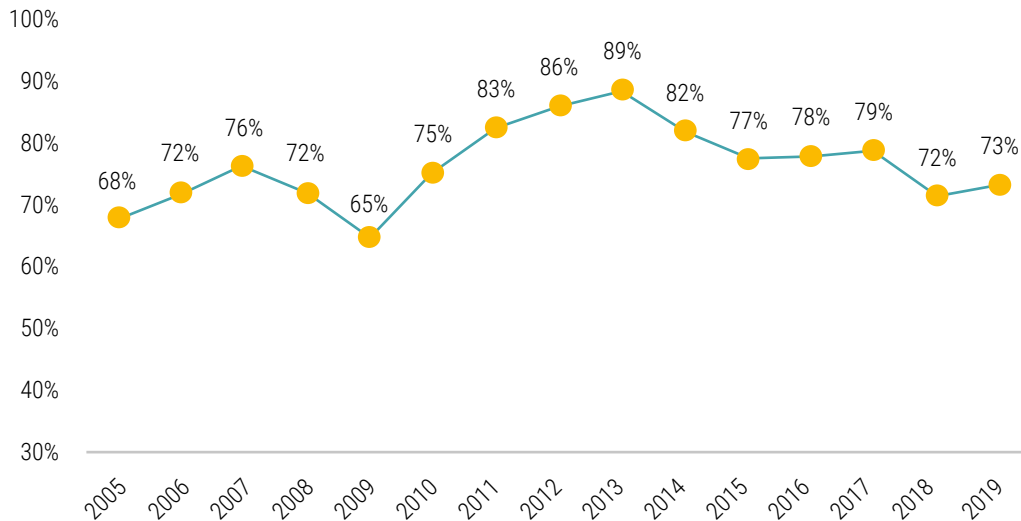
**FIGURA 29. EVOLUCIÓN DEL VALOR DE LAS IMPORTACIONES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, EN MILLONES DE EUROS, Y PESO SOBRE EL TOTAL DE IMPORTACIONES DEL SECTOR MANUFACTURERO, EN %, ESPAÑA, 2005-2019**



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Secretaría de Estado de Comercio<sup>26</sup>

Aun teniendo en cuenta el aumento en los últimos años de las exportaciones de las empresas farmacéuticas españolas, la industria del país sigue siendo netamente importadora de productos farmacéuticos, con un saldo comercial negativo de 4.390 millones de euros en el año 2019. Teniendo en cuenta la tasa de cobertura, las exportaciones españolas del sector farmacéutico en 2019 logran cubrir el 73% de las importaciones (Figura 30)<sup>26</sup>.

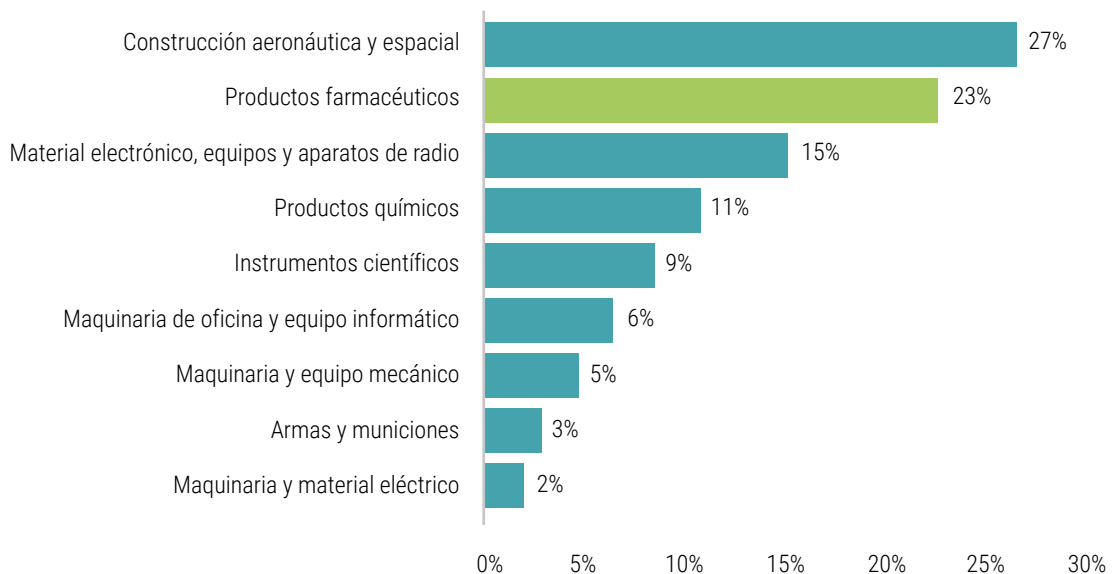
**FIGURA 30. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE COBERTURA DEL COMERCIO EXTERIOR DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, 2005-2019**



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Secretaría de Estado de Comercio<sup>26</sup>

En el ámbito de las empresas de alta tecnología exportadoras, la industria farmacéutica se encuentra en el segundo lugar, con un peso sobre las exportaciones de productos de alta tecnología del 23%, solo superado por las exportaciones del sector de la construcción aeronáutica y espacial (Figura 31)<sup>27</sup>.

**FIGURA 31. DISTRIBUCIÓN DEL VALOR DE LAS EXPORTACIONES DE PRODUCTOS DE ALTA TECNOLOGÍA, POR VALOR POR GRUPOS DE PRODUCTOS, ESPAÑA, 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir del INE, Indicadores de Alta Tecnología<sup>27</sup>

En el contexto europeo, el saldo comercial de la industria farmacéutica en 2019 es de 101.404 millones de euros, lo que supone que Europa es un continente netamente exportador. En un análisis por países, España, junto a Reino Unido, Grecia y Noruega, ente otros, se encuentra dentro del grupo de países con un saldo comercial negativo, mientras que Suiza y Alemania lideran los países exportadores, con grandes saldos positivos (Figura 32)<sup>5</sup>.

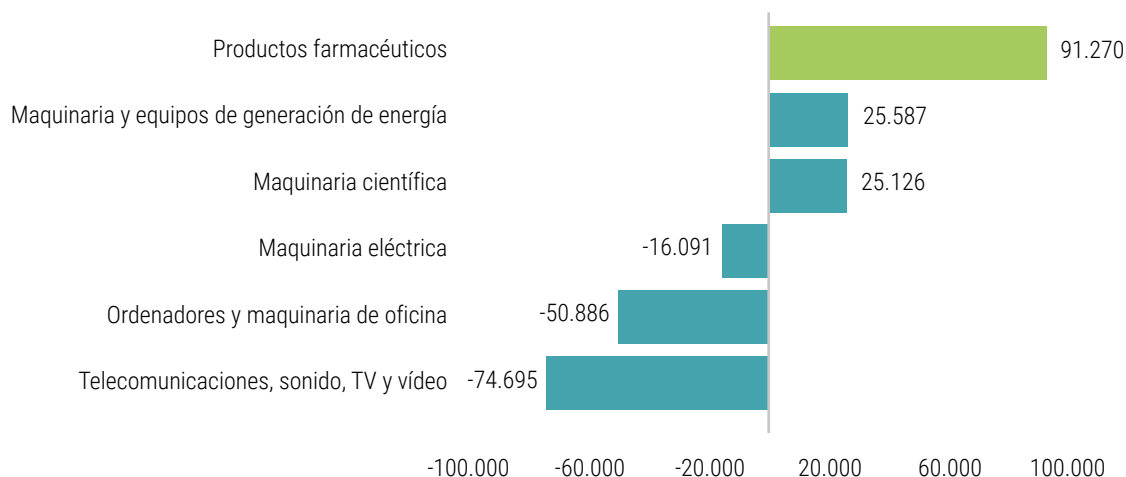
**FIGURA 32. EXPORTACIONES, IMPORTACIONES Y SALDO COMERCIAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA, POR PAÍSES, EN MILLONES DE EUROS, 2019**



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2019)<sup>5</sup>

En un análisis por ramas de actividad, el sector de productos farmacéuticos es el sector industrial de alta tecnología que más contribuye a la balanza comercial de la zona europea, con un saldo positivo de 91.270 millones de euros en el año 2018, seguido de lejos por el sector de maquinaria y equipos de generación de energía (25.587 millones de euros) y por el sector de maquinaria científica (25.126 millones de euros) (Figura 33)<sup>5</sup>. Los principales socios comerciales de la Unión Europea en el sector farmacéutico son: Estados Unidos (34,3% de las exportaciones y 37,4% de las importaciones), Suiza (12,0% de las exportaciones y 34,9% de las importaciones) y China (6,2% de las exportaciones y 4,9% de las importaciones).

**FIGURA 33. BALANZA COMERCIAL DE LOS SECTORES DE ALTA TECNOLOGÍA, EN MILLONES DE EUROS, UE-28, 2018**



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2019)<sup>5</sup>

Además de la importancia del sector en materia de competitividad exterior, la industria farmacéutica es también importante en cuanto a su contribución a la mejora de las arcas públicas vía impuestos. En este sentido, y analizando la base de datos del Sistema de Análisis de Balances Ibéricos (SABI), las empresas farmacéuticas radicadas en España contribuyeron con un total de 392 millones de euros en 2018 en concepto de impuesto de sociedades (un 23% más que en 2017), lo que representa un 17% de los resultados del sector<sup>28</sup>.

Por otra parte, y según la Contabilidad Nacional del año 2016 (datos del Instituto Nacional de Estadística), el sector de productos farmacéuticos de base y sus preparados, contribuyó con 269 millones de euros a la economía mediante impuestos netos a la producción (32 millones de euros) y cotizaciones sociales (237 millones de euros)<sup>25</sup>.

Por otro lado, en Estados Unidos la industria biofarmacéutica generó un total de 307.800 millones de dólares en salarios de los más de 4 millones de personas empleadas de forma directa, indirecta o inducida en el sector. De esta cantidad, dos tercios de los ingresos se generaron de manera indirecta e inducida, y 102.700 millones de dólares de manera directa. Además, los ingresos de los empleados del sector generaron en 2017 un total de 66.600 millones de dólares en impuestos, de los cuales casi el 90% (58.100 millones) se destinaron a impuestos federales y el resto a impuestos regionales o locales (Tabla 1)<sup>8</sup>.



**TABLA 1. SALARIOS E IMPUESTOS GENERADOS POR LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA, EN MILES DE MILLONES DE DÓLARES, ESTADOS UNIDOS, 2017**

	SALARIOS Y COSTES LABORALES	IMPUESTOS FEDERALES	IMPUESTOS REGIONALES/ LOCALES
Efecto directo	102,7	19,9	3,0
Efecto indirecto	111,1	20,7	2,9
Efecto inducido	94,0	17,6	2,5
Efecto TOTAL	307,8	58,1	8,5

Fuente: PhRMA (2019)<sup>8</sup> 

*En los últimos años, la industria farmacéutica española ha mantenido su proceso de internacionalización favoreciendo la competitividad exterior del país.*

*En los últimos diez años, las exportaciones del sector farmacéutico en España han aumentado un 50% y sus importaciones un 32% y representan ya un volumen de 12.100 y 16.500 millones de euros, respectivamente. Aunque sigue siendo una industria netamente importadora, la tasa de cobertura del comercio exterior ha pasado del 68% en 2005 al 73% en 2019.*

*Además, la industria farmacéutica de la UE-28 es netamente exportadora, con un saldo comercial positivo de más de 91.300 millones de euros en 2019, siendo el sector intensivo en tecnología que más contribuye a la balanza comercial y con mucha diferencia con respecto a otros sectores.*

Secretaría de Estado de Comercio (2019)<sup>26</sup>, EFPIA (2019)<sup>5</sup> , SABI<sup>28</sup>, PhRMA (2019)<sup>8</sup> 

En conclusión, la industria farmacéutica es un pilar fundamental dentro de la economía española, no solo por su capacidad de crear empleo de calidad y su alta productividad, sino también por su importante efecto arrastre en I+D y el aumento de la competitividad exterior que produce en el resto de sectores de la economía española, contribuyendo además positivamente en términos de impuestos.

En la Tabla 2 se resumen los principales datos estructurales de la industria farmacéutica y su evolución desde el año 2000, poniendo de manifiesto su importancia relativa dentro de la totalidad del sector industrial en España. Las empresas farmacéuticas representan solo el 0,2% de las empresas industriales del país, pero generan el 2% del empleo, el 12% del empleo en I+D, el 2,2% de la cifra de negocios, el 2,3% de la producción, el 3,3% del valor añadido, el 4,2% de las exportaciones y el 18,9% de la inversión en I+D de los sectores industriales.

**TABLA 2. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES DATOS ESTRUCTURALES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, ESPAÑA, 2000-2018**

	2000	2010	2015	2016	2017	2018	INCREMENTO ANUAL PROMEDIO 2000-2018	% TOTAL INDUSTRIAL 2018
Número de empresas	340	300	343	350	353	366	0,4%	0,2%
Cifra de negocios (M€)	9.048	14.895	13.672	13.728	13.541	14.197	2,5%	2,2%
Producción (M€)	7.952	12.743	13.043	13.080	12.885	13.721	3,1%	2,3%
Valor añadido (VA) (M€)	3.490	4.091	4.595	4.783	4.653	4.909	1,9%	3,3%
Gasto en I+D (M€)	297	966	917	1.183	1.170	1.026	7,1%	18,9%
N <sup>a</sup> ocupados	36.995	39.932	37.121	41.102	42.653	45.216	1,1%	2,0%
Nº empleados en I+D (EJC)	2.917	4.665	4.859	4.956	5.192	5.168	3,2%	12,0%
VA por empleado (€)	94.300	128.100	117.461	116.380	109.096	108.568	0,8%	-
Exportaciones (M€)	2.438	9.106	10.645	10.683	10.905	10.697	8,6%	4,2%
Importaciones (M€)	4.372	12.097	13.690	13.689	13.807	14.960	7,1%	5,8%
Saldo comercial (M€)	-1.934	-2.991	-3.044	-3.006	-2.902	-4.263	4,5%	-

**Nota:** EJC: equivalentes a jornada completa

**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<sup>17,18,26,29</sup>



# 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 casos la utilización de nuevos medicamentos ha logrado liberar recursos para otros usos, mostrando en qué medida el coste adicional que suponen las innovaciones farmacéuticas podría llegar a generar un ahorro neto en los costes totales, al reducir los costes directos y/o indirectos.

Antes de nada, conviene especificar a qué nos referimos con costes directos e 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 ejemplifica casos de ahorros de costes directos, tanto sanitarios como no sanitarios, derivados del uso de los medicamentos. Muchos de los tratamientos pueden generar ahorros netos en los costes directos sanitarios, al evitar recaídas, reducir los síntomas y eventos adversos y/o aminorar los efectos secundarios de la medicación, reduciendo así las visitas médicas, las visitas a urgencias o las hospitalizaciones, entre otros. Se ilustrarán 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, reduciendo 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 sólo disfrutar de 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 aborda esta cuestión, mostrando ejemplos concretos de cómo la adherencia al tratamiento puede contener los costes sanitarios netos.

El segundo apartado del capítulo se centra en analizar cómo los nuevos medicamentos pueden reducir las pérdidas laborales, al reducir el absentismo y el presentismo laboral causados por la enfermedad, aumentando así la productividad laboral. Un recuadro final recoge el caso concreto de las vacunas como elemento paradigmático de la innovación farmacéutica que, a través de la prevención, ha potenciado los ahorros en costes y las ganancias de productividad laboral.

Finalmente, cabe señalar que, 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<sup>30</sup>. Sin embargo, en este estudio nos centraremos exclusivamente en los efectos producidos por los medicamentos.

## AHORRO EN COSTES DIRECTOS SANITARIOS

### EFFECTO COMPENSACIÓN DE LOS FÁRMACOS SOBRE EL GASTO DIRECTO SANITARIO

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<sup>31</sup> ●. Además, podrían sustituir a procedimientos quirúrgicos más caros y, gracias al mejor estado de salud que permiten a los pacientes, podrían evitar hospitalizaciones y el uso de otros recursos médicos, generando así un potencial ahorro neto de costes al sistema sanitario. Así, existe una corriente de estudios centrados en analizar la existencia del denominado efecto compensación (*offset effect*) de los nuevos medicamentos, mostrando señales en ambos sentidos<sup>32</sup>. El efecto compensación parte de la premisa de que los medicamentos prescritos son un bien sustitutivo (parcial o total, según el caso) del consumo de servicios médicos (visitas médicas y hospitalizaciones)<sup>33</sup> ●. Este concepto se refiere a que el ahorro en costes (directos y/o indirectos) que pueden generar las innovaciones farmacéuticas puede ser superior al gasto adicional que supone su adquisición, generando así ahorros netos al sistema sanitario y a la sociedad.

*Existen dos tipos de efectos compensación (offset effect) de los medicamentos. Uno de ellos se refiere al efecto de los cambios producidos por la "cantidad" de medicamentos sobre otros costes sanitarios. El otro se refiere al efecto de la mejora en la "calidad" de la innovación farmacéutica sobre los otros costes sanitarios.*

Lichtenberg (2019)<sup>34</sup>

El profesor de la Universidad de Columbia, Frank R. Lichtenberg, no solo es uno de los autores pioneros en este campo, sino que 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 generadores de ahorros netos. Muchos de ellos se centran en analizar el efecto compensación que tiene mejorar la calidad de los nuevos medicamentos, es decir, en estimar qué habría pasado si los medicamentos más nuevos no se hubieran comercializado.

En uno de sus primeros trabajos sobre este tema, 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 asociaba a un menor riesgo de sufrir hospitalizaciones, reduciéndose así tanto el gasto hospitalario como el gasto sanitario neto<sup>35</sup>. Según sus cálculos, si un medicamento de 15 años de antigüedad fuera reemplazado por uno de 5,5 años, el coste farmacéutico total per cápita se incrementaría en promedio en 18 dólares anuales, mientras que el gasto no farmacéutico (gasto hospitalario y pérdida de productividad) per cápita se reduciría en unos 72 dólares, lo que resulta en un ratio de reducción de 4,0 veces.

Posteriormente, Lichtenberg (2007) actualizó y mejoró este estudio, ampliándolo al año 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 4,0 veces a uno de 7,2 veces para la población general y de 8,3 veces para la población específica cubierta por el programa *Medicare* (mayores de 65 años)<sup>36</sup>. Este ahorro se generaría gracias a los ahorros en hospitalizaciones (un 62% del ahorro), visitas médicas (27%) y asistencia domiciliaria (9%) y, en menor medida, visitas a urgencias (2%) (Figura 34).

**FIGURA 34. VARIACIÓN PROMEDIO PER CÁPITA 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, 1996-1998**



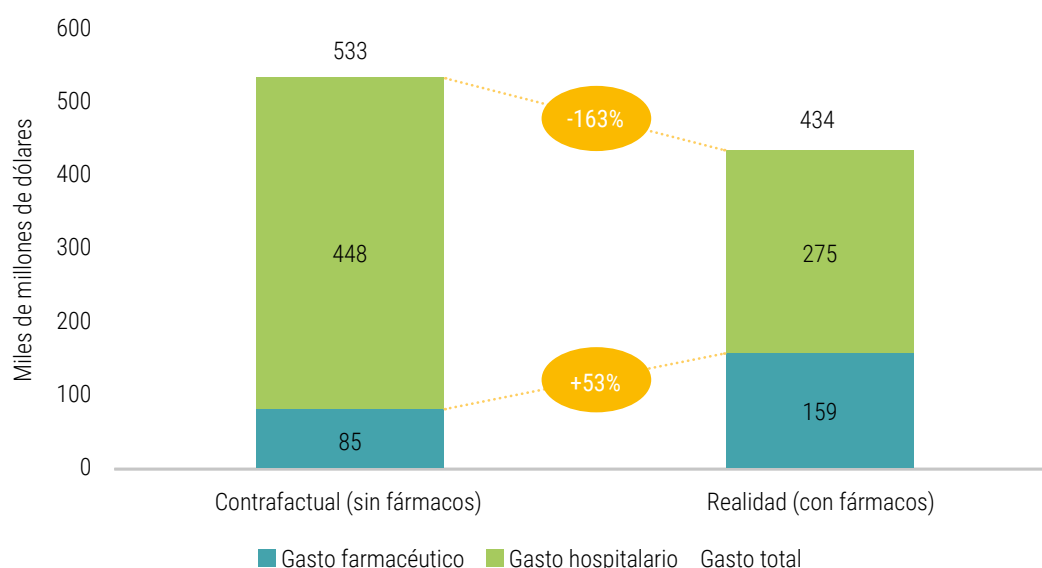
Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2007)<sup>36</sup>

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 el del año 1993, los costes sanitarios directos por hospitalización y utilización de residencias de ancianos habrían sido un 11% mayores<sup>37</sup> ●. Del análisis previo se desprendió que el uso de los nuevos medicamentos permitió ahorrar, en el corto plazo, unos 58.000 millones de dólares en hospitalizaciones y 9.500 millones en visitas médicas, 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, se produce un ahorro neto en los costes directos sanitarios, con un ratio de compensación de unas 2,4 veces el coste de los nuevos medicamentos.

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)<sup>33</sup> ●. El autor concluyó que tal efecto 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.

Más recientemente, Lichtenberg (2019) estimó el efecto compensación de los medicamentos comercializados después de 1981 en 15 países de la OCDE (entre ellos, España), para 67 patologías distintas, concluyendo que en su ausencia, el gasto hospitalario de 2015 habría sido un 163% superior de lo que fue en la realidad<sup>34</sup> ●. Esto supondría un gasto hospitalario de 448.000 millones de dólares a lo largo del periodo analizado, frente a los 275.000 millones de dólares que supuso en la realidad. Por su parte, sin los nuevos medicamentos comercializados, el gasto en innovación farmacéutica habría sido de 85.000 millones de dólares, en vez de los 159.000 millones de la realidad (Figura 35). Así, cada dólar adicional gastado en fármacos se asocia a una reducción promedio en el gasto hospitalario de 2,3 dólares.

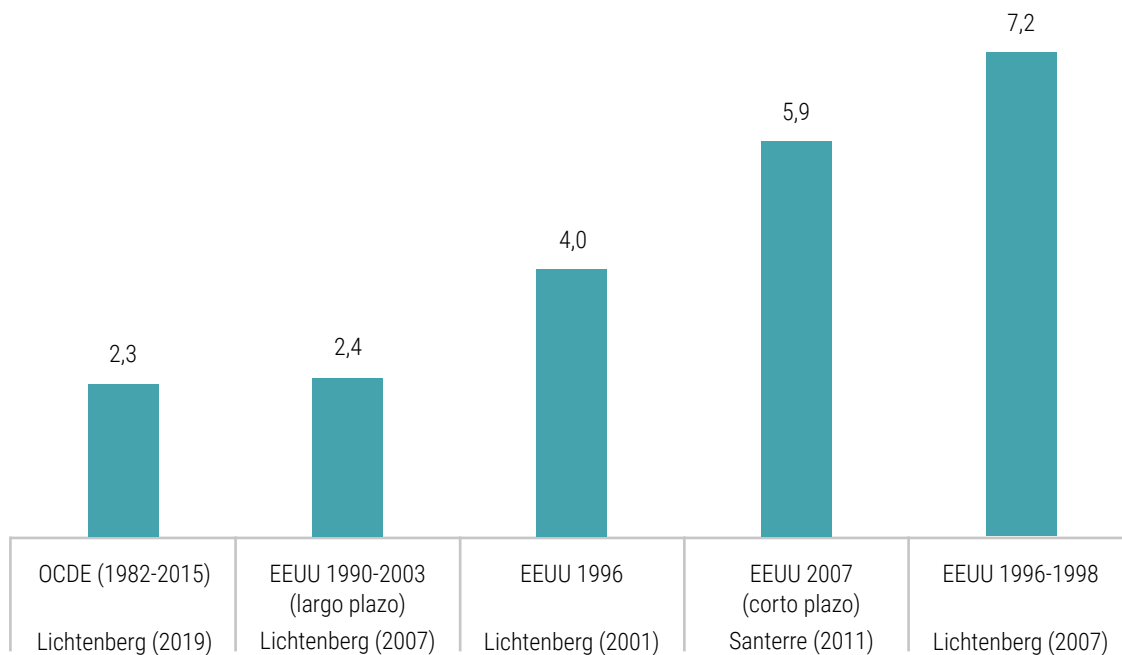
**FIGURA 35. ESTIMACIÓN DEL GASTO FARMACÉUTICO Y HOSPITALARIO EN PRESENCIA Y AUSENCIA DE FÁRMACOS DURANTE EL PERIODO 1982-2015, 15 PAÍSES DE LA OCDE, EN MILES DE MILLONES DE DÓLARES**



Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2019)<sup>34</sup> ●

En resumen, distintos estudios han corroborado la existencia de un efecto compensación de los nuevos medicamentos para los países desarrollados, obteniendo unos ratios de ahorro neto de los costes directos sanitarios de entre 2,3 y 7,2 veces el gasto adicional en dichas innovaciones farmacéuticas (Figura 36).

**FIGURA 36. RESUMEN DE LA MAGNITUD DEL EFECTO COMPENSACIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS SOBRE EL GASTO SANITARIO DIRECTO, POR AUTOR Y POBLACIÓN**



**Fuente:** Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2019)<sup>34</sup>, Lichtenberg (2007)<sup>37</sup>, Lichtenberg (2001)<sup>35</sup>, Santerre (2011)<sup>33</sup> y Lichtenberg (2007)<sup>36</sup>.

*Distintos estudios han corroborado la existencia del efecto compensación de los nuevos medicamentos, concluyendo que por cada unidad adicional de gasto farmacéutico en la población general se logra un ahorro promedio neto del gasto directo sanitario entre 2,3 y 7,2 veces mayor.*

Lichtenberg (2007)<sup>37</sup>, Lichtenberg (2001)<sup>35</sup>, Lichtenberg (2019)<sup>34</sup>, Santerre (2011)<sup>33</sup>, Lichtenberg (2007)<sup>36</sup>

Otros trabajos se han centrado en analizar el efecto compensación en ciertos subgrupos de población de Estados Unidos, por ejemplo, la población cubierta por los programas *Medicare* o *Medicaid*. Así, Civan (2010) realizó un análisis para las personas cubiertas por *Medicare/Medicaid*, diferenciando los efectos por partidas de gasto, e introduciendo algunas partidas adicionales, como los servicios dentales, las visitas a otros profesionales sanitarios o la utilización de productos sanitarios<sup>38</sup>. Concluyó que, en el periodo 1993-2004, una reducción de 1 año en la edad media del medicamento se asocia 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) (Figura 37).

Shang (2007) también trató de analizar la relación entre innovación farmacéutica y gasto sanitario en el ámbito de *Medicare*, tras la introducción del subprograma para financiar los medicamentos prescritos<sup>39</sup>. Para ello, realizó modelizaciones bajo dos modelos econométricos alternativos, obteniendo resultados muy distintos. Con un modelo econométrico simple en dos partes, que ajustaba por las diferencias observables entre los mayores con y sin prestación en medicamentos, el autor concluía que el gasto neto aumentaba en 53\$ per cápita, dado que la reducción en el gasto hospitalario (-135\$) no compensaba al aumento del gasto farmacéutico (+157\$) y al derivado de las visitas médicas (+31\$). En cambio, bajo un modelo factorial más complejo que controlaba por la autoselección de las personas con peor salud de *Medicare*, los resultados indicaban que existía una relación inversa entre los medicamentos prescritos (Parte D de *Medicare*) y los servicios médicos



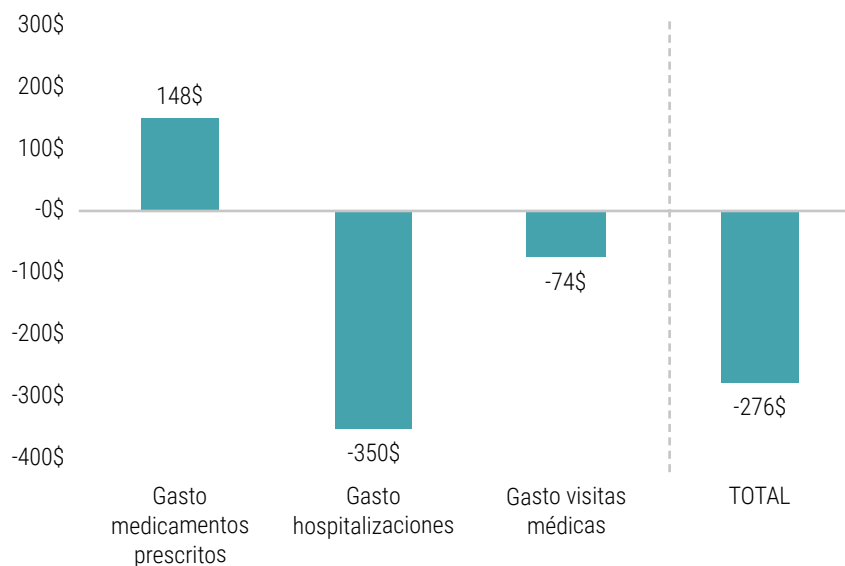
(Parte B) y hospitalizaciones (Parte A). Así, disponer de cobertura para medicamentos elevaba el gasto farmacéutico per cápita promedio en 148\$ (un +22%), pero reducía el gasto en hospitalizaciones en 350\$ (-13%) y el gasto en visitas médicas en 74\$ (-4%) (Figura 38), por lo que la inversión se veía compensada en términos de recursos netos (-276\$ por persona). Esto implicaba que cada gasto adicional de 1\$ en medicamentos estaba asociado con una reducción de 2,06\$ en hospitalizaciones y de 0,44\$ en visitas médicas.

**FIGURA 37. VARIACIÓN PROMEDIO PRODUCIDA EN LAS DISTINTAS PARTIDAS DE GASTO SANITARIO AL REDUCIR EN 1 AÑO LA EDAD MEDIA DEL MEDICAMENTO EN LA SUBPOBLACIÓN MEDICARE/MEDICAID, EEUU, 1993-2004**



Fuente: Civan (2010)<sup>38</sup>

**FIGURA 38. VARIACIONES EN EL GASTO PROMEDIO EN MEDICAMENTOS, HOSPITALIZACIONES Y VISITAS MÉDICAS RESULTANTES DE PASAR A TENER COBERTURA DE MEDICAMENTOS EN EL PROGRAMA MEDICARE, EEUU, 1992-2000**



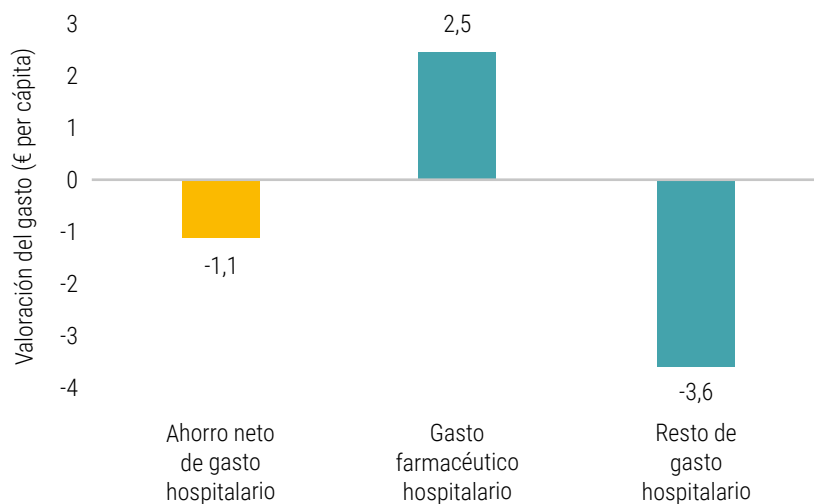
Fuente: Shang (2010)<sup>39</sup>

Otro trabajo estadounidense reciente (Lakdawalla, 2017) concluyó que, por cada prescripción adicional de fármacos bajo el programa *Medicare* durante el periodo 1996-2013, se redujeron los costes sanitarios asociados al programa en 94\$ anuales (8\$ mensuales)<sup>40</sup>. Los ahorros fueron mayores en patologías crónicas, como hipertensión o diabetes.

Fuera de Estados Unidos, Crémieux (2007) analizó la existencia del efecto compensación de los medicamentos en Canadá, concluyendo que por cada dólar adicional invertido en medicamentos durante el periodo 1980-2002 se conseguiría una reducción promedio de 1,52 dólares en el gasto sanitario total del periodo, lo que sugiere que aumentos en el gasto farmacéutico pueden verse más que compensados por otras partidas del gasto sanitario<sup>41</sup> 🟡. Los resultados sugieren que algunas provincias podrían ahorrar hasta un 0,6% de su presupuesto sanitario si aumentasen su gasto farmacéutico per cápita hasta cierto nivel. Así, concluyen que sigue habiendo margen para lograr ganancias resultantes de la innovación farmacéutica, a través de un mayor acceso a la misma.

En España, un análisis similar 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 (Figura 39)<sup>42</sup>.

**FIGURA 39. EFECTO DE UN INCREMENTO DEL 10% EN EL GASTO FARMACÉUTICO HOSPITALARIO EN PACIENTES EXTERNOS PER CÁPITA EN ESPAÑA, EN EUROS, 1999-2005**



**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 (Ministerio de Sanidad).

**Fuente:** Farmaindustria (2009)<sup>42</sup>

*El efecto compensación de los nuevos medicamentos se ha producido en la mayor parte de países desarrollados, incluyendo España. En nuestro país, se ha estimado que un aumento del 10% en el gasto farmacéutico generaría un ahorro neto de 1,1 euros per cápita en el gasto hospitalario.*

Crémieux (2007)<sup>41</sup> 🟡, Farmaindustria (2009)<sup>42</sup>, Lakdawalla (2017)<sup>40</sup>

Por su parte, entre los estudios que analizan el efecto compensación desde el punto de vista de la mayor cantidad de fármacos disponibles, destaca el ejemplo de la *Congressional Budget Office* de Estados Unidos<sup>43</sup>, según el cual un 1% de incremento en la utilización de fármacos prescritos generaría una reducción del 0,2% en los costes sanitarios del programa *Medicare*. En este caso, se produciría un efecto compensación parcial, pero no total, del gasto en fármacos.

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. Cabe señalar que en la literatura existen también algunos estudios que cuestionan la existencia de dicho efecto o los cálculos realizados<sup>44-46</sup>. En concreto, Zhang (2007) sitúa el efecto compensación de los medicamentos en una sexta parte del ahorro neto señalado por Lichtenberg<sup>44</sup>. Este último autor respondió explícitamente a las críticas<sup>47</sup>.

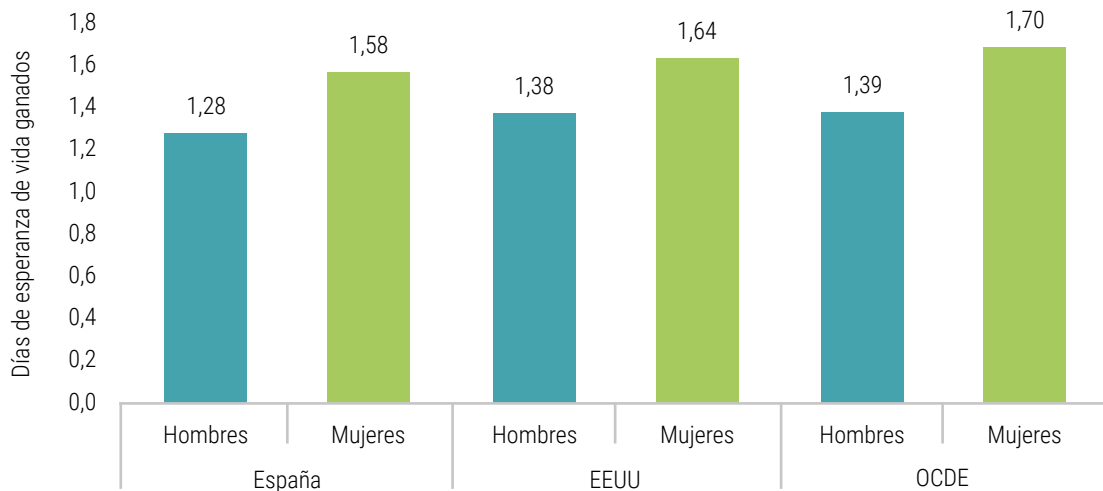
### COSTE DE LOS NUEVOS FÁRMACOS Y RESULTADOS EN SALUD OBTENIDOS

Otra corriente de trabajos cuantifica el retorno obtenido por la inversión en medicamentos en términos de salud. Por ejemplo, el estudio de Miller et al. (2000) 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 concluyeron que el gasto farmacéutico se asociaba 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)<sup>48</sup>. Así, según sus estimaciones, por cada dólar adicional gastado en fármacos, la esperanza de vida de un varón de 40 años se incrementaría en promedio en 1,2 días, y la de un varón de 60 años, en 1,5 días. Sus modelos econométricos predicen que, teóricamente, 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 et al. (2002) realizaron un análisis similar, modelizando una función de producción de salud para 29 países de la OCDE, concluyendo que incrementos en el gasto farmacéutico per cápita aumentarían la esperanza de vida de la población<sup>49</sup>. Por ejemplo, según sus resultados, en promedio, doblar el gasto farmacéutico per cápita 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.

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. Por lo tanto, los efectos marginales del gasto farmacéutico obtenidos para España parecen ser inferiores a los encontrados para Estados Unidos o el promedio de la OCDE (Figura 40). 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 cuando aumente 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<sup>49,50</sup>.

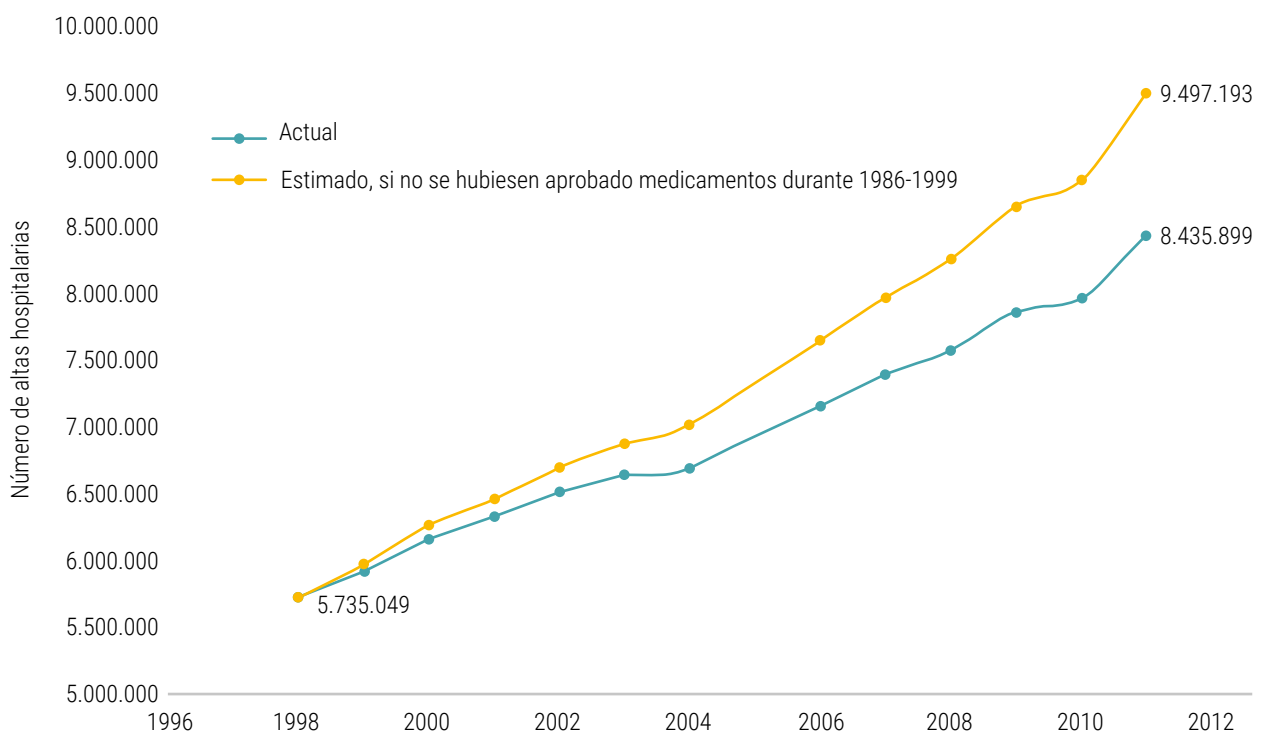
**FIGURA 40. DÍAS DE ESPERANZA DE VIDA GANADOS A LOS 60 AÑOS POR CADA DÓLAR ADICIONAL GASTADO EN MEDICAMENTOS PER CÁPITA EN ESPAÑA, EEUU Y LA OCDE**



Fuente: Shaw (2002)<sup>49</sup>

Por otro lado, Lichtenberg también aplicó un mismo tipo de análisis a distintos países, para analizar cómo la introducción de nuevos medicamentos afectó a la esperanza de vida y a otros indicadores de resultados en salud. Por ejemplo, el autor realizó estimaciones para Suecia, Francia y Australia, y, según sus cálculos, si no se hubieran comercializado nuevos medicamentos durante los distintos periodos analizados, el número de hospitalizaciones habría sido un 7% superior al real en Turquía, un 9% superior en Francia, un 12% superior en Suecia y un 13% superior en Australia (Figura 41)<sup>51-54</sup>.

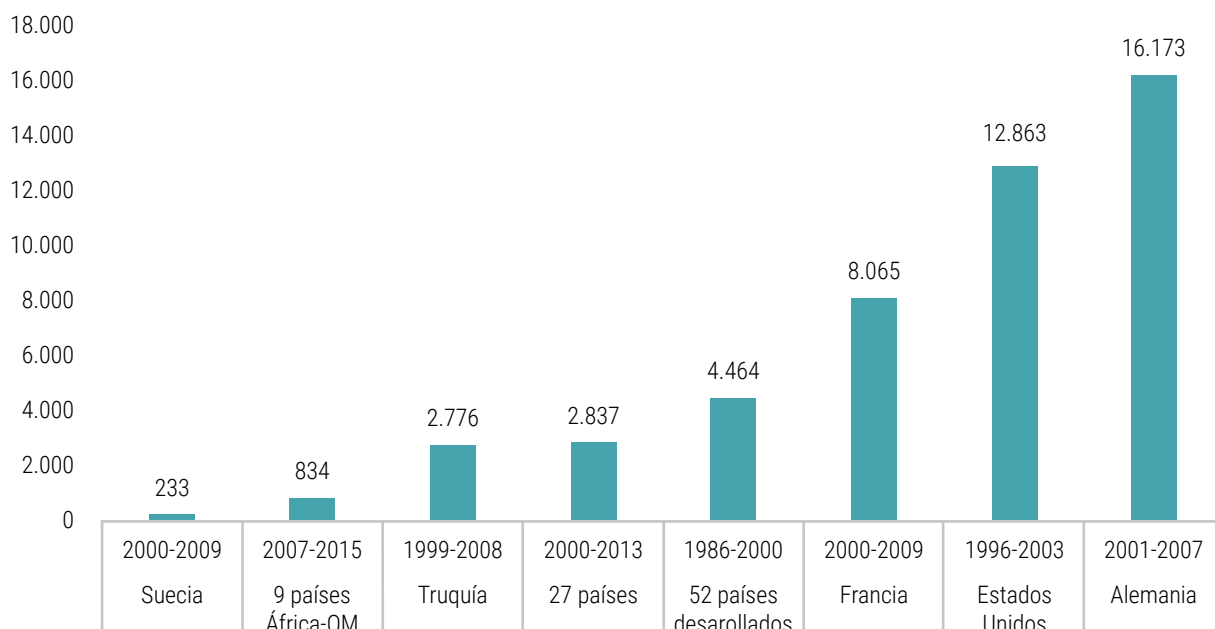
**FIGURA 41. DÍAS ACTUALES DE HOSPITALIZACIÓN Y CONTRAFACtual SI NO SE HUBIESEN APROBADO MEDICAMENTOS DURANTE EL PERIODO 1986-1999, AUSTRALIA, 1996-2012**



Fuente: Lichtenberg (2017)<sup>54</sup>

En base a sus distintos estudios, parece 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 (Figura 42)<sup>52</sup> ●<sup>53</sup> ●<sup>55-60</sup>.

**FIGURA 42. RATIO COSTE-EFECTIVIDAD DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA POR AÑO DE VIDA GANADO, EN DÓLARES, EN DISTINTOS PAÍSES Y PERIODOS**



**Nota:** OM: Oriente Medio. El dato para Suecia incluye solo las hospitalizaciones. El dato para África incluye personas de menos de 75 años.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2012)<sup>52</sup> ●, Lichtenberg (2018)<sup>55</sup>, Lichtenberg (2014)<sup>56</sup>, Lichtenberg (2019)<sup>57</sup> ●, Lichtenberg (2005)<sup>58</sup>, Lichtenberg (2014)<sup>53</sup> ●, Lichtenberg (2013)<sup>59</sup> ●, Lichtenberg (2012)<sup>60</sup>

Estas intervenciones también serían coste-efectivas en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), 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<sup>61,62</sup>. En un trabajo reciente realizado para Canadá, se afirma que, en ausencia de los fármacos comercializados entre 1986 y 2001, los años de vida ajustados por discapacidad perdidos habrían sido un 26% superiores, y se habrían perdido 2,31 millones de AVAD en 2016 en el país. En base al gasto en fármacos, los resultados del trabajo arrojan un ratio de coste-efectividad de 2.842\$ por AVAD, por lo que se consideran una intervención altamente coste-efectiva<sup>63</sup>. Ratios similares se encontraron en otro estudio realizado para Irlanda (1.137 €/AVAD)<sup>64</sup> ●.

*Según distintos estudios, el uso general de los medicamentos ha sido coste-efectivo, ya que se asocia a unos ratios de entre 230 y 16.200 dólares por año de vida ganado. Se trataría por tanto de intervenciones eficientes en las que ha merecido la pena invertir.*

Lichtenberg (2012)<sup>52</sup> ●, Lichtenberg (2019)<sup>57</sup> ●, Lichtenberg (2013)<sup>59</sup> ●, Lichtenberg (2012)<sup>60</sup>

## AHORROS EN COSTES DIRECTOS SANITARIOS EN DISTINTAS PATOLOGÍAS

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, el asma, la esclerosis múltiple, 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 sólo en Canadá cerca de 1,72 millones de días de hospitalización al año<sup>65</sup>. 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 medicamentos oncológicos (antiguos y nuevos) en dicha fecha (3.800 millones de dólares canadienses), resultando por tanto en un ahorro neto de costes.

Recientemente, Lichtenberg (2020) publicó estimaciones de nuevos modelos aplicados a los medicamentos oncológicos en Estados Unidos<sup>66</sup>. Según sus cálculos, los fármacos comercializados entre 1989 y 2005 se asocian a una reducción del 13,3% en el número de días de hospitalización por cáncer y a una disminución de los costes hospitalarios de 4.800 millones de dólares. Por su parte, los medicamentos comercializados entre 2000 y 2014 se asocian a una ganancia de 719.133 años de vida (antes de los 75 años) en 2014, lo que resulta en un ratio de coste-efectividad de 7.853 \$ por año de vida ganado. Esta cifra es superior a la estimada para otros países, como Rusia (ratio de 2.170 \$ por AVG para 14 fármacos oncológicos en edades inferiores a los 75 años<sup>67</sup>), pero sigue siendo muy inferior al PIB per cápita, y da idea por tanto de la favorable relación coste-efectividad de este tipo de intervenciones farmacéuticas.

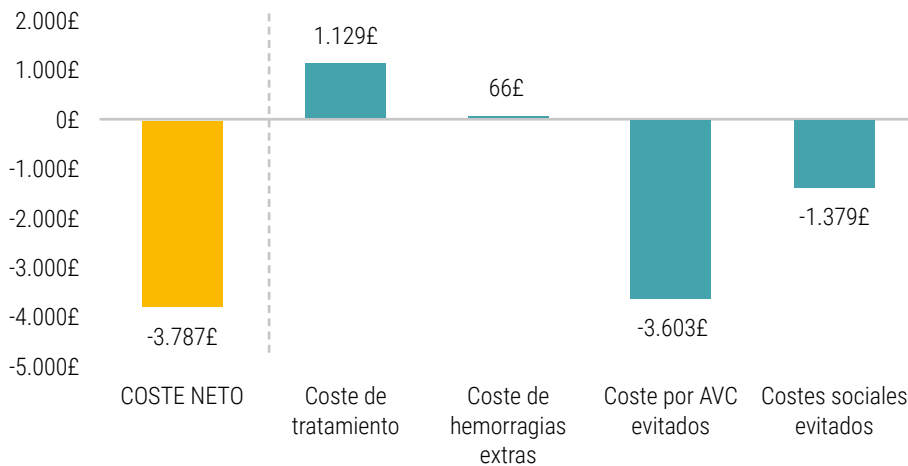
En el ámbito de las **enfermedades cardiovasculares**, Lichtenberg (2009) señala que la introducción de nuevos medicamentos en los países de la OCDE en el periodo 1995-2004 incrementó en 24 dólares el gasto farmacéutico promedio per cápita, pero logró disminuir tanto la tasa media de hospitalización como la estancia media, generando un ahorro de 89 dólares per cápita en hospitalizaciones, dando como resultado un ratio de ahorro neto de 3,7 veces<sup>68</sup>. En un trabajo posterior realizado para Suiza, el autor estimó que la inversión realizada en medicamentos cardiovasculares realizada entre 2003 y 2012 fue responsable de una cuarta parte del aumento en la longevidad de los pacientes mayores de 75 años con patologías cardiovasculares, y que estos fármacos han sido altamente coste-efectivos, con un ratio asociado de 9.544 dólares por año de vida ganado<sup>69</sup>.

Por su parte, un ensayo norteamericano (el *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) concluyó que el uso de estatinas supuso un ratio beneficio-coste (social) de 4 en el periodo 1987-2008, al asociarse a un coste anual promedio del tratamiento de 11.231\$ per cápita que redundó en unas ganancias en supervivencia equivalentes a un valor social anual promedio de 46.157\$ por paciente. 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<sup>70</sup>.

Según un estudio de coste-efectividad más reciente (Nguyen et al. 2018) realizado para las estatinas entre los pacientes con infarto agudo de miocardio en Finlandia, estos fármacos no sólo resultaban coste-efectivos en el periodo 1998-2011 (ratio de entre 800 y 15.000€/AVG), sino que en el periodo 2008-2011 resultaron en un ahorro neto de costes sanitarios (de entre 1.800 y 2.400 euros por persona)<sup>71</sup>.

Otro estudio analizó el impacto de la introducción de medicamentos antitrombóticos por parte del *National Health Service* británico sobre los costes sanitarios<sup>72</sup>. Según las estimaciones realizadas, aplicar un tratamiento anticoagulante a pacientes con fibrilación auricular se asocia 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 (Figura 43)<sup>72</sup>.

**FIGURA 43. COSTES ESTIMADOS POR PACIENTE DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR A LO LARGO DE LA VIDA DEL PACIENTE, REINO UNIDO**



**Nota:** AVC: accidente vascular cerebral.

**Fuente:** Kerr (2014)<sup>72</sup> 🟡

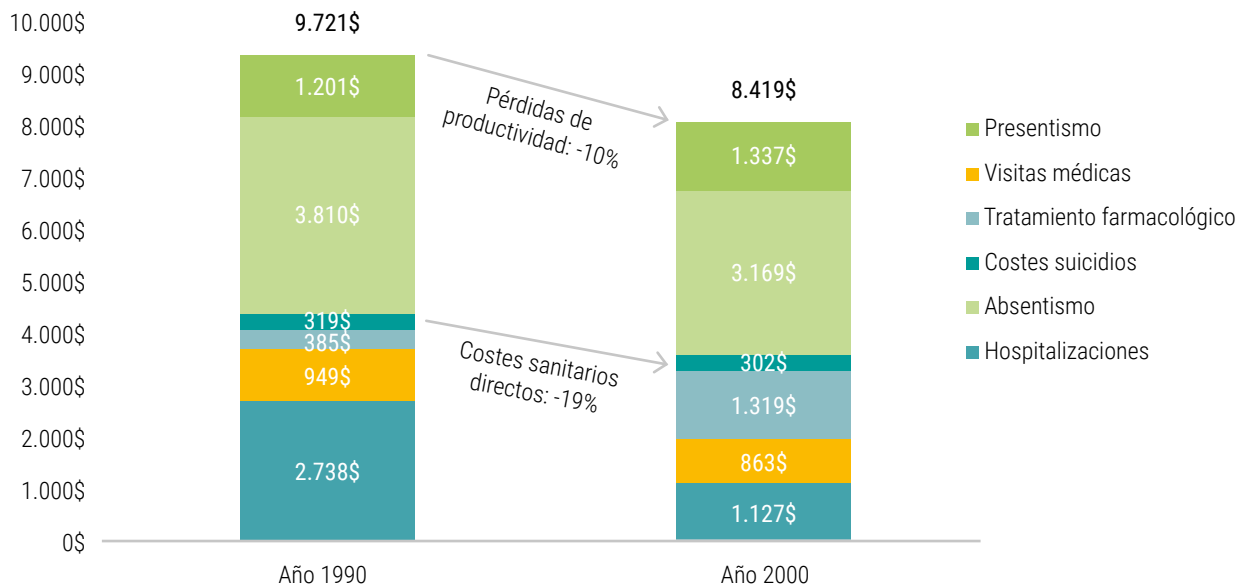
Algunos estudios, como el de Masbah (2016) concluyen que los nuevos anticoagulantes orales son mejores alternativas que warfarina, al prevenir el riesgo de accidentes cerebrovasculares en fibrilación atrial y generar así un ahorro neto de costes sanitarios. Este trabajo, que contempla las hospitalizaciones a lo largo de 5 años para un grupo de pacientes escoceses con fibrilación atrial, contabiliza los casos de fallo cardíaco evitados en cada grupo de tratamiento y concluye que los costes sanitarios directos totales asociados a los anticoagulantes orales son un 17% inferiores al grupo de control<sup>73</sup>.

Por su parte, el uso de los antihipertensivos no sólo 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 durante la década de los 90 en Estados Unidos el uso de antihipertensivos 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<sup>74</sup> 🟡. 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<sup>75</sup>. Trabajos más recientes constatan la favorable relación coste-efectividad del uso de antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión<sup>76</sup>.

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 242%, o de 934\$ per cápita) se ha más que compensado con un menor coste directo sanitario total (-19%, equivalente a un ahorro de 763\$ por paciente) y una reducción del 10% en las pérdidas de productividad laboral (equivalentes a un ahorro de 505\$ per cápita)<sup>77</sup> 🟡. 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%) (ahorro de 1.611\$ per cápita) (Figura 44). En todo caso, también hay que destacar que, dado que el número total de pacientes tratados aumentó en el periodo de 4,9 millones a 7,9 millones, la carga económica de la depresión aumentó un 7,4%, pasando de 77,4 millones de dólares a 83,1 millones de dólares.



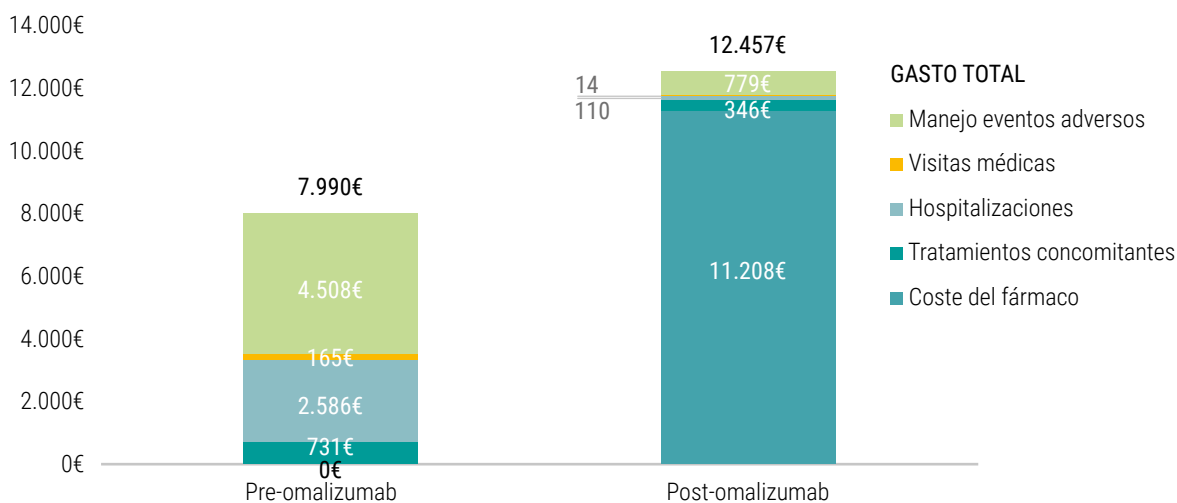
**FIGURA 44. COSTE PROMEDIO TOTAL POR PACIENTE CON DEPRESIÓN, POR PARTIDAS DE COSTE, ESTADOS UNIDOS, 1990 Y 2000**



Fuente: Greenberg (2003)<sup>77</sup>

Por su parte, 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 respondedor y en un ahorro social total de más de 2.400 euros por paciente<sup>78</sup>. En un estudio reciente en vida real realizado en Italia con pacientes con asma grave, se demostró que omalizumab generaba un ahorro del 84% en el resto de costes directos no sanitarios, especialmente en las hospitalizaciones y en el manejo de los eventos adversos, si bien no se producían ahorros netos (Figura 45)<sup>79</sup>.

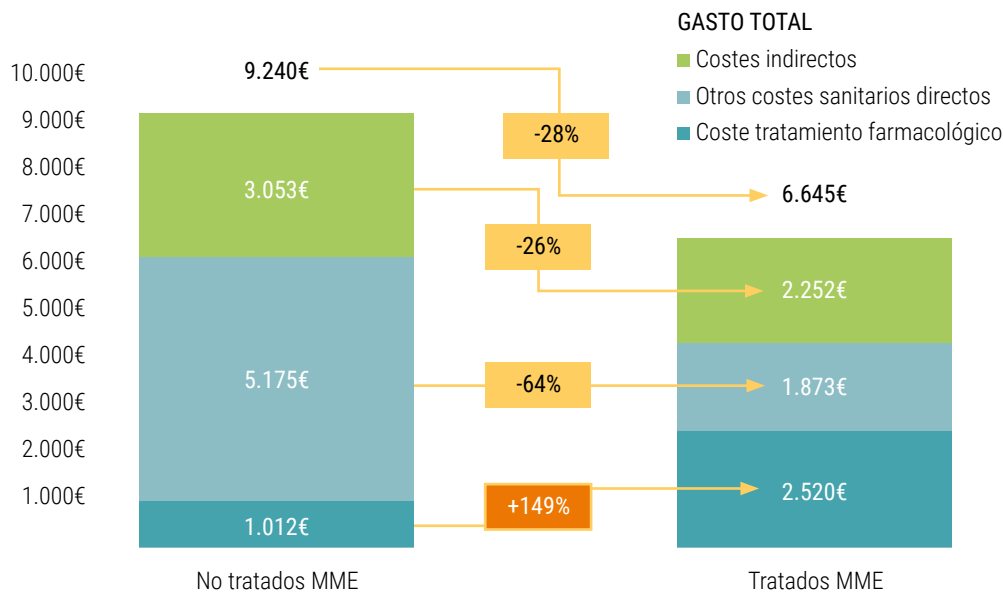
**FIGURA 45. COSTES DIRECTOS SANITARIOS TOTALES POR PACIENTE CON ASMA EN LOS 12 MESES ANTERIORES Y POSTERIORES AL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB, ITALIA**



Fuente: Elaboración propia a partir de Canonica (2020)<sup>79</sup>

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 empleadas con esclerosis múltiple suponía un mayor coste de tratamiento farmacológico (2.520\$ vs 1.012\$ si se les aplicaba el tratamiento tradicional, es decir, 1.508\$ más por paciente), que se veía ampliamente compensado a través de los ahorros generados en el resto de costes directos sanitarios (-64% %, o un ahorro de 3.302\$ por paciente) y en los costes indirectos (-26% o 801\$ por paciente), generando un ahorro neto total de costes del 28% o de 2.595\$ por paciente<sup>80</sup>. El 69% de dicho ahorro correspondía a costes sanitarios directos y el 31% restante a pérdidas de productividad laboral (Figura 46).

**FIGURA 46. COSTE TOTAL, SANITARIO E INDIRECTO ANUAL PROMEDIO DE LOS PACIENTES TRATADOS Y NO TRATADOS CON MEDICAMENTOS MODIFICADORES (MME) DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE, EN EUROS, EEUU, 2006**

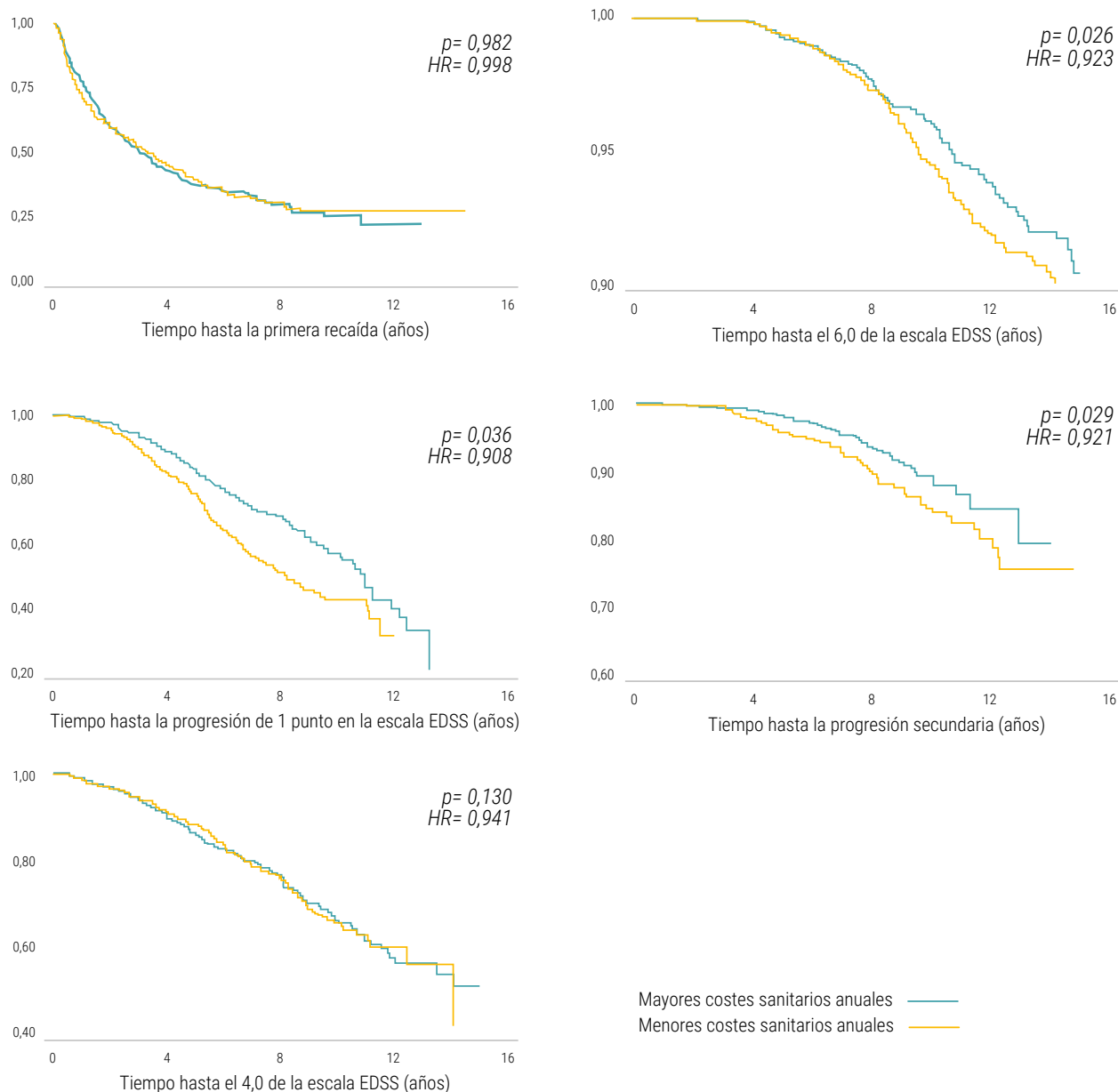


Nota: \*p<0,0001.

Fuente: Elaboración propia a partir de Birnbaum (2009)<sup>80</sup>

Otro trabajo más reciente realizado en Italia exploró la relación entre un mayor gasto en tratamientos para la esclerosis múltiple y el riesgo de recaídas y progresión de la discapacidad, a través de un estudio observacional retrospectivo realizado a 10 años sobre 685 pacientes<sup>81</sup>. El trabajo corroboró que destinar mayores recursos al tratamiento reduce el riesgo de progresión de la enfermedad a medio y largo plazo. En concreto, un 10% de aumento en el gasto sanitario anual se asocia con una reducción del 1,1% en la tasa de progresión de 1 punto en la escala EDSS (HR=0,897; IC95% 0,82-0,98), una reducción del 0,7% en la EDSS 6.0 (HR=0,925; IC95% 0,82-0,99) y una reducción del 1,0% en la progresión secundaria (HR=0,902; IC95% 0,84-0,97) (Figura 47). Así, retrasar e, idealmente, prevenir la progresión de la enfermedad, incluso usando tratamientos más costosos, podría derivar en unos ahorros netos a largo plazo.

**FIGURA 47. PROBABILIDAD DE PROGRESAR EN DISTINTOS INDICADORES DE RESULTADOS EN SALUD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN FUNCIÓN DE DISTINTOS NIVELES DE COSTES SANITARIOS ANUALES, ITALIA**

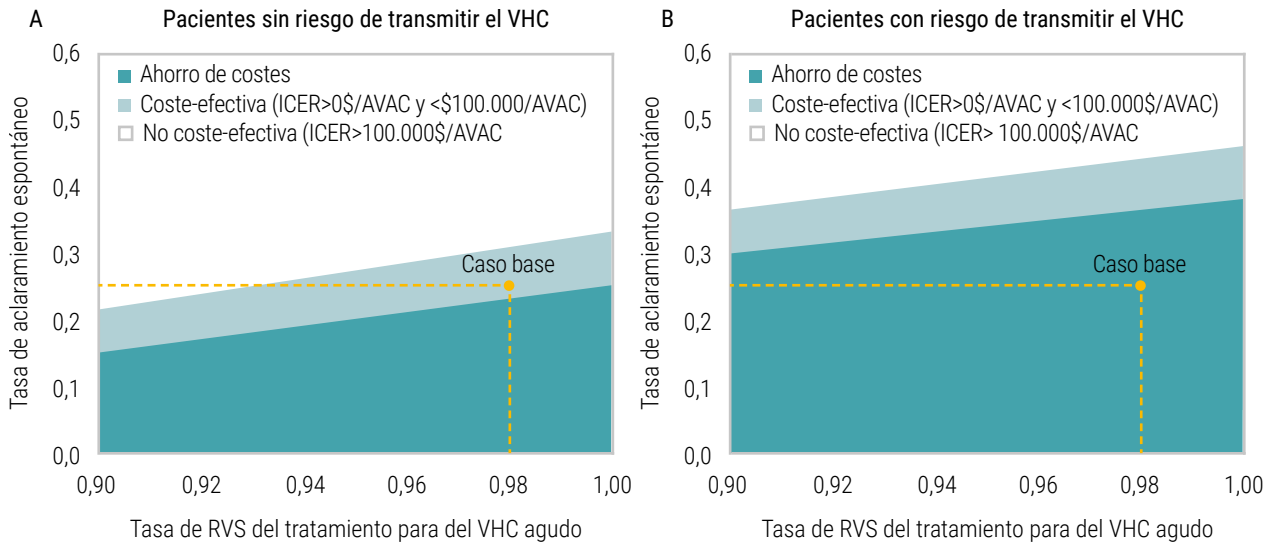


**Nota:** EDSS: Expanded Disability Status Scale

**Fuente:** Moccia (2017)<sup>81</sup>

En el ámbito de la **hepatitis C**, distintos estudios han evaluado la relación coste-efectividad de los nuevos antivirales de acción directa. Muchos de ellos evidencian que, si se tienen en cuenta los efectos a largo plazo, se trata de tratamientos eficientes que pueden llegar a generar ahorros netos de costes en determinadas subpoblaciones<sup>82-85</sup>. Por ejemplo, en una simulación de la historia natural de la enfermedad realizada para pacientes de Estados Unidos, los antivirales de acción directa (AAD) eran coste-efectivos (RCEI de 19.991 \$/AVAC) entre los pacientes sin riesgo de transmitir el virus, pero eran una opción dominante (generadora de ahorros netos, y con ganancias en salud de 0,03 AVG) entre las personas con riesgo de transmitirlo, como pueden ser los pacientes que consumen medicamentos inyectables (Figura 48)<sup>82</sup>. El análisis de sensibilidad confirmó los resultados. Además, hay que tener en cuenta que el coste de estos tratamientos ha experimentado una importante caída en los últimos años, lo que habrá modificado sustancialmente a la baja el RCEI.

**FIGURA 48. PROBABILIDAD DE ALCANZAR TASAS DE ACLARAMIENTO ESPONTÁNEO Y RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C AGUDO, POR GRUPO DE PACIENTES**

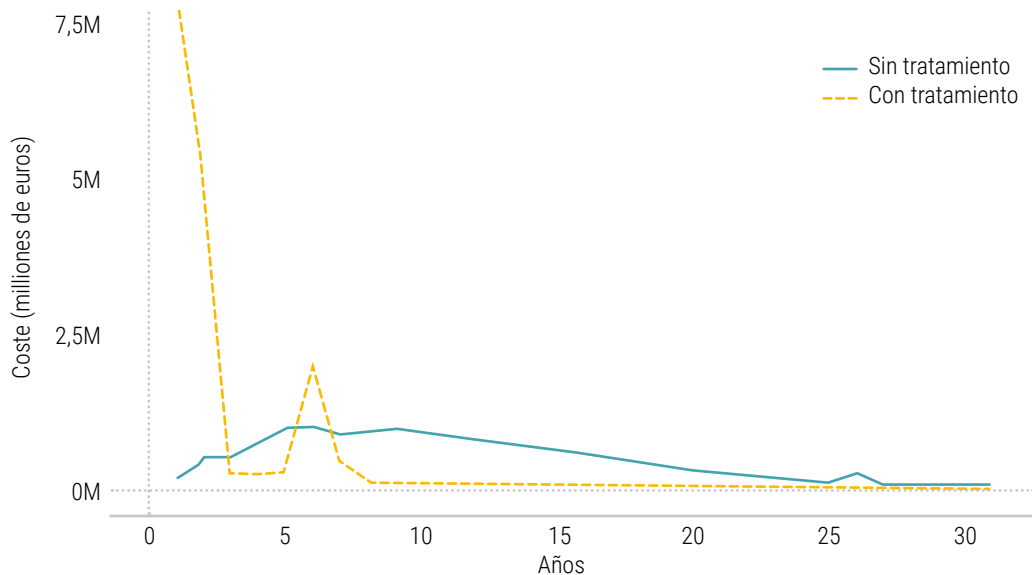


**Nota:** VHC: Virus de la Hepatitis C. RVS: Respuesta Viroológica Sostenida. ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio. AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad

Fuente: Bethea (2018)<sup>82</sup>

Un ejemplo para España lo encontramos en un trabajo que evaluó desde el punto de vista económico cómo fue la aplicación del plan estratégico de manejo de la hepatitis C durante los dos primeros años en Navarra<sup>84</sup>. Se comparó la historia natural de la enfermedad con y sin antivirales de acción directa, a través de un modelo de simulación de eventos discretos aplicado a los años 2015 y 2016. De los 656 pacientes con hepatitis C crónica tratados con AAD, el 98% alcanzó una respuesta viral sostenida. Por su parte, el coste sanitario promedio fue de 18.743 euros por paciente, lo que arroja un RCEI promedio de 5.346 euros por AVAC ganado. El tratamiento es más eficiente a medida que aumenta el nivel de fibrosis. El impacto presupuestario aplicado anticipa ahorros netos a partir del tercer año, gracias a los casos evitados de cirrosis, hepatocarcinoma y trasplante de hígado (Figura 49).

**FIGURA 49. ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO DE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE IMPLEMENTACIÓN DEL PLAN ESTRATÉGICO DE MANEJO DE LA HEPATITIS C, NAVARRA**



Fuente: Mar (2018)<sup>84</sup>

Un posterior estudio observacional realizado en España, a partir de una cohorte de población de 12.246 pacientes, confirmó que los antivirales de acción directa eran coste-efectivos entre los pacientes de 60 años o más, y generadores de ahorros netos entre la población de 20 y 60 años (Tabla 3)<sup>86</sup>.

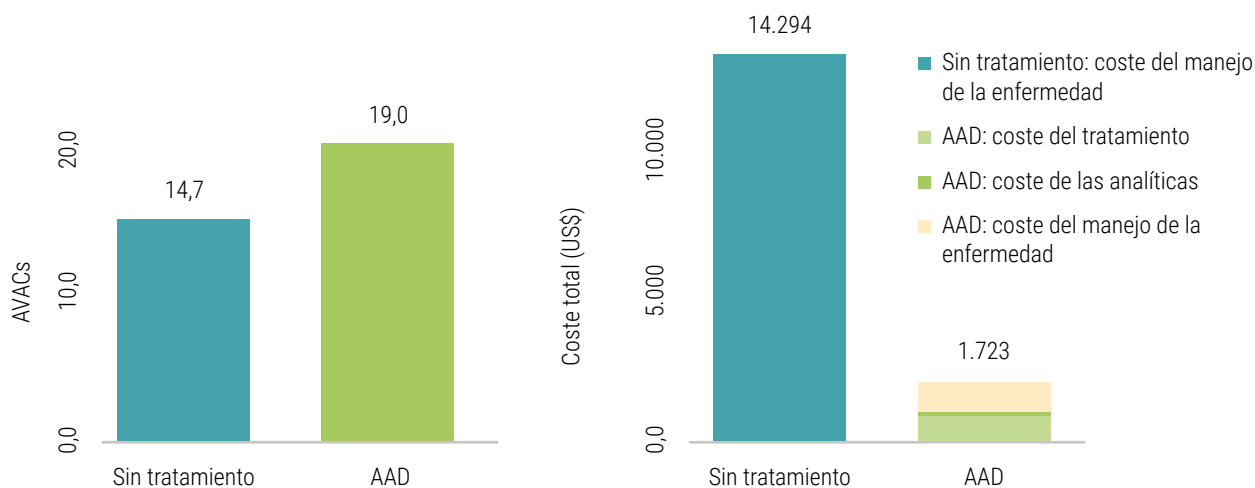
**TABLA 3. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS C, POR RANGO DE EDAD, ESPAÑA**

RANGO DE EDAD	AVAC CON TRATAMIENTO	AVAC HISTORIA NATURAL ENF.	COSTES DEL TRATAMIENTO (MILLONES €)	COSTES HISTORIA NATURAL ENF. (MILLONES €)	ICER (€/AVAC)
20-34	199.610	143.703	109,68	161,67	-930
35-39	103.563	76.354	59,07	83,90	-913
40-44	120.152	90.201	71,25	97,13	-864
45-49	170.575	130.522	106,41	137,24	-770
50-54	308.695	240.922	205,33	246,24	-604
55-59	176.922	141.060	127,32	138,94	-324
60-64	85.975	70.025	68,63	66,38	141
65-69	37.780	31.429	34,67	28,72	936
70-74	43.096	36.570	47,53	32,33	2.329

Fuente: Crespo (2020)<sup>86</sup>

Por su parte, Chhatwal et al. han desarrollado una calculadora específica para estimar la relación coste-efectividad de los AAD en 28 países del mundo, casi todos ellos en vías de desarrollo, y que permite modular los resultados en función de distintos parámetros de coste y población<sup>87</sup>. Así, la calculadora permite extraer estimaciones concretas de AVAC ganados por persona y costes sanitarios requeridos a lo largo de la vida del paciente, así como visualizar los ratios coste-efectividad resultantes del tratamiento, diferenciando entre pacientes con y sin cirrosis. Por ejemplo, en Brasil, proporcionar tratamiento para la hepatitis C con AAD incrementaría en promedio los AVAC en 4,2 años por paciente. Si se tienen en cuenta los costes directos sanitarios requeridos a lo largo de su vida, los AAD supondrían una reducción neta de costes de 12.571\$ por paciente (Figura 50). Se trataría por lo tanto de una intervención generadora de ahorros netos, al igual que sucede en 27 de los 28 países analizados, entre los que se encuentran China, India, Sudáfrica o Colombia. Camboya es el único país analizado donde el tratamiento con AAD resulta coste-efectivo (331 \$/AVAC), pero no genera ahorros en términos netos.

**FIGURA 50. AVAC Y COSTES DIRECTOS SANITARIOS DESCONTADOS A LO LARGO DE LA VIDA DEL PACIENTE CON HEPATITIS C CON Y SIN TRATAMIENTO CON AAD, BRASIL**

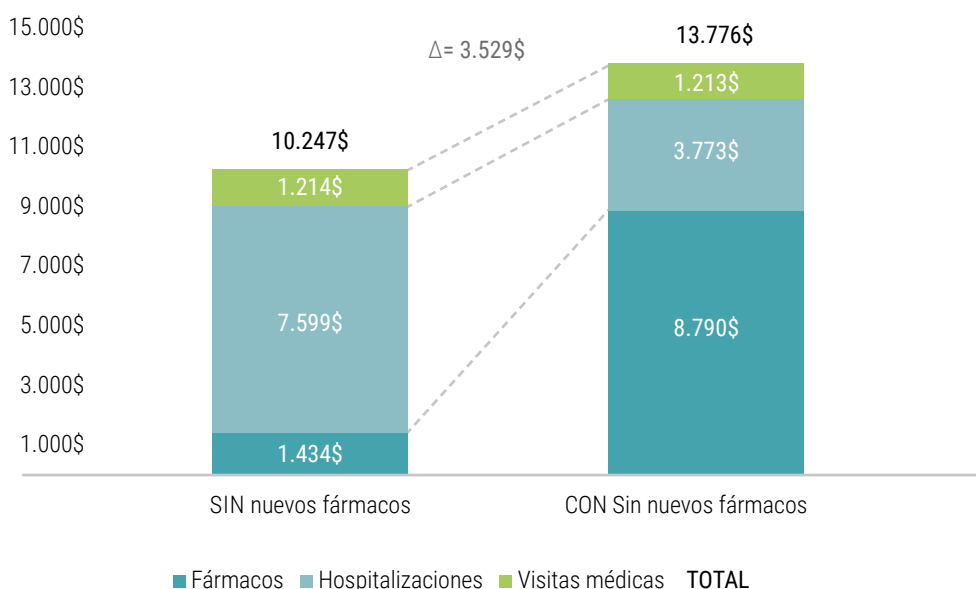


Nota: AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad. AAD: Agentes antivirales directos

Fuente: Chhatwal (2020)<sup>87</sup>

Finalmente, también hay evidencia acerca de que los avances farmacológicos para tratar el VIH/SIDA han sido coste-efectivos gracias a la elevada ganancia de años de vida logrados. Según Lichtenberg (2006), los antirretrovirales aprobados en Estados Unidos entre 1993 y 2000 multiplicaron por 6 el gasto farmacéutico en pacientes con VIH/SIDA, pero a cambio redujeron a la mitad el gasto hospitalario asociado a dichos pacientes y aumentaron la esperanza de vida en 13,4 años<sup>88</sup> 🟡. 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 13.776\$ producidos realmente) (Figura 51), 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 ha sido coste-efectiva.

**FIGURA 51. GASTO SANITARIO ANUAL POR PACIENTE CON VIH/SIDA CON NUEVOS FÁRMACOS Y CONTRAFACUTAL ESTIMADO SI NO SE HUBIERAN APROBADO LOS NUEVOS FÁRMACOS, EEUU, 2000**



Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2006)<sup>88</sup> 🟡


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<sup>88</sup> 🟡. 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<sup>89,90</sup>.

Otro estudio va más allá y asegura, si bien con una metodología poco detallada, que los antirretrovirales aprobados en España entre 1996 y 2007 habrían 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 4)<sup>91</sup> 🟡.

**TABLA 4. COSTES ANUALES POR PACIENTE CON VIH/SIDA TRATADO Y SIN TRATAR CON HAART, 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 \$

**Nota:** HAART: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad

**Fuente:** Gonzalo (2009)<sup>91</sup> 

Por otro lado, cabe mencionar otro 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 al 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<sup>92</sup>.

*Algunos estudios señalan que el uso de nuevos medicamentos para tratar la depresión, la esclerosis múltiple, el VIH, el cáncer, el asma o las enfermedades cardiovasculares puede generar un ahorro neto de costes directos sanitarios de entre 1,2 y 3,7 veces su coste.*

Kerr (2014)<sup>72</sup> , Lichtenberg (2009)<sup>68</sup> , Cutler (2007)<sup>74</sup> , Greenberg (2003)<sup>77</sup> , Costello (2011)<sup>78</sup> , Gonzalo (2009)<sup>91</sup> , Lichtenberg (2016)<sup>65</sup>, Birnbaum (2009)<sup>80</sup>

*Distintos ejemplos ilustran cómo los tratamientos innovadores para patologías graves como el cáncer, la hepatitis C, el VIH o las enfermedades cardiovasculares resultan coste-efectivos en términos de años de vida ganados, pudiendo incluso producir ahorros netos al sistema.*

Lichtenberg (2020)<sup>66</sup> , Lichtenberg (2016)<sup>69</sup>, Nguyen (2018)<sup>71</sup>, Bethea (2018)<sup>82</sup>, Mar (2018)<sup>84</sup> , Chhatwal (2020)<sup>87</sup>, Lichtenberg (2006)<sup>88</sup> , Freedberg (2001)<sup>89</sup>, Duggan (2006)<sup>90</sup>

**TABLA 5. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE COSTE-EFECTIVIDAD SELECCIONADOS, POR PATOLOGÍAS**

PATOLOGÍA	PAÍS	PERIODO TEMPORAL	RCEI	AUTOR, AÑO
Cáncer	EEUU	2000-2014	7.853 \$/AVG	Lichtenberg (2020) <sup>66</sup> 
Cardiovascular	Suiza	2003-2012	9.544 \$/AVG	Lichtenberg (2016) <sup>69</sup>
Cardiovascular	Finlandia	2008-2011	Ahorros netos	Nguyen (2018) <sup>71</sup>
Hepatitis C	EEUU	nd	Ahorros netos	Bethea (2018) <sup>82</sup>
Hepatitis C	España	2015-2016	5.346 €/AVG	Mar (2018) <sup>84</sup> 
Hepatitis C	27 países en desarrollo	nd	Ahorros netos	Chhatwal (2020) <sup>87</sup>
VIH/Sida	EEUU	1993-2000	17.175 \$/AVG	Lichtenberg (2006) <sup>88</sup> 
VIH/Sida	EEUU	nd	23.000 \$/AVAC	Freedberg (2001) <sup>89</sup>
VIH/Sida	EEUU	1995-1996	22.000 \$/AVG	Duggan (2006) <sup>90</sup>

**Nota:** RCEI: Ratio de Coste-Efectividad Incremental. nd: no disponible

**Fuente:** detallada en la tabla

## AHORROS EN COSTES DIRECTOS NO SANITARIOS

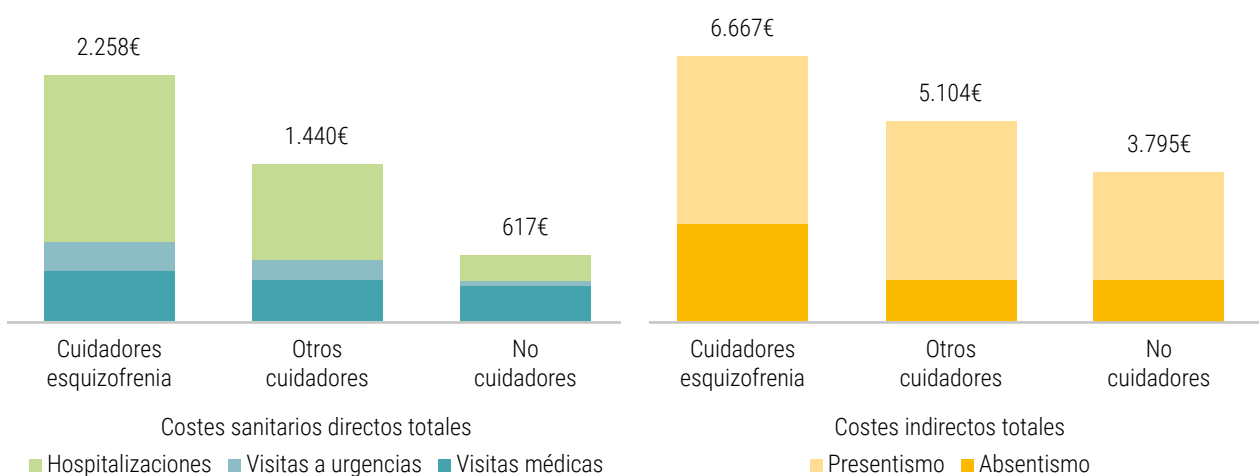
Además de producir potenciales ahorros en los costes directos sanitarios, al reducir las limitaciones para realizar las actividades cotidianas, a menudo los medicamentos redundan también en beneficios en términos de costes directos no sanitarios, como por ejemplo los resultantes de los cuidados personales provistos por profesionales o por el entorno afectivo del paciente o las adaptaciones de elementos del hogar que precisan pacientes con determinadas patologías. Lamentablemente, la evidencia empírica publicada en este sentido es todavía muy escasa.

En todo caso, parece claro que el efecto sobre los costes directos no sanitarios será especialmente relevante en aquellas patologías que suponen una mayor dependencia funcional, ya sea por la afectación física o mental que suponen, y que el colectivo de personas de mayor edad será especialmente vulnerable. De hecho, hay una corriente sustancial de estudios que analizan la carga de la enfermedad de las personas cuidadoras, y que apuntan a sustanciales consecuencias (*spillover effects*) sobre su salud (especialmente mental), calidad de vida y ámbito laboral<sup>93</sup>.

Algunos estudios sugieren que la carga será mayor entre los cuidadores de personas con enfermedades mentales que entre los cuidadores de personas con enfermedades crónicas, y que las consecuencias en términos de niveles de depresión, ansiedad y falta de autonomía de los cuidadores aumentan a medida que se prolonga la duración de la enfermedad del paciente y el grado de dependencia<sup>94-97</sup>.

Así, distintos estudios han encontrado una correlación positiva entre la carga de cuidados de personas con esquizofrenia, y un deterioro de la salud, especialmente mental, de los cuidadores<sup>98,99</sup>. Las consecuencias se trasladan al ámbito sanitario y laboral de los cuidadores, lo que queda patente en un trabajo realizado en cinco países europeos, entre ellos España. En este caso, los cuidadores de personas con esquizofrenia consumen más recursos sanitarios que los cuidadores de otro tipo de pacientes (promedio de 2.558€ per cápita versus 1.440€, debido a la mayor tasa de hospitalizaciones) y sufren una mayor pérdida de productividad laboral (promedio de 6.667€ versus 5.104€, debido a un mayor presentismo laboral) (Figura 52)<sup>100</sup>.

**FIGURA 52. COMPARACIÓN DE LOS COSTES DIRECTOS SANITARIOS Y COSTES INDIRECTOS ASOCIADOS A LOS CUIDADORES DE PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA, FRENTE A LOS CUIDADORES EN OTRAS PATOLOGÍAS Y A LOS NO CUIDADORES, UE-5**



Fuente: Gupta (2015)<sup>100</sup>



También será muy relevante la carga de cuidados, y por tanto los costes directos no sanitarios, asociados a patologías relacionadas con las edades avanzadas, como puede ser la demencia, la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson. En esta línea, una revisión sistemática de evaluaciones económicas realizada en el ámbito de la demencia y el Alzheimer puso de manifiesto recientemente que la mayor parte de las evaluaciones publicadas no consideran los costes derivados de los cuidados personales recibidos por los pacientes. Si se incluyeran, el 85% de los ratios de coste-efectividad obtenidos tenderían a ser más favorables o pasarían incluso a suponer ahorros netos de costes<sup>101</sup>.

En relación con las consecuencias de la demencia sobre los cuidados, un estudio realizado en España confirmó que los cuidadores de estos pacientes realizan un mayor consumo de ansiolíticos y antidepresivos que los cuidadores de otro tipo de pacientes (22,3% y 13,2% versus 14,6% y 0%, respectivamente)<sup>102</sup>. Además, requieren también de una mayor proporción de servicios sociosanitarios, como psicólogos, trabajadores sociales o ayuda por parte de asociaciones de pacientes. Por su parte, una revisión de literatura realizada para comparar los cuidados informales entre personas mayores con demencia reveló 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)<sup>103</sup>.

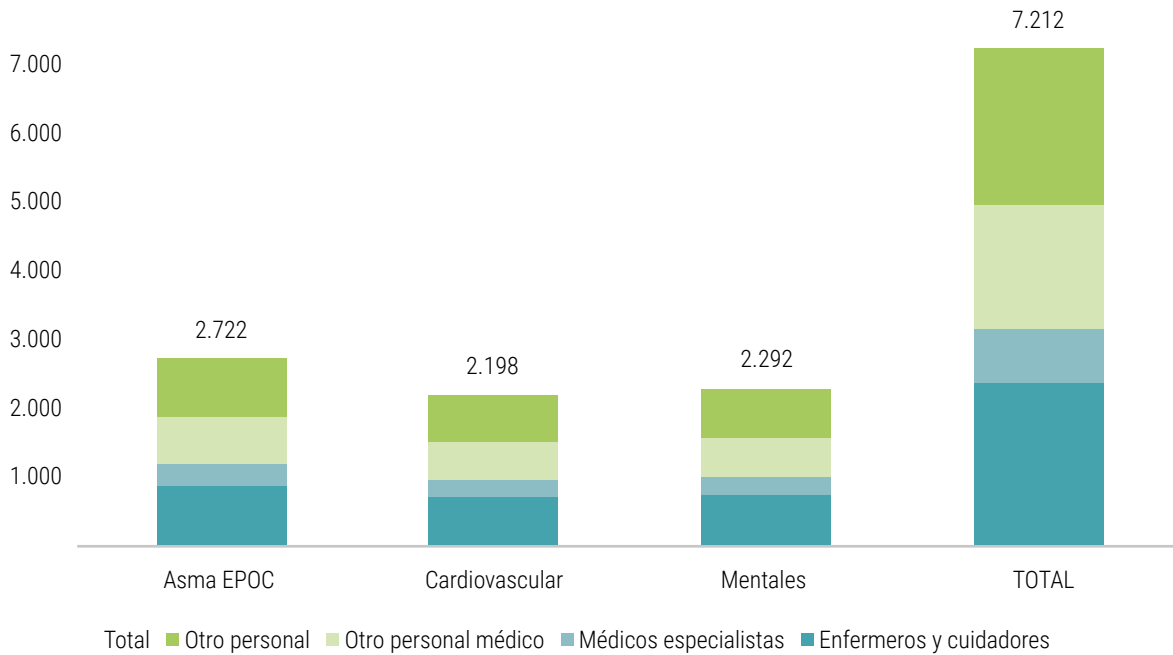
También se ha demostrado que cuidadores de pacientes con Parkinson sufren mayores pérdidas laborales que cuidadores de enfermos con otras patologías. Se estima que en Estados Unidos, a lo largo de un periodo de 5 años, los cuidadores de pacientes con Parkinson tendrían una pérdida acumulada promedio de ingresos de 5.967\$ anuales frente a los 2.634\$ promedio del resto de cuidadores<sup>104</sup>.

Por su parte, en una patología crónica como es la EPOC, el coste de los cuidados informales aumenta a medida que el paciente es más dependiente. Así, el coste anual en España variaría de entre 17.089-28.319€ si el paciente no es dependiente, a entre 33.034-54.740€ si el paciente es dependiente en gran medida del cuidador<sup>96</sup>.

Por su parte, 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 al año, a necesitar sólo 10, lo que se asocia a un ahorro medio de estos costes directos no sanitarios del 60% (o 1.051€ anuales por paciente). En este caso, los cuidadores de los pacientes pasaron de faltar al trabajo una media de 8 días al año, a hacerlo tan sólo 2 días<sup>105</sup> ●.

Por otro lado, otro estudio ha tratado de aproximar el ahorro en costes asociados a la atención integral del 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<sup>106</sup> ●. Según este estudio, las innovaciones farmacéuticas comercializadas entre 1995 y 2007 han supuesto un ahorro anual equivalente al coste laboral de 7.212 personas contratadas a tiempo completo para atender a los pacientes, de las cuales 2.359 son enfermeros/as y cuidadores, 784 médicos especialistas, 1.825 otro personal médico y 2.244 otro tipo de personal (Figura 53). El mayor ahorro se produce en el grupo de enfermedades asmáticas y pulmonares, seguido de las enfermedades mentales y las enfermedades cardiovasculares.

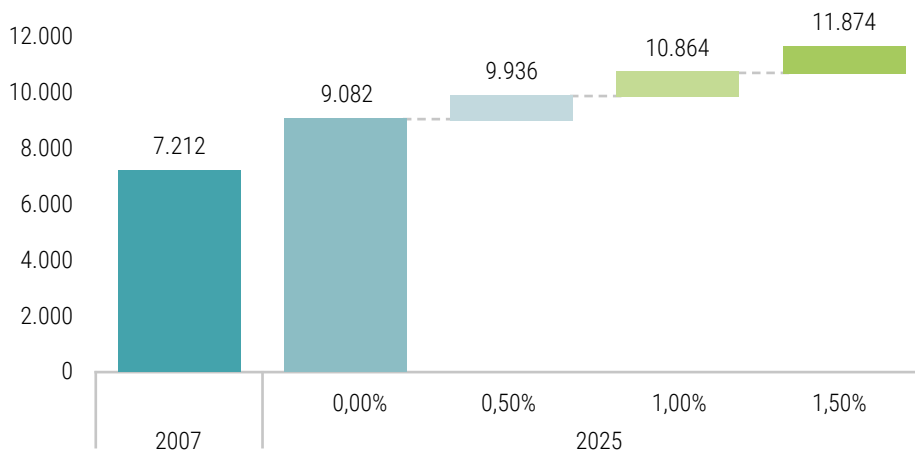
**FIGURA 53. AHORRO ANUAL DE COSTES EN LA ATENCIÓN INTEGRAL DE PACIENTES (EQUIVALENTE A TIEMPO COMPLETO DE PERSONAL, SANITARIO Y NO SANITARIO) GENERADO POR 10 NUEVOS MEDICAMENTOS, POR ÁREA TERAPÉUTICA, HOLANDA, 2007**



Fuente: Elaboración propia a partir de Tsiachristas (2009)<sup>106</sup> 🟡

El autor realiza además una proyección del ahorro anual de 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 (Figura 54)<sup>106</sup> 🟡. 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.

**FIGURA 54. 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, HOLANDA**



Fuente: Elaboración propia a partir de Tsiachristas (2009)<sup>106</sup> 🟡

*El uso de nuevos medicamentos también puede reducir los 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. Aunque se trata de una partida determinante, raramente se incluye en las evaluaciones económicas.*

Polistena (2015)<sup>105</sup>, Tsiachristas (2009)<sup>106</sup>, Siddiqui (2019)<sup>97</sup>, Srumsiri (2018)<sup>107</sup>

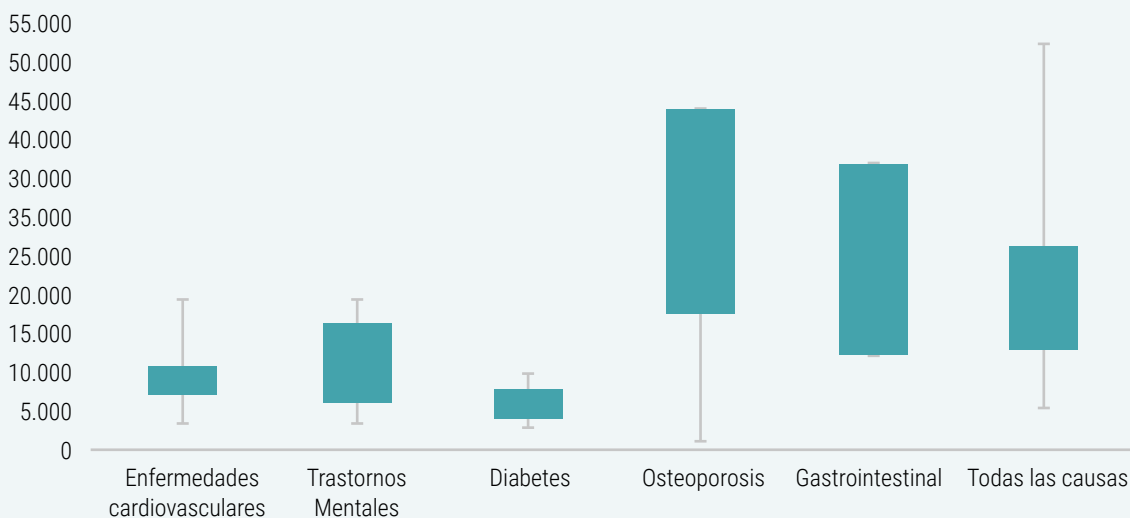
### ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y AHORRO DE COSTES

*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. Se estima que la tasa de no adherencia para estos pacientes se sitúa alrededor del 50%<sup>108</sup>. Como ejemplo, en Estados Unidos, el coste relacionado con las hospitalizaciones por una baja adherencia es de aproximadamente 100.000 millones de dólares<sup>109</sup>.*

*En general, una adecuada adherencia al tratamiento favorece el éxito del mismo, mientras que, en otros casos, además, reduce el riesgo de sufrir recaídas. En términos de costes, 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.*

*Una revisión sistemática, basada en datos de 79 estudios (83% de los cuales fueron realizados en Estados Unidos y el 2% en Europa), concluyó que el coste anual de la no adherencia por todas las causas oscilaba entre 5.271 y 52.341 dólares por persona (Figura 55)<sup>110</sup>. Los costes promedios anuales per cápita de la no adherencia a la medicación eran de 6.310\$ para la diabetes, 9.204\$ para las enfermedades cardiovasculares, 11.052\$ para los trastornos mentales, 23.317\$ para las enfermedades gastrointestinales y 32.866\$ para la osteoporosis.*

**FIGURA 55. COSTE ANUAL AJUSTADO DE LA NO ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN, POR PACIENTE, EN DISTINTAS ENFERMEDADES, EN DÓLARES, EEUU**



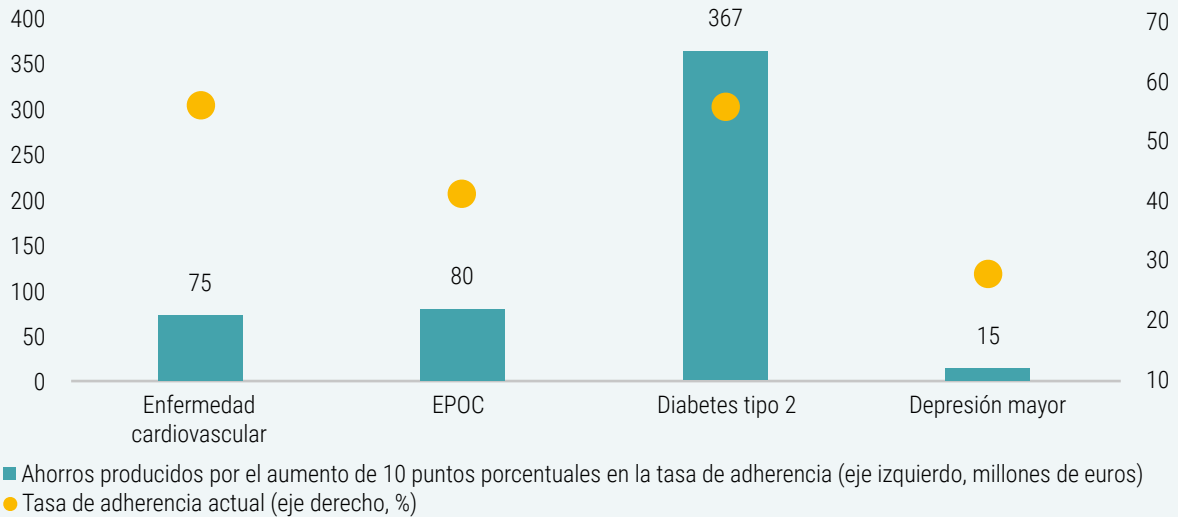
Fuente: Cutler (2018)<sup>110</sup>





En España, se estima que un aumento de 10 puntos porcentuales sobre las tasas de adherencia de 4 enfermedades supondría ahorros de más de 500 millones de euros en costes sanitarios directos, y evitaría 8.700 muertes por enfermedad cardiovascular, más de 10.000 muertes y 190.000 exacerbaciones por EPOC, 52.000 eventos adversos relacionados con la diabetes tipo 2 y 25.000 recaídas por depresión mayor (Figura 56)<sup>111</sup>.

**FIGURA 56. ESTIMACIÓN DEL IMPACTO SOBRE LOS COSTES SANITARIOS DIRECTOS DE UN POTENCIAL AUMENTO DE 10 PP EN LA TASA DE ADHERENCIA, EN MILLONES DE EUROS Y %, ESPAÑA**



**Notas:** EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Horizonte temporal: Los horizontes temporales considerados son de 15 años para enfermedad cardiovascular, 2 años para EPOC, 20 años para la diabetes tipo 2 y 6 meses para la depresión mayor.

Fuente: Farmaindustria (2016)<sup>111</sup>

Distintos estudios, que aportan costes desagregados (en fármacos, hospitalizaciones, visitas, absentismo laboral) han corroborado que una mayor adherencia puede asociarse a ahorros netos en el coste sanitario, a través del efecto compensación<sup>112</sup> ●, <sup>113</sup> ●, <sup>114-117</sup> ●. Por ejemplo, un estudio estadounidense realizado en el ámbito de la diabetes, con 32.631 pacientes, observó que, a medida que aumentaba la adherencia de los pacientes, los costes de los fármacos se incrementaban, siendo compensados por una reducción en los costes de hospitalización, visitas médicas y otros (como radiología, laboratorio y visitas de urgencia), resultando en reducciones en los costes totales<sup>116</sup>. Un paciente con un grado de adherencia del 81-100% cuesta, según este análisis, 2.471 dólares menos (9,4%) que un paciente con adherencia entre 0 y 20% (Figura 57).

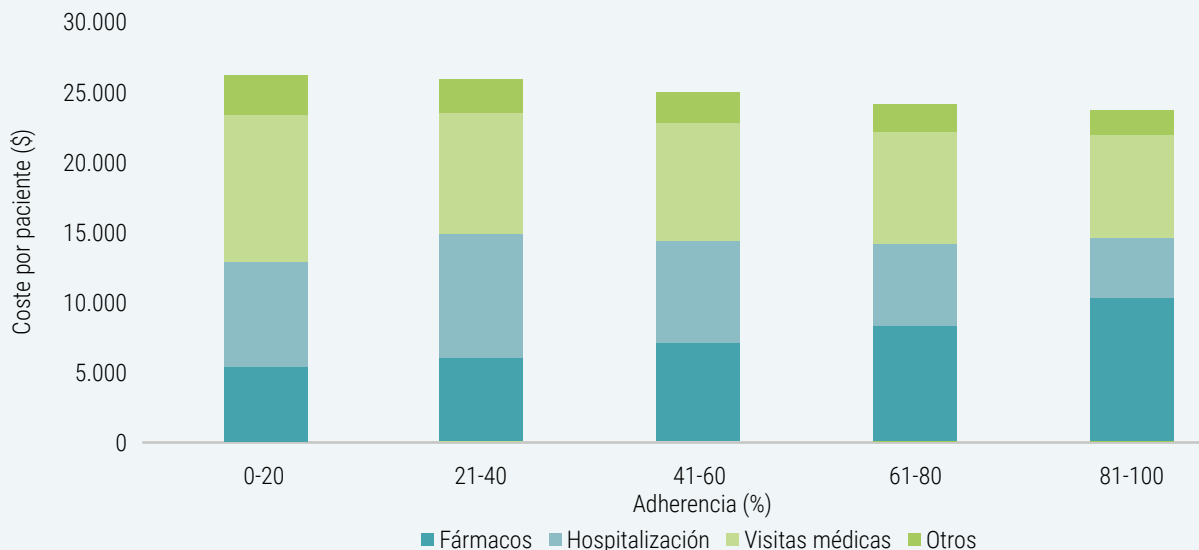
Por su parte, en otro estudio, basado en los datos de todos los pacientes mayores de 14 años que utilizaron servicios de atención primaria en Cataluña (una cohorte de 1,7 millones de personas) durante el año 2012, se estimó el impacto de la no adherencia inicial al tratamiento sobre la utilización de recursos sanitarios, días de absentismo y costes sanitarios, relacionados con 13 de los fármacos más prescritos y/o con mayor coste asociado a su uso<sup>117</sup> ●.

Según el resultado de este análisis, y basado en el volumen de pacientes inicialmente no adherentes (un 13%), el impacto de la no adherencia en los costes totales para la sanidad catalana ascendía a 89 millones de euros. De manera general, los costes de utilización de los servicios sanitarios y de fármacos eran mayores en el grupo de pacientes adherentes, siendo compensados por un coste más bajo de absentismo laboral. En el cómputo global, debido a este efecto compensatorio, los costes totales eran más bajos en el grupo de adherentes, con una diferencia de 165 euros por paciente frente al grupo no adherente, y de 242 euros cuando se comparaba con el grupo parcialmente adherente (Figura 58).



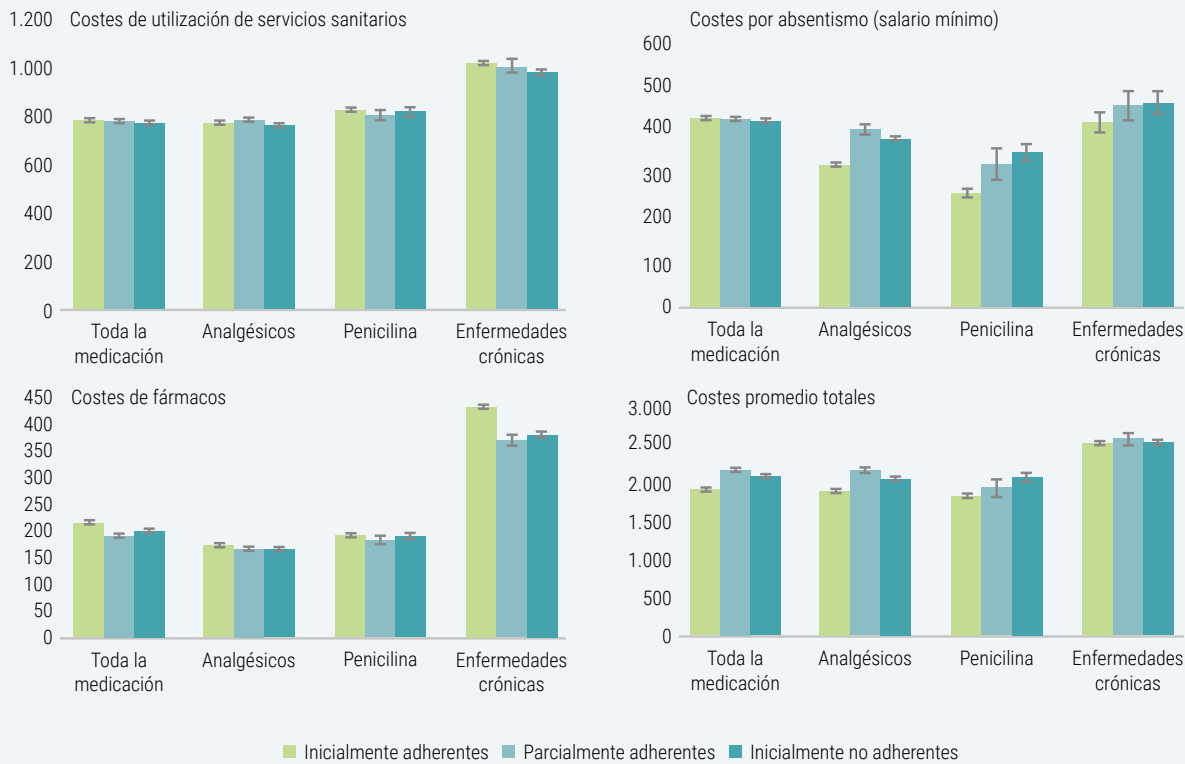


**FIGURA 57. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA Y LOS COSTES SANITARIOS DE PACIENTES CON TRATAMIENTO DE LA DIABETES CON PLUMAS DE INSULINA, EN DÓLARES, EEUU**



Fuente: Elaboración propia a partir de Chandran (2015)<sup>116</sup>

**FIGURA 58. IMPACTO DE LA NO ADHERENCIA EN LOS COSTES PROMEDIOS POR PACIENTE, POR TIPO DE MEDICACIÓN/ENFERMEDAD Y CATEGORÍA DE COSTE, EN EUROS, CATALUÑA, 2012**



**Nota:** Fármacos incluidos en enfermedades crónicas: insulinas y análogos de acción prolongada (ATC A10AE); inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina (B01AC); inhibidores ECA, monofármacos (C09AA); inhibidores de la HMG-CoA reductasa (C10AA); otros antiépilépticos (N03AX); inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (N06AB); adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes, excluyendo los anticolinérgicos (R03AK); anticolinérgicos (R03BB).

Fuente: elaboración propia a partir de Aznar-Lou (2017)<sup>117</sup>





Múltiples estudios han analizado también esta correlación entre una mayor adherencia y ahorros netos en los costes sanitarios, a través del análisis de los costes totales agregados de distintos tratamientos. Por ejemplo, Lloyd et al. (2019) realizó una estimación de los costes y del uso de servicios sanitarios evitables por la no adherencia al tratamiento en personas con distintas enfermedades, basado en datos de 14,6 millones de usuarios de Medicare en EEUU extrapolados a toda la población, en el año de 2013<sup>118</sup>. En su estudio, se observaron tasas de no adherencia del 23%, 25%, 35% y 38% para los pacientes con fallo cardíaco, hipertensión, diabetes e hiperlipidemia, respectivamente, y se estimó que, si todos los pacientes no adherentes pasasen a adherirse integralmente al tratamiento, se evitarían 169.365 ingresos hospitalarios y 19,6 millones de días de hospitalización, generando unos ahorros de 28.900 millones de dólares en el periodo estudiado. La mitad del ahorro se produciría en el grupo de pacientes con hipertensión, responsable de 117.594 ingresos y 7,3 millones de días de hospitalización evitables.

Otro ejemplo se encuentra en el ámbito de las enfermedades respiratorias. Un estudio basado en datos de 50 millones de personas en Corea, para un periodo de 5 años, concluyó que los pacientes adherentes a la terapia de inhalación para la EPOC presentaron costes un 35% inferiores a los no adherentes (1.998 vs 3.087 dólares por paciente /año)<sup>119</sup>. En España, se observó que el aumento de la adherencia al tratamiento de personas con EPOC, resultante de la introducción de mejores técnicas de inhalación, podría producir ahorros de hasta 6 millones de euros en los presupuestos sanitarios nacionales, en un periodo de 4 años<sup>120</sup>. En otro estudio realizado con 423 pacientes en un hospital del Sureste de Asia, se ha observado que los costes totales del tratamiento en pacientes con asma controlada eran un 75% inferiores a los de pacientes con asma no controlada (841 vs 2.952 dólares de Singapur)<sup>121</sup>.

Esta correlación también ha sido observada en las enfermedades cardiovasculares. Un estudio estimó que el aumento de la adherencia a antihipertensivos a un 70% en cinco países de Europa evitaría 82.235 eventos cardiovasculares adversos (de los cuales, 18.870 en España) y produciría ahorros de 332 millones de euros (81 millones en España) en un periodo de 10 años<sup>122</sup>. Por su parte, en un estudio estadounidense, se cuantificó que los costes asociados a los pacientes que usaron estatinas tras haber sufrido un infarto del miocardio fueron un 25% menores que los costes asociados a los pacientes no adherentes al tratamiento con estatinas tras sufrir el mismo tipo de complicación<sup>123</sup>.

Por su parte, distintos estudios relacionados con los trastornos mentales han analizado la asociación entre adherencia y costes. En un trabajo estadounidense, los pacientes con una alta adherencia (>90%) al tratamiento con antipsicóticos para la esquizofrenia presentaban una probabilidad de hospitalización un 4,2% menor que los pacientes no adherentes, y costaban 2.079 dólares menos al sistema que los pacientes no adherentes (un 41% menos). En el caso de pacientes que habían sido ingresados, estas diferencias aumentaban significativamente, ya que la adherencia se asociaba a una reducción del 49% en la probabilidad de hospitalización, con gastos un 65% inferiores<sup>124</sup>. En el caso de pacientes con epilepsia, la adherencia al tratamiento se asociaba a una reducción de costes de entre el 13,2% y 16,4%<sup>125</sup>.

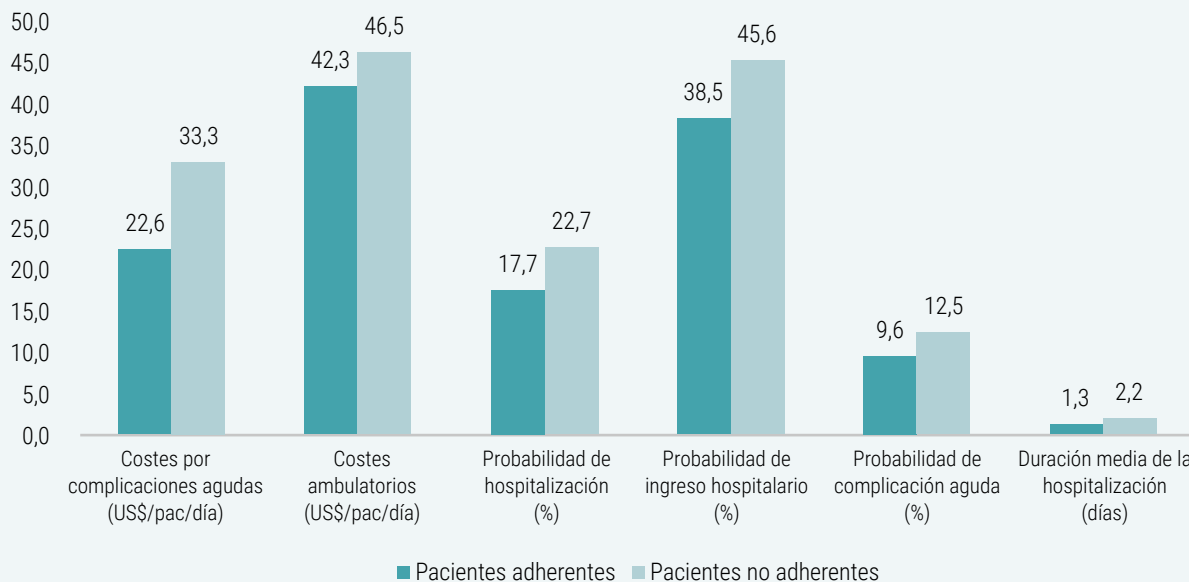
En el ámbito de la diabetes, se ha estimado que en España los pacientes con un control subóptimo de la diabetes (HbA1C >7%) presentan un coste anual medio un 16% mayor que el de los pacientes bien controlados (3.632 vs 3.120 euros), debido fundamentalmente a dos partidas, que son el consumo de medicamentos para tratar las complicaciones y las hospitalizaciones<sup>126</sup>. Por su parte, en un análisis de datos de más de 220.000 pacientes diabéticos realizado en Estados Unidos, la adherencia ha sido asociada a una reducción del 18% en los costes ambulatorios y por complicaciones agudas, como consecuencia de la menor probabilidad de hospitalizaciones, un menor número de días de hospitalización y la reducción de la incidencia de eventos adversos. Sin embargo, no llega a producirse un efecto





compensación sobre los costes totales, en tanto que se produce un aumento de los costes farmacológicos (Figura 59)<sup>127</sup> ●.

**FIGURA 59. EFECTO DE LA ADHERENCIA SOBRE LOS COSTES SANITARIOS, HOSPITALIZACIONES Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 2, EEUU, 2009-2014**



Fuente: elaboración propia a partir de Curtis (2017)<sup>127</sup> ●

*La adherencia al tratamiento no solo favorece la salud del paciente, sino que a menudo también puede generar un ahorro de costes sanitarios directos para el sistema y una ganancia de productividad laboral para la sociedad. Los ahorros pueden llegar a compensar el coste adicional que supone mantener un elevado grado de adherencia, pudiendo lograrse un efecto compensación total.*

Sokol (2005)<sup>112</sup> ●, Roebuck (2011)<sup>114</sup>, Aznar-Lou (2017)<sup>117</sup> ●, Cutler (2018)<sup>110</sup>, Lloyd (2019)<sup>118</sup>

## MEJORAS EN LA PRODUCTIVIDAD LABORAL

Desde una perspectiva social, el valor de un medicamento contemplaría también la repercusión que puede tener sobre los costes indirectos, como pueden ser las ganancias de productividad laboral producidas gracias al mejor estado de salud.

Desde el punto de vista teórico, la productividad laboral dependerá tanto de la producción generada por hora trabajada, como del número de horas trabajadas por empleado y el 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, ya que, al mejorar la salud y calidad de vida del paciente, éste rendirá más en el trabajo.

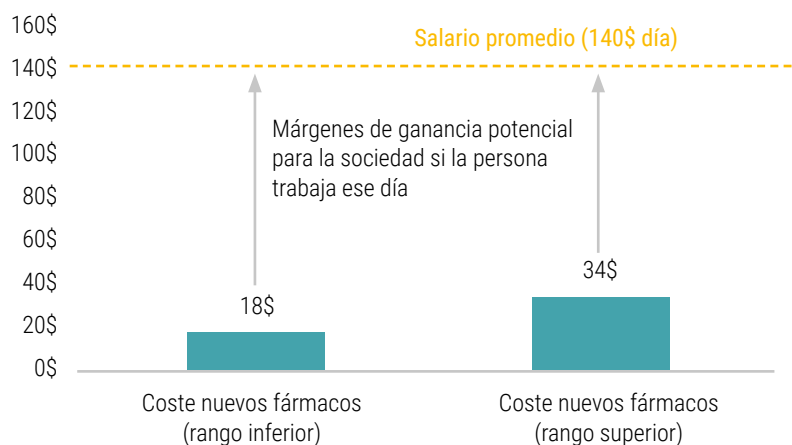
La cuantificación de la productividad laboral puede realizarse principalmente a través de dos vías: la mortalidad o la morbilidad evitadas. Por un lado, son numerosos los medicamentos que han logrado reducir la mortalidad prematura asociada a la enfermedad, evitando el fallecimiento de un número sustancial de personas en edad laboral, que pueden por tanto seguir contribuyendo a la sociedad desde el punto de vista laboral. Por otro lado, los medicamentos han logrado grandes avances en la cura de enfermedades, así como en la reducción de síntomas, la aminoración de efectos adversos, la reducción de comorbilidades o 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 presentismo laboral (menor rendimiento en el trabajo por el hecho de estar enfermo/a), que es posible cuantificar monetariamente.

Las pérdidas laborales son una partida sustancial de la carga económica de las enfermedades, especialmente cuando se trata de patologías crónicas o que impliquen un alto grado de discapacidad física y/o mental. A nivel agregado, se ha estimado que, para 25 patologías distintas, por cada dólar de gasto sanitario (médico y farmacéutico) se producen en promedio 2,3 dólares de pérdidas laborales generadas a causa del absentismo y del presentismo laboral en Estados Unidos<sup>128</sup>.

Además, 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. Un ejemplo es el trabajo de Bui (2010), que estima que cada nuevo medicamento introducido en el mercado ha reducido cada año en el periodo 1988-2004 en 200 el número promedio de años de trabajo perdidos por jubilación anticipada y mortalidad prematura en Alemania. La ganancia acumulada de años de trabajo asociada al uso de los medicamentos en ese periodo supondría en torno a un 10% de la pérdida laboral total del año 2004 del país<sup>129</sup> ●.

Por su parte, Lichtenberg incluyó en varios de sus estudios el impacto de los nuevos medicamentos sobre la productividad laboral. En uno de ellos, estimó 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, en promedio, reducir en 1 día los días de trabajo perdidos entre 1970 y 1998 implicaría un coste promedio en medicamentos que oscila entre 18 y 34 dólares (Figura 60)<sup>130</sup> ●. Si se comparan estas cifras con el salario promedio en Estados Unidos en dicho periodo (de 140\$ diarios), se pone de manifiesto que son 4 veces inferiores, infiriendo que a la sociedad le compensa invertir en nuevos medicamentos para evitar que se pierdan días de trabajo.

**FIGURA 60. 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**

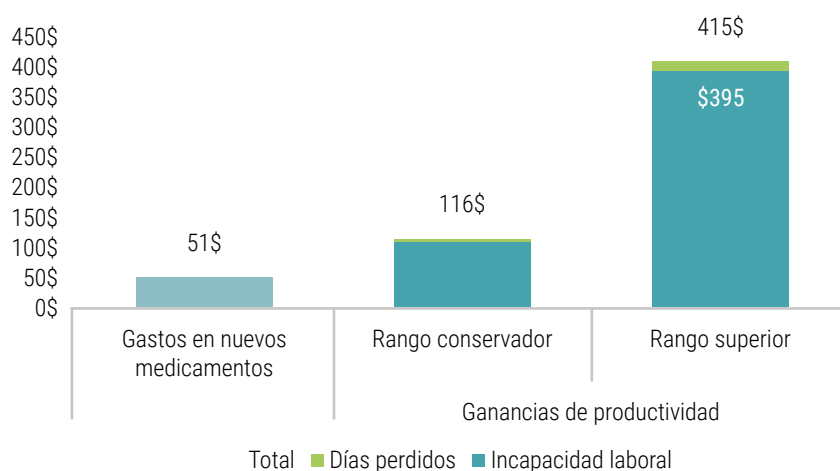


Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2002)<sup>130</sup> ●



En un trabajo posterior, Lichtenberg (2005) estima que el valor de la mayor capacidad de trabajar en Estados Unidos, atribuible a los nuevos medicamentos, se sitúa entre 2,3 y 8,1 veces por encima del gasto en esos nuevos medicamentos. Mientras que el gasto anual promedio en nuevos medicamentos (para las 47 patologías consideradas) entre 1982 y 1996 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 (Figura 61)<sup>131</sup>. 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 (Figura 61).

**FIGURA 61. COSTE ANUAL PER CÁPITA DE LOS MEDICAMENTOS APROBADOS ENTRE 1982 Y 1996 PARA 47 CONDICIONES CRÓNICAS Y AHORRO ANUAL DERIVADO EN LA PRODUCTIVIDAD LABORAL, EEUU, 1996**



Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2005)<sup>131</sup>

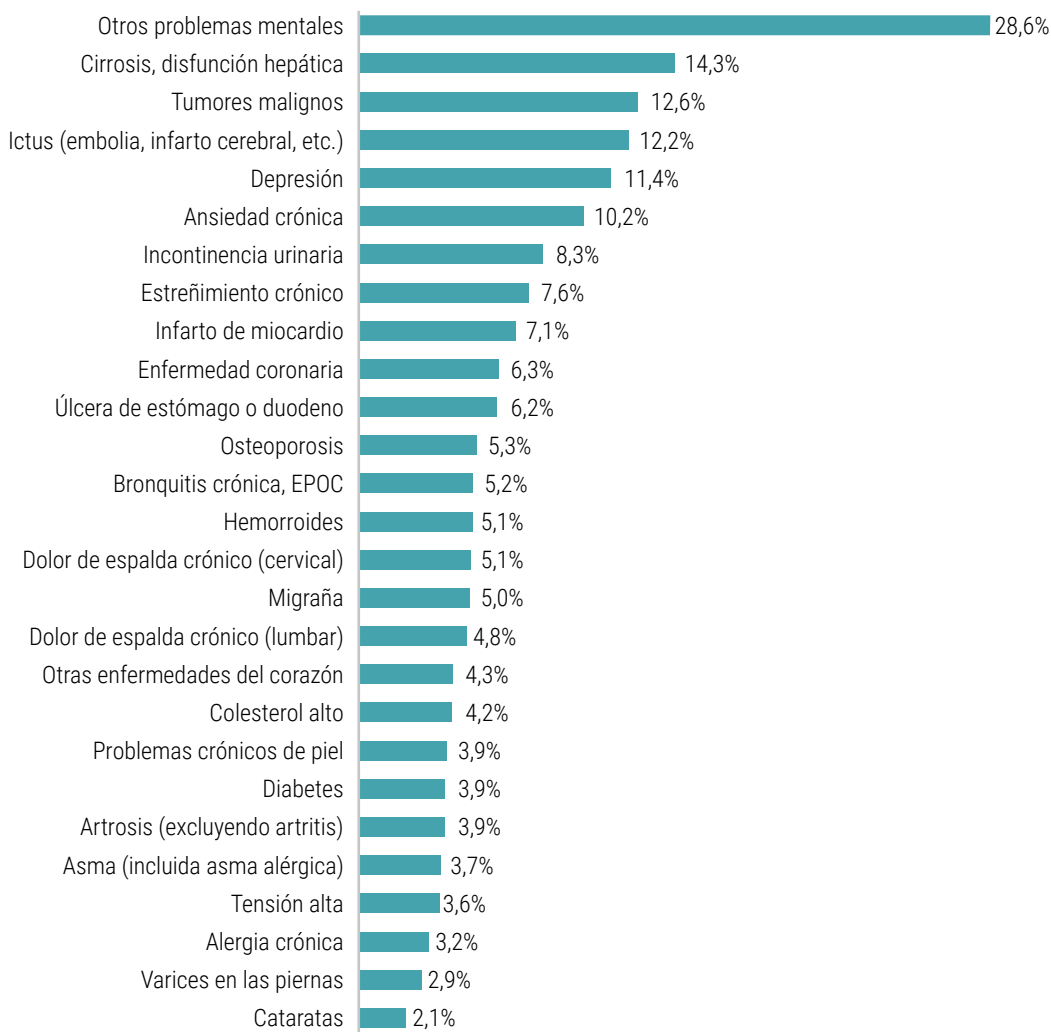
A nivel agregado, los resultados anteriores se traducen en que, si después de 1983 no se hubieran aprobado nuevos medicamentos para estas 47 patologías, en el año 1996 en Estados Unidos habría habido 1,4 millones de personas más incapaces de trabajar, lo que en términos monetarios se habría traducido en una pérdida de productividad laboral para el país de unos 43.000 millones de dólares anuales (61.500M\$ corrientes de 2015)<sup>132</sup>.

Finalmente, en un trabajo más reciente, el autor señala que el aumento en el uso de nuevos medicamentos en EEUU entre 1997-2000 y 2006-2010 redujo en un 6,3% (o 0,6% anual promedio) la proporción de enfermedades que causan pérdidas laborales y el número de días de trabajo perdidos<sup>133</sup>. Esto supone que la innovación farmacéutica sería responsable de una reducción de 36,9 millones de días de trabajo perdidos, y de un tercio de la reducción de la tasa anual promedio de días de trabajo perdidos en el periodo.

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 sólo el 8% de los casos, generan unos 36.000 días de trabajo perdidos al año<sup>128</sup>.

Asimismo, el tipo de enfermedad crónica que se padece influye en la magnitud de la productividad perdida tanto o más que las comorbilidades. Así, según la Encuesta Nacional de Salud, en España las enfermedades crónicas con mayores tasas de incapacidad laboral son las enfermedades mentales (otros problemas mentales 29%; depresión 11%; ansiedad crónica 10%), la enfermedad hepática (14%), las enfermedades cerebrovasculares (infarto cerebral-embolia 12%, infarto 7%), el cáncer (13%) y la incontinencia urinaria (8%) (Figura 62)<sup>134</sup>.

**FIGURA 62. PORCENTAJE DE PERSONAS INCAPACITADAS PARA TRABAJAR, POR TIPO DE ENFERMEDAD CRÓNICA, ESPAÑA, 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta Nacional de Salud 2017, INE<sup>134</sup>

En el ámbito del **cáncer**, un estudio canadiense reciente concluyó que la innovación farmacéutica aumentaba la probabilidad de que los pacientes con cáncer tengan empleo durante los 5 años posteriores al diagnóstico de la enfermedad, midiendo la innovación como el número de fármacos y patentes aprobados en este periodo<sup>135</sup>. En concreto, según Jeon et al. (2019), el número de fármacos comercializados y patentes aprobadas para cáncer de próstata durante el periodo 1992-2010 estarían asociados con una reducción del 20-52% y 20-46%, respectivamente, en la caída de ingresos laborales de estos pacientes, lo que sugiere una ganancia promedio de salarios de 13.500 dólares anuales asociadas a la innovación de tratamientos para este tipo de tumores. En cáncer de mama, la ganancia promedio de salarios sería de 5.800 dólares anuales.

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<sup>136</sup>.

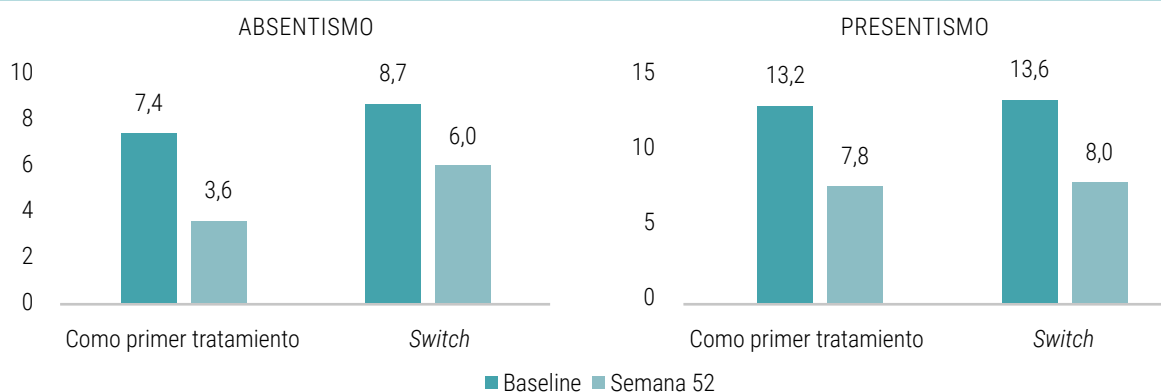
Una revisión de literatura puso de manifiesto que en los países desarrollados la depresión mayor genera unos costes directos promedio de entre 500€ y 24.000€ por paciente, y que los costes indirectos oscilan entre 1.960€ y 27.400€, considerando los suicidios y la pérdida de productividad que genera el presentismo y el absentismo

debidos a la patología<sup>137</sup>. En España, se ha estimado que el conjunto de las enfermedades mentales están asociadas a unas pérdidas totales de productividad laboral de unos 2.997 millones de euros anuales, correspondiendo un 47% a discapacidad permanente, un 36% a discapacidad temporal y el 17% restante a mortalidad prematura<sup>138</sup>.

También 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. Es decir, por cada dólar invertido en el tratamiento farmacológico para la depresión, las pérdidas laborales se redujeron en 0,56 dólares<sup>77</sup> ●.

Según otro trabajo más reciente realizado en Canadá, el uso de un tratamiento para la depresión mayor a lo largo de 52 semanas redujo sustancialmente el absentismo y presentismo laboral, tanto administrado como primer tratamiento como aplicado tras otra terapia (*switch*) (Figura 63)<sup>139</sup>.

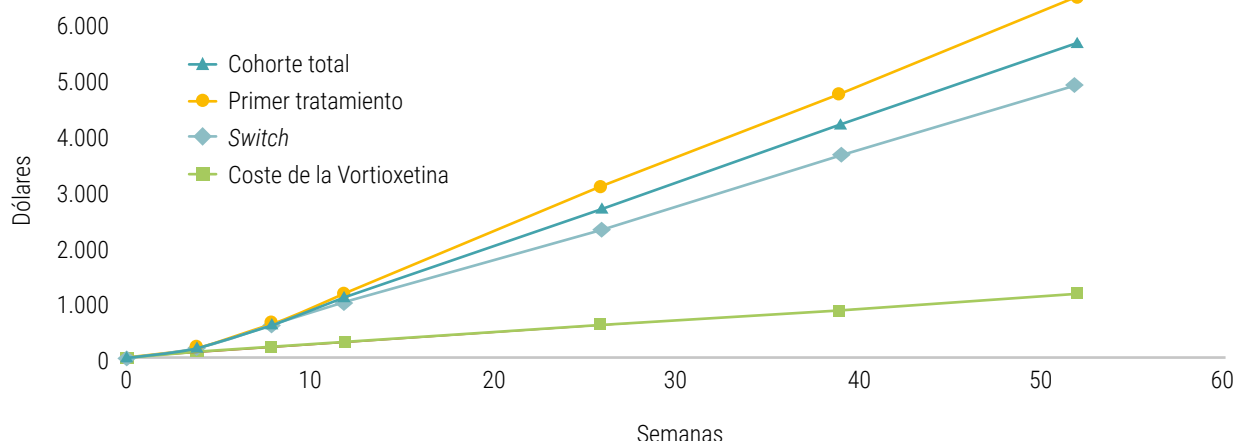
**FIGURA 63. VARIACIÓN DEL ABSENTISMO Y PRESENTISMO LABORAL TRAS EL USO DURANTE 52 SEMANAS DE VORTIOXETINA PARA LA DEPRESIÓN, EN DÍAS, CANADÁ, 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de Lachaine (2019)<sup>139</sup>

Esto se tradujo en un impacto económico derivado de la mayor productividad de 111\$ promedio (140\$ en caso de que el antidepresivo fuera primer tratamiento y 82\$ si fuera *switch*) semanales. En términos acumulados, el uso del antidepresivo propició una ganancia promedio de productividad de 5.681\$ por paciente tratado, lo que supone un ahorro neto sobre el coste de los fármacos (que fue de 1.130\$) estimado en entre 3.780\$ y 5.329\$ (Figura 64)<sup>139</sup>.

**FIGURA 64. AHORRO NETO DE COSTES INDIRECTOS GENERADO POR EL USO DURANTE 52 SEMANAS DE VORTIOXETINA PARA LA DEPRESIÓN (IMPACTO ECONÓMICO ACUMULADO), CANADÁ, 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de Lachaine (2019)<sup>139</sup>

Otro trabajo realizado en el ámbito de la **incontinencia urinaria** en Estados Unidos concluyó 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<sup>140</sup>.

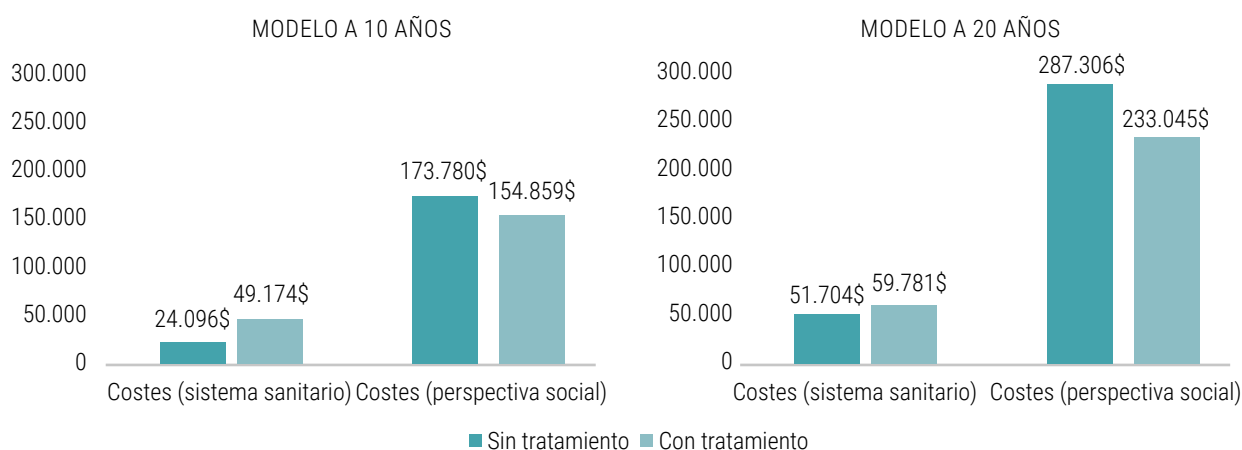
Como ejemplo en el ámbito de la **psoriasis**, un estudio observacional realizado en Italia estimó que la mejora en la salud y la calidad de vida de los pacientes sometidos a terapia biológica supuso una reducción del 71,4% en los costes indirectos de la enfermedad de esos pacientes, al reducirse el absentismo y presentismo laboral<sup>105</sup> ●.

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<sup>141</sup>.

Por su parte, 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<sup>142</sup>. Así, por ejemplo, retrasar la evolución en un 20% se traduciría en Estados Unidos en un beneficio monetario neto total de más de 75.000\$ por paciente, de los cuales 15.200\$ corresponden a ganancias de productividad laboral, 22.700\$ a la monetización de la ganancia esperada de AVACs (0,45) y los 38.000\$ restantes a un ahorro neto de costes directos.

Finalmente, en el ámbito de la **hepatitis C**, si se contempla la perspectiva social, el tratamiento pasaría de ser coste-efectivo a ser una opción ahorradora neta de costes, gracias a los días de trabajo perdidos que se evitan a lo largo del periodo considerado, que en el modelo a 10 años ascienden a 35 días y en el modelo a 20 años a 64 días<sup>143</sup>. Bajo el tratamiento, los costes sociales se reducirían un 11% y 19% respecto al escenario sin tratamiento, en los modelos a 10 y 20 años, respectivamente (Figura 65).

**FIGURA 65. COSTES DERIVADOS DEL TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS C DESDE LA PERSPECTIVA DEL SISTEMA SANITARIO Y LA PERSPECTIVA SOCIAL, A 10 Y 20 AÑOS, EN EEUU**

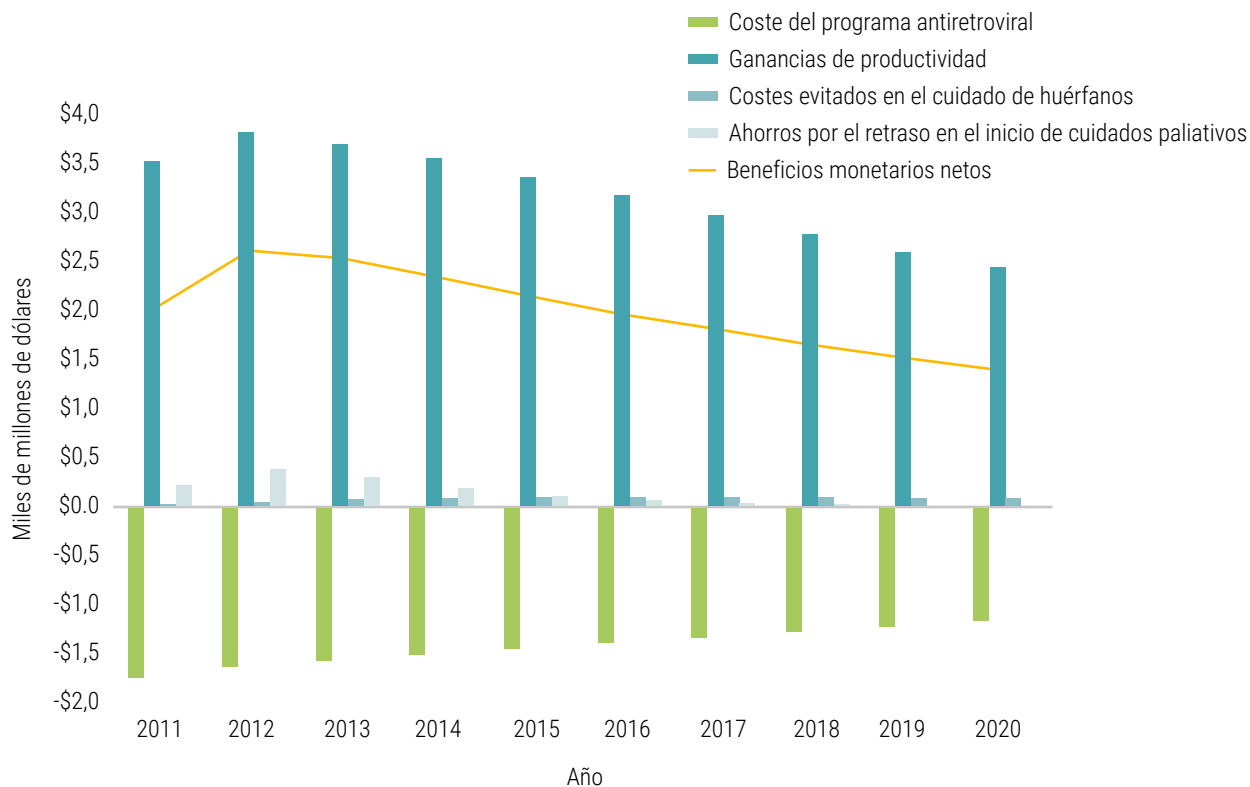


Fuente: Elaboración propia a partir de Mattingly (2020)<sup>143</sup>

Otro ejemplo muy ilustrativo del beneficio de la innovación farmacéutica sobre la productividad laboral de los pacientes lo encontramos en el ámbito del **VIH/SIDA**. Si no son adecuadamente tratados, los pacientes con esa patología desarrollan infecciones y otros síntomas que limitan su salud y su capacidad laboral. Por el contrario, la terapia antiretroviral restaura la función física y extiende la esperanza de vida, permitiendo al paciente conservar su empleo y mantener su productividad<sup>144,145</sup>. Algunos estudios sitúan el retorno en los países en desarrollo en 1,4 veces la inversión realizada en ART en el periodo 2011-2020 (Figura 66)<sup>146</sup>. En este caso, tratar

a una cohorte de 3,5 millones de personas con antiretrovirales supondría una inversión acumulada de 14.200 millones de dólares, pero permitiría ganar 31.800 millones de dólares en productividad laboral, así como evitar costes al final de la vida (1.400 M\$) y costes por otra medicación (830 M\$), resultando en un ahorro neto de 19.800 millones de euros.

**FIGURA 66. COSTES Y BENEFICIOS DEL PROGRAMA ANTIRETROVIRAL APLICADO A LA COHORTE DE PACIENTES DEL FONDO GLOBAL, 2011-2020**



Fuente: Resch (2011)<sup>146</sup>

*Los medicamentos también pueden aportar valor social a través de las pérdidas laborales que evitan, al mejorar la salud y la calidad de vida. Los costes indirectos evitados pueden llegar a compensar el gasto que suponen los fármacos, generando un efecto compensación.*

Lichtenberg (2005)<sup>131</sup>, Lichtenberg (2014)<sup>133</sup>, Mattingly (2020)<sup>143</sup>, Lachaine (2019)<sup>139</sup>

### EL PODER DE LAS VACUNAS

*El poder de las vacunas radica en que son consideradas una de las intervenciones de salud pública más coste-efectivas, gracias a que sus beneficios normalmente superan con creces a sus costes<sup>147</sup>. Sus beneficios 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<sup>148,149</sup>. A nivel global, los programas de vacunación generan ahorros 5 veces superiores a otras medidas preventivas como, por ejemplo, la cloración del agua<sup>150</sup>.*

*Actualmente existen más de 40 vacunas para la prevención de 25 enfermedades evitables. Hay evidencia de que las vacunas tradicionales (polio, viruela, sarampión, etc.) generaron importantes ahorros netos, evitando al sistema sanitario y a la sociedad en su conjunto recursos directos e indirectos. En cambio, las nuevas vacunas (hepatitis, papiloma humano, etc.) surgieron de procesos más complejos y son por tanto más costosas, si bien en su mayoría siguen siendo coste-efectivas, es decir, presentan un ratio de coste-efectividad incremental inferior a 30.000 euros por AVAC ganado<sup>151</sup>.*

*A continuación, se presentan algunos ejemplos de resultados publicados en vacunas infantiles y para adultos:*

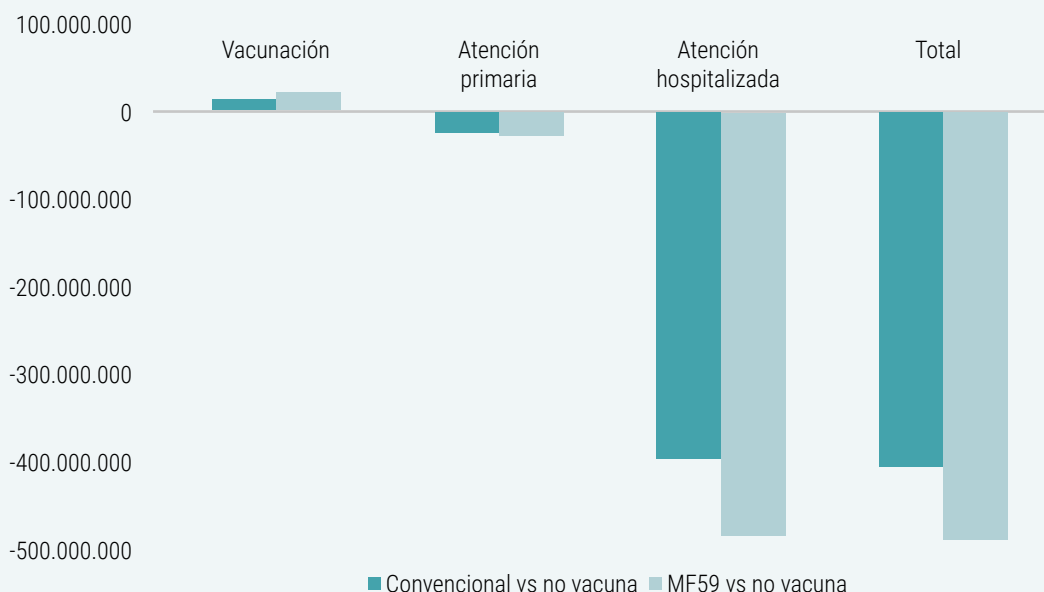
- *La erradicación de la viruela ha evitado 40 millones de muertes en el mundo y ha permitido un ahorro de 2.000 millones de dólares anuales<sup>147</sup>.*
- *Por cada dólar invertido en Estados Unidos en un programa de vacunación infantil contra la difteria, el tétanos y la tos ferina se ahorran a largo plazo un total de 27 dólares, de los cuales 9 dólares son ahorros en costes sanitarios directos para el sistema<sup>152</sup> ●.*
- *En España, se estima que, por cada euro invertido en vacunación infantil, se ahorran 22 euros en gastos directos e indirectos. Así, el ahorro generado por los 94 millones invertidos en vacunación por el SNS en 2016 se estima en 2.068 millones de euros<sup>153</sup>.*
- *En Aragón, se estima que la vacunación de los niños menores de 1 año y de toda la población afectada por la varicela, hubiera permitido ahorros de 1,3 millones de euros, en el periodo comprendido entre los años 2004 y 2014<sup>154</sup>.*
- *Un estudio realizado en Cataluña demostró que la vacunación contra la tos ferina generaba unos ahorros promedio de 107,9 euros por cada caso evitado, y que los costes promedio directos de un paciente vacunado (191 euros) eran significativamente inferiores a los costes de un paciente no vacunado (3.551 euros)<sup>155</sup>.*
- *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<sup>156</sup>.*
- *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<sup>157</sup>.*
- *La implantación en 2006 de un sistema de vacunación universal contra la hepatitis A en EEUU, frente a la anterior cobertura, realizada en personas de alto riesgo, representó reducciones de los costes totales a la mitad, previniendo 259.776 infecciones, 4.781 hospitalizaciones y 228 muertes cada año<sup>158</sup>.*
- *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<sup>159</sup>.*

→→→



- La introducción de la vacunación universal contra el rotavirus en 2013 en una región del sur de Italia ha generado ahorros anuales de 1,1 millones de euros, y reducciones de un 45% en las hospitalizaciones por gastroenteritis causadas por este virus<sup>160</sup>. En Finlandia, esta misma acción, realizada en niños menores de 5 años, resultó en beneficios netos anuales de 2,2 millones de euros (33 euros por vacuna) y reducciones del 93% en las hospitalizaciones por gastroenteritis, en un periodo de 5 años<sup>161</sup>.
- Tres revisiones sistemáticas realizadas a nivel europeo y global concluyeron que las vacunas en adultos contra la gripe, el neumococo, el virus del papiloma humano y el Haemophilus influenzae tipo b (Hib) resultaron coste-efectivas en más del 75% de los estudios identificados<sup>162-164</sup>.
- En 5 países de Europa, la sustitución de las vacunas trivalentes contra la gripe por las cuadrivalentes generaría ahorros de 242 millones de euros en un periodo de 10 años, a través de la reducción de hospitalizaciones y consultas médicas, y del aumento de la productividad laboral<sup>165</sup>. En España, esto resultaría en 40.000 AVAC ganados a lo largo de la vida del paciente, y evitaría 76.375 casos, 1.674 hospitalizaciones y 745 muertes, a un coste incremental de 8.748 euros por AVAC desde la perspectiva de la sociedad, representando una opción coste-efectiva<sup>166</sup>.
- En España, se estima que la utilización de la vacuna antigripal con el adyuvante MF59 en la población mayor de 65 años generaría ahorros de 82 millones de euros, con un índice coste beneficio de 12,83 (Figura 67)<sup>167</sup> ●.

**FIGURA 67. IMPACTO DE LA UTILIZACIÓN DE LA VACUNA ANTIGRI PAL CON EL ADYUVANTE MF59 EN LA POBLACIÓN MAYOR DE 65 AÑOS, DIFERENCIAS EN TOTAL DE COSTES, EN EUROS, ESPAÑA**



Fuente: Rubio (2018)<sup>167</sup> ●

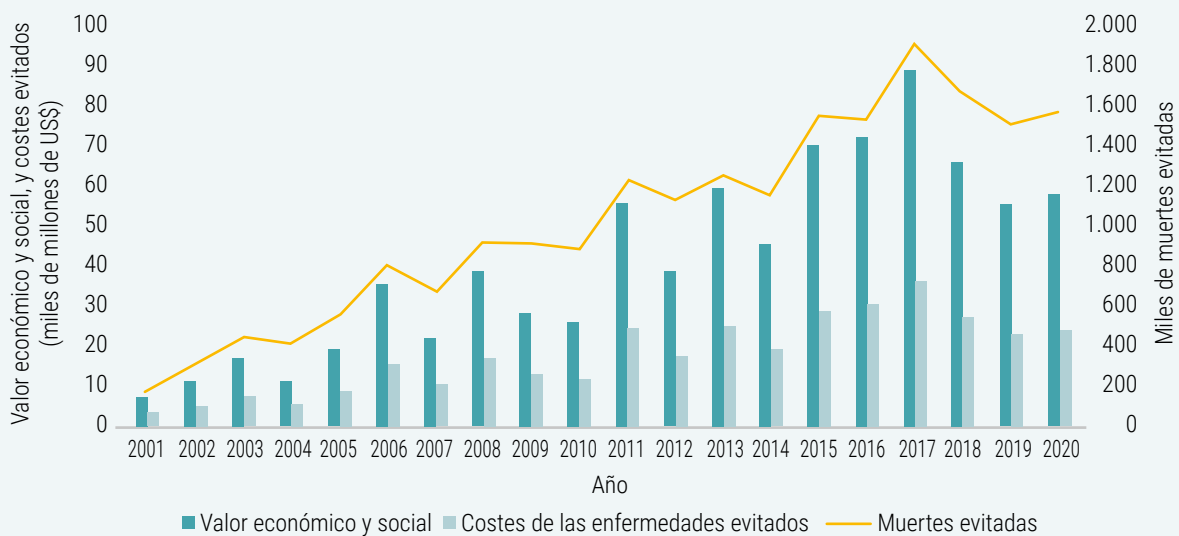
- Se estima que la implantación de la vacunación frente al neumococo en adultos mayores de 50 años en Finlandia ha generado ahorros de 218 millones de euros en el periodo comprendido entre 2012 y 2016<sup>168</sup>.
- La vacunación de un millón de personas contra el Hib, en países de ingresos medios, evitaría 5.494 muertes a un coste incremental de entre 91 y 369 dólares por año de vida ajustado por discapacidad (sería por tanto altamente coste-efectiva)<sup>169</sup>.





- La vacunación contra el virus del papiloma humano en 58 millones de mujeres menores de 12 años (cobertura universal), en 179 países, evitaría 690.000 casos de cáncer cervical y 420.000 muertes a lo largo del tiempo, siendo coste-efectiva en el 87% de los países (156 de 179)<sup>170</sup> ●.
- En España, la introducción de la vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano en mujeres menores de 12 años ha demostrado ser coste-efectiva (7.718 euros por AVAC) frente a la tetravalente<sup>171</sup> ●.
- La introducción de 6 vacunas (neumococo, Hib, rotavirus, tos ferina, sarampión y malaria) en 72 de los países más pobres del mundo salvaría 6,4 millones de vidas, evitaría 426 millones de infecciones y ahorraría 6.200 millones de dólares en gastos con tratamientos y 145.000 millones de dólares en gastos relacionados con pérdidas de productividad, en el periodo comprendido entre los años 2011 y 2020<sup>172</sup>.
- Igualmente, se estima que la vacunación contra 10 enfermedades en 73 países de ingresos bajos y medios, realizada en el periodo comprendido entre 2001 y 2020, evitará 20 millones de muertes, y ahorrará 350.000 millones de euros en costes de las enfermedades, representando un valor social y económico de 820.000 millones de euros, como resultado de una mayor esperanza de vida con mejor calidad de vida (Figura 68)<sup>173</sup> ●.

**FIGURA 68. IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA 10 ENFERMEDADES EN 73 PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIOS, SOBRE EL VALOR ECONÓMICO Y SOCIAL, COSTES DE LAS ENFERMEDADES Y MUERTES EVITADAS, 2001-2020**



**Nota:** Enfermedades estudiadas: Hib, hepatitis B, virus del papiloma humano, encefalitis japonesa, sarampión, *Neisseria meningitidis* serogrupo A, rotavirus, rubeola, *Streptococcus pneumoniae* y fiebre amarilla

**Fuente:** Ozawa (2017)<sup>173</sup> ●

Las vacunas son una estrategia fundamental de prevención que permite salvar vidas y ahorrar costes. En España, por cada euro invertido en vacunas infantiles, se estima que se ahorran otros 22 euros en gastos directos e indirectos. Las vacunas dirigidas a adultos han demostrado ser coste-efectivas.





## RESULTADOS EN SALUD Y CALIDAD DE VIDA

El desarrollo de nuevos medicamentos ha tenido un gran impacto en la mejora de salud de la humanidad. Desde el uso medicinal de las plantas que rodeaban a nuestros antepasados hasta las últimas terapias avanzadas de modificación genética personalizada, la innovación, el perfeccionamiento y el uso de los fármacos ha ido ligado a la mejora del estado de salud de la humanidad.

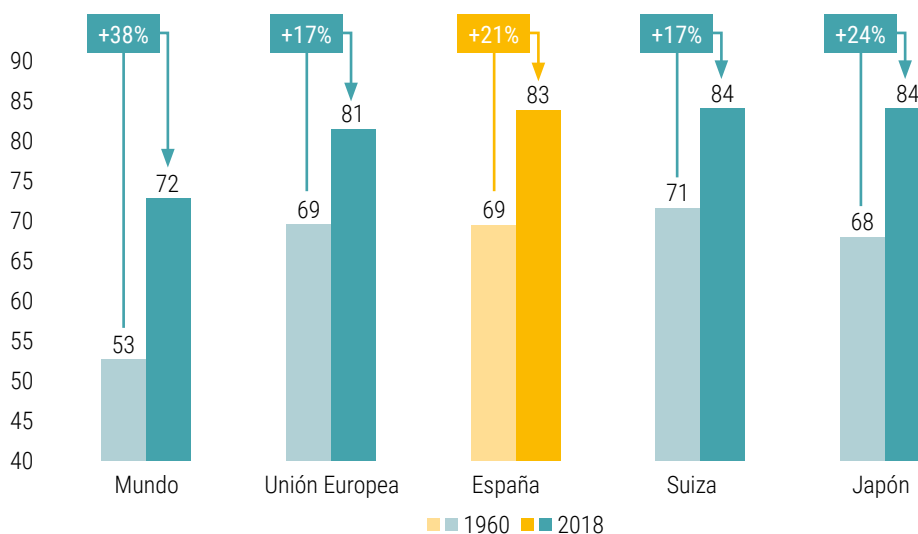
En este capítulo se expondrá cómo el uso de los medicamentos ha mejorado el valor social que tienen los medicamentos desde la perspectiva de ganancias en salud y calidad de vida. Para ello, se hará un repaso de las principales patologías que afectan a la sociedad en el siglo XXI y se expondrá cómo la innovación farmacéutica ha mejorado los resultados en salud y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Así mismo, se realizará un análisis de la evolución de la esperanza de vida y mortalidad, centrándonos en el caso de España.

### ESPERANZA DE VIDA Y MORTALIDAD

La esperanza de vida al nacer es una variable agregada que refleja la influencia de una amplia variedad de indicadores (sociales, económicos, ambientales, etc.) en el funcionamiento de los sistemas sanitarios. Se trata de uno de los indicadores más utilizados para conocer el estado de salud de la población de un país.

Durante los últimos 60 años, la esperanza de vida al nacer ha crecido de manera sostenida en todo el mundo<sup>174</sup>. A nivel global, la esperanza de vida pasó de 53 años en 1960 a 72 años en 2017, lo que supone un aumento del 38%. Los países de la Unión Europea, que partían de un mejor nivel (69 años en 1960), vieron como su esperanza de vida al nacer aumentaba un 17% hasta situarse en 2018 en los 81 años. Actualmente, España es, junto a Japón y Suiza, el país con mayor esperanza de vida (83,3 años en 2018, frente a los 69 años en 1960) (Figura 69)<sup>174</sup>.

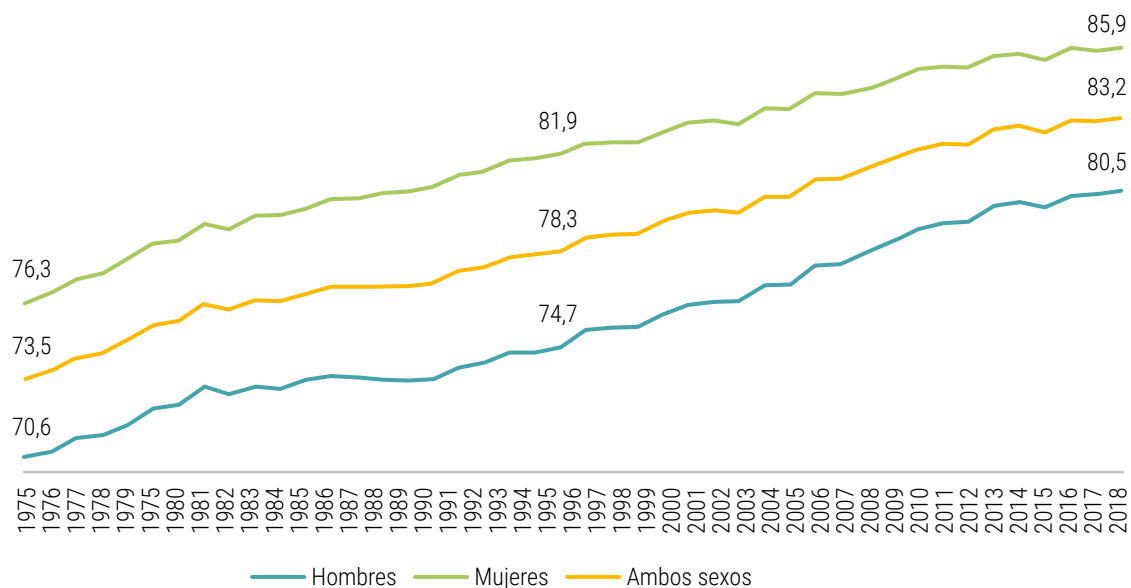
**FIGURA 69. ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN EL MUNDO, UNIÓN EUROPEA, ESPAÑA, SUIZA Y JAPÓN, 1960-2018**



Fuente: elaboración propia a partir del Banco Mundial<sup>174</sup>

Realizando un análisis por sexos, aunque han convergido ligeramente en el tiempo, la esperanza de vida al nacer de las mujeres sigue siendo superior a la de los hombres. En España, este indicador se sitúa actualmente en los 85,9 años para las mujeres, siendo 5,4 años superior al dato referido a los hombres (Figura 70).

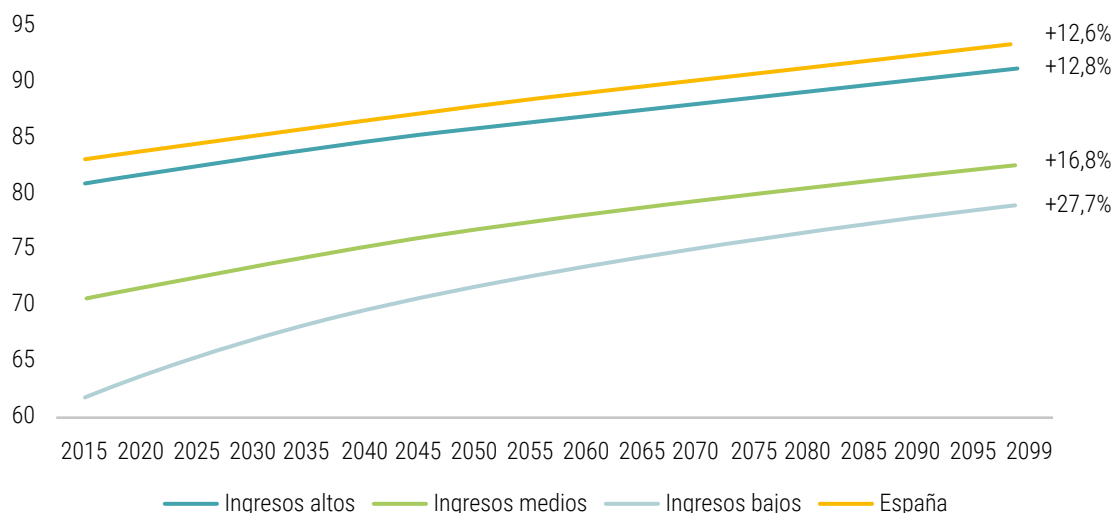
**FIGURA 70. EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN ESPAÑA, POR SEXOS, 1975-2018**



Fuente: elaboración propia a partir del INE<sup>175</sup>

En el futuro, se espera que la esperanza de vida en el mundo siga aumentando, sobre todo en aquellas regiones que parten de menores niveles. En este sentido, la ONU estima que la esperanza de vida a nivel global aumentará en más de 11 años hasta situarse en 82,8 años a finales de este siglo, aunque con diferentes ritmos en función del nivel de ingresos de las regiones (Figura 71)<sup>176</sup>. Para España, estiman una esperanza de vida de 93,5 años en 2099.

**FIGURA 71. PROYECCIÓN A FUTURO DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER(POR NIVEL DE INGRESOS DE LA REGIÓN), ESPAÑA Y MUNDO 2015-2099**



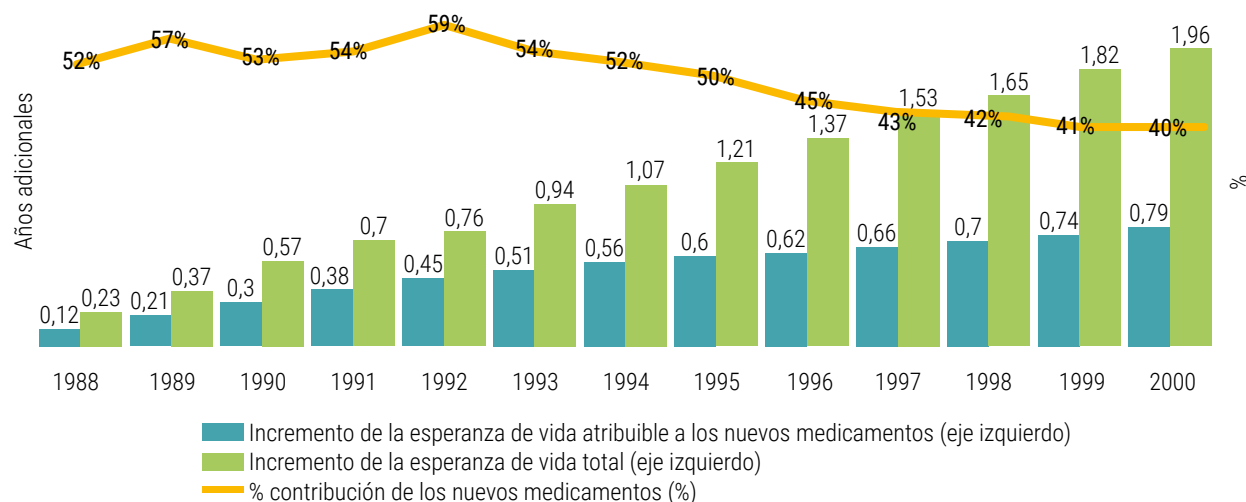
Fuente: elaboración propia a partir de Roxer (2019)<sup>176</sup> y ONU<sup>177</sup>

En las primeras décadas del siglo XX, el incremento en la esperanza de vida al nacer se atribuyó principalmente 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 y a la mayor prevención<sup>178</sup>. 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<sup>179,180</sup>.

Uno de los autores más citados en cuanto al impacto que han supuesto las innovaciones farmacéuticas sobre el aumento de la esperanza de vida y el descenso de la mortalidad ha sido Frank Lichtenberg. Uno de sus primeros trabajos analizó el impacto de la innovación farmacéutica sobre el incremento de la esperanza de vida al nacer. Así, según el modelo estadístico planteado, a un total de 864 nuevos medicamentos comercializados entre 1988 y 2000 se les atribuye un aumento de la esperanza de vida en los 52 países del estudio de 0,79 años, lo que representa el 40% del aumento total producido en la esperanza de vida, que fue de 1,96 años (Figura 72). El estudio destaca principalmente el descenso de la mortalidad causado por patologías asociadas al sistema circulatorio, neoplasias y enfermedades respiratorias<sup>181</sup>.

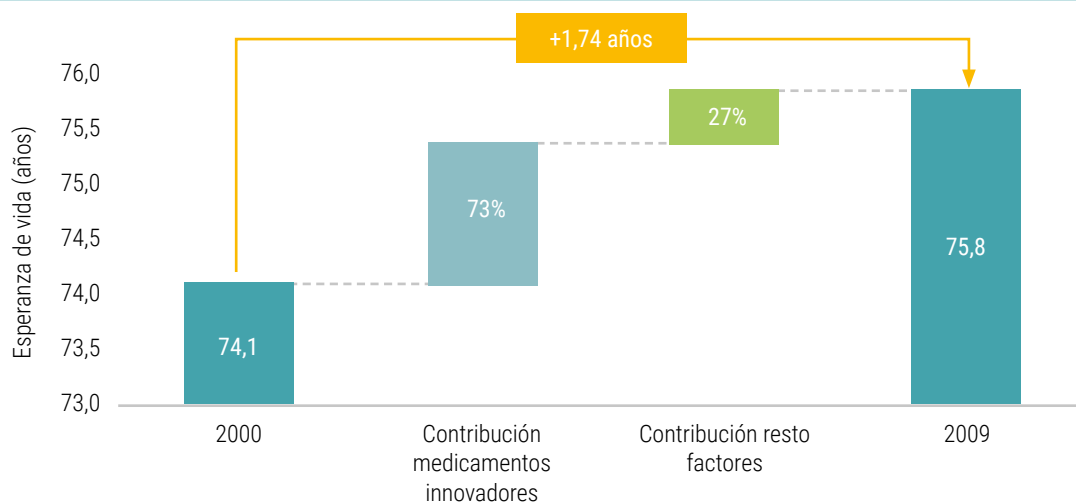
**FIGURA 72. CONTRIBUCIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS AL INCREMENTO PROMEDIO DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN 52 PAÍSES, 1988-2000**



Fuente: Lichtenberg (2003)<sup>181</sup>

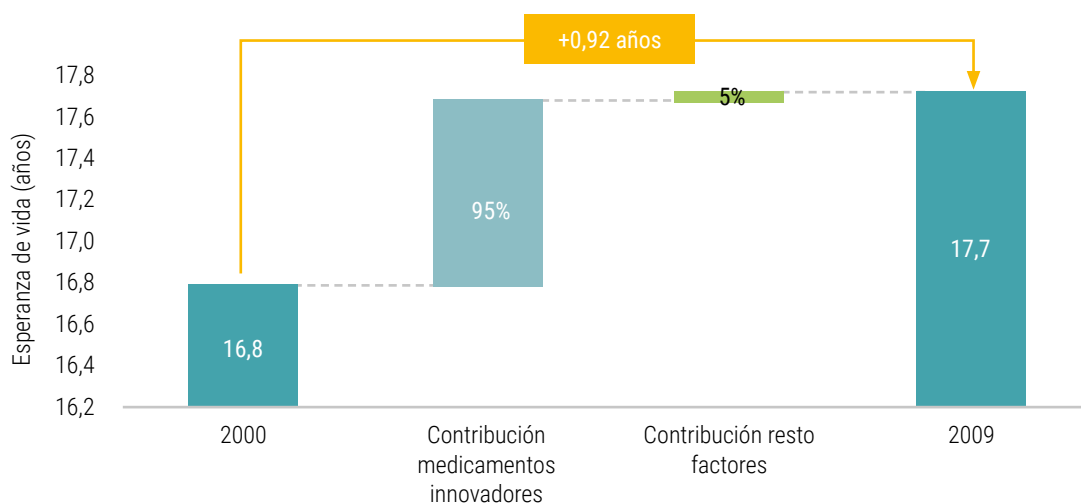
Un estudio posterior, del mismo autor, llevado a cabo en 30 países desarrollados, atribuye a la innovación farmacéutica una contribución aún mayor a la longevidad poblacional. El trabajo estima que alrededor del 73% de la mejora producida en la esperanza de vida al nacer entre 2000 y 2009 podría atribuirse a los nuevos medicamentos, es decir, que 1,27 de los 1,74 años ganados corresponderían a los fármacos comercializados después de 1990 (Figura 73)<sup>182</sup>. Esta contribución sería del 95% en el caso de la esperanza de vida a los 65 años (0,87 de 0,92 años de vida ganados) (Figura 74)<sup>182</sup>.

**FIGURA 73. CONTRIBUCIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS Y DE OTROS FACTORES A LA MEJORA DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER, OCDE 2000-2009**



Fuente: Lichtenberg (2014)<sup>182</sup>

**FIGURA 74. CONTRIBUCIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS Y DE OTROS FACTORES A LA MEJORA DE LA ESPERANZA DE VIDA A LOS 65 AÑOS, OCDE 2000-2009**



Fuente: Lichtenberg (2014)<sup>182</sup>

*El impacto atribuible a los nuevos medicamentos sobre la mejora de la esperanza de vida en los países desarrollados pasó del 40% en 1986-2000 al 73% en 2000-2009, reflejando la creciente aportación de la innovación farmacéutica.*

Lichtenberg (2003)<sup>181</sup> y Lichtenberg (2014)<sup>182</sup>

Otros estudios del autor han replicado esta metodología para distintos países y periodos, obteniendo distintas magnitudes del efecto de la innovación farmacéutica. Así, los nuevos medicamentos podrían haber contribuido a aumentar la esperanza de vida entre un 20% y un 83%, en función del país y del rango de edad contemplado (Tabla 6).

TABLA 6. ESTUDIOS SOBRE EL IMPACTO DE LOS MEDICAMENTOS EN LA ESPERANZA DE VIDA

REFERENCIA	PAÍS	PERÍODO	VARIABLE	VARIACIÓN ATRIBUIBLE A LOS NUEVOS MEDICAMENTOS
Lichtenberg (2003) <sup>181</sup>	52 países	1986-2000	Esperanza de vida al nacer	0,79 años (40% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2010) <sup>183</sup>	Alemania	2001-2007	Esperanza de vida al nacer	0,43 años (31% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2013) <sup>59</sup> ●	Estados Unidos	1996-2003	Esperanza de vida en personas mayores	Entre 0,28 años y 0,37 años (68% - 78% del aumento producido en el periodo)
Lichtenberg (2014) <sup>182</sup>	30 países OCDE	2000-2009	Esperanza de vida al nacer	1,27 años (73% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2014) <sup>53</sup>	Francia	2000-2009	Esperanza de vida	0,29 años (20% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2014) <sup>56</sup>	Turquía	1999-2008	Esperanza de vida	3 años (83% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2017) <sup>184</sup>	Estados Unidos	1991-2004	Esperanza de vida al nacer	Entre 0,48 y 0,54 años (20% - 23% del aumento total producido en el periodo)

Fuente: elaboración propia basada en distintos estudios de Lichtenberg (ver referencias detalladas en la tabla).

Más recientemente, un estudio publicado en 2019 analizó el impacto de la introducción y uso de la innovación farmacéutica en la reducción del número de años de vida perdidos antes de tres edades diferentes (85, 70 y 55 años) en 27 países<sup>57</sup> ●. Se analizó el impacto que tuvo el lanzamiento de 719 nuevos medicamentos en 66 patologías en el período comprendido entre 2000 y 2013. Los resultados obtenidos sugieren que, en ausencia de los nuevos medicamentos comercializados después de 1981, los años de vida perdidos habrían resultado 2,16, 2,45 y 2,83 veces mayores que los efectivamente perdidos para los grupos de edad de menos de 85, 70 y 55 años, respectivamente. Estos resultados se traducen en que la introducción de los nuevos medicamentos evitó, solo en el año 2013, la pérdida de unos 148 millones de años de vida hasta los 85 años en los países analizados (Tabla 7)<sup>57</sup> ●.

TABLA 7. IMPACTO DE LA INTRODUCCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN LOS AÑOS DE VIDA SALVADOS, POR GRUPOS DE EDAD, EN 27 PAÍSES DESARROLLADOS, 2000-2013

EDAD	RATIO ESTIMADO DE AVP EN AUSENCIA DE NUEVOS MEDICAMENTOS	NÚMERO TOTAL DE AVP EN 2013 (A)	NÚMERO DE AVP EN 2013 EN AUSENCIA DE NUEVOS MEDICAMENTOS LANZADOS DESPUÉS DE 1981 (B)	NÚMERO DE AVG EN 2013 ATRIBUIBLES AL LANZAMIENTO DE NUEVOS MEDICAMENTOS POSTERIORES A 1981 (B - A)
85 años	2,16	128.128.140	276.784.982	148.656.842
70 años	2,45	56.931.332	139.553.867	82.622.535
55 años	2,83	24.494.810	69.429.796	44.934.986

Nota: AVG: años de vida ganados; AVP: años de vida perdidos

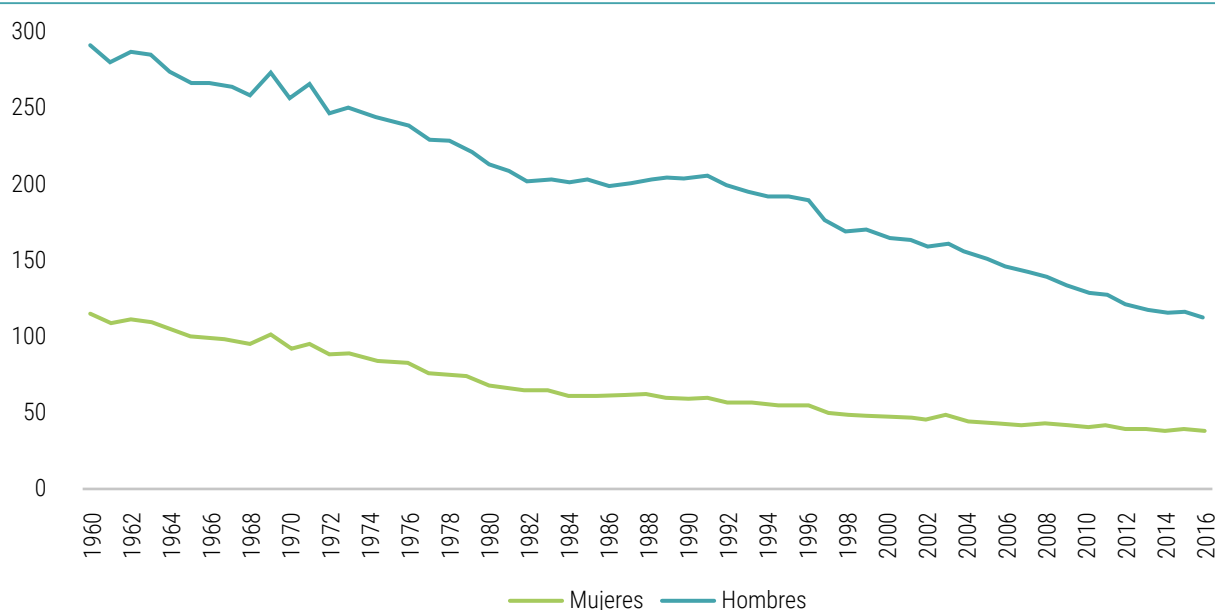
Fuente: adaptado de Lichtenberg (2019)<sup>57</sup> ●

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

A nivel mundial, la tasa de mortalidad en adultos (entre los 15 y 60 años) se redujo sustancialmente durante el último siglo, pasando de 394 muertes por mil habitantes en 1950 a la actual cifra de 138 en 2019<sup>185</sup>. Los progresos han sido especialmente relevantes en torno a la mortalidad infantil, que se redujo un 80% entre 1950 y 2019, hasta situarse actualmente en 28 fallecimientos por 1.000 niños menores de cinco años.

En España, la mortalidad por todas las causas también se ha reducido drásticamente durante las últimas décadas. Entre las mujeres adultas, la tasa de mortalidad por 1.000 se redujo un 67% entre 1960 y 2016, hasta situarse en 38 casos. Entre los hombres, cuya tasa de mortalidad es mayor (75 casos por 1.000), la reducción fue del 58% a lo largo de dicho periodo (Figura 75)<sup>186,187</sup>.

**FIGURA 75. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD EN ADULTOS POR 1.000 HABITANTES, POR SEXOS, ESPAÑA, 1960-2016**



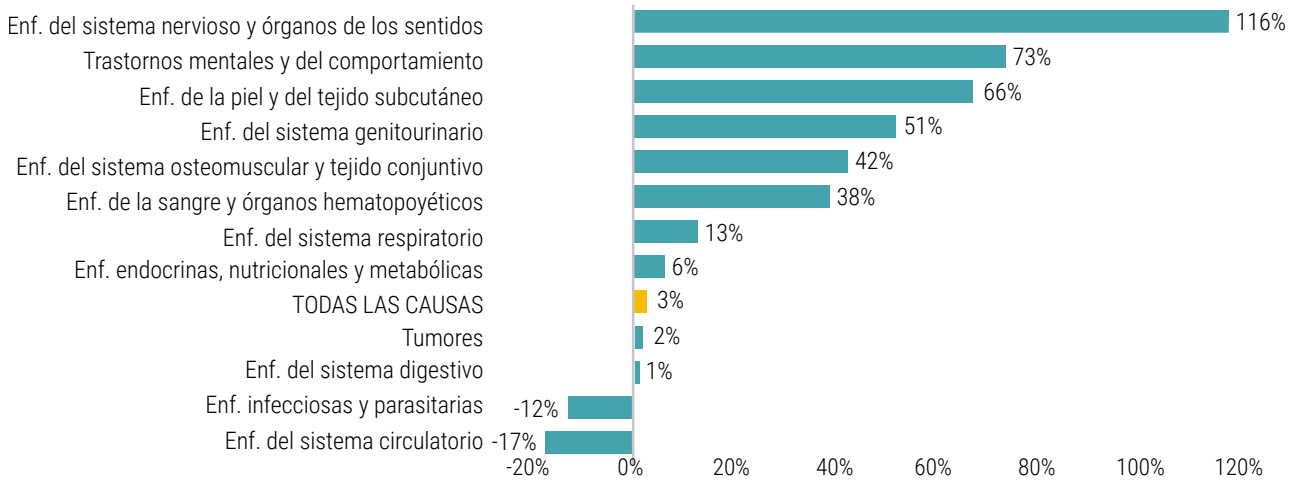
Fuente: elaboración propia a partir de datos del Banco Mundial<sup>186,187</sup>

A partir de los datos recogidos por el INE, en el año 2018 se produjeron un total de 427.721 defunciones, unas 3.200 muertes más que el año anterior, y en torno a 67.330 fallecimientos más que en el año 2000 (variación del 18,7%). En términos poblacionales, la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes pasó de 890 en el año 2000 a 915 en el año 2018 (incremento del 2,9%)<sup>188</sup>.

Analizando la variación en la tasa de mortalidad según la causa de defunción, se observa que las enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos son la causa que más ha aumentado en mortalidad (un 116% desde 2000), seguido de los trastornos mentales (con un 73%) y las enfermedades de la piel (con un 66%)(Figura 76). En el otro extremo se encuentran las enfermedades del sistema circulatorio y las enfermedades infecciosas y parasitarias, cuya tasa de mortalidad asociada disminuyó un 17% y 12%, respectivamente, durante el periodo. Cabe destacar la importancia del descenso en la mortalidad de las enfermedades del sistema circulatorio, ya que este tipo de patologías son las responsables de una mayor mortalidad en términos absolutos, siendo la causa de 120.859 muertes en el año 2018<sup>188</sup>.

Realizando un análisis más detallado según las diferentes patologías, se aprecia que el SIDA y la aterosclerosis han sido las dos patologías cuya tasa de mortalidad ha descendido de manera más pronunciada durante el periodo 2000-2018, con una disminución del 79% y 70%, respectivamente (Figura 77). Cabe destacar la disminución de la mortalidad en enfermedades que suponen más de 15.000 defunciones al año, como es el caso de la insuficiencia cardíaca y las enfermedades cerebrovasculares, con una disminución del 13% y 37%, respectivamente<sup>188</sup>.

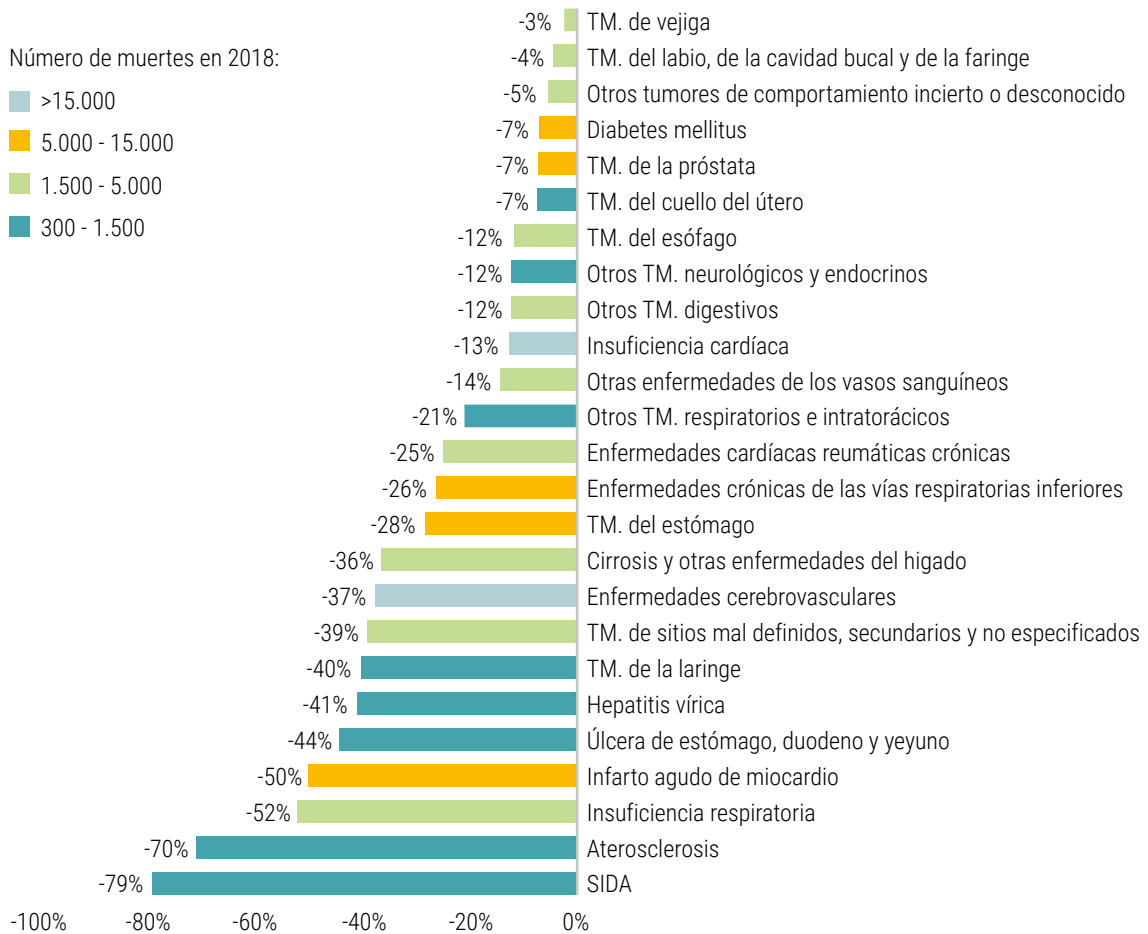
**FIGURA 76. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD (100.000 HABITANTES) SEGÚN GRUPOS DE CAUSAS DE MUERTE, ESPAÑA, 2000-2018**



**Nota:** se representan las causas de defunción no externas recogidas en el CIE-10. No se han considerado las causas de muerte por embarazo/parto, fetales, perinatales, malformaciones congénitas y no clasificadas. Enf: Enfermedades

**Fuente:** elaboración propia a partir de datos del INE<sup>188</sup>

**FIGURA 77. CAUSAS NO EXTERNAS DE MUERTE EN LAS QUE DISMINUYÓ LA TASA DE MORTALIDAD (POR 100.000 HABITANTES), ESPAÑA, 2000-2018**



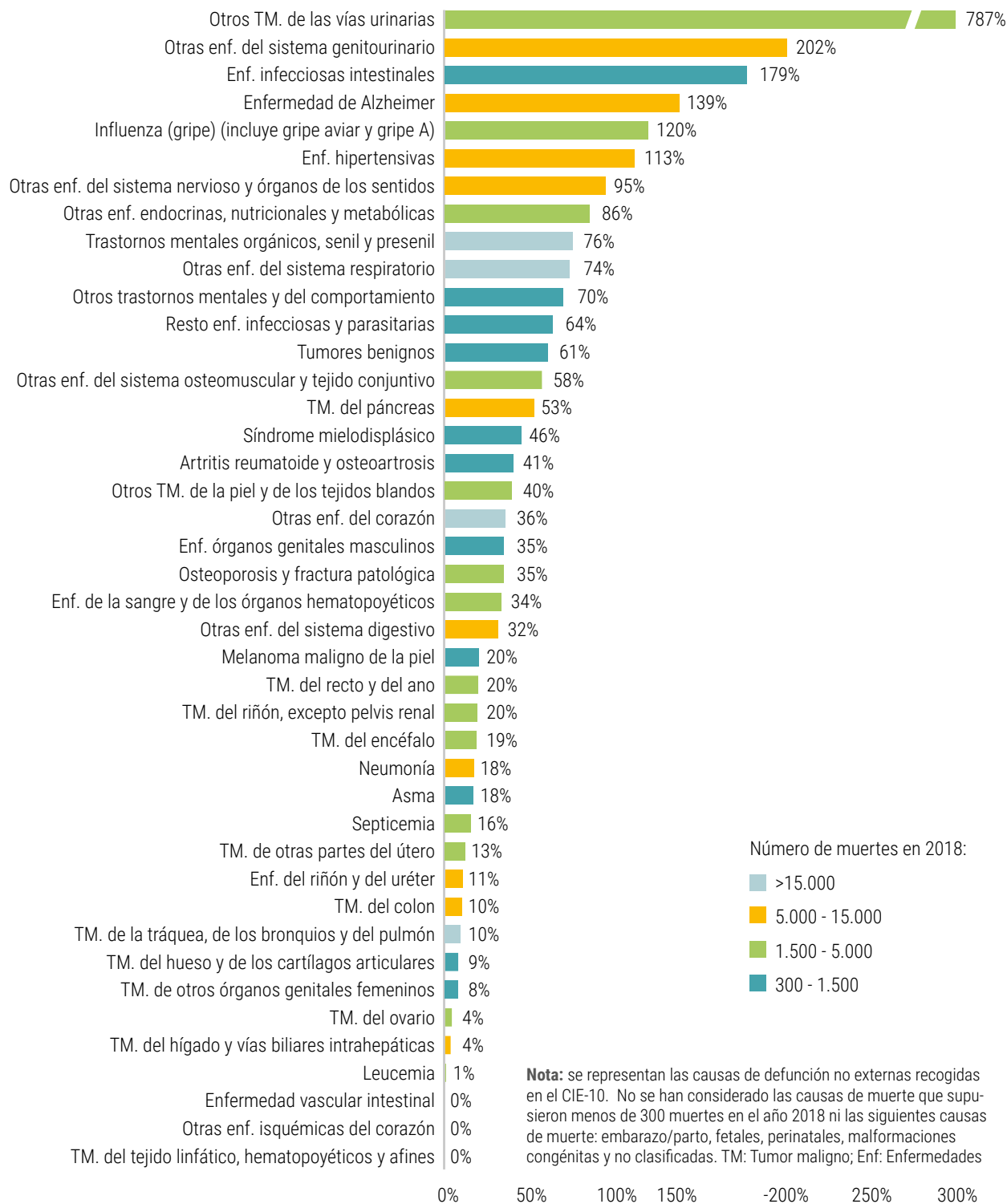
**Nota:** se representan las causas de defunción no externas recogidas en el CIE-10. No se han considerado las causas de muerte que supusieron menos de 300 muertes en el año 2018 ni las siguientes causas de muerte: embarazo/parto, fetales, perinatales, malformaciones congénitas y no clasificadas. TM: Tumor maligno; Enf: Enfermedades

**Fuente:** elaboración propia a partir de datos del INE<sup>188</sup>



En el lado opuesto, entre las causas de muerte no externas cuya tasa de mortalidad aumentó en el periodo 2000-2018 destacan los tumores relacionados con las vías urinarias, con un aumento de más del 700% en su tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes, al pasar de 148 muertes en el año 2000 a 1.526 en 2018. Le siguen otras enfermedades del sistema genitourinario (202%) y las enfermedades infecciosas intestinales (179%) (Figura 78)<sup>188</sup>.

**FIGURA 78. CAUSAS NO EXTERNAS DE MUERTE EN LAS QUE AUMENTÓ LA TASA DE MORTALIDAD (POR 100.000 HABITANTES), ESPAÑA, 2000-2018**

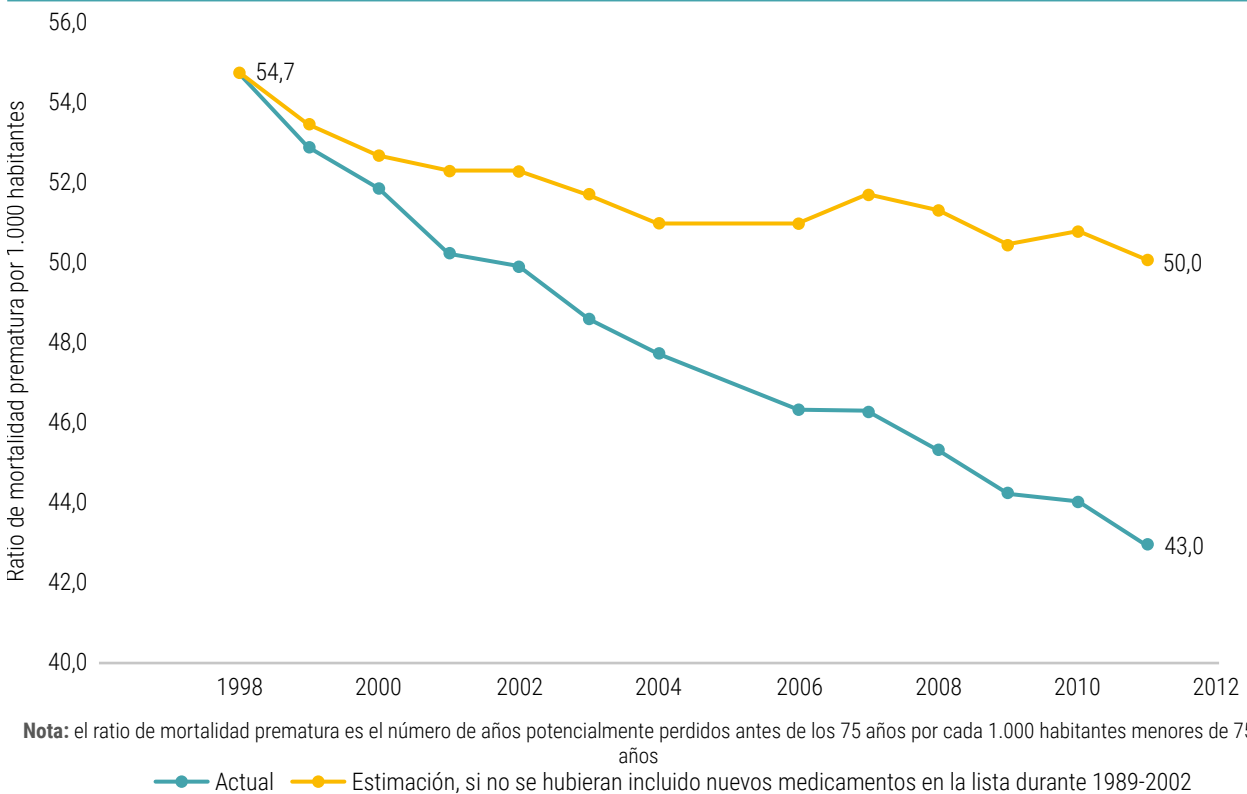


**Nota:** se representan las causas de defunción no externas recogidas en el CIE-10. No se han considerado las causas de muerte que supusieron menos de 300 muertes en el año 2018 ni las siguientes causas de muerte: embarazo/parto, fetales, perinatales, malformaciones congénitas y no clasificadas. TM: Tumor maligno; Enf: Enfermedades

Fuente: elaboración propia a partir de datos del INE<sup>188</sup>

En el ámbito internacional, distintos estudios se han centrado en evaluar el impacto que han tenido los medicamentos sobre la mortalidad poblacional. Uno de ellos, realizado para Australia, atribuye a los medicamentos un 65% de la mejora experimentada en supervivencia<sup>189</sup>. En concreto, estima que la edad promedio de muerte (no confundir con esperanza de vida) en el país se incrementó en 2,0 años entre 1995 y 2003, pasando de 74,4 a 76,4 años. El autor afirma que, en ausencia de los medicamentos comercializados en el periodo, el aumento habría sido de solo 0,7 años. En otro trabajo posterior realizado también para Australia, pero en este caso para personas de menos de 75 años, el autor concluyó que, en ausencia de los medicamentos comercializados entre 1998 y 2011 en el país, la tasa de mortalidad prematura habría sido más elevada. En concreto, en el año 2012 el número de años de vida potencial perdidos (antes de los 75 años) habría sido de 50 por cada mil habitantes, frente a los 43/1.000 reales (Figura 79)<sup>54</sup>.

**FIGURA 79. TASA DE MORTALIDAD PREMATURA (NÚMERO DE AÑOS DE VIDA POTENCIAL PERDIDOS) ANTES DE LOS 75 AÑOS DE EDAD ACTUAL VERSUS ESTIMADA EN AUSENCIA DE LOS FÁRMACOS COMERCIALIZADOS, AUSTRALIA, 1998-2011**



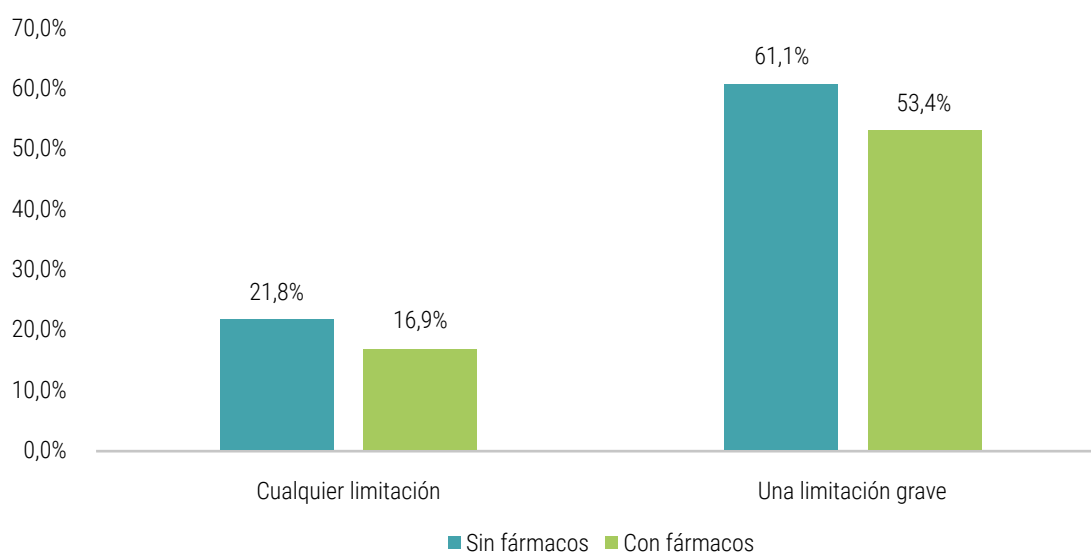
Fuente: Lichtenberg (2017)<sup>54</sup>

Otro ejemplo lo encontramos en un estudio más reciente de Lichtenberg (2018), realizado para 9 países de África y Oriente Medio<sup>55</sup>. Según sus cálculos, analizando la mortalidad prematura generada por 17 patologías, cuanto mayor es el número de fármacos comercializados en dichas regiones, mayor es la reducción experimentada en la mortalidad prematura para cada enfermedad. Se estima que, en ausencia de los fármacos comercializados desde 1992, se habrían perdido 2,8 millones de años de vida potencial adicionales antes de la edad de 75 años, lo que equivale a cerca de la mitad de la reducción experimentada en el periodo 1992-2015 en la región. Asimismo, a los nuevos medicamentos se les atribuye en torno a un tercio de la reducción en la tasa de mortalidad prematura de la región durante el periodo analizado.

Por otra parte, además de la importancia que tienen los medicamentos en la reducción de la mortalidad y el aumento de la esperanza de vida, es importante tener en cuenta su beneficioso impacto sobre la calidad de vida de los pacientes. Algunos trabajos han ejemplificado esta contribución analizando el efecto que han

tenido ciertos fármacos comercializados sobre los años de vida ajustados por discapacidad. Así, según un estudio realizado en 11 países europeos, el lanzamiento de diferentes fármacos en 31 patologías durante el periodo 1982-2015 redujo la probabilidad de sufrir una limitación severa en 4,9 puntos porcentuales, pasando de 21,8% a 16,9% (Figura 80)<sup>190</sup>. Por otro lado, el lanzamiento de fármacos redujo el número medio de limitaciones para realizar actividades cotidianas en un 29%, con un efecto positivo en el índice de calidad de vida y bienestar.

**FIGURA 80. PROBABILIDAD DE SUFRIR CUALQUIER TIPO DE LIMITACIÓN O UNA LIMITACION GRAVE EN FUNCIÓN DE LOS FÁRMACOS COMERCIALIZADOS EN 1982-2015, 11 PAÍSES EUROPEOS**



Fuente: elaboración propia a partir de Lichtenberg (2019)<sup>190</sup>.

Cabe destacar otros estudios recientes sobre este tema, realizados en este caso para Canadá e Irlanda, respectivamente. En el trabajo aplicado a Canadá se estima que los medicamentos lanzados entre 1986 y 2001 redujeron en 2,3 millones (un 21% del total) los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)<sup>191</sup> correspondientes a 2016, reduciendo en un 28% los años de vida perdidos (AVP) y en un 16% la duración promedio de días ingresados en hospital<sup>63</sup>. Por su parte, el estudio realizado en Irlanda cuantificó en 234.600 los años de vida ajustados por discapacidad evitados anualmente gracias a los fármacos comercializados entre 1983 y 1997 en el país, lo que equivale a una reducción del 22,1%<sup>64</sup>.

## VIH / SIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infecta a las células del sistema inmunitario, cuyo deterioro progresivo hace que deje de cumplir su función de lucha contra infecciones y enfermedades. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un término que se aplica a los estadios más avanzados de la infección por VIH y que se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones o cánceres relacionados con el VIH<sup>192</sup>.

La infección por VIH fue uno de los problemas de salud más importantes del siglo XX, habiéndose cobrado más de 32 millones de vida desde 1981 hasta la fecha. Por esta razón, su detección temprana y la disminución de su propagación fueron establecidos como uno de los Objetivos del Milenio de las Naciones Unidas<sup>193</sup>.

Se estima que, en 2018, 770.000 personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. A finales de ese año había aproximadamente 37,9 millones de personas infectadas por el VIH a nivel global, y

se produjeron 1,7 millones de nuevas infecciones. Más de la mitad de las personas infectadas viven en África, convirtiéndose en la región más afectada<sup>194</sup>.

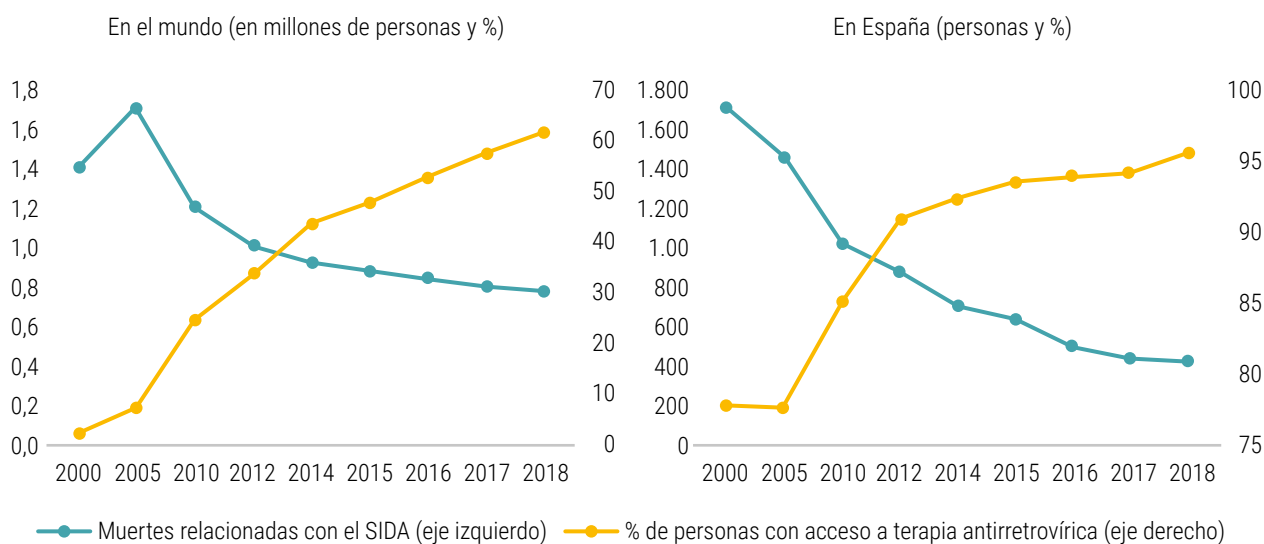
En España, el número de personas que vivían con el VIH en 2018 era de 150.000, con 3.244 nuevos casos diagnosticados (6,94/100.000 habitantes, la tasa más baja de la historia), y un total de 423 muertes anuales (también el número más bajo de la historia)<sup>195</sup>.

Aunque en la actualidad la infección por VIH no tiene cura conocida, el SIDA es una de las enfermedades en cuyo tratamiento ha habido un mayor progreso durante los últimos 25 años. Esto ha sido posible gracias a las mejoras que ha supuesto la introducción de los tratamientos antirretrovirales (TAR).

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 correceptor CCR-5 (2007) y el primer fármaco para la profilaxis preexposición o "PrEP" (*pre-exposure prophylaxis medicines*) (2012)<sup>196</sup>. 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 antirretroviral han potenciado la prevención de su transmisión, ralentizado su progresión y aumentado la 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 acceso a estos tratamientos se correlaciona de manera clara con la reducción de muertes causadas por esta enfermedad (Figura 81)<sup>194,197,198</sup>.

**FIGURA 81. RELACIÓN ENTRE EL ACCESO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y EL NÚMERO DE MUERTES RELACIONADAS CON EL SIDA, GLOBAL Y ESPAÑA, 2000-2018**

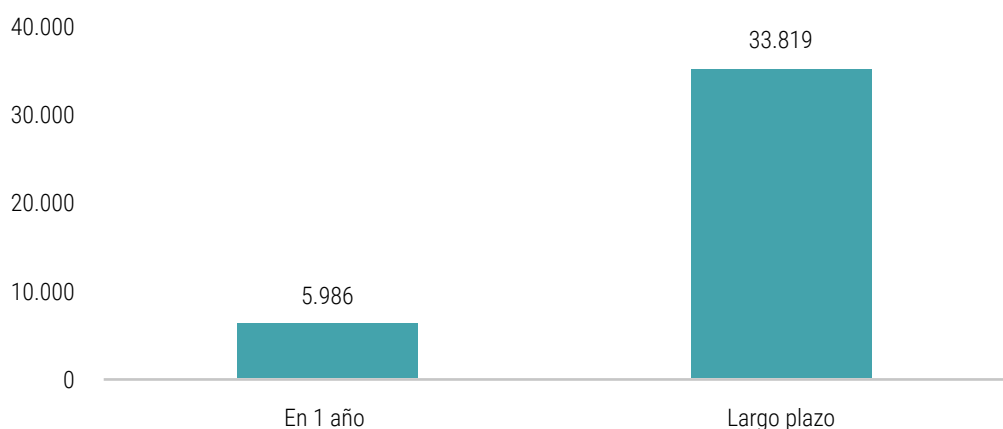


**Nota:** TAR: tratamiento antirretroviral

**Fuentes:** elaboración propia a partir de ONUSIDA (2019)<sup>194,197</sup> y Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/SIDA del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2019)<sup>198</sup>

Diversos estudios han analizado el impacto, de manera agregada, de la utilización de los TAR sobre el número de muertes evitadas. Así, cada nuevo fármaco aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del VIH evitaría a largo plazo unas 33.819 muertes por esta infección en el país (de las cuales, 5.986 se producirían ya en el primer año) (Figura 82)<sup>199</sup> ●.

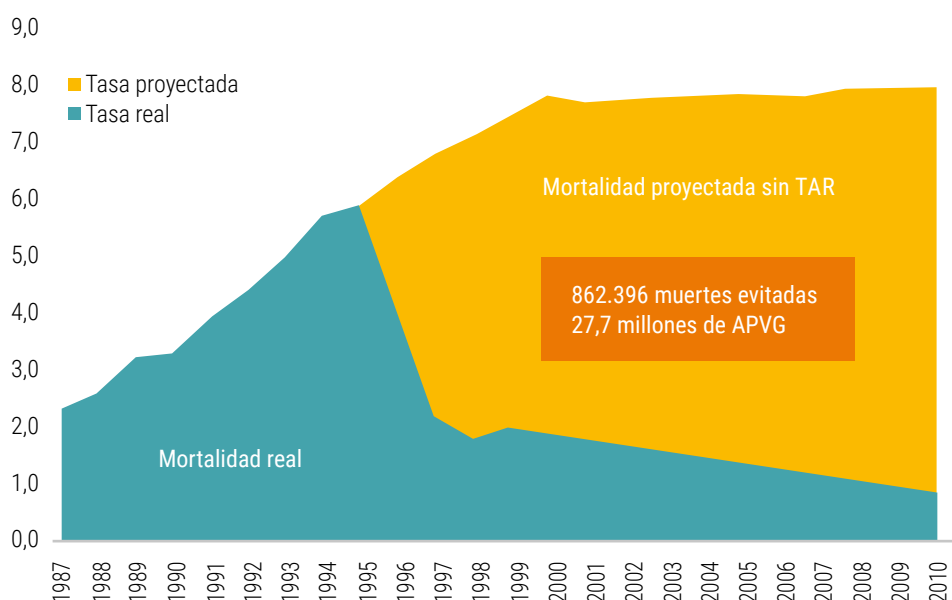
**FIGURA 82. NÚMERO DE MUERTES EVITADAS POR CADA MEDICAMENTO ADICIONAL APROBADO CONTRA EL VIH, ESTADOS UNIDOS**



Fuente: elaboración propia a partir de Lichtenberg (2001)<sup>199</sup>

Por su parte, un estudio de Lacey et al. (2014) concluyó que fue gracias a las innovaciones farmacéuticas en el tratamiento del SIDA, y a las medidas preventivas, que las muertes por VIH/SIDA en Estados Unidos se redujeron un 85% entre 1995 y 2010, evitando 860.000 muertes en el periodo (Figura 83)<sup>200</sup>.

**FIGURA 83. IMPACTO DE LA UTILIZACIÓN DE LAS TAR SOBRE LA MORTALIDAD POR VIH / SIDA (TASA REAL Y TASA PROYECTADA DE MORTALIDAD AJUSTADA POR EDAD), EEUU, 1987-2010**

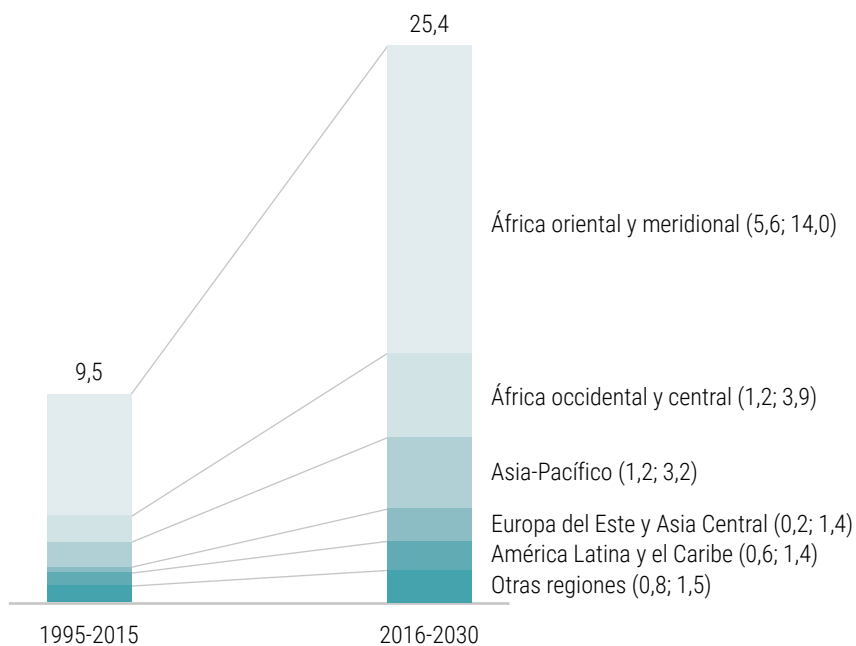


Notas: APVG: años potenciales de vida ganados. Tasa proyectada simulando la evolución de la mortalidad si la innovación se hubiese paralizado justo antes de la aparición de las terapias TAR de 1994-1996. TAR: tratamientos antirretrovirales

Fuente: Lacey (2014)<sup>200</sup>

Estimaciones más recientes indican que el número de muertes evitadas globalmente por los TAR entre 1995 y 2015 fue de 9,5 millones, y se espera que, hasta 2030, la utilización de estos fármacos evite unos 25,4 millones muertes más, la mayor parte de ellas en África (Figura 84)<sup>201</sup>.

**FIGURA 84. ESTIMACIONES DEL NÚMERO DE MUERTES POR SIDA EVITADAS POR EL TRATAMIENTO CON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, GLOBAL, 1995-2030 (MILLONES)**



**Nota:** entre paréntesis los valores correspondientes al primer y al segundo periodo, respectivamente

**Fuente:** elaboración propia a partir de Forsythe (2019)<sup>201</sup>

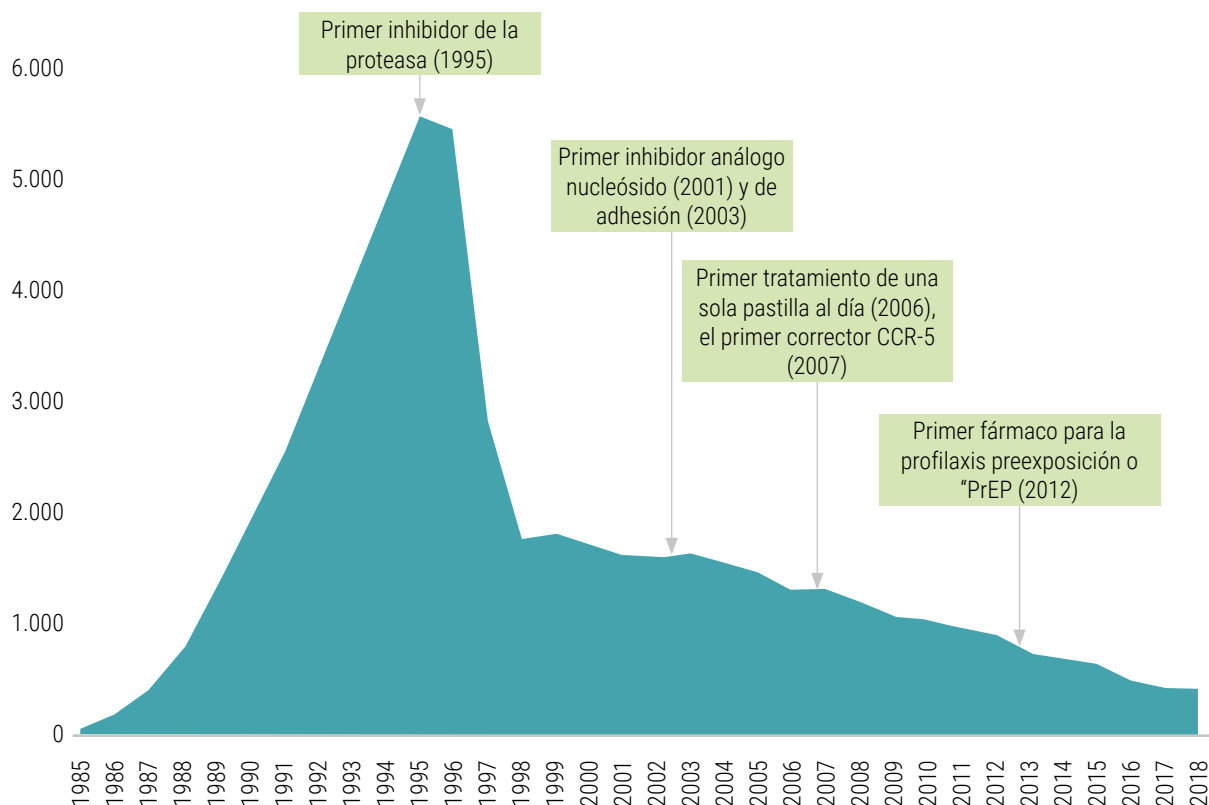
Igualmente, distintos estudios han analizado los efectos de la implementación de las TAR sobre la supervivencia a 10 años de los pacientes infectados por VIH. Por ejemplo, Pierre et al. (2016) estimaron, en uno de los mayores estudios de larga duración, con 910 pacientes (la mitad de los cuales vivía en situación de extrema pobreza), que la tasa de supervivencia a 10 años de las personas tratadas con TAR oscilaba entre el 63% y 71%<sup>202</sup>. Por su parte, un meta-análisis realizado a partir de datos de 57 estudios y 294.662 participantes obtuvo conclusiones similares. Según lo observado, la mayoría de los pacientes (un 61%) que desarrollan el SIDA sobrevivirán durante un periodo de más de 10 años gracias a la utilización de las TAR. En cambio, más de la mitad de los pacientes que no reciben TAR morirán antes de los 2 años desde la infección por esta enfermedad<sup>203</sup>.

En España, la epidemia del SIDA 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 TAR, 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 producidas (una reducción del 67% entre los años 1995 y 1998) (Figura 85).

En todo caso, y pese al tratamiento, la mortalidad en los pacientes infectados por VIH sigue siendo más alta que la de los no infectados. En concreto, según dos estudios observacionales que han analizado datos de un total de 102.723 pacientes en el Reino Unido y Canadá, en un periodo de 15 años, la tasa de mortalidad de estas personas era de 3 a 6 veces mayor que de la población general<sup>205,206</sup>.

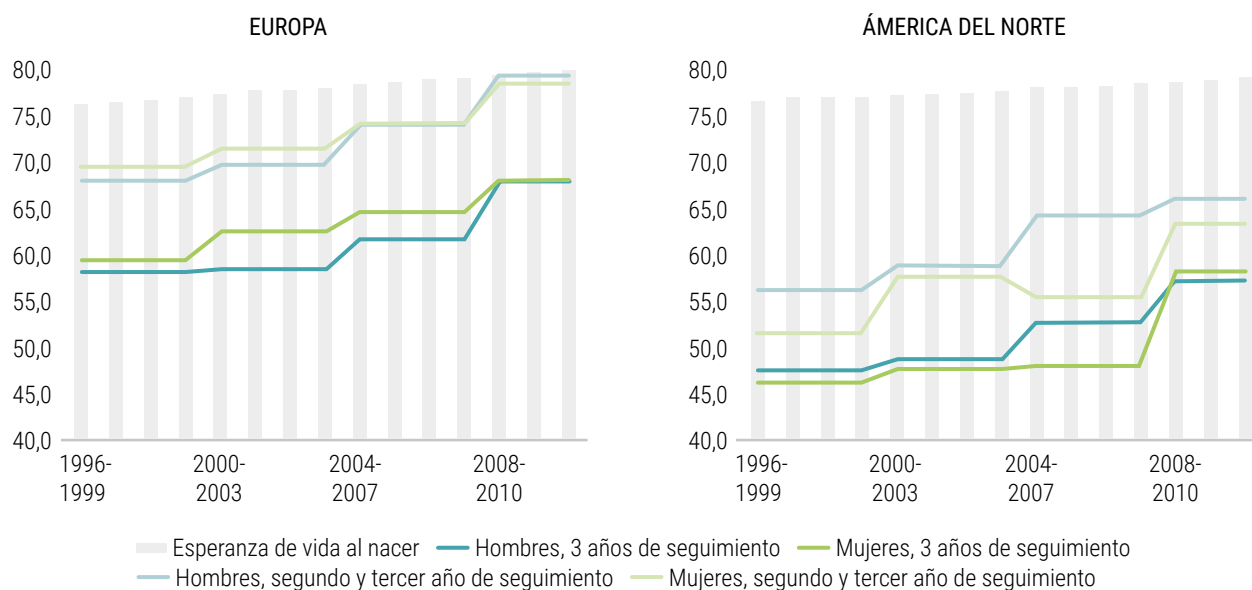
Sin embargo, la esperanza de vida de las personas con VIH cada vez se asemeja más a la de la población general. Esto queda patente en trabajos como el de Trickey et al. (2017) que estimaron la esperanza de vida en pacientes de 18 cohortes de Europa y América del Norte<sup>207</sup>. Observaron que un diagnóstico precoz de la enfermedad (representado por los pacientes estudiados en el último periodo del análisis, 2008-2010) estaba correlacionado con un aumento de la esperanza de vida, y basado en las estimaciones realizadas a partir de los datos del segundo y tercer año de tratamiento, la esperanza de vida de los pacientes en Europa alcanzaba los mismos niveles que los de la población general (Figura 86).

**FIGURA 85. RELACIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN DE LAS TAR Y LAS DEFUNCIONES POR SIDA EN ESPAÑA, 1985-2018**



Fuente: elaboración propia a partir de Augustyn (2012)<sup>196</sup> e INE (2019)<sup>204</sup>

**FIGURA 86. COMPARACIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA DE PACIENTES INFECTADOS CON VIH CON LA DE LA POBLACIÓN GENERAL, POR SEXO Y PERIODO DE INICIACIÓN, EUROPA Y AMÉRICA DEL NORTE, 1996-2010**

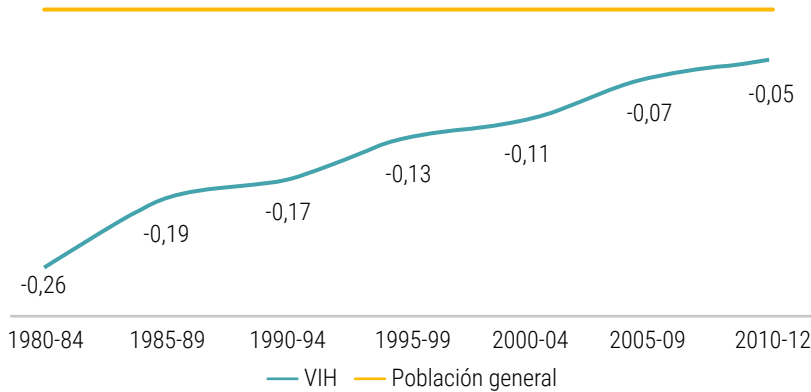


Fuente: elaboración propia a partir de Trickey (2017)<sup>207</sup> y Banco Mundial (2018)<sup>208</sup>

Por su parte, las nuevas terapias no solo han mejorado las cifras de mortalidad y esperanza de vida, sino también la morbilidad y calidad de vida de los pacientes. La inmunodeficiencia que ocasiona el VIH da lugar

a infecciones y otro tipo de enfermedades, también denominadas eventos no asociados al SIDA (ENAS), que merman la calidad de vida de los pacientes seropositivos. Los ENAS son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad de los pacientes con VIH/SIDA, especialmente los relacionados con eventos psiquiátricos, hepáticos, tumorales, cardiovasculares y renales<sup>209,210</sup>. Un estudio realizado en España con pacientes seropositivos tratados con TAR 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<sup>210</sup>.

**FIGURA 87. DIFERENCIA EN LA CVRS, MEDIDA A TRAVÉS DEL EQ-5D-3L, DE LOS VIH-POSITIVOS RESPECTO A LA DE LA POBLACIÓN GENERAL EN FUNCIÓN DEL AÑO DE DIAGNÓSTICO**



**Notas:** EQ-5D-3L: Euroqol de 5 dimensiones y 3 niveles de respuesta. CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

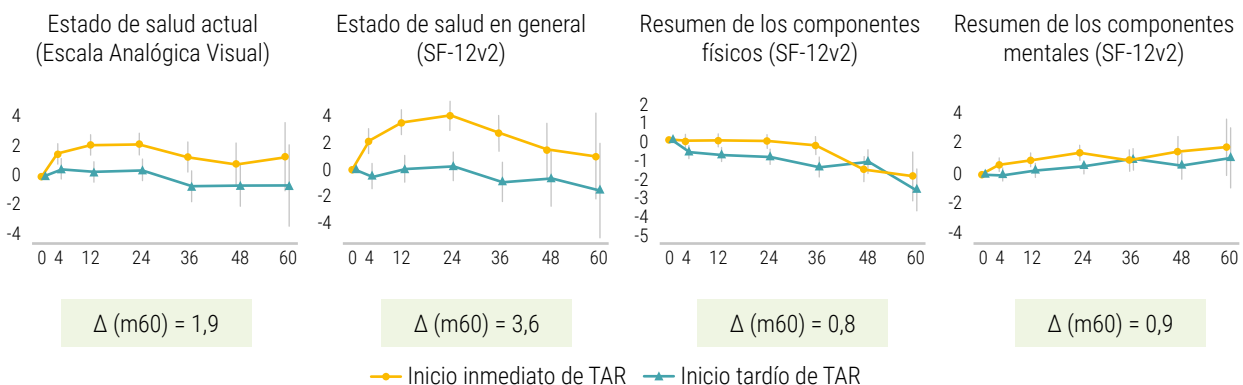
**Fuente:** Miners (2014)<sup>211</sup>

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con VIH depende también del año de diagnóstico. Según un estudio de Miners (2014), las personas diagnosticadas más recientemente reportaban una mejor CVRS, acercándose cada vez más a la de la población general (Figura 87).

Por su parte, el efecto sobre la calidad de vida será mayor cuanto más anticipadamente se administre el tratamiento. Así, un estudio aleatorizado, realizado con 4.684 participantes en 35 países, en un periodo de 5 años de seguimiento, observó que el inicio inmediato del TAR en pacientes infectados por VIH tiene

efectos positivos sobre la calidad de vida frente a un inicio tardío. Las diferencias medias observadas entre ambos grupos eran mayores (1,9-3,6 puntos) en los indicadores relacionados con el estado de salud, y más modestas (0,8-0,9 puntos), aunque significativas, en los componentes físico y mental (Figura 88).

**FIGURA 88. MEJORÍAS EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON VIH, EN FUNCIÓN DEL INICIO DEL TAR. GLOBAL, SEGUIMIENTO DE 5 AÑOS**



Eje horizontal: meses

Eje vertical: Variaciones medias en los indicadores de calidad de vida

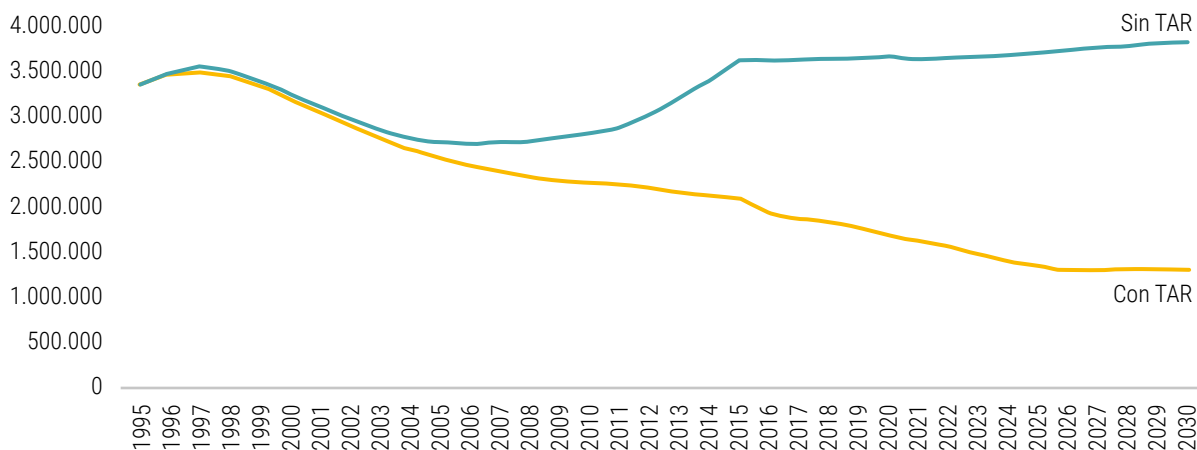
**Notas:** SF-12v2: Cuestionario de salud SF-12 versión 2. TAR: tratamiento antirretroviral

**Fuente:** Lifson (2017)<sup>212</sup>



Además de los beneficios mencionados anteriormente, relacionados con la mortalidad, esperanza de vida y calidad de vida, la aparición de los TAR también ha beneficiado la prevención del VIH, evitando nuevos casos. Así, se estima que los TAR han evitado un total de 7,9 millones de infecciones por VIH en el periodo comprendido entre 1995 y 2015, y que entre 2016 y 2030, estos medicamentos habrán evitado 32,3 millones de nuevas infecciones, si se cumplen los Objetivos del Milenio (Figura 89)<sup>201</sup>.

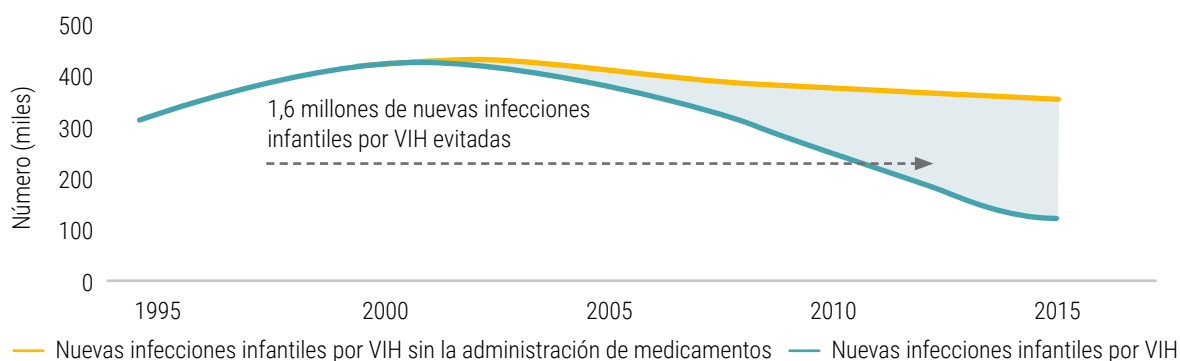
**FIGURA 89. EVOLUCIÓN DE LAS NUEVAS INFECCIONES POR VIH CON Y SIN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, GLOBAL, 1995-2030**



Fuente: Forsythe (2019)<sup>201</sup>

Por su parte, en el periodo comprendido entre 2000 y 2015, los TAR evitaron también que 1,6 millones de niños nacieran siendo portadores de la enfermedad, ya que la protección recibida a través del tratamiento a las mujeres con VIH embarazadas, se transmite verticalmente de la madre al hijo (Figura 90)<sup>213</sup>.

**FIGURA 90. EVOLUCIÓN Y PROYECCIÓN DE LAS NUEVAS INFECCIONES DE VIH EN NIÑOS DE 0 A 14 AÑOS CON Y SIN TAR, GLOBAL, 1995-2015**



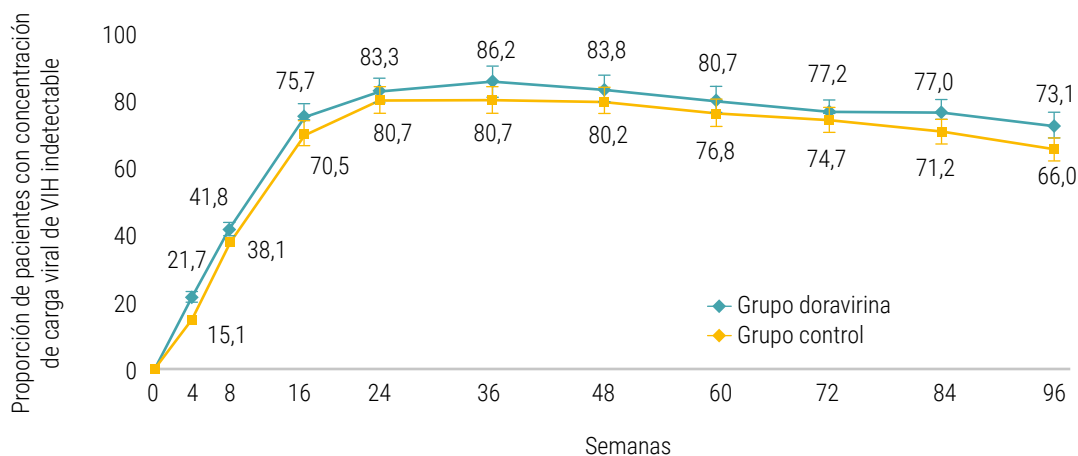
Fuente: IQVIA (2018)<sup>213</sup>

En el periodo más reciente, los avances en el desarrollo de nuevos fármacos se han traducido en la aprobación de cinco medicamentos por parte de la FDA y de la EMA. En 2017, se introdujo el primer tratamiento para el VIH con la combinación de dos fármacos (dolutegravir y rilpivirina) en lugar del habitual tratamiento con tres fármacos. Esto ha permitido una minimización en la exposición acumulativa a los medicamentos, con la consecuente reducción de toxicidades causadas por su utilización a largo plazo (como fracturas, osteoporosis, trastornos renales y metabólicos, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular o enfermedades hepáticas)<sup>214,215</sup>.

En el año de 2018 se aprobaron 3 nuevos fármacos. Un de ellos, el ibalizumab, está indicado para pacientes con resistencia a múltiples tratamientos. Su eficacia ha quedado demostrada en un ensayo clínico realizado con 40 pacientes con VIH que habían sido tratados con múltiples TAR anteriormente, sin la obtención de mejoras. Tras 25 semanas de tratamiento, se observó una reducción de la carga viral en el 83% de los pacientes, y en el 43-44% de los pacientes se encontraron niveles de VIH imposibles de detectar<sup>216</sup>.

Otro de ellos, la doravirina, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, ha sido aprobado (en combinación con otros TAR) para el tratamiento de personas que no habían recibido TAR previo. En un ensayo clínico multinacional publicado recientemente, realizado a partir de 796 pacientes, se ha comprobado la eficacia a largo plazo de este medicamento, tras un periodo de 96 semanas, en el que una mayor proporción (73%) de los pacientes había llegado a niveles de concentración de carga viral de VIH indetectables (<50copias/ml), en comparación al grupo control (66%) (Figura 91)<sup>217</sup>.

**FIGURA 91. EFICACIA A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON DORAVIRINA FRENTE AL GRUPO CONTROL, EN PACIENTES CON VIH SIN TAR PREVIO, TRAS 96 SEMANAS DE TRATAMIENTO, 15 PAÍSES**



**Notas:** TAR: tratamientos antirretrovirales. Centros y países incluidos en el estudio: 125 centros sanitarios de 15 países (Argentina, Australia, Austria, Canadá, Chile, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Rumania, Rusia, Sudáfrica, España, Reino Unido y EEUU)

**Fuente:** Molina (2020)<sup>217</sup>

Por su parte, en 2018 también se aprobó una combinación de 3 compuestos (bictegravir sodio, emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato), cuyo tratamiento está indicado para adultos infectados por el VIH sin tratamiento previo, o virológicamente suprimidos. En los ensayos clínicos realizados con casi 2.500 pacientes en más de 10 países (incluyendo España), con periodos de entre 1 y 3 años de seguimiento, se ha comprobado que este medicamento aporta beneficios a los pacientes, relacionados con la resistencia y el número de interacciones con otros fármacos<sup>218-220</sup>.

En 2019 se introduce otra combinación de dos fármacos (dolutegravir sodio y lamivudina), con tratamiento de dosis fijas, indicado para personas sin tratamiento de TAR previo. Para estos pacientes, el tratamiento habitual consistía en la combinación de tres fármacos, por lo que la innovación supone un cambio en el estándar de tratamiento. Esta nueva combinación ha brindado a los pacientes una menor exposición acumulativa a los medicamentos, y a sus toxicidades<sup>221</sup>. Es, por tanto, la primera vez que se cuenta con un tratamiento inicial de solo dos fármacos, disponible en un solo comprimido y que consigue que el 87% de los pacientes alcancen supresión virológica en ocho semanas.

A finales de 2019, se autorizó en España la financiación de la indicación de las pastillas de profilaxis preexposición (PrEP) con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, como estrategia de prevención de la infección por el VIH en población de alto riesgo. Este medicamento ya había demostrado su eficacia previamente a su autorización por la FDA y la EMA a mediados de los años 2000, ya que un 80% de los pacientes había llegado

a niveles de concentración de carga viral de VIH indetectables, en comparación al 70% del grupo control, tras 48 semanas de tratamiento<sup>222,223</sup>.

Actualmente, hay más de 100 estudios en fase de desarrollo para nuevos tratamientos y cura para el VIH<sup>224-226</sup>. En relación al tratamiento de la infección por VIH, destacan medicamentos orales e inyectables que, administrados mensualmente, podrán sustituir las dosis diarias habituales. Por su parte, entre las principales estrategias en fase de desarrollo para la cura del VIH, destacan los inhibidores de Rev., que impiden la multiplicación del virus y pueden reducir su concentración en el cuerpo; la estrategia de activar y eliminar (“*shock and kill*”), que consiste en la utilización de agentes de reversión de latencia (activar) en combinación con los TAR (eliminar); la inmunoterapia, que incluye, entre otros, la utilización de anticuerpos monoclonales TCR, la vacuna VAC-3 y los antígenos mosaico, que combinan secuencias genéticas presentes en las diversas versiones/mutaciones del VIH); la genoterapia, que es una técnica utilizada para modificar los genes defectuosos con el fin de tratar o prevenir una enfermedad; y finalmente las terapias de células CAR-T, en las que las células T del paciente se modifican genéticamente en un laboratorio.

*Los avances en el tratamiento antirretroviral han potenciado la prevención de la transmisión del virus del VIH, han ralentizado su progresión y han aumentado la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, propiciando que el VIH/SIDA pase de ser una enfermedad aguda y fatal a corto plazo a convertirse en una enfermedad crónica en la que los afectados pueden llevar a cabo una vida prácticamente normal.*

Lichtenberg (2001)<sup>199</sup>, Lacey (2014)<sup>200</sup>, Trickey (2017)<sup>207</sup>, Lifson (2017)<sup>212</sup>

*En los últimos años, se han aprobado nuevos fármacos que han permitido reducir la exposición a las toxicidades, disminuir la resistencia e interacciones con otros medicamentos y aminorar las cargas virales de pacientes virológicamente suprimidos, sin tratamiento previo o resistentes a tratamientos con múltiples fármacos.*

Forsythe (2019)<sup>201</sup>, Llibre (2018)<sup>214</sup>, Emu (2018)<sup>216</sup>, Cahn (2019)<sup>221</sup>, Molina (2020)<sup>217</sup>

## CÁNCER

La investigación realizada en las últimas décadas ha permitido comprender de una manera más profunda los mecanismos que provocan la aparición y desarrollo de la enfermedad. Estos descubrimientos han facilitado la creación de nuevas moléculas específicas para las respectivas alteraciones de cada cáncer, además del desarrollo de nuevas y mejoradas formas de prevenir, detectar, tratar y curar muchas de las diversas formas que toma la enfermedad, con la correspondiente mejora de los resultados en salud.

En los últimos años, el mayor avance de la enfermedad ha ido ligado al descubrimiento de las distintas mutaciones producidas en las células que favorecen la aparición del cáncer, dejando atrás el concepto de cáncer como una enfermedad única a través de la medicina de precisión, enfocada a tratar las diferentes mutaciones expresadas en las células tumorales. Esto ha permitido alcanzar tratamientos que logran una efectividad cada vez mayor, a la vez que ha abierto nuevas opciones de tratamiento a pacientes con ciertos tipos de cáncer.

En el siguiente apartado vamos a analizar los principales avances terapéuticos producidos en el ámbito oncológico, haciendo hincapié en las innovaciones más recientes. Para ello, primero analizaremos los principales efectos del cáncer en términos de incidencia, mortalidad y supervivencia a 5 años. Seguidamente, analizare-

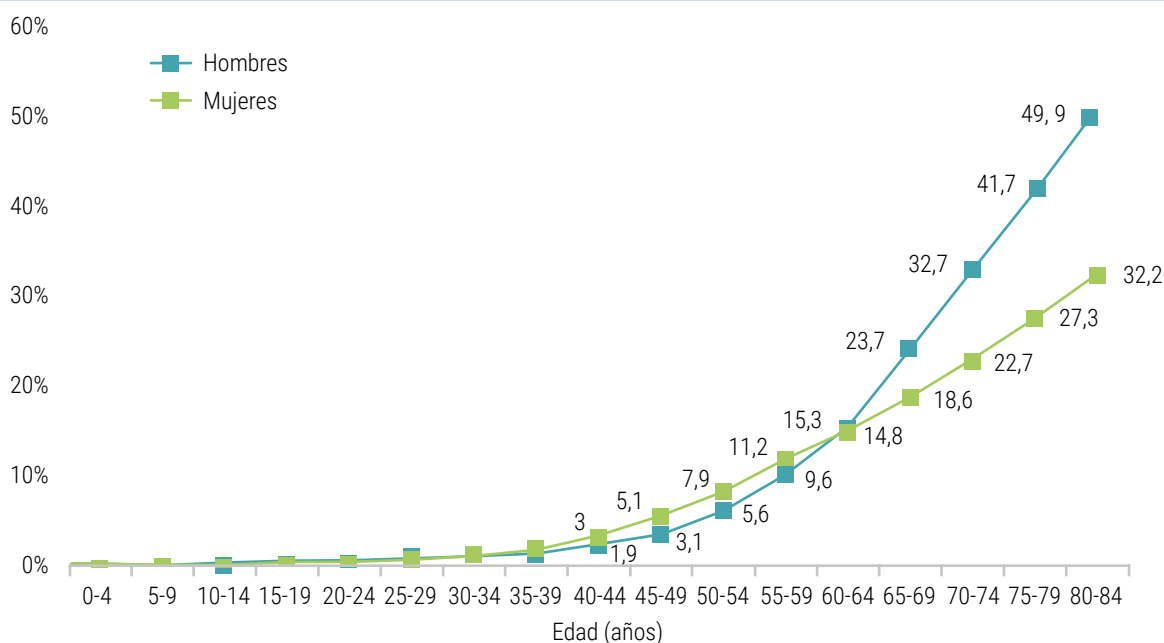
mos algunos de los últimos fármacos innovadores contra la enfermedad, que han supuesto un gran avance tanto en el impacto en la salud de los pacientes, como en su calidad de vida.

## EL CÁNCER EN CIFRAS

### Incidencia

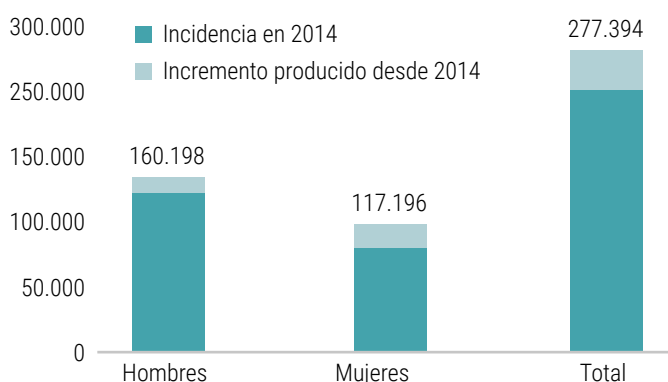
En 2018 se produjeron 18,1 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo, con una tendencia creciente<sup>227</sup>. En España, la incidencia del cáncer también ha sido creciente durante las últimas décadas y se espera que este aumento continúe hasta alcanzar los 295.000 nuevos casos anuales en el año 2030<sup>228</sup>. Este incremento viene explicado por la mejora de las técnicas de diagnóstico, el aumento de la población y la mejora de la esperanza de vida. De hecho, el riesgo de desarrollar tumores aumenta con la edad, especialmente entre los varones (Figura 92)<sup>229</sup>.

**FIGURA 92. PROBABILIDAD (%) DE DESARROLLAR UN CÁNCER (EXCLUIDOS CUTÁNEOS NO MELANOMA) EN ESPAÑA, POR SEXO Y GRUPO DE EDAD, ESTIMACIONES 2020**



Fuente: SEOM (2020)<sup>229</sup>

**FIGURA 93. INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA, 2014 Y ESTIMACIONES 2020**



Fuente: elaboración propia a partir de REDECAN (2014)<sup>231</sup> y REDECAN (2020)<sup>230</sup>

A partir de los datos aportados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en el año 2020 se prevé un aumento de la incidencia del 15% con respecto a 2014, siendo este aumento mayor entre las mujeres (23%) que entre los hombres (10%). Estas previsiones señalan que se diagnosticarán 277.394 nuevos casos de cáncer en el año 2020 (Figura 93)<sup>230</sup>.

Siguiendo las estimaciones de REDECAN para 2020, el tipo de tumor con mayor incidencia en España es el cáncer colorrectal, con 44.231 nuevos casos anuales, seguido del cáncer de próstata (35.126 casos), mama (32.953 casos) y pulmón (29.638 casos). En un análisis por

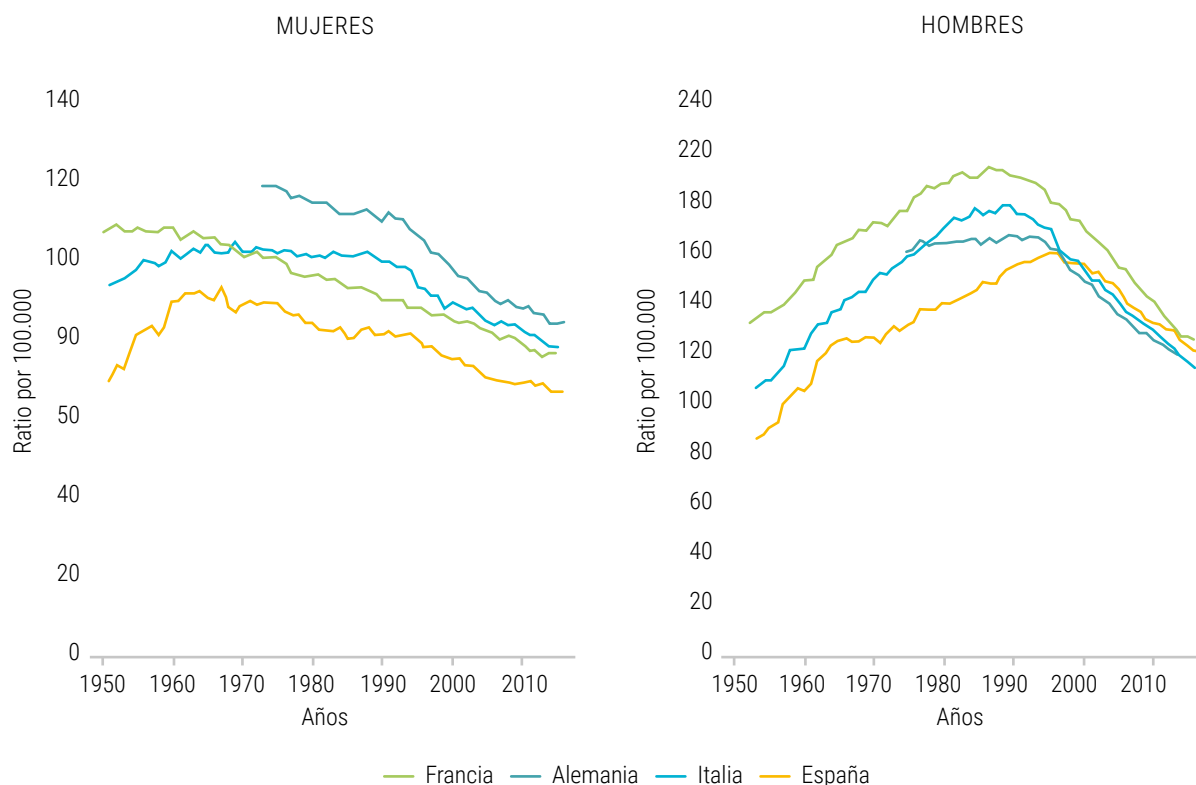
sexos, el cáncer diagnosticado más frecuentemente en hombres es el cáncer de próstata (35.126 casos), colorrectal (26.044 casos), pulmón (21.847 casos) y vejiga urinaria (18.071 casos). Por su parte, los tumores más incidentes en mujeres son el de mama (32.953 casos), colorrectal (18.187 casos), pulmón (7.791 casos) y cuerpo uterino (6.804 casos)<sup>230</sup>.

### Mortalidad

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, siendo responsable de aproximadamente 9,6 millones de muertes en 2018, lo que representa 1 de cada 6 muertes ocasionadas en el mundo<sup>232</sup>.

A pesar del aumento de la incidencia, las tasas de mortalidad han seguido una tendencia decreciente, tanto en España como en los países de su entorno, especialmente a partir de la década de los 70 en mujeres y mediados de los 80 en hombres (Figura 94)<sup>233</sup>.

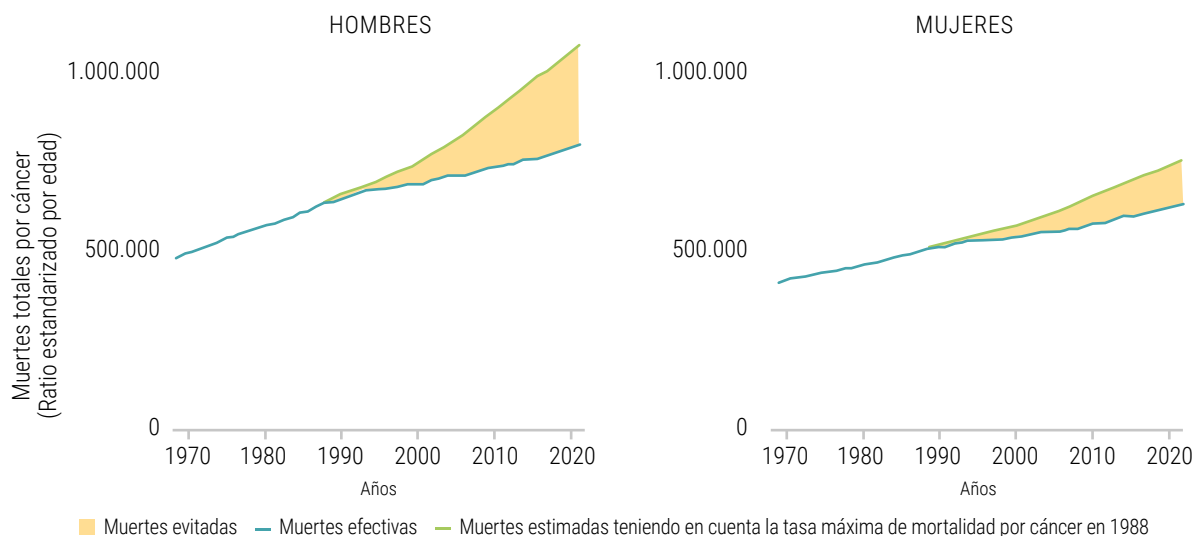
**FIGURA 94. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER (RATIO ESTANDARIZADO POR EDAD) EN ALGUNOS PAÍSES EUROPEOS, POR SEXO, 1950-2010**



Fuente: IARC/WHO (2019)<sup>233</sup>

En Europa, el descenso en la tasa de mortalidad por cáncer ha evitado cerca de 5,3 millones de muertes por esta causa durante los últimos 30 años (3,5 millones en hombres y 1,7 en mujeres) y 359.000 muertes sólo en el año 2019 (237.000 en hombres y 122.000 en mujeres). Este descenso de la mortalidad viene producido, entre otros factores, por las mejoras en las terapias contra la enfermedad, los progresos en las técnicas de diagnóstico y la mejora en la detección temprana del cáncer (Figura 95)<sup>234</sup>. Sin embargo, aunque la tasa de mortalidad ha disminuido, en términos absolutos las muertes totales han aumentado, debido principalmente al aumento y envejecimiento de la población europea.

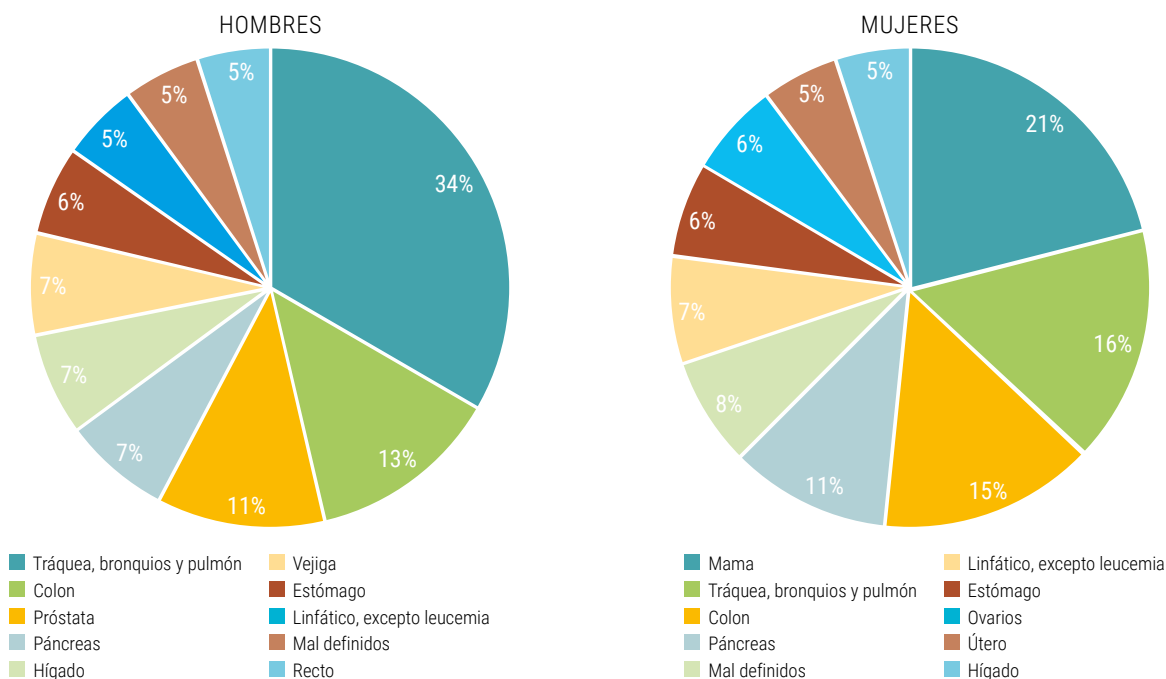
**FIGURA 95. NÚMERO TOTAL DE MUERTES EVITADAS POR CÁNCER, POR SEXO, EUROPA, 1988-2019**



Fuente: Malvezzi (2019)<sup>234</sup>

Con relación a España, y según los datos recogidos en el INE, en 2018 los tumores causaron 112.714 muertes, lo que supone un 26,4% de las muertes totales registradas dicho año y un aumento del 3% con respecto al año 2000. Por tipos, el tumor que representa una mayor mortalidad es el cáncer de pulmón, con una tasa de 47,4 muertes por cada 100.000 habitantes, seguido del cáncer de colon. Según la mortalidad de los 10 primeros tumores por sexo, el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón es el que representa una mayor mortalidad en hombres, correspondiendo al 34%, seguido del cáncer de colon, con un 13%. En mujeres, los tipos de tumores con mayor mortalidad son los de mama y los de tráquea, bronquios y pulmón, con un 21% y 16%, respectivamente, dentro de los 10 tumores con mayor mortalidad (Figura 96)<sup>188</sup>.

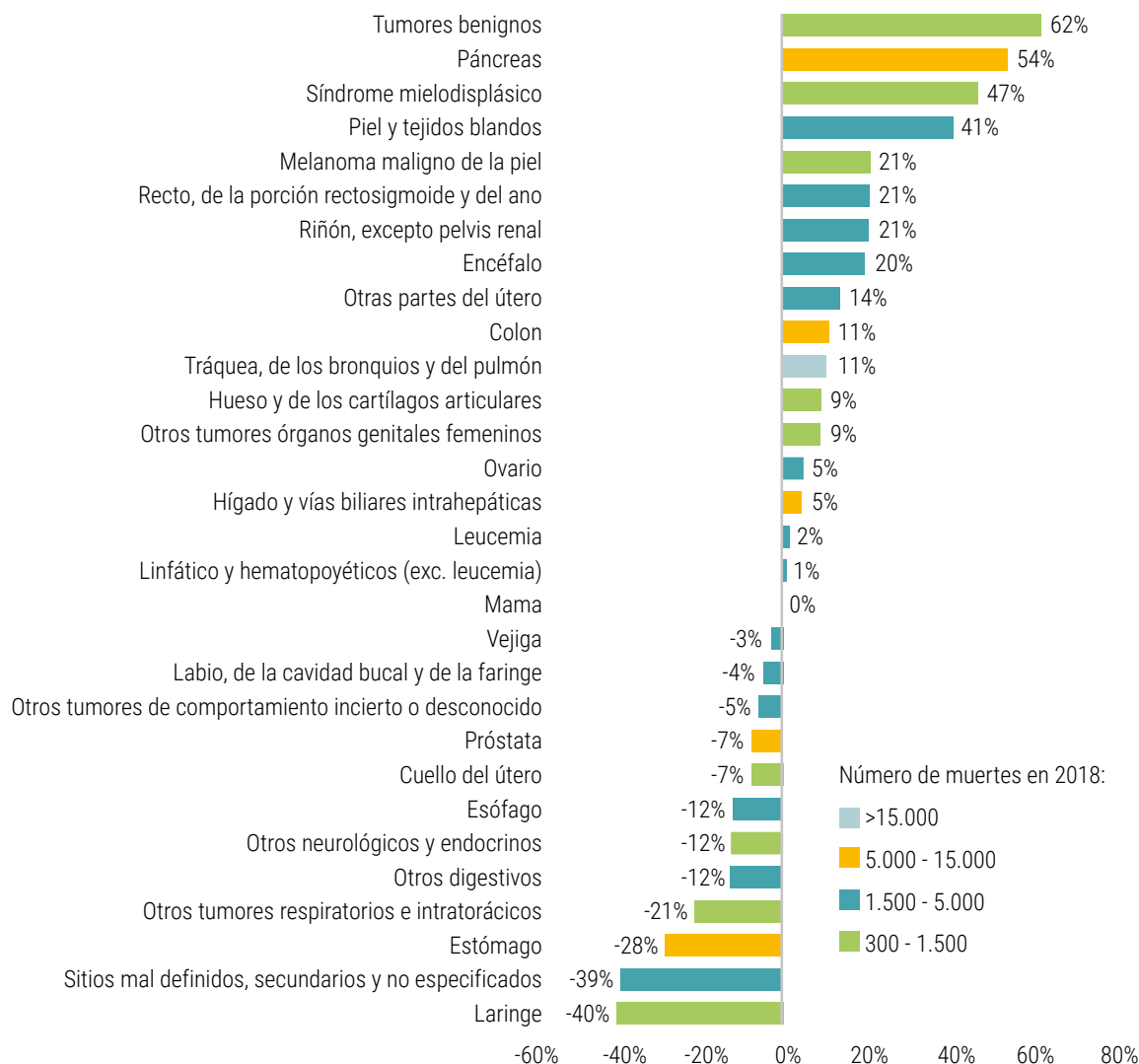
**FIGURA 96. TASA DE MORTALIDAD (POR 100.000 HABITANTES) DE LOS PRIMEROS 10 TIPOS DE CÁNCER, POR SEXO, ESPAÑA, 2018**



Fuente: elaboración propia a partir de datos del INE<sup>188</sup>

En cuanto a la evolución en el tiempo, el tipo de cáncer cuya tasa de mortalidad ha aumentado de manera más acentuada durante el periodo 2000-2018 han sido los tumores benignos (64%) (que, pese a su baja prevalencia, han pasado de 326 muertes en el año 2000 a 610 en 2018), seguido del tumor de páncreas (54%). Por el contrario, el mayor descenso de la mortalidad se ha producido en el tumor de laringe (-40%) y de estómago (-28%), con una tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes de 2,7 y 10,8 para 2018, respectivamente (Figura 97)<sup>188</sup>.

**FIGURA 97. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD (POR 100.000 HABITANTES) DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TUMORES, ESPAÑA, 2000-2018**



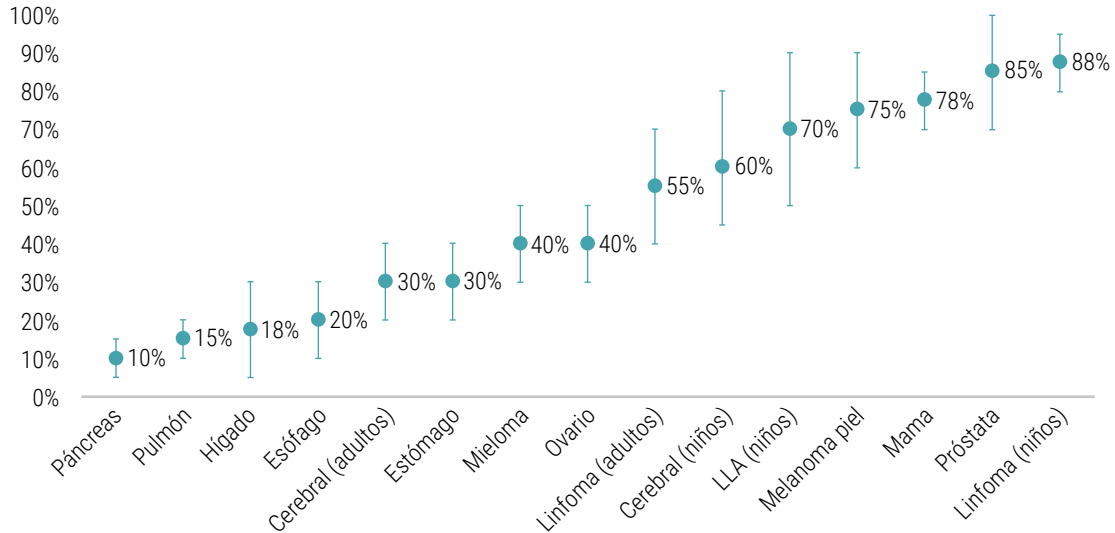
Fuente: elaboración propia a partir de datos del INE<sup>188</sup>

### Supervivencia del cáncer

La supervivencia a 5 años es uno de los indicadores más utilizados para conocer la situación de los diferentes tipos de cáncer, más allá de la incidencia y la mortalidad. El uso de este indicador es posible gracias al descenso de la mortalidad, haciendo que la medida de supervivencia a largo plazo (5 años) cobre sentido. Según los datos del estudio CONCORD-3, que recoge un análisis de más de 37,5 millones de pacientes diagnosticados con cáncer en más de 71 países, la supervivencia a 5 años ha aumentado en las últimas décadas en la mayoría de los tumores, incluidos aquellos representados con una tasa de mortalidad más alta. Estas mejoras en la supervivencia (entre 2000 y 2014) han sido especialmente importantes en el cáncer de mama, próstata

y linfoma infantil, con una mejora del 78%, 85% y 88% respectivamente (Figura 98)<sup>235</sup>. En este aspecto, EEUU, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y los países nórdicos son los países con mayores tasas de supervivencia en cáncer.

**FIGURA 98. EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER A NIVEL MUNDIAL, 2000-2014**

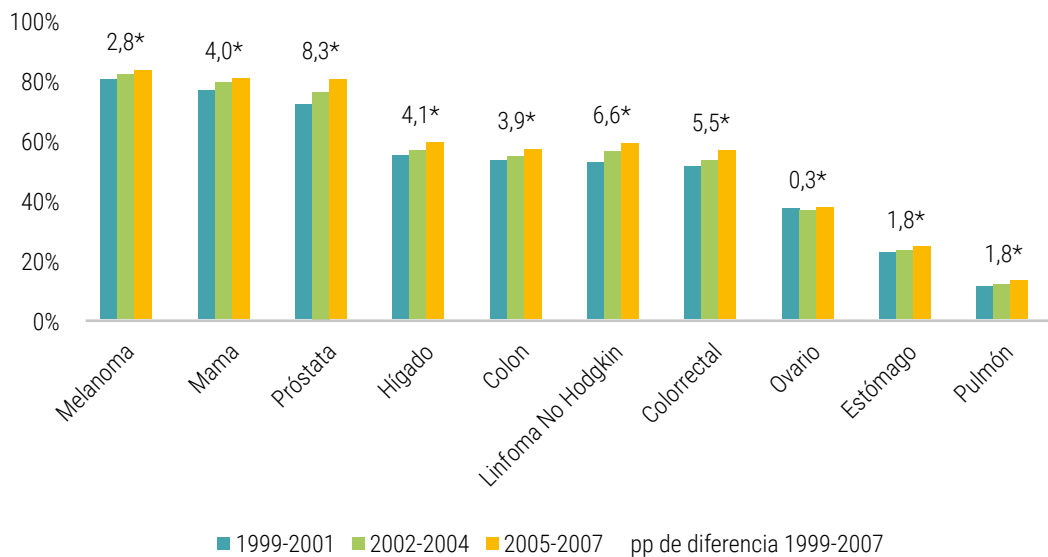


Nota: LLA: leucemia linfoblástica aguda

Fuente: elaboración propia en base a los datos del estudio CONCORD-3<sup>235</sup>

La supervivencia a 5 años del cáncer también ha experimentado una tendencia favorable en Europa durante los últimos años. 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 (Figura 99)<sup>236</sup>.

**FIGURA 99. EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE SUPERVIVENCIA RELATIVA A LOS 5 AÑOS EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER, EUROPA, 1999-2007**



Nota: tasas de supervivencia a 5 años estandarizadas por edad. Las diferencias entre el primer y último periodo de seguimiento se presentan en puntos porcentuales. \*:  $p < 0,001$

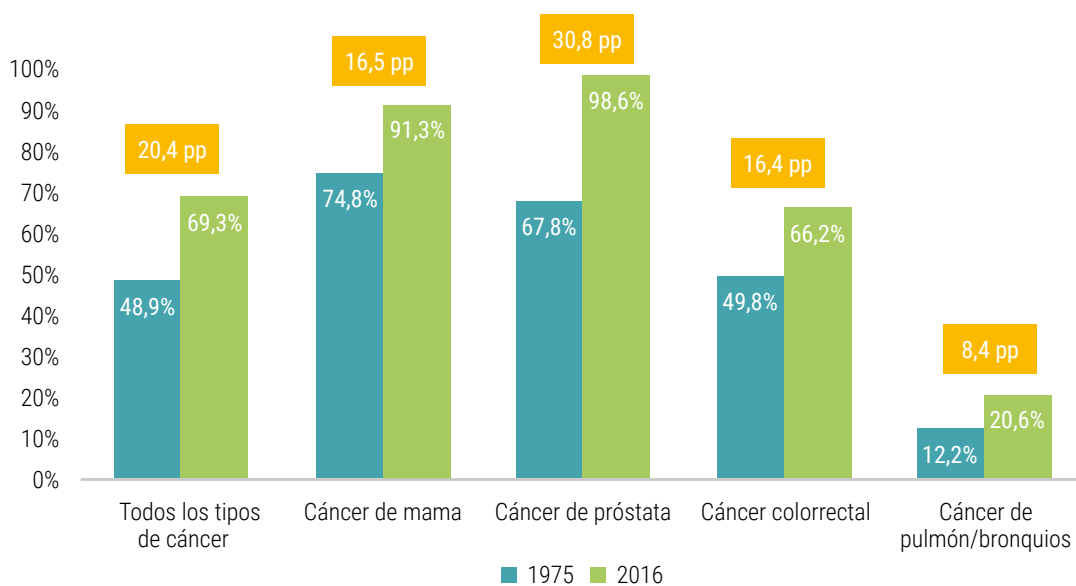
Fuente: elaboración propia a partir de los datos del EURO CARE-5<sup>236</sup>.



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%)<sup>236</sup>. 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.

En EEUU, la supervivencia a 5 años también ha seguido una tendencia positiva, aumentando en más de 20 puntos porcentuales en el periodo 1975-2016<sup>237</sup>.

**FIGURA 100. TASAS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS ESTANDARIZADAS POR EDAD EN LOS TUMORES MÁS COMUNES, EEUU, 1975-2016**

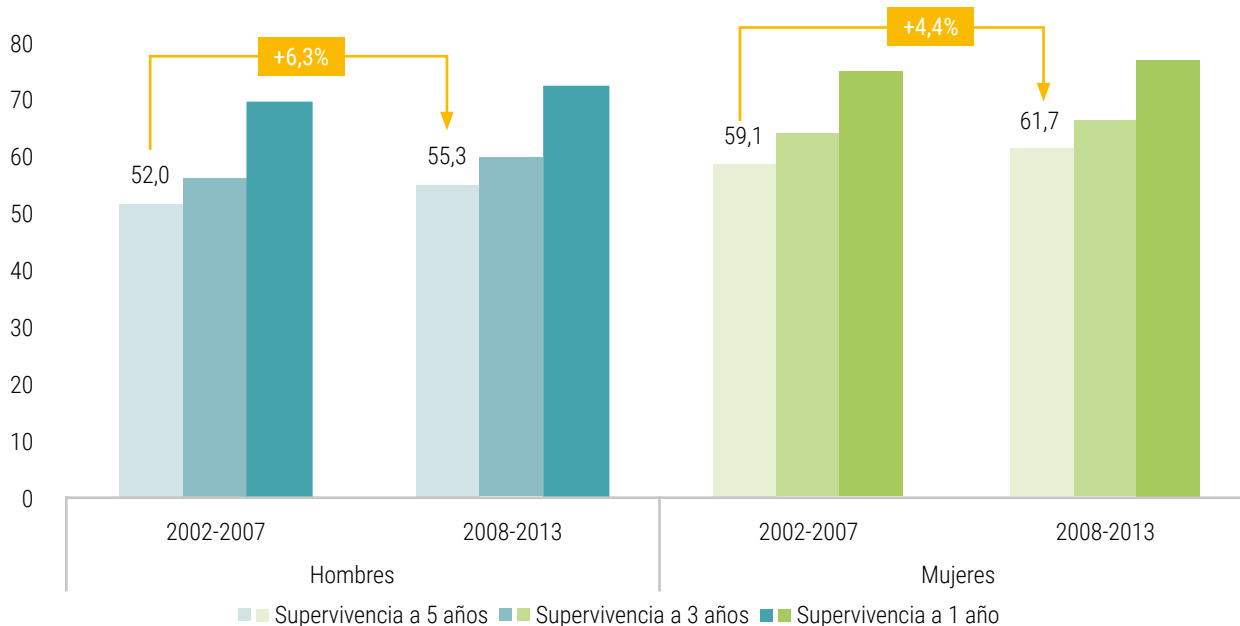


**Nota:** pp puntos porcentuales

**Fuente:** elaboración propia a partir de los datos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (2020)<sup>238</sup>

En España, la supervivencia de los pacientes con cáncer no ha dejado de aumentar en los últimos años, ya sea a 1, 3 o 5 años. Entre los periodos 2002-2007 y 2008-2013, la supervivencia a 1 año ha pasado del 70% al 72,7% entre los hombres y del 75,3% al 77,4% entre las mujeres. La medida que más ha aumentado en ambos sexos ha sido la supervivencia a 5 años (un aumento de 3,3 puntos porcentuales en hombres y 2,6 puntos porcentuales en mujeres), si bien existen diferencias entre tipos de tumor (Figura 101)<sup>239</sup>. Así, entre los hombres, la supervivencia a 5 años ha aumentado hasta el 90% en cáncer de próstata y el 86% en tiroides, mientras que en las mujeres, el cáncer de mama y el melanoma cutáneo alcanzaron una supervivencia del 86% y 89%, respectivamente<sup>229</sup>.

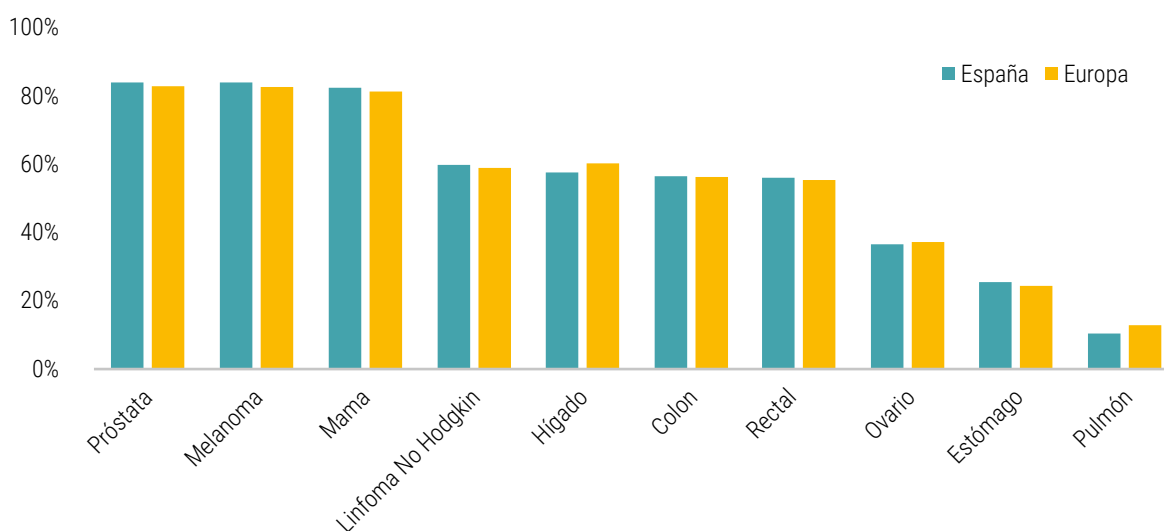
**FIGURA 101. SUPERVIVENCIA (%) A 1, 3 Y 5 AÑOS DE CÁNCER (EXCEPTO PIEL NO MELANOMA) POR SEXO, ESPAÑA, 2002-2007 Y 2008-2013**



Fuente: elaboración propia a partir de REDECAN (2020)<sup>239</sup>

Comparando la situación de España con respecto a su entorno, las tasas de supervivencia son similares o ligeramente superiores a las tasas medias europeas para los tumores más relevantes (Figura 102)<sup>236</sup>.

**FIGURA 102. COMPARATIVA ENTRE ESPAÑA Y EUROPA DE LAS TASAS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DIAGNOSTICADO ENTRE 2000 Y 2007**



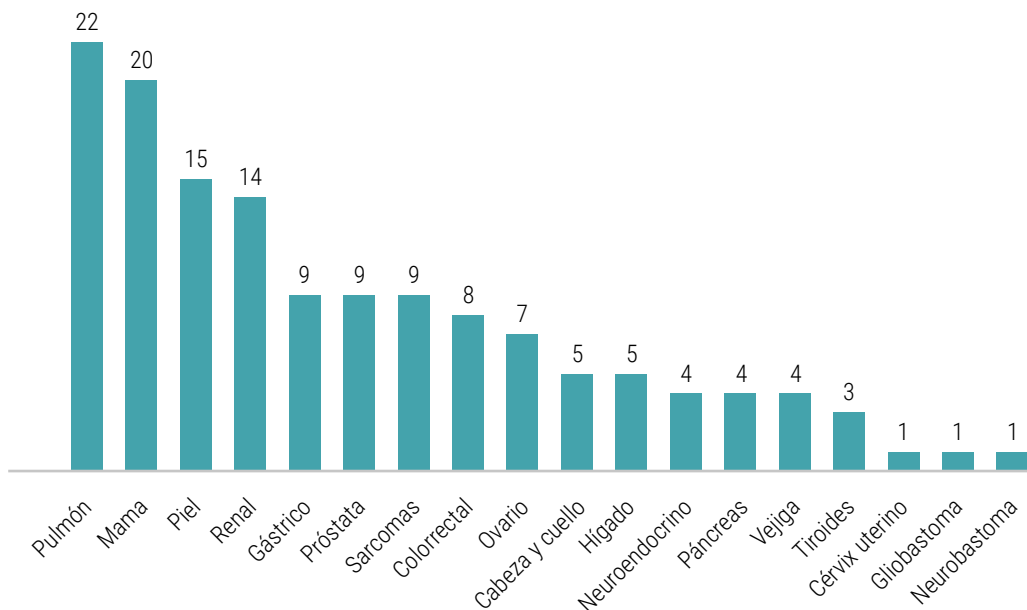
Nota: tasas de supervivencia a 5 años estandarizadas por edad

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del EUROCORE-5<sup>236</sup>

### Avances en las opciones de tratamiento

En los últimos años, el desarrollo de nuevos fármacos no ha parado de crecer, llegándose a aprobar durante el periodo 1995-2019 más de 140 nuevos principios activos (Figura 103)<sup>240</sup>.

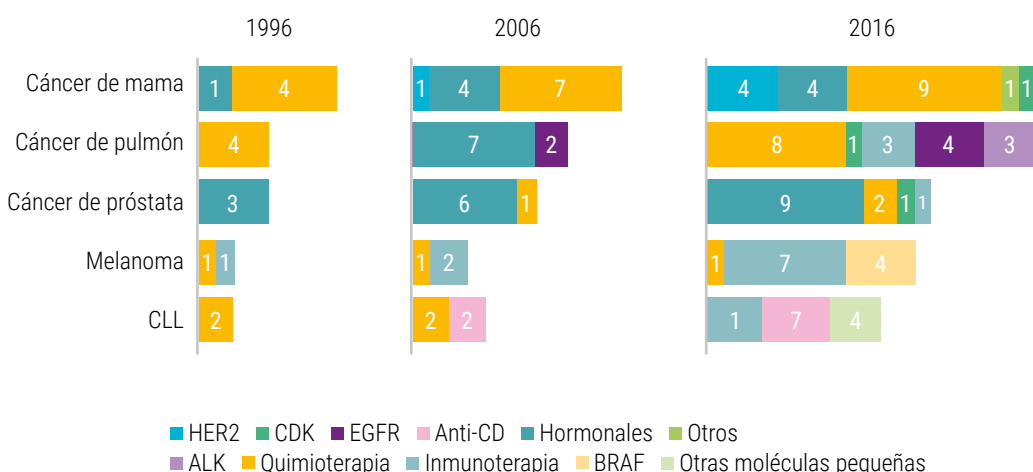
**FIGURA 103. NÚMERO DE APROBACIONES POR PARTE DE LA EMA DE NUEVAS SUSTANCIAS ACTIVAS EN TUMORES SÓLIDOS, POR INDICACIÓN, 1995-2019**



Fuente: elaboración propia a partir de EMA (2019)<sup>240</sup>

La ciencia ha avanzado sustancialmente en el tratamiento contra el cáncer, mejorando el arsenal terapéutico de distintos tipos de tumores y mutaciones específicas de las células cancerosas, entrando de lleno en una nueva etapa de la medicina de precisión. Este avance queda patente con la aprobación entre 2011 y 2016 de 68 moléculas diferentes para 22 indicaciones, siendo muchas de ellas para más de una indicación (Figura 104)<sup>241</sup>.

**FIGURA 104. EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA CIERTOS TUMORES, 1996-2016**



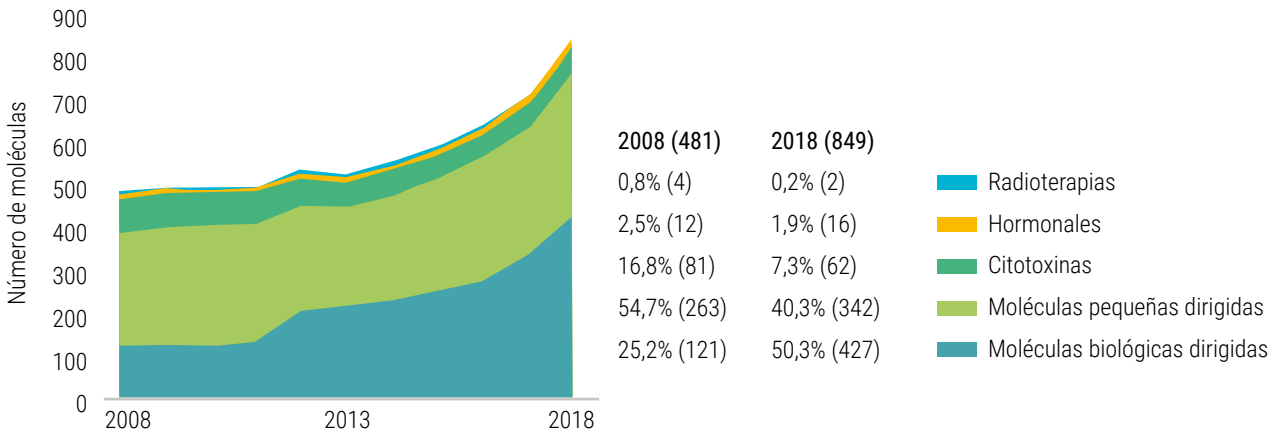
Nota: CLL: Leucemia linfoblástica crónica

Fuente: QuintilesIMS Institute (2017)<sup>241</sup>

De hecho, en la última década, los medicamentos dirigidos han aumentado su proporción en comparación con el resto de tratamientos disponibles para el cáncer, como la radioterapia o los tratamientos hormonales (Figura 105)<sup>243</sup>. Al contrario de lo que sucede en los tratamientos de quimioterapia y radioterapia, las terapias

dirigidas son aquellas que actúan de manera selectiva en genes específicos del cáncer, las proteínas o el entorno del tejido que contribuyen al crecimiento y la supervivencia del cáncer<sup>242</sup>. El número de terapias en fase avanzada de desarrollo aumentó un 77% de 2008 a 2018, y en concreto, las terapias biológicas dirigidas y las moléculas pequeñas dirigidas aumentaron un 30% y 14%, respectivamente<sup>243</sup>.

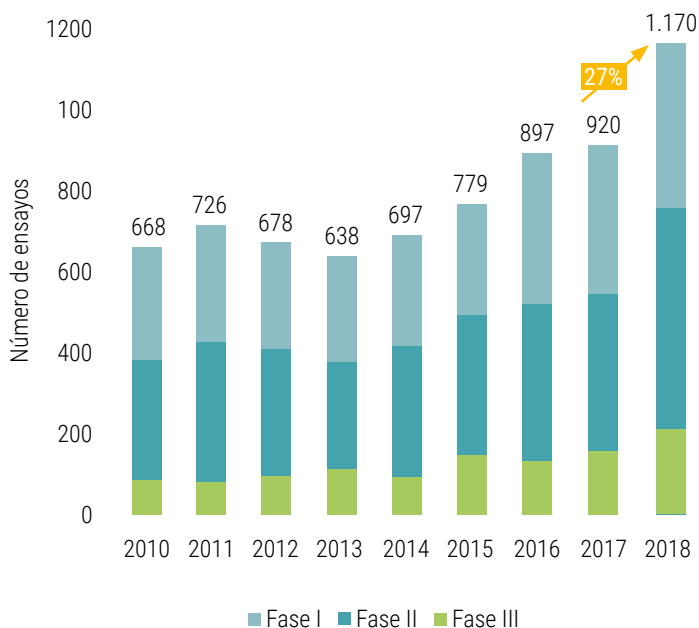
**FIGURA 105. EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE MOLÉCULAS EN ÚLTIMA FASE EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER, 2008-2018**



Fuente: IQVIA (2019)<sup>243</sup>

Además de las nuevas aprobaciones de los últimos años, el futuro del tratamiento contra el cáncer es prometedor, ya que en el año 2018 se encontraban activos más de 1.100 ensayos clínicos en diferentes fases (Figura 106), a los que se tienen que sumar los nuevos ensayos iniciados en el año 2019 y 2020<sup>243</sup>.

**FIGURA 106. NÚMERO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA EN ONCOLOGÍA, POR FASE, 2010-2018**

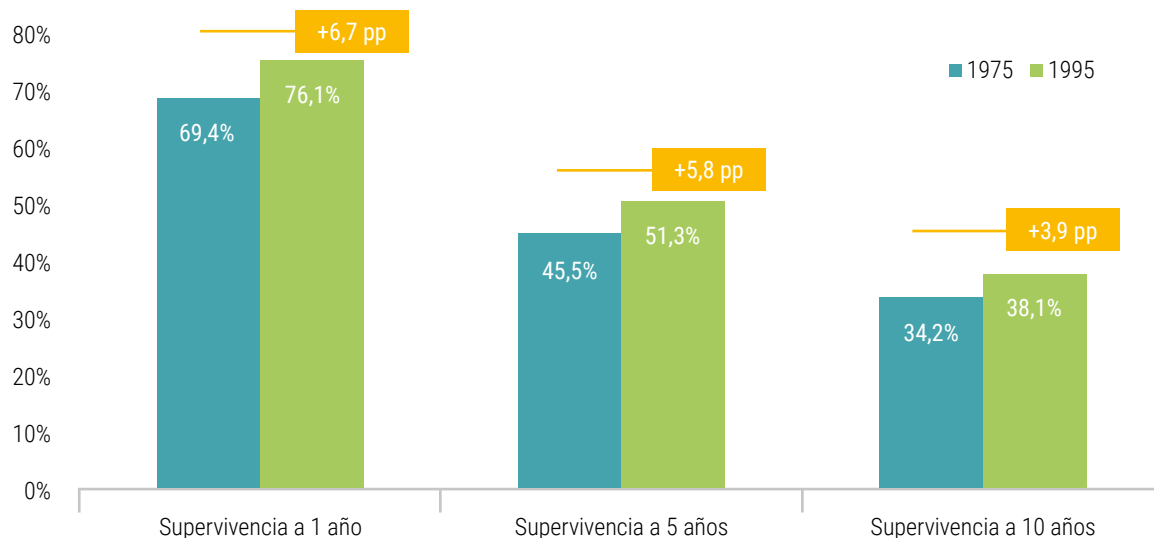


Fuente: IQVIA (2019)<sup>243</sup>

### 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 específica 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 (Figura 107)<sup>244</sup>.

**FIGURA 107. INCREMENTO DE LA TASA DE SUPERVIVENCIA AL CÁNCER DEBIDO AL STOCK DE NUEVOS MEDICAMENTOS LANZADOS EN EEUU, 1975-1995**



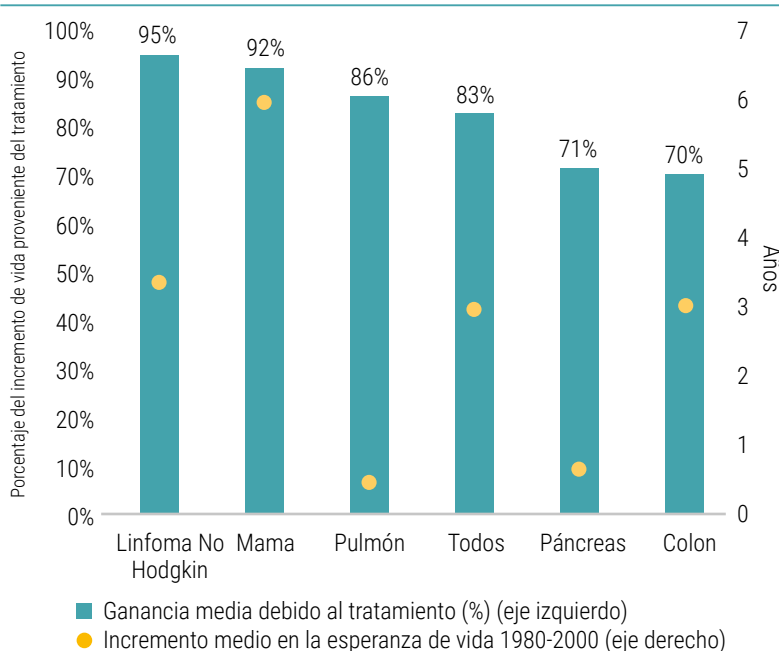
Nota: pp: puntos porcentuales

Fuente: Lichtenberg (2004)<sup>244</sup>

Siguiendo con el impacto producido por la mejora de los tratamientos oncológicos en la supervivencia de los pacientes con cáncer, un estudio analizó la relación entre la mejora de los tratamientos durante el periodo 1980-2000 y el incremento en la esperanza de vida. El estudio examinó las ganancias para todos los tipos de cáncer, y concretamente, para el cáncer de mama, pulmón, colon, linfoma no Hodgkin y páncreas. Los resultados del estudio indicaron que durante el periodo se produjo un incremento de 3 años en la esperanza de vida para todos los tumores estudiados, y que el 83% de dicho aumento provino del efecto de los tratamientos farmacéuticos. Desglosado por tipos, los tratamientos con mayor impacto en la esperanza de vida fueron los indicados para el linfoma no Hodgkin y cáncer de mama, con un impacto del 95% y 92%, respectivamente, seguidos de cáncer de pulmón (86%), páncreas (71%) y colon (70%) (Figura 108)<sup>245</sup>.

Resulta importante conocer el impacto que ha tenido la entrada de nuevos medicamentos oncológicos sobre la salud de los pacientes. Según un estudio reciente de Lichtenberg (2018), la comercialización de fármacos oncológicos entre 1982 y 2010 evitó un 23% de los años de vida ajustados por discapacidad en pacientes con cáncer en 2015. Así mismo, el lanzamiento de

**FIGURA 108. GANANCIA MEDIA EN LA ESPERANZA DE VIDA DEBIDA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (%) E INCREMENTO DE LA ESPERANZA DE VIDA PRODUCIDA EN CIERTOS TIPOS DE TUMORES, 1980-2000**

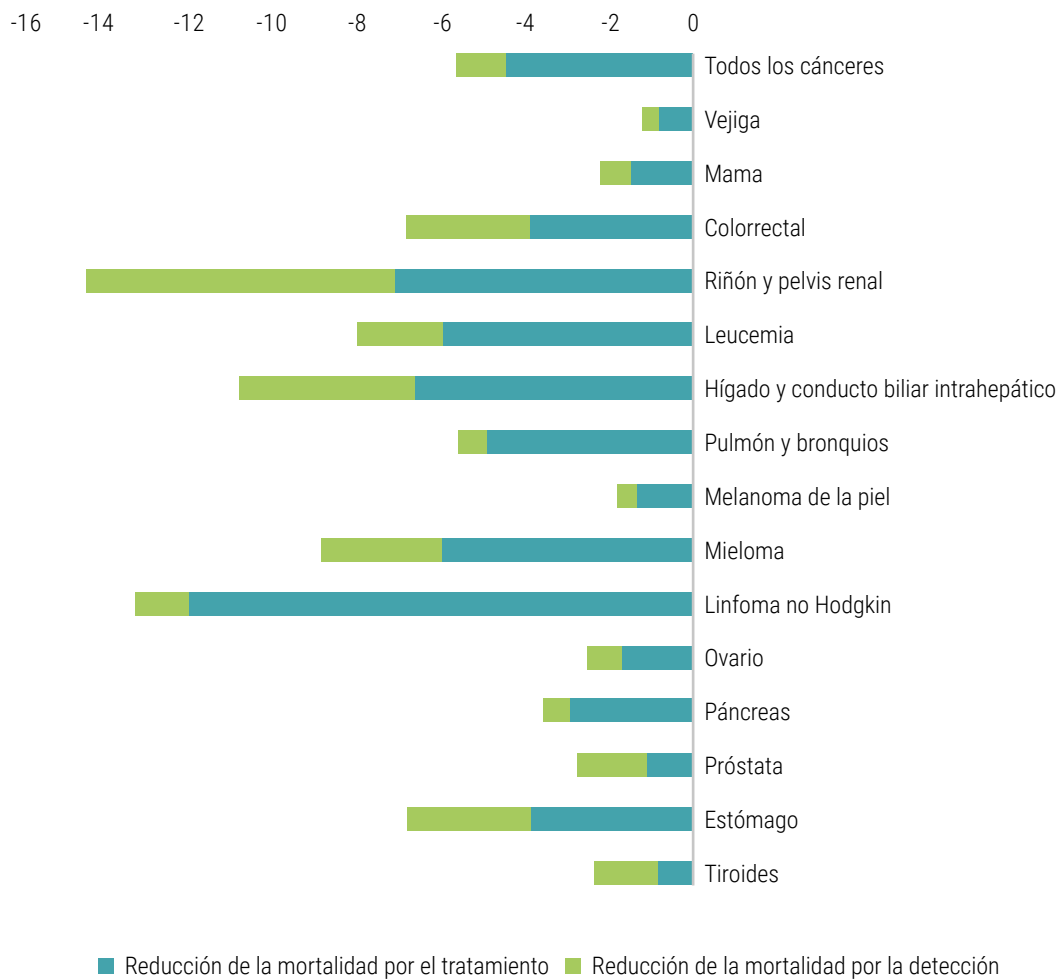


Fuente: elaboración propia a partir de Sun (2008)<sup>245</sup>

un medicamento oncológico durante el periodo 2006-2010 redujo el número de años de vida perdidos debido a la discapacidad en un 5,8%, lo que implica que, de no haberse lanzado ningún medicamento oncológico durante ese periodo, se habrían perdido un total de 8,04 millones de años de vida debido a la enfermedad<sup>246</sup>.

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 (Figura 109)<sup>247</sup>.

**FIGURA 109. 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)<sup>247</sup>

Complementariamente, otro estudio de Lichtenberg, esta vez realizado 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<sup>69</sup>.

Además de los estudios mencionados anteriormente, Lichtenberg ha realizado otros trabajos sobre la relación entre la introducción de nuevos medicamentos oncológicos y la reducción de la mortalidad por cáncer. Un resumen de algunos de ellos se detalla a continuación.

**TABLA 8. RESUMEN DE ESTUDIOS SOBRE EL EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EN LA ESPERANZA DE VIDA Y LA MORTALIDAD**

PAÍS	AÑO DE PUBLICACIÓN	CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO
Estados Unidos <sup>244</sup>	2004	La introducción de fármacos oncológicos en 1975-1995 implicó un incremento en 6,7, 5,8 y 3,9 pp en la supervivencia a 1, 5 y a 10 años, respectivamente. Esto supone que entre un 50% y 60% del incremento de la supervivencia en ese período está asociado directamente a los nuevos medicamentos oncológicos.
Francia <sup>248</sup>	2012	La introducción de nuevos tratamientos oncológicos está relacionada con una reducción de la mortalidad en el período 2002-2006 de entre el 1% y 3% (entre un 16% y 50% sobre la reducción total en mortalidad para ese período en Francia).
Estados Unidos <sup>249</sup>	2015	La introducción de la quimioterapia en 1997 para tratar a pacientes con mieloma resultó en un incremento de la esperanza de vida de 0,99 años (65% del incremento total) en el período 1997-2005.
Canadá <sup>250</sup>	2015	El lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1985-1996 generó una ganancia acumulada de 105.366 años de vida antes de los 75 años en 2011.
Eslovenia <sup>251</sup>	2015	Aproximadamente dos tercios de la disminución de la mortalidad prematura por cáncer entre 2000 y 2010 se debió a la innovación farmacéutica. Si no se hubiera dado tal innovación, el número de fallecidos habría sido un 12,2% superior.
Suiza <sup>69</sup>	2016	Se ganaron 17.000 años de vida antes de los 75 años en 2012, fruto del lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1990 y 2007.
Bélgica <sup>252</sup>	2016	La mortalidad por cáncer se redujo en un 20% en 2012 (incremento de la esperanza de vida en 1,52 años), gracias a los fármacos oncológicos lanzados en 1987-1995.
Australia <sup>54</sup>	2017	El 60% del descenso en la mortalidad prematura en el periodo 1998-2007 se debió a la innovación farmacéutica previa. Dicha innovación fue la responsable del 40% del aumento de la supervivencia a 5 años durante dicho periodo.
Colombia <sup>253</sup>	2017	Los resultados específicos para cáncer estiman que el número de años potencialmente perdidos por los pacientes es inversamente proporcional al número de medicamentos oncológicos lanzados 3-4 años antes.
México <sup>254</sup>	2017	El lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos en 1991-2001 generó una ganancia de 105.661 años de vida antes de los 70 años en 2013.
Rusia <sup>67</sup>	2018	La reducción de 243.774 años de vida potencialmente perdidos antes de los 75 años en el año 2011 proviene del lanzamiento de medicamentos oncológicos, que son responsables del 94% de la reducción de la tasa de mortalidad entre 2001 y 2011.
36 países <sup>246</sup>	2018	El lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1982 y 2010 evitó un 23% de los años de vida perdidos en pacientes con 19 tipos de cáncer en 2015 (equivalentes a 6.049.000 años de vida ganados).
Estados Unidos <sup>67</sup>	2018	El 70% de la ganancia en la supervivencia a 5 años durante el periodo 1994-2008 proviene del incremento de las innovaciones médicas producido 12-24 años antes.
Estados Unidos <sup>66</sup> 	2020	Los medicamentos oncológicos aprobados durante 2000-2014 han reducido en 719.133 los años de vida potencialmente perdidos antes de 75 años en 2014.

Fuente: elaboración propia basada en Lichtenberg (referencias detalladas en la tabla).

### EJEMPLOS DE AVANCES CONCRETOS EN ALGUNOS TIPOS DE CÁNCER

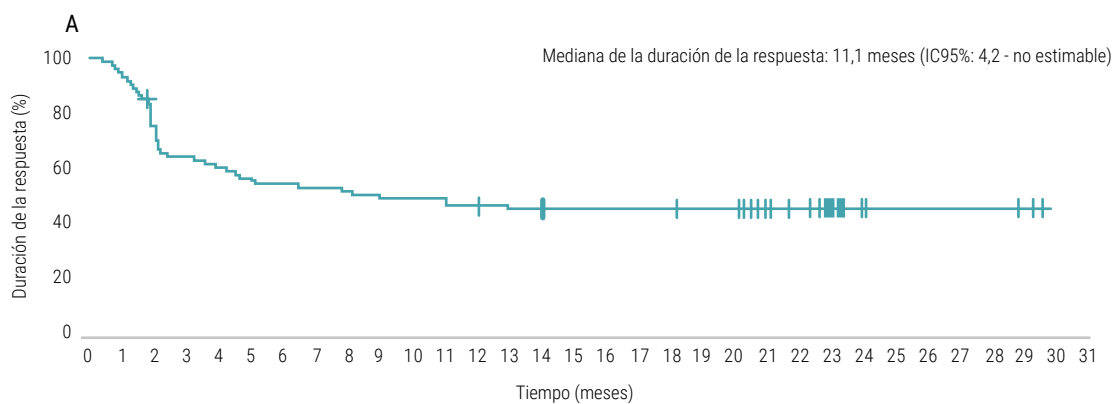
En las últimas décadas, se ha logrado un progreso muy significativo en la lucha contra el cáncer. Hasta hace pocos años, el cáncer se había tratado según su tipo y origen, pero en los últimos tiempos y gracias a los grandes avances producidos en la ciencia, el tratamiento contra el cáncer está focalizado en conocer las alteraciones génicas presentes en los diferentes tumores, conociendo así mejor la naturaleza de las células tumorales y facilitando los tratamientos contra ellas. De esta manera, el conocimiento del perfil tumoral de cada paciente permite conocer el comportamiento de la enfermedad<sup>255</sup>. El surgimiento de la inmunoterapia primero y las terapias avanzadas después, han abierto un nuevo marco de acción, a la vez que han logrado importantes avances en resultados en salud. Además, el mejor conocimiento del cáncer ofrece a los pacientes diferentes opciones de tratamiento que pueden favorecer su calidad de vida, como por ejemplo, la administración de fármacos oncológicos orales que reducen el tiempo que los pacientes pasan en el hospital<sup>256</sup> o la menor probabilidad de padecer efectos secundarios<sup>257</sup>.

Un ejemplo paradigmático de los avances en estas terapias se encuentra en los **tumores oncohematológicos**, con el desarrollo de la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), que ha supuesto una revolución en aquellos pacientes cuyos tratamientos anteriores no habían dado resultado. Se trata de terapias avanzadas donde las propias células inmunitarias de los pacientes se reprograman genéticamente para encontrar y atacar a las células cancerosas en todo el organismo.

Las primeras CAR-T industriales aprobadas han sido axicabtagen ciloleucel en linfoma de células grandes B refractarios y tisagenlecleucel en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y linfoma de células grandes B refractarios<sup>258,259</sup>. Los resultados del estudio pivotal ZUMA-1 de axicabtagen ciloleucel arrojaron una tasa de respuesta objetiva del 74%, siendo la tasa de respuesta completa del 54%, con una mediana de seguimiento de 27,1 meses<sup>260</sup>. Tras más de dos años de seguimiento, no se había alcanzado la mediana de supervivencia global (Figura 110). Los resultados a largo plazo de ZUMA-1 muestran beneficios sostenidos en el tiempo, confirmando que, con una mediana de seguimiento de 39 meses, el 47% de los pacientes seguían vivos<sup>261</sup>.

Por su parte, tisagenlecleucel demostró en el estudio ELIANA en 75 pacientes una tasa global de respuesta del 81% (IC95%: 71–89) a los tres meses, mientras que la duración de la respuesta no fue alcanzada al finalizar el periodo de estudio (Figura 111)<sup>262</sup>.

**FIGURA 110. DURACIÓN DE LA RESPUESTA, SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA GLOBAL DE AXICABTAGEN CILOLEUCEL EN PACIENTES CON LINFOMA B DE CÉLULAS GRANDES**

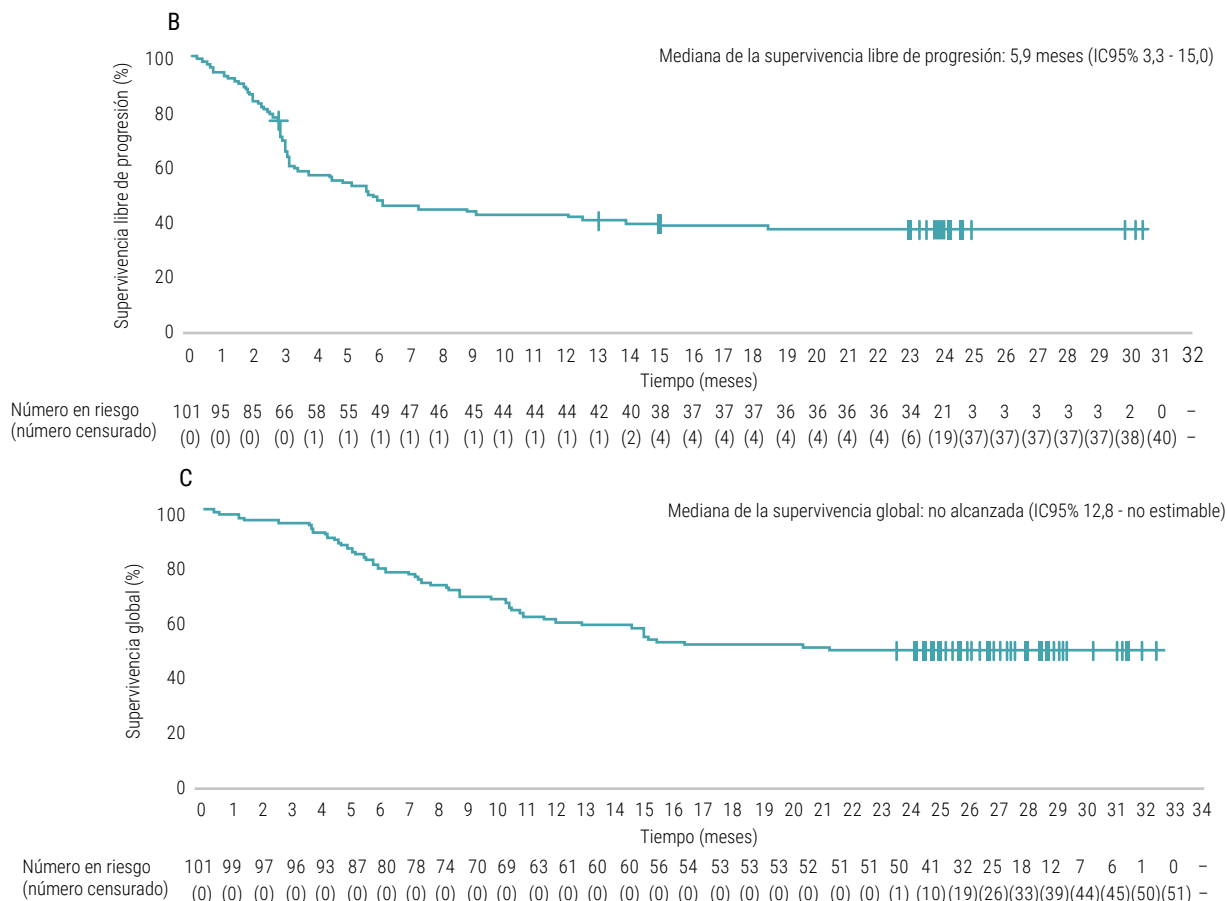


Número en riesgo	84	78	63	54	51	47	46	45	44	43	42	42	38	37	36	36	36	36	35	35	28	26	18	4	3	3	3	3	2	0	-
(número censurado)	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(2)	(3)	(4)	(4)	(4)	(4)	(5)	(5)	(12)	(14)	(22)	(36)	(37)	(37)	(37)	(37)	(38)	(40)	-

*Sigue en página siguiente*

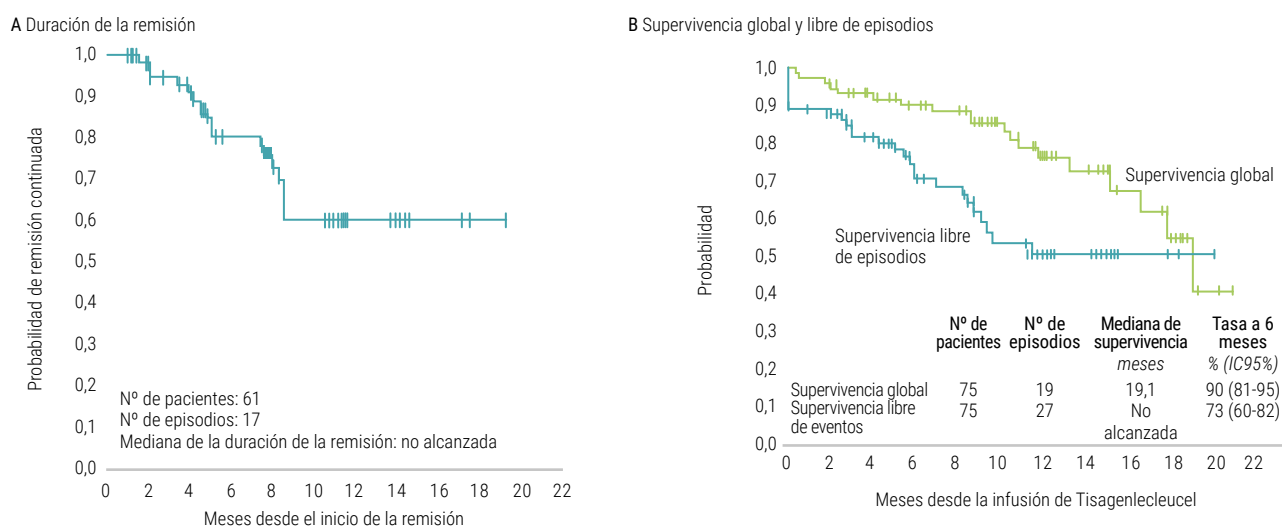


Viene de página anterior



Fuente: Locke (2019)<sup>260</sup>

**FIGURA 111. DURACIÓN DE LA REMISIÓN Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON TISAGENLECLEUCEL**

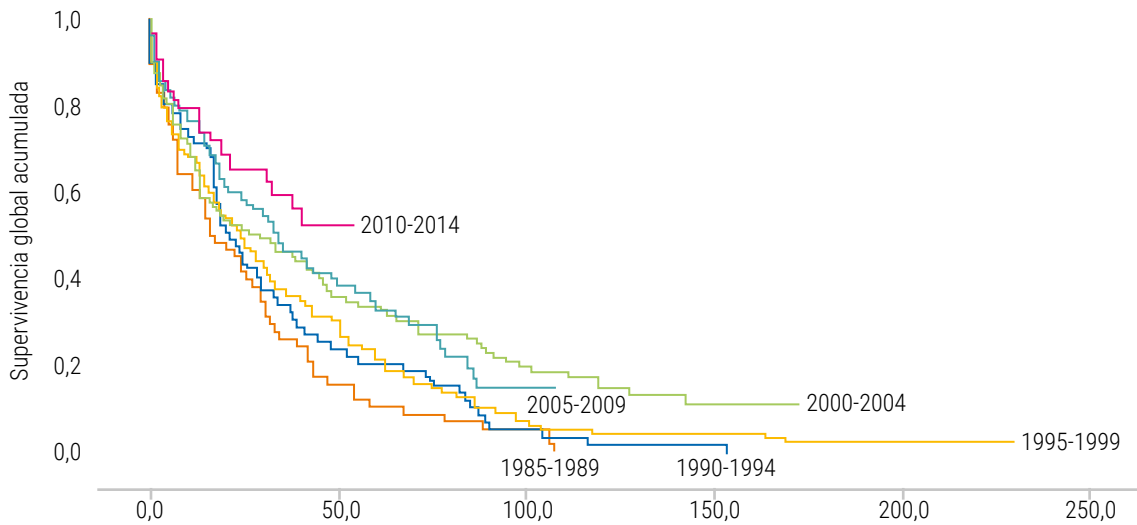


Fuente: Maude (2018)<sup>262</sup>

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 (Figura 112)<sup>263</sup>. 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<sup>264</sup>. Por su parte, la aplicación de nuevas combinaciones de fármacos también ha logrado reducciones significativas en el riesgo de progresión y de supervivencia global<sup>265,266</sup>.

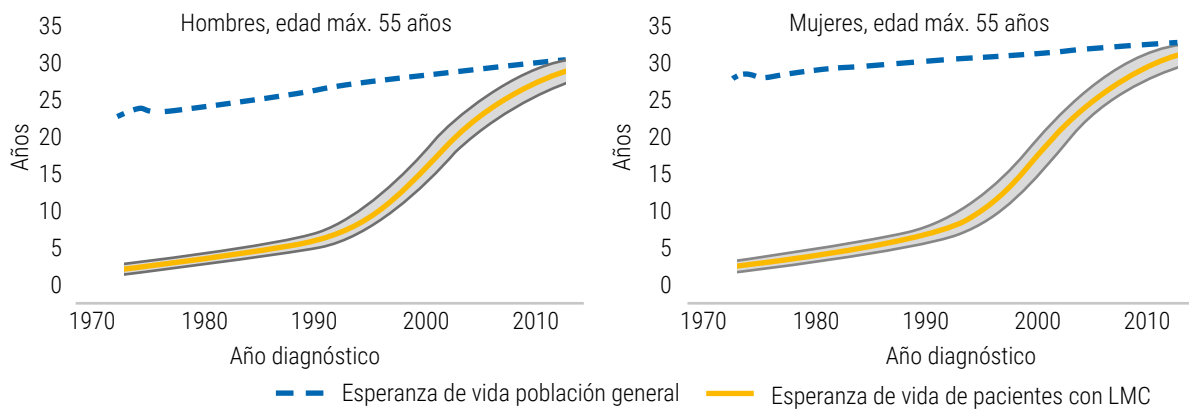
**FIGURA 112. MEDIANA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL ACUMULADA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN DISTINTOS PERIODOS DE TIEMPO, EN MESES, EN ESPAÑA**



Fuente: Ríos-Tamayo (2015)<sup>263</sup>

Por su parte, según un estudio sueco, realizado entre 2.662 pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica (LMC), tras la introducción del primer inhibidor de la tirosina quinasa, se produjo una sustancial mejora en la supervivencia, siendo las mejoras más significativas entre los pacientes más jóvenes (Figura 113)<sup>267</sup>.

**FIGURA 113. EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, SUECIA, 1973-2013**



Fuente: Bower (2016)<sup>267</sup>

Al igual que lo sucedido en tumores hematológicos, los avances en tumores sólidos han ido de la mano de la investigación en medicina de precisión, creando nuevas sustancias que focalizan su acción en las mutaciones específicas de cada cáncer, dejando atrás las terapias basadas en quimioterapia sistémica.

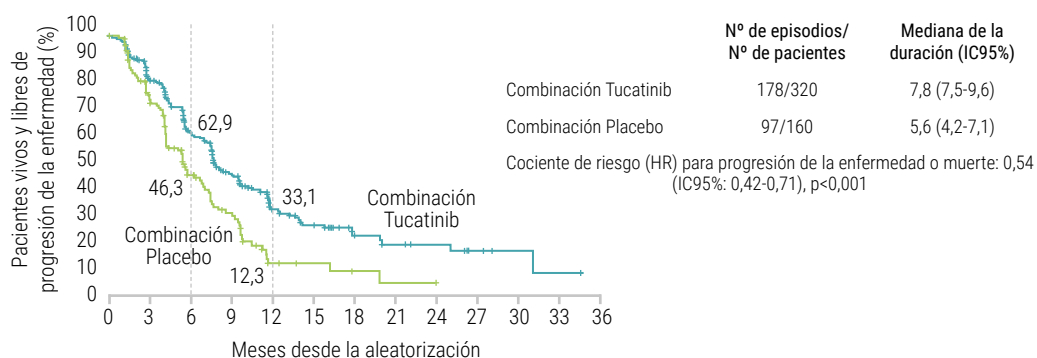
En **cáncer de mama**, los tratamientos más personalizados y la mejor estratificación de las pacientes han mejorado notablemente los resultados en salud. Una prueba de ello es que la probabilidad de estar libre de recaída de la enfermedad a los 5 años ha pasado del 70% en los años 80 hasta lograr el 90% en los últimos años<sup>268,269</sup>.

El descubrimiento de los tumores que expresan el gen HER2 ha permitido el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, como por ejemplo trastuzumab, cuyos ensayos clínicos han demostrado que el uso de esta molécula, junto a paclitaxel, doxorubicina o cliclofosfamida, obtiene una mayor tasa de respuesta (49%) frente a quimioterapia (32%). A su vez, este tratamiento combinado mostraba una mayor duración mediana de la respuesta (9,1 vs 6,1 meses) y una mayor supervivencia global (25,1 vs 20,3 meses)<sup>270</sup>. A su vez, el uso de este mismo fármaco en combinación con quimioterapia ha demostrado, según un estudio, un incremento de 156.413 años de vida ganados acumulados durante el periodo 1999-2013, lo que supone más del doble que el tratamiento sólo con quimioterapia<sup>271</sup> ●. Otro anticuerpo monoclonal (pertuzumab) también ha demostrado mejoras en la eficacia combinándose con trastuzumab, reduciendo el riesgo de recaída un 19% vs el tratamiento de trastuzumab y quimioterapia<sup>272</sup>. En los últimos años, la adición de terapias hormonales a la combinación trastuzumab/pertuzumab en el cáncer de mama ha logrado buenos resultados, mejorando en 15,7 meses sus resultados frente al grupo de control, llegando a una mediana de supervivencia global de 56,5 meses<sup>273</sup>.

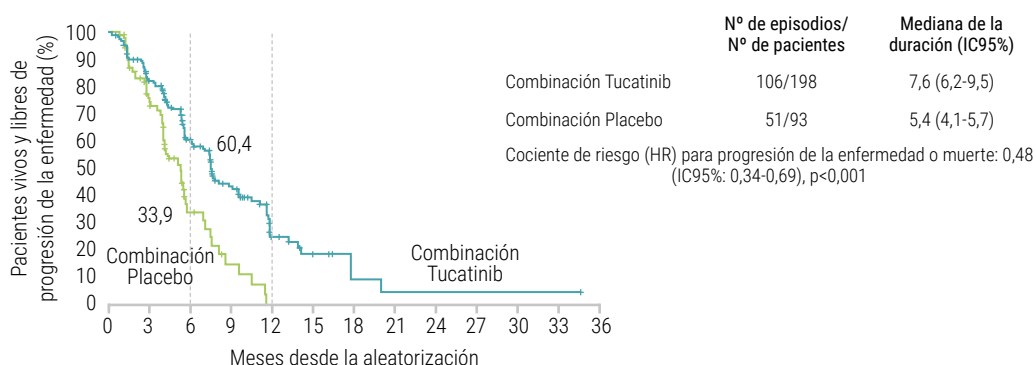
Por otro lado, otra combinación de trastuzumab/pertuzumab, esta vez con quimioterapia y la molécula tucatinib, ha demostrado una mejora en el porcentaje de pacientes supervivientes a los 2 años (45% vs 27% del grupo de control) y libres de progresión (33% vs 12%) (Figura 114)<sup>274</sup>.

**FIGURA 114. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON TUCATINIB EN COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB Y CAPECITABINA**

Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión



Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión entre pacientes con metástasis cerebrales



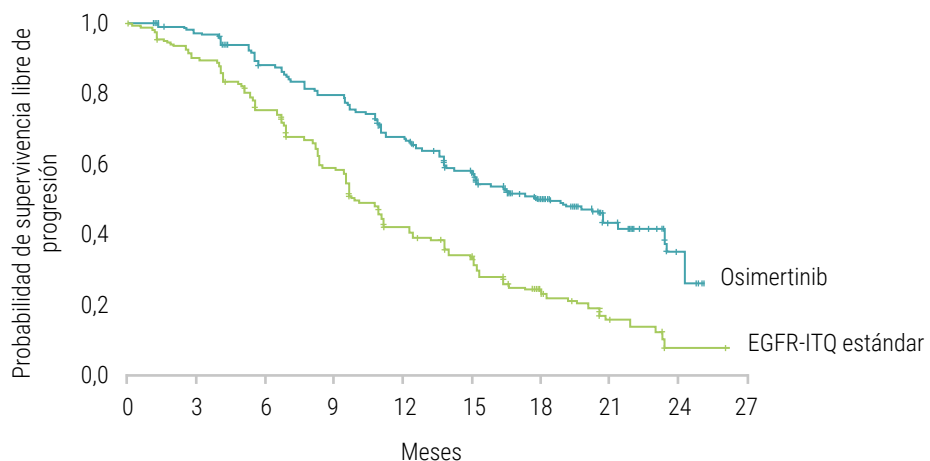
Fuente: Murthy (2019)<sup>274</sup>

Al mismo tiempo que se producen mejoras en el tratamiento del cáncer en su conjunto, también se avanza en el tratamiento de determinados nichos de pacientes más específicos. En este caso, se han producido avances relevantes en pacientes hormonossensibles, con la llegada de nuevos fármacos biológicos que, junto a los tratamientos convencionales como la hormonoterapia, han logrado avances significativos en la enfermedad. La llegada de everolimus, seguido de los inhibidores CDK4/CDK6 como palbociclib, ribociclib o abemaciclib han incrementado más la supervivencia de este subgrupo de pacientes<sup>275</sup>.

En los años más recientes, la FDA (en 2017) y la EMA (en 2018) han aprobado terapias dirigidas a mujeres con mutaciones en el gen BRCA que ya han recibido quimioterapia. Neratinib es un fármaco inhibidor de la quinasa administrado después del tratamiento con trastuzumab, con el objetivo de reducir el riesgo de reincidencia en pacientes con cáncer de mama incipiente que se han sometido a una intervención quirúrgica<sup>276</sup>. Por su parte, el talazoparib es utilizado para tratar el cáncer de mama HER2 negativo con mutaciones BRCA que se haya extendido fuera del foco original<sup>277</sup>.

En el ámbito del **cáncer de pulmón**, las investigaciones han permitido mejorar el conocimiento de la enfermedad, mejorando e incorporando nuevas combinaciones de fármacos que han permitido un gran avance en la lucha contra la enfermedad. En este caso, el descubrimiento y forma de actuación del marcador génico PD-L1 en las células tumorales del pulmón, ha favorecido la aparición de las terapias dirigidas con nivolumab<sup>278</sup>, pembrolizumab<sup>279</sup> y durvalumab<sup>280</sup>. Igualmente, atelizumab también ha demostrado su eficacia en el tratamiento dirigido contra la proteína PD-L1 A en combinación con la quimioterapia estándar, logrando mejoras en la supervivencia global frente al comparador (HR: 0,7) (IC 95% 0,64-0,98)<sup>281</sup>. Además han aparecido otras terapias como osimertinib y alectinib para el cáncer de pulmón cuyas células presentaban mutaciones en los marcadores génicos mutados EGFR y ALK, respectivamente, logrando resultados positivos<sup>282-284</sup>. Un ejemplo de la efectividad de estos fármacos se encuentra en un ensayo sobre 556 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP). En dicho estudio, osimertinib ha demostrado una supervivencia libre de progresión significativamente mayor (18,9 meses frente a 10,2 meses) que la terapia estándar, mientras que la mediana de respuesta fue de 17,2 meses con osimertinib frente a 8,5 meses con el tratamiento estándar (Figura 115)<sup>283</sup> ●.

**FIGURA 115. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO MUTADO EGFR TRATADOS CON TERAPIA DIRIGIDA**



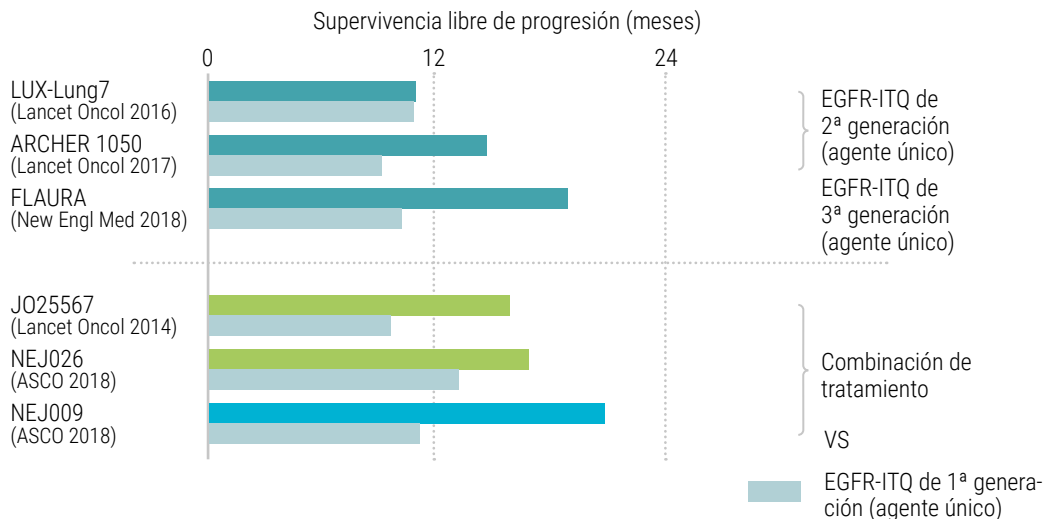
**Nota:** EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico. ITQ: Inhibidores de de la tirosina quinasa

**Fuente:** Soria (2018)<sup>283</sup> ●

En el cáncer de pulmón, el estudio del perfil genómico del paciente se ha situado en el centro de los avances, investigando qué moléculas son más efectivas para determinadas mutaciones génicas expresadas en las células tumorales de los pacientes. En este ámbito, la aparición reciente de los inhibidores de la tirosina quinasa de nueva generación ha conseguido avances muy significativos en las traslocaciones ALK y ROS1, así como en la mutación EGFR (Figura 116)<sup>285-287</sup>. Algunos ejemplos de estos medicamentos son el brigatinib<sup>288</sup>, el lor-

latinib<sup>289</sup> y el dacomitinib<sup>290</sup>. Igualmente, se están investigando otras dianas moleculares como BRAF, HER2, HER3, KRAS, MET, PD-L1 o RET, entre otras<sup>286,291</sup>.

**FIGURA 116. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA CON MUTACIÓN EGFR-TKI**

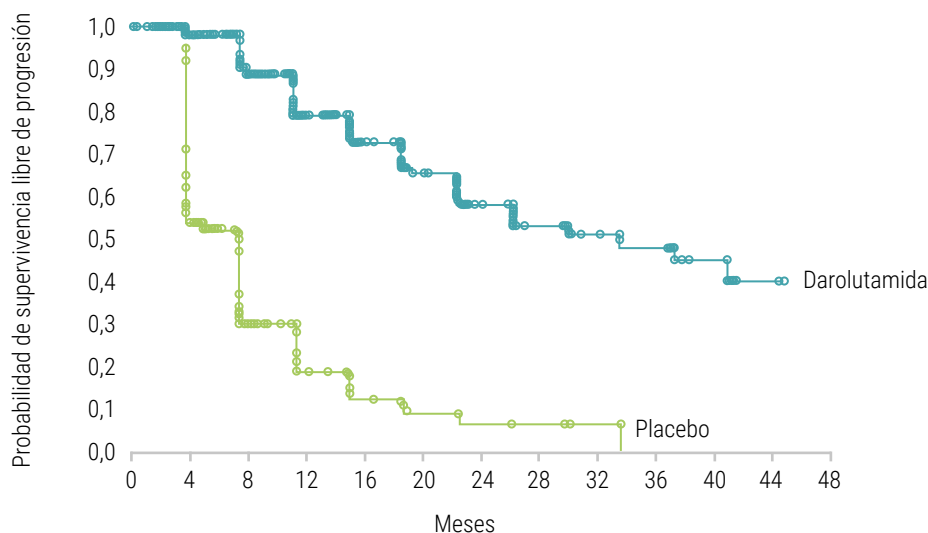


Nota: EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico. ITQ: Inhibidores de la tirosina quinasa

Fuente: Yoneda (2019)<sup>287</sup>

Al igual que ha sucedido con los tipos de tumor mencionados anteriormente, en el **cáncer de próstata** también se han logrado avances significativos<sup>291</sup>. Los avances terapéuticos en este tipo de cáncer han ido encaminados a tratar aquellos tumores resistentes a las terapias hormonales convencionales y/o a la castración. En ese aspecto, el desarrollo de un nuevo fármaco antagonista de los receptos de andrógenos, darolutamida, ha demostrado una mediana de supervivencia de 40,4 meses en comparación con 18,4 meses del grupo placebo. De igual forma, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 36,8 meses frente a los 14,8 de placebo (Figura 117)<sup>292</sup> 🟡.

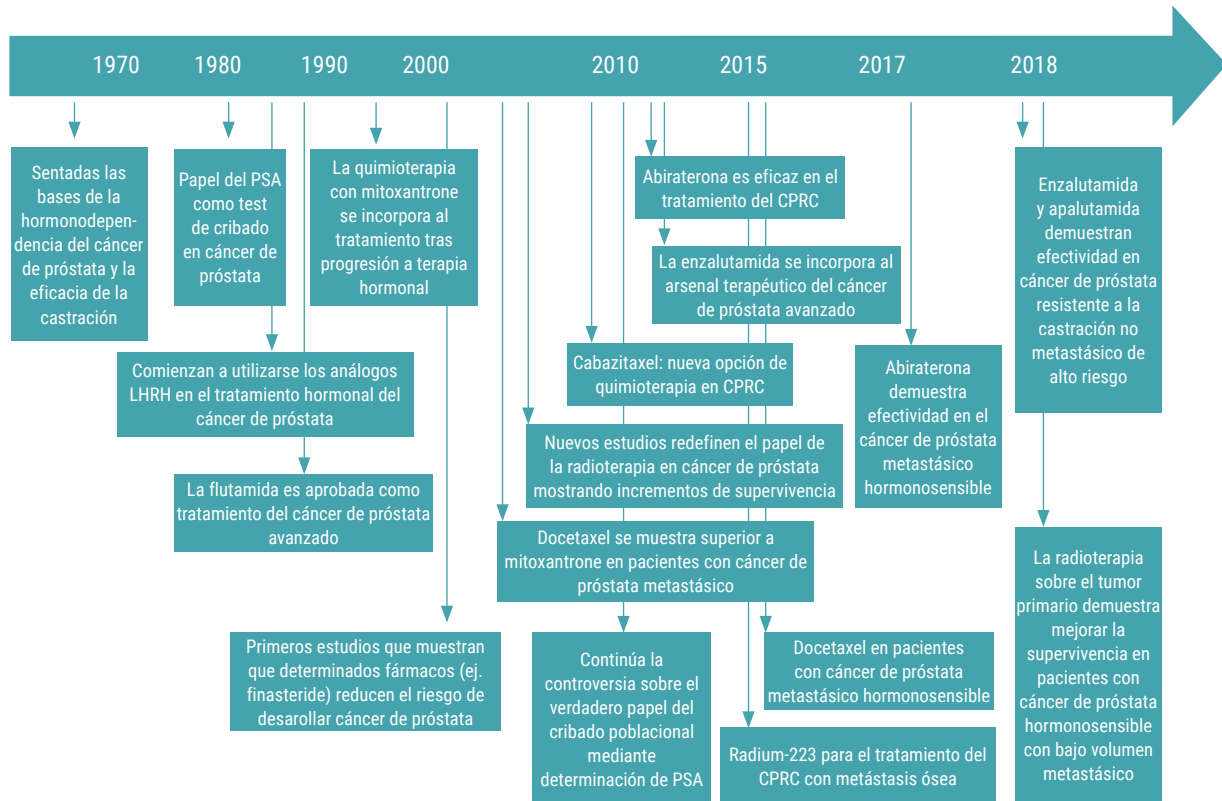
**FIGURA 117. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON DAROLUTAMIDA**



Fuente: Fizazi (2019)<sup>292</sup> 🟡

En cáncer de próstata, el principal avance de los últimos años se ha enfocado hacia el tratamiento de los pacientes resistentes a las terapias convencionales, como es el caso del cáncer resistente a la castración o la enfermedad hormonosensible metastásica (Figura 118)<sup>293</sup>. El desarrollo de nuevos medicamentos, ya sea en forma de quimioterapia (cabazitaxel), radiofármacos (Ra-223) y, más recientemente, los nuevos agentes hormonales (abiraterona, enzalutamida) ha logrado aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata hasta los 32-36 meses actuales frente a los 12-18 meses de supervivencia alcanzados en 2005 con el tratamiento estándar con docetaxel<sup>293</sup>.

**FIGURA 118. AVANCES PRODUCIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, 1970-2018**



**Notas:** PSA: antígeno prostático específico. CPRC: cáncer de próstata resistente a castración. LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante

**Fuente:** SEOM (2019)<sup>293</sup>

La mejora en el tratamiento de la enfermedad provino fundamentalmente del descubrimiento y posterior desarrollo de las terapias modificadoras de la creación de testosterona, como los agonistas y antagonistas de la hormona LHRH, relacionada con la enfermedad. En este contexto, los tratamientos con abiraterona y enzalutamida alcanzaron resultados muy positivos en el cáncer resistente a la castración. En el caso de abiraterona, su ensayo pivotal demostró una reducción del riesgo de muerte del 35%, así como un aumento en la mediana de supervivencia (14,8 meses frente a 10,9 meses) en comparación con placebo<sup>294</sup>. Estudios posteriores han confirmado estos resultados, con un aumento de la mediana de supervivencia de 17 meses en el tratamiento conjunto combinado de abiraterona con hormonoterapia (deprivación androgénica)<sup>295</sup>.

Al igual que la abiraterona, el otro tratamiento modificador de la hormona LHRH, enzalutamida, ha mostrado resultados prometedores en su ensayo pivotal, alcanzando una reducción del 37% en el riesgo de muerte, así como una mejora de supervivencia frente a placebo (18,4 meses frente a 13,6 meses)<sup>296</sup>. Tanto apalutamida como enzalutamida, han demostrado demorar dos años la aparición de metástasis en pacientes resistentes a la castración, así como reducir el riesgo de aparición de sintomatología en más de un 50%<sup>293</sup>.

Respecto al **melanoma cutáneo**, la supervivencia a 5 años ha aumentado de manera firme en los últimos años, superando el 80% en las proyecciones realizadas para España en 2020. Por sexos, la supervivencia es del 82,3% y 88,9% para hombres y mujeres, respectivamente. Incluso en fases avanzadas del tumor, el pronóstico es prometedor gracias a los avances diagnósticos, farmacológicos y quirúrgicos<sup>297</sup>.

Los primeros tratamientos basados en dosis altas de interferón alfa y en periodos prolongados de tiempo en los años 90 habían obtenido algunas mejoras, pero con una toxicidad muy elevada. La aparición años después de la inmunoterapia favoreció la activación del sistema inmune frente al tumor, logrando significativos aumentos en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global de los pacientes. El desarrollo de medicamentos inhibidores de la quinasa del gen BRAF a lo largo de la última década, ha permitido mejorar los resultados obtenidos frente a la terapia habitual en aquellos tumores que presentan esa mutación. Un ejemplo de ello se encuentra en los resultados obtenidos en diferentes ensayos con vemurafenib que han mejorado tanto la supervivencia global como el riesgo de muerte de los pacientes<sup>298</sup>.

Otros tratamientos enfocados esta vez en la mutación del gen PD-L1, son nivolumab e ipilimumab<sup>299,300</sup>. Uno de esos estudios expone que, en un seguimiento a 60 meses, la supervivencia global fue de más de 60 meses frente a los tratamientos en monoterapia de nivolumab (36,9 meses) e ipilimumab (19,9 meses). Así mismo, el grupo tratado en combinación muestra un Hazard Ratio de 0,52 frente a nivolumab y 0,63 frente a ipilimumab. La supervivencia global a 5 años fue del 52%, 44% y 26% para el tratamiento de combinación, nivolumab e ipilimumab, respectivamente<sup>299</sup>.

Por último, otra de las vías para el tratamiento del mieloma múltiple se encuentra en los inhibidores de MEK. Los tratamientos en combinación de cobimetinib con vemurafenib y trametinib con dabrafenib, han demostrado lograr una mayor supervivencia en pacientes con melanoma BRAF mutado que los tratamientos en monoterapia<sup>301,302</sup>.

La medicina de precisión también ha llegado al tratamiento del **cáncer colorrectal**. En este ámbito, los anticuerpos monoclonales cetuximab y bevacizumab han demostrado mejores resultados que el tratamiento estándar basado en quimioterapia. Según un estudio realizado en 579 pacientes con mutación en el gen KRAS, el tratamiento con cetuximab está asociado a mejoras en la supervivencia global y a una reducción del 49% en el riesgo de progresión de la enfermedad.

Otra línea de tratamiento, esta vez sobre la mutación BRAF V600E en pacientes metastásicos, muestra que la combinación de encorafenib, cetuximab y binimetinib está asociada con una mayor supervivencia global (9 meses) frente al grupo de control. Así mismo, la tasa de respuesta fue del 26% en la triple terapia frente al 2% del grupo de control<sup>303</sup>.

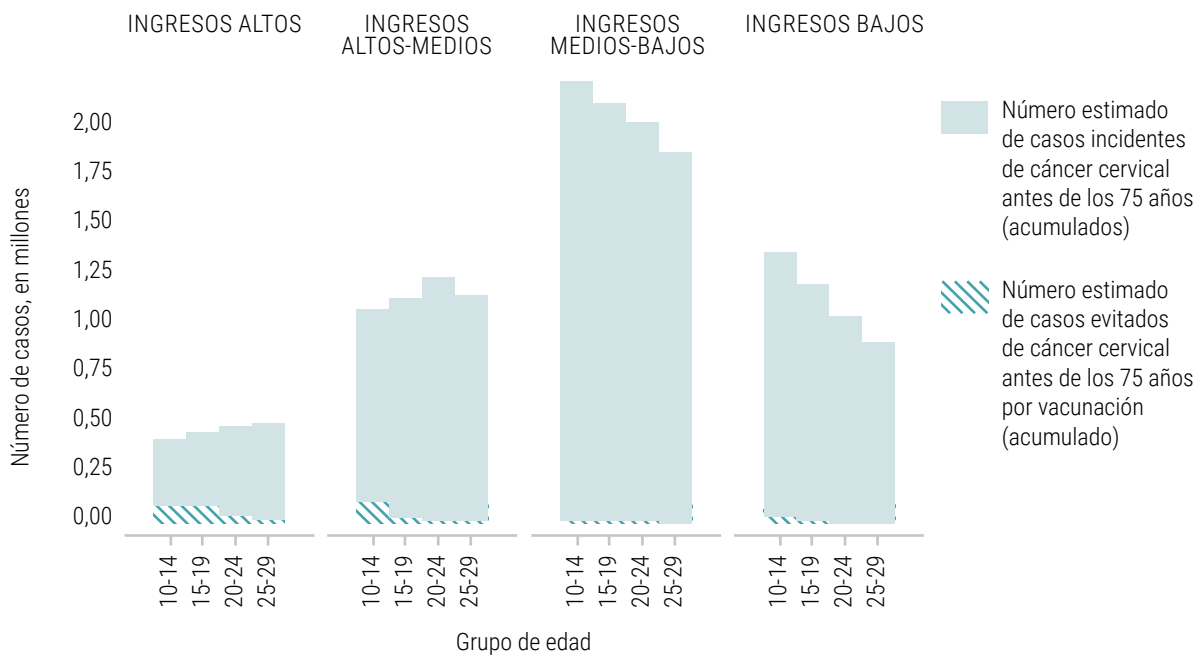
De igual forma, en **cáncer de riñón**, un estudio analizó las diferencias en supervivencia absoluta y en el porcentaje de supervivientes tratados antes (2000-2003) y después (2005-2008) del uso de la terapia dirigida<sup>304</sup> 🟡. En él se observó que la supervivencia en el periodo pasó de 15 a 20 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. Un ejemplo de la eficacia de las terapias dirigidas en cáncer renal se encuentra en un estudio sobre 886 pacientes, la mayoría con tumores PD-L1 positivos, en el tratamiento en combinación de avelumab y axitinib frente al tratamiento estándar. La mediana de supervivencia libre de progresión de la terapia en combinación fue de 18,3 meses frente a los 8,4 meses del comparador<sup>305</sup>.

Por último, aunque actualmente no existe ninguna vacuna contra el cáncer propiamente dicha, en los últimos años se han investigado y creado varias vacunas para la prevención de determinados tipos de cáncer. El ejemplo más relevante de ello y que se ha utilizado de manera más extensiva, es la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en la prevención del **cáncer de cuello de útero** y otros relacionados con

el aparato reproductor femenino. Diversos estudios en EEUU, Australia y Nueva Zelanda han demostrado la robusta eficacia de la vacuna, reduciendo las infecciones de VPH en un 86% en Australia y entre un 31% y 91% en EEUU<sup>306</sup>.

Otro estudio estimó que, asumiendo una vacunación completa en 47 millones de mujeres y que la vacuna protege a lo largo de toda la vida, la vacuna contra el VPH evitó 379.000 casos de cáncer de cuello de útero y 156.000 muertes relacionadas en el año 2014. Debido a las diferencias en las tasas de cobertura internacionales, dónde los países de ingresos altos consiguieron un mayor porcentaje de mujeres vacunadas, se tuvo en cuenta a todas las mujeres vacunadas con al menos una dosis de la vacuna. En este sentido, las cifras de casos y muertes evitadas aumentó hasta los 444.600 casos y 184.000 muertes, respectivamente (Figura 119)<sup>307</sup>.

**FIGURA 119. CASOS DE CÁNCER DE CERVIX EVITADOS POR LA VACUNA DEL PAPILOMA HUMANO ANTES DE LOS 75 AÑOS, POR NIVEL DE INGRESOS Y GRUPO DE EDAD, 2014**



Fuente: Bruni (2016)<sup>307</sup>

Es importante señalar que el verdadero valor de los medicamentos innovadores oncológicos se observará cuando haya transcurrido cierto tiempo, y se cuente con datos de vida real a largo plazo, y teniendo en cuenta también que dichos fármacos pueden acabar sirviendo para tratar otros tipos de cáncer u otras patologías. De igual modo, aunque una gran parte de las mejoras en los resultados en salud pueden ser atribuibles a los medicamentos innovadores, es necesario advertir que otra parte se producirá gracias a otro tipo de medidas (preventivas, socioeconómicas, etc.) e innovaciones (de proceso, organizativas, diagnósticas, etc.).

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<sup>308</sup>, 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.

Las terapias dirigidas, debido a su forma de actuación, dirigiéndose a la diana específica, hace que este tipo de fármacos generen menos efectos secundarios que la quimioterapia, que no distingue entre células sanas y tumorales<sup>309,310</sup>. En este sentido, diversos estudios reportan mejores puntuaciones en calidad de vida después del tratamiento con terapias dirigidas frente a la quimioterapia<sup>311,312</sup>.



Para finalizar, cabe destacar que, aunque los resultados en salud son prometedores para muchos pacientes, llegando a ser totalmente disruptivos con las terapias estándar, es importante realizar más investigación y dedicar una mayor inversión de recursos humanos y materiales para alcanzar la cura o, al menos, un tratamiento efectivo para los distintos tipos de cáncer, hecho que se vuelve más acuciante teniendo en cuenta el creciente envejecimiento de la población.

*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)<sup>271</sup>, Ríos -Tamayo (2015)<sup>263</sup>, Bower (2016)<sup>267</sup>

*En los últimos años se ha abierto un nuevo abanico de posibilidades para la mejora de los resultados de salud y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. La medicina de precisión y su avance contra dianas terapéuticas específicas, puede marcar la diferencia en el tratamiento futuro de la enfermedad.*

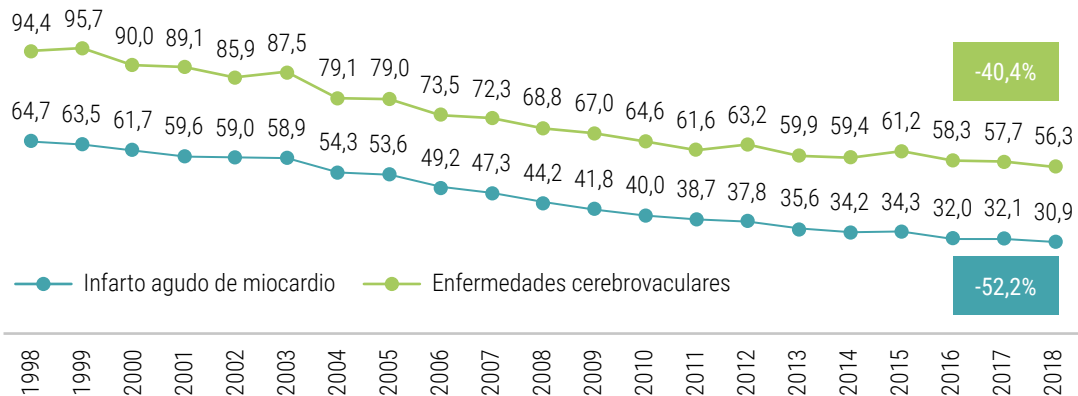
Pucci (2019)<sup>310</sup> y Krzyszczyk (2018)<sup>257</sup>

## ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, que se clasifican en hipertensión arterial, cardiopatía coronaria (infarto de miocardio), enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita y miocardiopatías. Las obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro, así como hemorragias de los vasos cerebrales o coágulos de sangre, causan episodios agudos como el ataque al corazón o los accidentes vasculares cerebrales (AVC). Estos fenómenos suelen tener su causa en la presencia de una combinación de factores de riesgo, tales como el tabaquismo, las dietas malsanas y la obesidad, la inactividad física, el consumo nocivo de alcohol, la hipertensión arterial, la diabetes y la hiperlipidemia<sup>313</sup>.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial. En 2017, 17,8 millones de personas murieron a causa de estas patologías, lo cual representa un 31% de todas las causas de defunción, 330 millones de años de vida perdidos, y otros 35,6 millones de años vividos con discapacidad<sup>314-316</sup>. En particular, la cardiopatía coronaria y los accidentes vasculares cerebrales forman parte de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, representando un 79,6% de todas las letalidades por ECV en 2015<sup>313</sup>. 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<sup>317</sup>.

En el caso de España, en las últimas dos décadas se ha producido una reducción significativa en la tasa de mortalidad por accidentes cardiovasculares (-40% en enfermedades cerebrovasculares y -52% en infarto agudo de miocardio) (Figura 120). A pesar de esta reducción, los accidentes cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte en nuestro país (con 26.420 muertes anuales por enfermedad cerebrovascular y 14.521 por infarto agudo de miocardio en 2018), representando casi un 10% del total, aunque en 1998 los fallecimientos por esta causa representaban un 18% del total<sup>318</sup>.

**FIGURA 120. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD POR 100.000 HABITANTES POR ACCIDENTES CARDIOVASCULARES, ESPAÑA, 1998-2018**

Fuente: elaboración propia a partir de datos del INE<sup>318</sup>

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<sup>319-321</sup>.

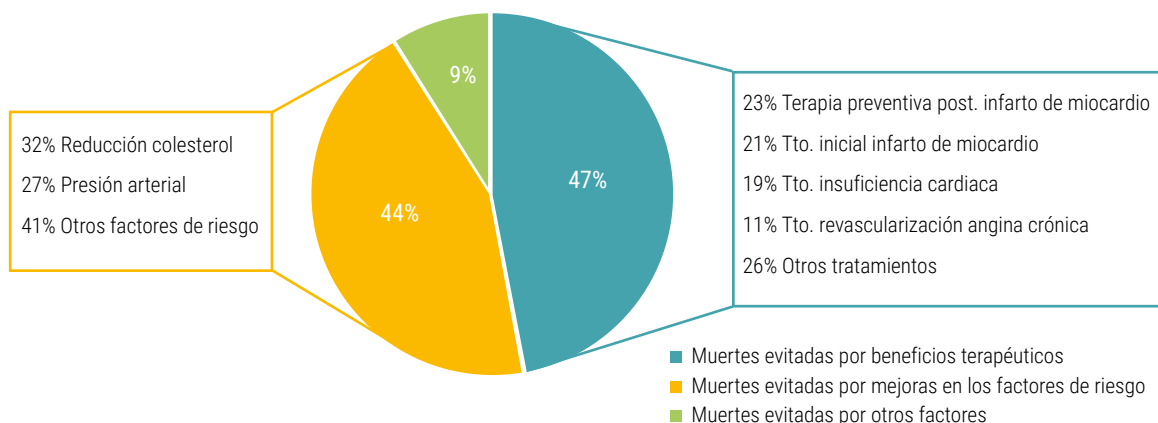
Uno de los principales resultados en salud evaluados a lo largo de los años, con la intención de cuantificar la eficacia tanto de los antihipertensivos, como de las estatinas, es la incidencia de eventos cardiovasculares y su mortalidad. A este respecto, se han realizado numerosos trabajos, cuya evidencia ha sido sintetizada en distintas revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Un ejemplo de ello es el meta-análisis de Amarenco et al. (2004), que concluyó que las estatinas reducen la incidencia promedio del total de accidentes cerebrovasculares en un 21%, sin producir un incremento de los AVC hemorrágicos, y que este efecto se debe principalmente a la extensión de la reducción del LDL-C (colesterol LDL, *low-density lipoprotein-cholesterol*)<sup>322</sup> ●.

Por su parte, el estudio realizado por Ford et al. (2007) 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<sup>323</sup>. 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) (Figura 121), y el 9% restante se produjo por otros factores no explicados<sup>323</sup>.

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.

**FIGURA 121. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO ANUAL DE MUERTES POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EVITADAS, POR TIPO DE INTERVENCIÓN, ESTADOS UNIDOS, 1980-2000**

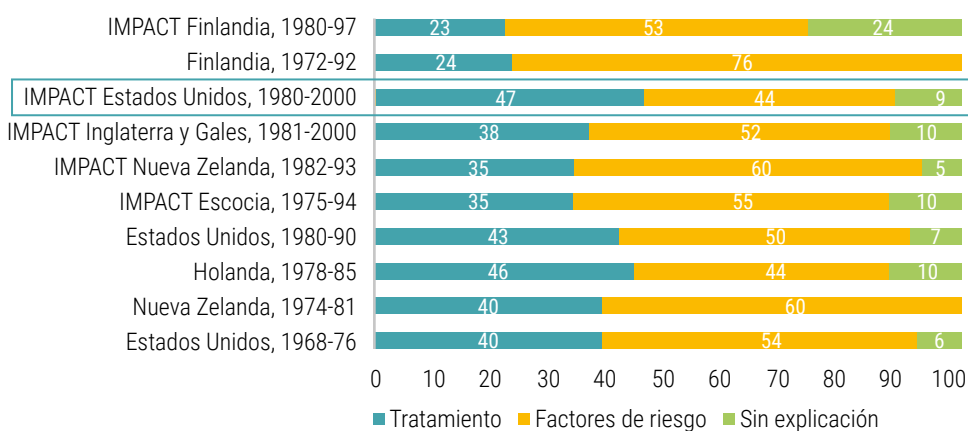


Nota: Tto: tratamiento

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de Ford (2007)<sup>323</sup>

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 (Figura 122)<sup>323</sup>.

**FIGURA 122. FACTORES EXPLICATIVOS DE LA DISMINUCIÓN DE MUERTES POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN DISTINTOS ESTUDIOS Y PAÍSES**



Fuente: Ford (2007)<sup>323</sup>

En un estudio reciente, Szummer et al. (2019) realizaron una revisión de la literatura, concluyendo que la adopción de nuevas terapias, como la reperfusión farmacológica en combinación con aspirina, la colocación de stent seguida de inhibición plaquetaria y la utilización de tratamiento complementario con anticoagulantes, estatinas e inhibidores neuro-hormonales redujeron la mortalidad a un año por síndromes coronarios a la mitad (del 22% al 11%), entre los años 1995 y 2014<sup>324</sup>.

Por su parte, un meta-análisis de Armitage et al. (2019) concluyó que el uso de estatinas o un tratamiento más intensivo en estatinas redujo en un 21% (cociente de reducción de riesgo [RR]: 0,79; IC95% 0,77 a 0,81) el riesgo de episodios vasculares mayores, para cada reducción de 1,0 mmol/L en el colesterol LDL, en personas de 75 años o más<sup>325</sup>. En pacientes de todas las edades, el mismo análisis obtuvo resultados similares: el uso de estatinas redujo un 24% el riesgo de padecer infarto de miocardio no mortal (RR: 0,76; IC 95%, 0,73 a 0,79), un 25% el riesgo de necesitar cirugía vascular (RR: 0,75; IC95%, 0,73 a 0,78) y un 12% la mortalidad producida por eventos cardiovasculares (RR: 0,88; IC95, 0,85 a 0,91).

Resultados similares han sido detectados en el reciente estudio clínico denominado SPARCL, en relación a los efectos de la atorvastatina sobre episodios vasculares (periféricos, coronarios y cerebrovasculares)<sup>326</sup>. En los 4.731 pacientes analizados que habían sufrido un AVC o un ataque isquémico transitorio reciente, la utilización de estatinas redujo el riesgo de episodios vasculares totales a 6 años en un 32% (HR: 0,68; IC95%, de 0,60 a 0,77). El uso de este medicamento ha reducido el riesgo de episodios vasculares coronarios (HR: 0,54; IC95%, de 0,42 a 0,70) y periféricos (HR: 0,56; IC95%, de 0,35 a 0,89) casi a la mitad, y en un 24% el riesgo de episodios cerebrovasculares (HR: 0,76; IC95%, de 0,66 a 0,88).

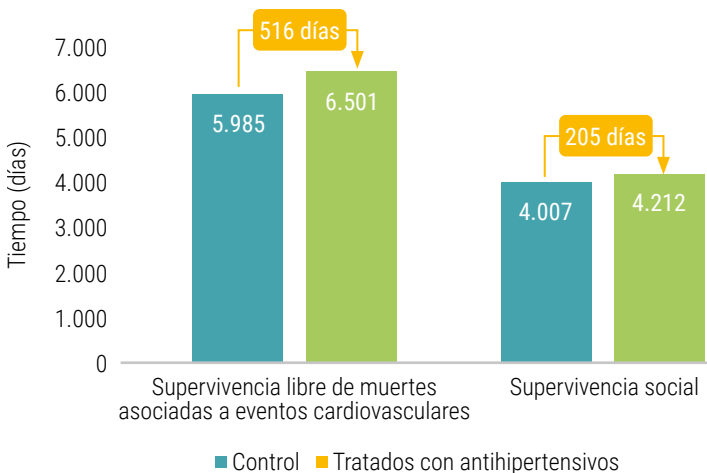
Se ha relacionado la terapia con medicamentos antihipertensivos con el descenso de eventos cardiovasculares. Sin embargo, no suele disponerse de resultados a largo plazo sobre cómo afectan a la esperanza de vida. Una excepción la encontramos en el estudio SHEP (Programa Hipertensión Sistólica en la Edad avanzada) que aportó evidencia de como 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<sup>327</sup>. Más de 20 años después se realizó un seguimiento de estos mismos participantes, cuya edad media en el momento del reclutamiento era de 72 años, distinguiendo entre el grupo que recibió tratamiento y el que recibió placebo<sup>328</sup>. 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)<sup>328</sup>

En este mismo estudio de seguimiento a largo plazo 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) (Figura 123)<sup>328</sup>.

**FIGURA 123. DIFERENCIAS EN EL PERCENTIL 70 DE SUPERVIVENCIA ENTRE LOS SUJETOS TRATADOS CON ANTIHIPERTENSIVOS Y LOS SUJETOS CONTROL, TRAS 22 AÑOS DE SEGUIMIENTO, ESTADOS UNIDOS**



Fuente: Kostis (2011)<sup>328</sup>

Asimismo, un estudio realizado 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<sup>329</sup>. 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.

Según Cutler et al., en ausencia de medicamentos antihipertensivos, la tensión arterial

media de la población mayor de 40 años habría sido un 10%-13% superior y se habría producido un incremento del 4% de las muertes totales y del 9% por enfermedad cardiovascular<sup>74</sup> ●. Los autores concluyen 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 ha evitado un 38% de los ingresos hospitalarios por accidentes cerebrovasculares y un 25% de las hospitalizaciones por infarto.

Por su parte, Fang et al. realizaron un estudio sobre la incidencia de AVC en pacientes beneficiarios del *Medicare* estadounidense ( $\geq 65$  años), entre 1988 y 2008<sup>330</sup> ●. 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 AVC isquémico se redujo de 927 a 545/100.000, y el AVC hemorrágico de 112 a 94/100.000. Esto significa una disminución de aproximadamente un 40% en esas dos décadas, un descenso mayor de lo esperado, teniendo en cuenta que el riesgo de AVC pasó del 8,3% entre 1988-1994 al 8,8% entre 2005-2008.

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

*Coincidiendo con un aumento del 37% en el uso de las estatinas y del 21% 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.*

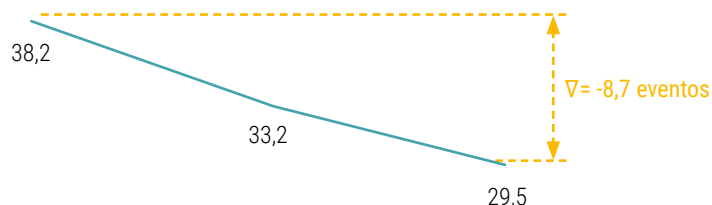
Fang (2014)<sup>330</sup> ●

Hansen et al., en una publicación de marzo de 2020, identificaron 14 estudios clínicos aleatorizados realizados con 52 mil pacientes y, a través de un meta-análisis, dedujeron que el uso de fármacos como los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA - *ACE inhibitors*, por su término en inglés) y los antagonistas de la aldosterona, permitieron un aumento del tiempo de vida en enfermos cardiovasculares de 43,7 días (IC95%; 20,8 a 66,5), 41,0 (IC95%; 18,8 a 63,3) y 41,3 (IC95%; 14,3 a 68,4) días, respectivamente<sup>331</sup>.

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)<sup>332</sup>.

Una baja adherencia a las estatinas (proporción de días cubiertos, o PDC, <40%) se relaciona con un aumento del 25% en el 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 (Figura 124)<sup>333</sup> ●.

**FIGURA 124. TASA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES O MUERTE POR CADA 1.000 PACIENTES-AÑO, EN FUNCIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO PREVENTIVO CON ESTATINAS, FINLANDIA, 2001-2004**



Adherencia baja (PDC <40%)      Adherencia intermedia (PDC 40-79%)      Adherencia alta (PDC >80%)

Nota: PDC: Proporción de Días Cubiertos

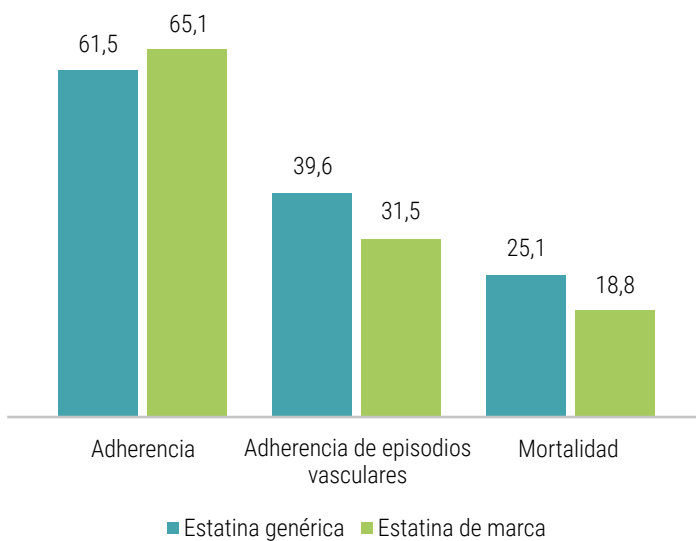
Fuente: elaboración propia a partir de Rannanheimo (2015)<sup>333</sup> ●

Otro estudio realizado en el mismo país por Lavikainen et al. (2016) sobre adherencia al tratamiento preventivo con estatinas obtuvo resultados similares<sup>334</sup>. 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% de 0,65 a 0,94 versus HR: 0,90; IC95% de 0,76 a 1,07)<sup>334</sup>.

En un estudio reciente realizado en España, Sicras-Mainar et al. (2018) concluyeron que la utilización de estatinas de marca frente a estatinas genéricas (que pueden estar sujetas a múltiples cambios de producto en las oficinas de farmacia, ante prescripciones por principio activo) aumentó la adherencia al tratamiento, mientras que redujo el riesgo de episodios cardiovasculares y mortalidad<sup>335</sup>. En concreto, en un periodo analizado de 5 años, la adherencia de los pacientes con estatinas de marca fue de un 65,1% (IC95%: 63,8% a 66,2%), frente al 61,5% en pacientes con estatinas genéricas (IC95%: 60,1% a 62,2%). Como consecuencia de esta distinta adherencia, la tasa de incidencia de episodios cardiovasculares, medida en número de episodios por cada 1.000 personas al año, fue de 39,6 (IC95%: 37,2 a 42,0) en el grupo con genéricos y de 31,5 (IC 95%; 27,9 a 35,5) en el grupo con estatinas de marca, representando un 31% más de riesgo de tener un episodio cardiovascular (HR: 1,31; IC95% de 1,15 a 1,50). Similarmente, debido a la menor adherencia, el riesgo de mortalidad en el grupo con estatinas genéricas fue un 36% mayor (HR: 1,36; IC95% de 1,15 a 1,62), con una tasa de letalidad del 25,1% frente al 18,8% del grupo con estatinas de marca, como muestra la Figura 125<sup>335</sup>.

**FIGURA 125. ADHERENCIA, INCIDENCIA DE EPISODIOS VASCULARES Y MORTALIDAD EN EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS DE MARCA FRENTE A ESTATINAS GENÉRICAS, ESPAÑA**



**Notas:** Adherencia: índice de posesión de medicamentos (MPR, por sus siglas en inglés), medido por la cantidad de días de medicación suministrada dividida por la cantidad de días de tratamiento. Incidencia de episodios vasculares: medida en número de episodios por cada 1.000 personas al año. Mortalidad: medida en % de muertes en el periodo estudiado

**Fuente:** Sicras-Mainar (2018)<sup>335</sup>

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 betabloqueante, el diurético y la estatina), las cuales han conducido a una reducción del 75% en el riesgo de padecer un infarto de miocardio entre las personas que tienen un alto riesgo<sup>336</sup>.

Un ejemplo de fármaco con evidencia en mejoras en la calidad de vida lo encontramos en un inhibidor de la neprilisina (a través del metabolito activo de sacubitrilo) y del receptor de la angiotensina (a través de valsartán), utilizado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Según los ensayos clínicos, este fármaco, cuando fue comparado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, redujo el riesgo de mortalidad, hospitalización e infarto de miocardio entre un 17% y 20% [HR:

0,80 a 0,83; IC95% de 0,73 a 0,90], mientras que demostró mejoras en calidad de vida (+1,13 frente a -0,14 puntos; P<0,001), medida por el cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ)<sup>337-339</sup>.

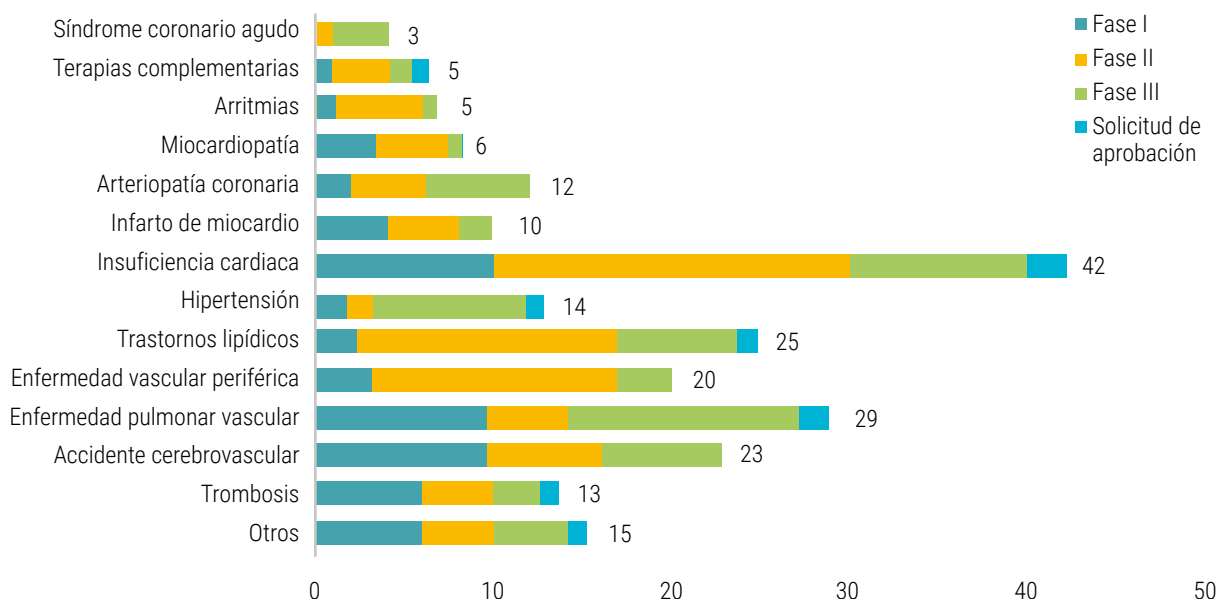
Otro ejemplo es evolocumab, un fármaco basado en anticuerpos monoclonales inhibidores de la proteína PCSK9, que ha sido recogido en la Guía sobre diabetes, pre-diabetes y enfermedades cardiovasculares elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés)<sup>340</sup>, que se destina a 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, lo que se tradujo en un menor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (HR: 0,47; IC95% de 0,28 a 0,78. P=0,003)<sup>341</sup>.

Otro estudio, denominado FOURIER, realizado con 25.096 pacientes, demostró que el uso de este fármaco (evolocumab) redujo los niveles de colesterol en un 26,9%, así como disminuyó el riesgo de muerte por evento cardiovascular, episodios de infarto de miocardio y revascularización en un 23% [HR: 0,77; IC95% de 0,67 a 0,88] y 7% [HR: 0,93; IC95% de 0,08 a 1,08] para los pacientes con los niveles de LDL-C superiores e inferiores a la media, respectivamente<sup>342</sup>. Dos meta-análisis publicados recientemente obtuvieron resultados similares, demostrando que la utilización de este fármaco proporciona reducciones en el colesterol (diferencias de porcentajes promedios ponderados 49,6%; IC95% de 46,0% a 53,1%), menor riesgo de sufrir episodios adversos (RR: 0,87; IC95% de 0,83 a 0,91) y mejoras en calidad de vida (30% de ganancias en AVAC)<sup>343,344</sup>.

Por su parte, en 2019, la FDA aprobó una nueva indicación para icosapent como complemento de terapia con dosis máximas toleradas de estatinas<sup>345</sup>. Originalmente aprobado en 2012 para ayudar a reducir niveles de triglicéridos muy elevados (de 500 mg/dl o más), la nueva indicación reduce el riesgo de eventos cardiovasculares entre adultos con niveles elevados de triglicéridos (de 150 mg/dl o más). De acuerdo con una publicación reciente que analizó los efectos de la utilización de este medicamento frente a placebo, todos los indicadores clínicos presentaron reducciones significativas: mortalidad (HR: 0,70; IC95% de 0,55 a 0,90), infarto de miocardio (HR: 0,72; IC95% de 0,56 a 0,93) y AVC (HR: 0,63; IC95% de 0,43 a 0,93)<sup>346</sup>. Por otro lado, otro estudio concluyó que este fármaco, en combinación con estatinas, frente a monoterapia de estatinas, resulta en ganancias de 0,338 años de vida ganados (AVG) y 0,289 años de vida ajustados por calidad (AVAC) por paciente<sup>347</sup>.

Finalmente, actualmente se encuentran en desarrollo clínico o pendientes de aprobación regulatoria más de 200 fármacos para enfermedades cardiovasculares (Figura 126)<sup>348</sup>. Entre estos medicamentos, cabe destacar el desarrollo de inhibidores BET (por sus siglas en inglés, *brodomain extra-terminal*) que tienen el potencial para reducir episodios adversos cardiovasculares mayores en pacientes con arteriopatía, diabetes tipo 2 y bajos niveles de colesterol HDL. Igualmente, se está desarrollando un medicamento para tratar la insuficiencia cardiaca isquémica, a través de una terapia génica no viral que tiene como objetivo la reparación y regeneración de tejidos en el cuerpo, promoviendo así la función cardiaca, la supervivencia celular y la reparación del tejido cardiaco lesionado. Asimismo, una nueva terapia está en fase de ensayo clínico para evaluar el potencial de revertir el daño cerebral sufrido en un AVC, denominado ataque cardiaco del cerebro. Esta terapia es una combinación de proteína C activada recombinante humana con células madre humanas, y se administra a pacientes tras pocas horas de haber sufrido un accidente vascular isquémico.

**FIGURA 126. PIPELINE DE FÁRMACOS INNOVADORES EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, 2018**



Fuente: PhRMA (2018)<sup>348</sup>



Igualmente, un nuevo inhibidor de la proteína PCSK9 está en fases finales de investigación clínica, con una alta probabilidad de aprobación por parte de la FDA en 2021. Los últimos ensayos clínicos demostraron que la utilización de este inhibidor frente a placebo redujo los niveles de colesterol LDL en más de un 50% (IC95%; 46,6 a 55,7) en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica y en casi un 40% (IC95%, 35,7 a 43,7) en pacientes con hipercolesterolemia familiar<sup>349,350</sup>.

*La introducción de fármacos para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares a lo largo de las últimas décadas redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares y su mortalidad, aumentando la esperanza de vida de las personas que padecen estas patologías.*

Amarengo (2004)<sup>322</sup> 🟡, Ford (2007)<sup>323</sup>, Kostis (2011)<sup>328</sup> 🟡, Lichtenberg (2015)<sup>329</sup>

*En los últimos años, las aprobaciones de nuevos fármacos y nuevas indicaciones se han utilizado como complemento a las terapias ya existentes, con el objetivo de mejorar los indicadores clínicos para subpoblaciones específicas de pacientes con enfermedades cardiovasculares.*

Sicras-Mainar (2018)<sup>335</sup>, Szummer (2019)<sup>324</sup>, Armitage (2019)<sup>325</sup> 🟡, Ray (2020)<sup>349</sup>

## DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica e irreversible del metabolismo, caracterizada por la presencia de hiperglucemia en ausencia de tratamiento, debido a defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina, o ambas, y alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Aunque existen distintos tipos de diabetes, según la última actualización realizada por la OMS, la más prevalente es la diabetes tipo 2. Los efectos específicos a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía, entre otras complicaciones<sup>351</sup>. Un paciente con diabetes tiene un riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular hasta 4 veces mayor al de una persona sin esta enfermedad<sup>352-354</sup>. La reducción de la probabilidad de desarrollar complicaciones de la diabetes pasa por la realización de un mejor control de sus factores de riesgo, como nivel de glucosa, hipertensión arterial y lípidos, y por una reducción del consumo de tabaco<sup>355-359</sup>.

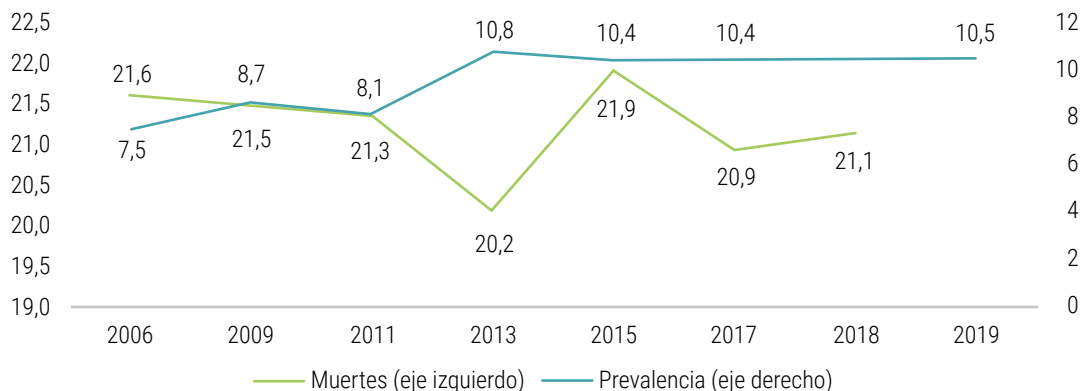
Se estima que actualmente la prevalencia global de la diabetes es del 9,3% (463 millones de personas), y que aumentará en un 25% hasta 2030 (578 millones) y en un 51% hasta 2045 (700 millones), con una prevalencia esperada del 10,2% y 10,9%, respectivamente<sup>360</sup>. La diabetes se encuentra entre las 10 principales causas de muerte en adultos, y se estima que ha sido responsable directa de 1,6 millones de defunciones de personas entre 20 y 79 años en todo el mundo en 2016<sup>361,362</sup>.

En el caso de España, 3,6 millones de adultos entre 20 y 79 años padecen esta enfermedad, con una prevalencia del 10,5%<sup>362</sup>. Según el INE, la diabetes fue la causa de muerte de 9.921 personas en 2018<sup>363</sup>. Esta cifra será mucho mayor si se considera la muerte producida por las múltiples complicaciones macrovasculares de la diabetes.

El incremento de la prevalencia de la diabetes producido en los últimos años 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<sup>364,365</sup>. Esto ha permitido una reducción de la tasa de mortalidad por diabetes por cada 100.000 habitantes en España, que disminuyó un 2% en comparación al año 2006, mientras que el incremento en la prevalencia de la enfermedad, en el mismo periodo ha sido de un 40% (Figura 127)<sup>363-365</sup>.



**FIGURA 127. EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE MUERTES (POR CADA 100.000 HABITANTES) POR DIABETES COMO CAUSA PRINCIPAL Y PREVALENCIA EN %, EN ADULTOS ENTRE 20-79 AÑOS, ESPAÑA, 2006-2019**

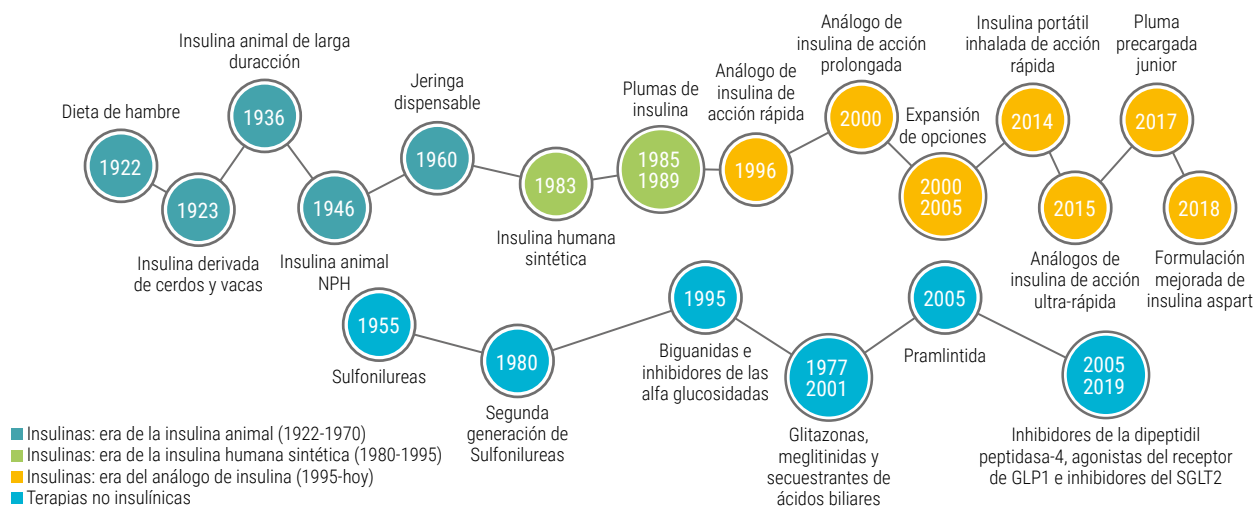


**Nota:** no hay datos disponibles para prevalencia en 2018

**Fuente:** elaboración propia a partir de datos del INE (2018)<sup>363</sup> y de IDF (2019)<sup>365</sup>

Los tratamientos farmacológicos para un adecuado control de la diabetes han experimentado una considerable evolución a lo largo del último siglo (Figura 128). Hemos pasado de la era de la insulina animal, vivida hasta los años 70, a la era de la insulina humana sintética hacia los años 80, lo que ha representado una revolución en el tratamiento de la enfermedad, pues permitió la reducción de la frecuencia de inyección y los efectos adversos, así como desarrollar las primeras plumas de insulina, más portables, menos dolorosas y con menos margen de error humano que los tratamientos anteriores.

**FIGURA 128. EVOLUCIÓN DE LOS FÁRMACOS PARA TRATAR LA DIABETES MELLITUS, 1920-2019**



**Notas:** **Era de la insulina animal:** Antes de 1922, los pacientes con DM mueren al cabo de 2 años. Con la insulina derivada de cerdos y vacas, la esperanza de vida aumenta, pero sigue siendo 25 años menor que la población general. La insulina animal NPH permite un manejo más flexible de la enfermedad. Las primeras jeringas dispensables mejoran la conveniencia de la entrega. **Era de la insulina humana sintética:** Menor frecuencia de inyección y de reacciones alérgicas. Primeras plumas de insulina, más portables y convenientes, menos dolorosas, menos margen de error humano. **Era del análogo de la insulina:** Primer análogo de insulina de acción rápida (insulina lispro): mayor flexibilidad en su administración. Primer análogo de insulina de acción prolongada (insulina glargina): efecto más estable, dosis una vez al día. Expansión de opciones. Insulina portátil inhalada de acción rápida: más flexibilidad. Análogos de insulina de acción ultra-rápida ofrecen cobertura 24h y mayor flexibilidad. Pluma precargada junior: más precisión, menor fuerza de inyección y función memoria de dosis. Formulación mejorada de insulina aspart: mayor flexibilidad de administración. **Terapias no insulínicas:** Primera generación de sulfonilureas: aumento de la secreción de insulina. Segunda generación: compuestos más potentes. Aparición de las biguanidas, que realizan la producción hepática de glucosa. Inhibidores de las alfa glucosidadas, para la disminución de la glucosa actuando en el trato digestivo. Surgimiento de las glitazonas: disminución de la insulino-resistencia. Meglitinidas: estimulan las células beta del páncreas para que liberen insulina. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, agonistas del receptor de GLP1 e inhibidores del SGLT2: reducción de riesgo de muerte cardiovascular y episodios adversos cardiovasculares mayores

**Fuente:** elaboración propia a partir de Feingold (2000)<sup>369</sup>, Zinman (2015)<sup>370</sup>, Marso (2016)<sup>371</sup>, Neal (2017)<sup>372</sup>, Deeb (2018)<sup>373</sup>, FDA (2018)<sup>374</sup>, Pratley (2018a)<sup>375</sup> (2018b)<sup>376</sup>, Tran (2018)<sup>377</sup>, FDA (2019)<sup>345</sup>, PhRMA (2019)<sup>378</sup>, Tamborlane (2019)<sup>379</sup>

A mediados de los 90 se desarrollan los análogos de la insulina humana, con características que permitan mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales. Existen varios tipos de análogos de insulina, 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<sup>366</sup>. 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<sup>367,368</sup>.

Además de los distintos tipos de insulinas mencionadas, se desarrollaron 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<sup>380-383</sup>.

La terapia con insulina es la base del tratamiento para las personas con diabetes tipo 1, pero los efectos secundarios como la hipoglucemia y el aumento de peso son habitualmente factores limitantes para lograr los objetivos glucémicos y disminuir riesgos de complicaciones relacionadas con la diabetes<sup>384</sup>. La diabetes tipo 2 se puede tratar de diferentes formas, que van desde ajustes en estilos de vida hasta tratamiento farmacológico, como pastillas o inyecciones, que pueden ser con o sin insulina. Según datos del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de 2016, del total de pacientes con 18 años o más diagnosticados con cualquier tipo de diabetes en Estados Unidos, un 51,7% reciben tratamiento farmacológico con pastillas, 14,9% con insulina y 14,4% con una combinación de ambos, mientras que el 19% no recibe ningún tratamiento farmacológico<sup>385</sup>.

Las terapias antidiabéticas no insulínicas han permitido la ampliación del arsenal terapéutico disponible<sup>369</sup>. Entre las más recientes destacan los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, los agonistas del receptor de GLP1 y los inhibidores del SGLT2, que han demostrado no solo controlar la glucosa en sangre, sino también reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

En los últimos años (2017-2019) se han seguido produciendo avances en el tratamiento farmacológico de los pacientes con diabetes, con aprobaciones de nuevos compuestos, como la semaglutida, la ertugliflozina y la sotagliflozina, así como nuevas indicaciones para la canagliflozina, liraglutida y glucagón. Estos fármacos tienen como objetivo reducir el riesgo de episodios adversos cardiovasculares mayores, muerte cardiovascular, o ser utilizados como complementos de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos y, en dos de los casos, en pacientes pediátricos con diabetes.

En este sentido, en un estudio reciente, la utilización de semaglutida demostró un control glucémico superior y sostenido en relación a los comparadores evaluados para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2<sup>386</sup> 🟡. En los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, este fármaco redujo significativamente la aparición de episodios cardiovasculares, presentando un coeficiente de riesgo de 0,74 ( $P > 0,001$ ) en comparación con el tratamiento convencional.

Además, se ha aprobado, por primera vez, un agonista del receptor de GLP-1 cuya administración es a través de pastillas, el cual permite que los pacientes con diabetes tipo 2 y tratamiento no insulínico controlen su enfermedad sin la necesidad de inyecciones<sup>345,370-379</sup>.

Multitud de estudios han tratado de evaluar el efecto de los tratamientos de diabetes sobre los resultados en salud. Se ha demostrado, por ejemplo, que el cambio de tratamiento con insulina basal a insulina degludec en pacientes con diabetes tipo 1 resultó en diversas mejoras en resultados en salud y reportados por los pacientes<sup>387</sup>. En un estudio con pacientes de Madrid, a los 6 meses de tratamiento con degludec, se obtuvo

una reducción de un 16,5% en la glucosa plasmática basal en ayunas, de 2,8% en los niveles de HbA1c, así como una disminución significativa de un 70,6% en el número de episodios graves de hipoglucemia.

Como muestra la Figura 129, estos resultados se tradujeron en mejoras de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y resultados reportados por los pacientes. Hubo un incremento del 12,3% en los niveles de satisfacción con el tratamiento, medidos por el cuestionario *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version* (DTSQ-s), así como un aumento del 4,4% en la calidad de vida medida a través de la *Visual Analog Scale* (VAS) del EuroQol-5 Dimension (EQ-5D). El miedo a episodios de hipoglucemias también se redujo significativamente en un 17%, valorado por el instrumento *Hypoglycemia Fear Survey type II* (HFS-II).

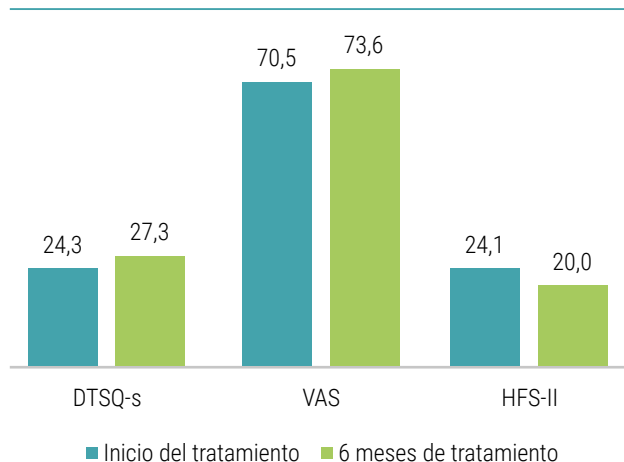
En los ensayos AWARD, la introducción en 2014 del tratamiento con dulaglutida para pacientes con diabetes tipo 2 ha demostrado mejoras en los resultados relacionados con el control de la hemoglobina glucosilada, a través de reducciones de 0,71-1,51 puntos porcentuales en los niveles de HbA1c, con un promedio de mejora de casi un 50 por ciento en relación a los otros medicamentos estudiados, y la pérdida de peso<sup>388-395</sup>. Esto se tradujo en múltiples mejoras en los resultados reportados por los pacientes.

Estudios recientes han demostrado que la terapia con semaglutida, un agonista del receptor de GLP1 aprobado en 2017, genera todavía mejores índices de calidad de vida (ganancias de 70% en el índice resumido de componentes físicos y mentales del cuestionario SF-36), cuando es comparada con placebo<sup>396-399</sup>.

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. Así pues, un número creciente de opciones de tratamiento están ofreciendo a los pacientes con diabetes un mejor control glicémico, menos cantidad de pastillas, inyecciones menos frecuentes o rutinas diarias más simples.

Los medicamentos actualmente en desarrollo para la diabetes y afecciones relacionadas (más de 160 en 2019) (Figura 130) ofrecen un futuro aún más prometedor a los pacientes diabéticos. Algunos de estos medicamentos ofrecerán la opción de administración oral a pacientes con diabetes tipo 1 que actualmente lo hacen diariamente a través de plumas precargadas. Los

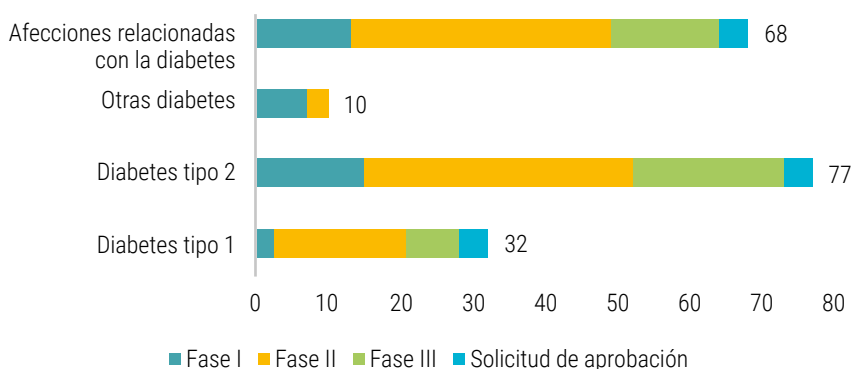
**FIGURA 129. RESULTADOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 TRAS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON INSULINA DEGLUDEC, ESPAÑA, 2018**



**Notas:** DTSQ-s: Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento, versión status (*Treatment Satisfaction Questionnaire status version*). VAS: Escala Visual Analógica (*Visual Analog Scale*). HFS-II: Cuestionario tipo II sobre el Miedo a Hipoglucemia (*Hypoglycemia Fear Survey type II*)

Fuente: Lecumberri (2018)<sup>387</sup>

**FIGURA 130. FÁRMACOS EN DESARROLLO PARA LA DIABETES, 2019**



**Nota:** algunos medicamentos figuran en más de una categoría

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de PhRMA (2019)<sup>378</sup>

fármacos en desarrollo también buscan abordar las complicaciones relacionadas con la enfermedad, como la enfermedad renal crónica causada por la diabetes, el edema macular diabético y la gastroparesia diabética<sup>378</sup>.

*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.*

Espinosa (2007)<sup>366</sup>, Wang (2003)<sup>367</sup>

*Los medicamentos aprobados recientemente han tenido como objetivo abarcar áreas relacionadas con nuevas poblaciones de pacientes, con foco en pacientes pediátricos, y nuevas formas de administración, a través de la introducción de pastillas para sustituir a las inyecciones.*

Pratley (2018)<sup>375,376</sup>, Saeedi (2019)<sup>360</sup>

## ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Los medicamentos innovadores también han 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 patologías respiratorias crónicas más comunes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma<sup>400</sup>. Ambas se encuentran entre las 20 principales causas de discapacidad a nivel 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%<sup>400,401</sup>.

Actualmente, unos 250 millones de personas sufren EPOC en el mundo<sup>402</sup>. Se trata de la tercera causa de muerte a nivel mundial, solo por detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, superando los 3,2 millones de muertes en 2016 según las últimas estimaciones de la OMS, lo que representa el 5% del total de fallecimientos<sup>403</sup>. En España, esta enfermedad es responsable de casi 30.000 muertes anuales, siendo la cuarta causa de muerte (concretamente, en torno al 6,9% de las muertes producidas en España en 2016)<sup>404</sup>.

Dado que, por el momento, la EPOC no es una enfermedad curable, las estrategias de actuación se centran en prevenir las exacerbaciones, alcanzar y mantener un control aceptable de los síntomas y reducir la obstrucción bronquial<sup>405</sup>. 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<sup>406,407</sup>.

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) tanto de corta duración para pacientes leves como de larga duración para aquellos pacientes con mayor sintomatología. En casos severos, pueden ser necesarios los esteroides por vía oral o por vía intravenosa<sup>407</sup>. El tiotropio reduce las exacerbaciones de la EPOC y mejora la función pulmonar, la capacidad inspiratoria y los síntomas en reposo y con ejercicio, mejorando la calidad de vida<sup>408</sup>.

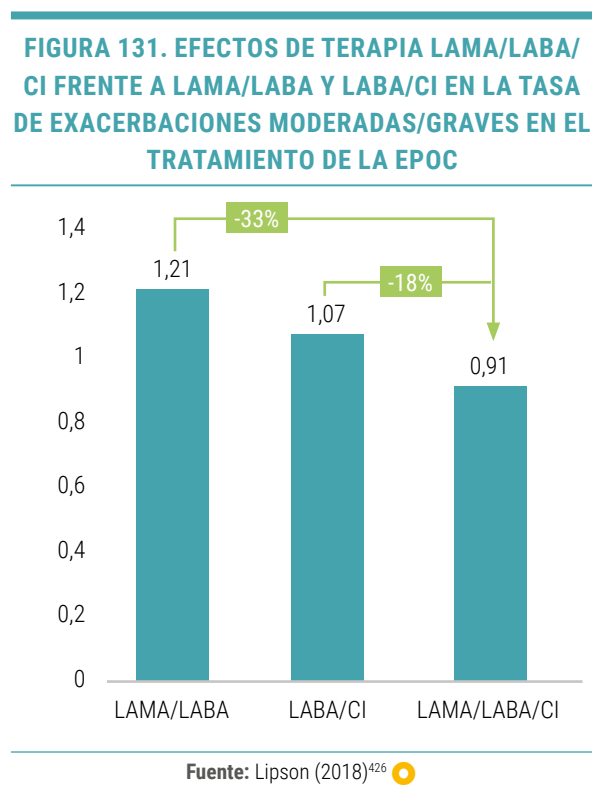
Desde su aparición, los broncodilatadores de larga duración han supuesto la base del tratamiento frente a la EPOC. Este tipo de fármacos se dividen en anticolinérgicos de acción prolongada y agonistas beta-2 de acción prolongada (LAMA y LABA, por sus siglas en inglés respectivamente) usándose primero en monoterapia y, en los últimos años, también en combinación<sup>407,409</sup>. 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. El tiotropio, aprobado en 2007, fue el primer broncodilatador de acción prolongada que se administró una vez al día<sup>410</sup>.

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<sup>411</sup>. 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<sup>412,413</sup>.

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<sup>408</sup>. Los efectos beneficiosos de esta doble broncodilatación de larga acción se han demostrado en distintos estudios pivotaes<sup>414-417</sup>.

Recientemente (recomendaciones de la GOLD 2020)<sup>418</sup>, 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 LABA/CI o la monoterapia con LAMA<sup>419-425</sup>.

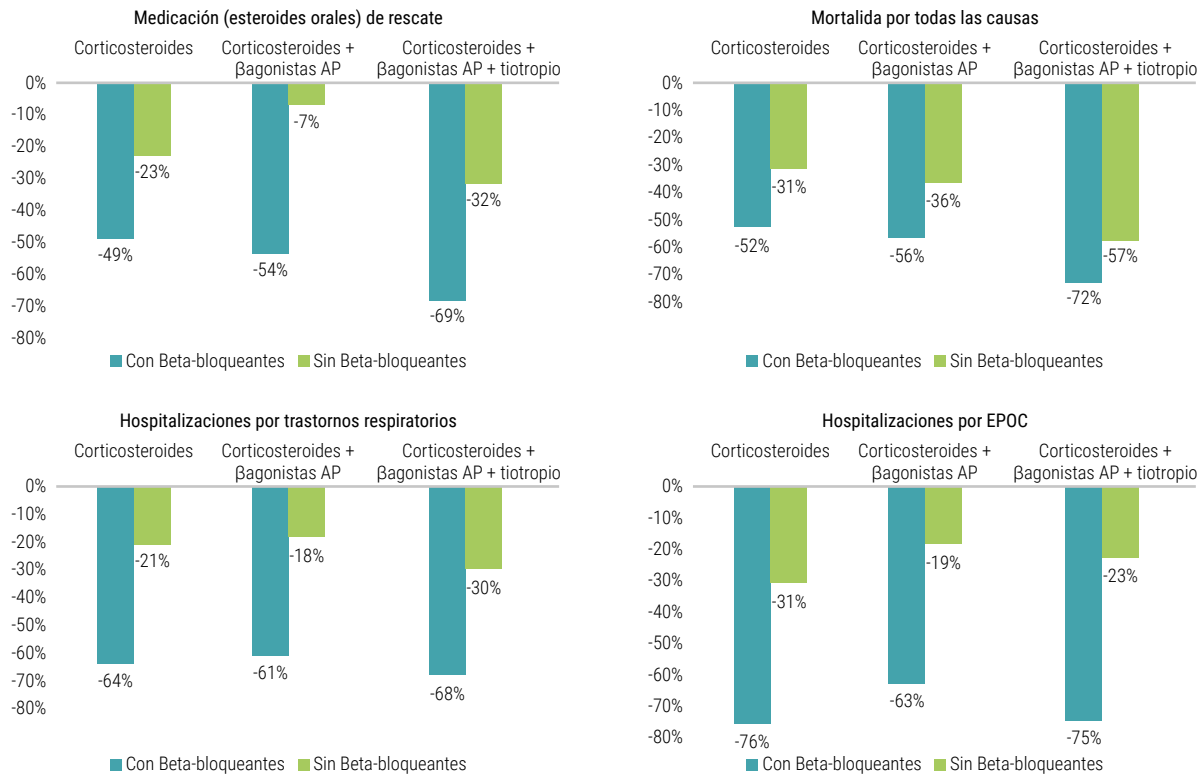
A este respecto, en un estudio se observó una reducción del 23% en la frecuencia de exacerbaciones moderadas/severas anuales en pacientes tratados con triple terapia LABA/LAMA/CI frente a los pacientes tratados con terapia en combinación BDP/FF<sup>425</sup>. De igual manera, otro estudio más reciente ha demostrado que la triple terapia está relacionada con una mayor reducción de las exacerbaciones moderadas/graves que las combinaciones de LAMA/LABA (reducción del 33%) y LABA/CI (reducción del 18%) (Figura 131)<sup>426</sup> ●.



Además de las dificultades respiratorias derivadas de la propia patología, los pacientes con EPOC a menudo padecen otros problemas relacionados con la enfermedad, como diabetes, anemia y problemas cardiovasculares o metabólicos, entre otros<sup>427</sup>. El caso de los problemas cardiovasculares es especialmente preocupante, debido a que la EPOC está relacionada con una mortalidad cardiovascular de 2 a 3 veces mayor que la población general<sup>428</sup>.

En este contexto, se ha estudiado que el uso de betabloqueantes en pacientes con EPOC reduce tanto el riesgo de exacerbaciones como el riesgo de mortalidad<sup>429,430</sup>. 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 (Figura 132). El estudio sugiere además que los beneficios son mayores cuanto más gradual es el tratamiento de la EPOC<sup>431</sup> ●.

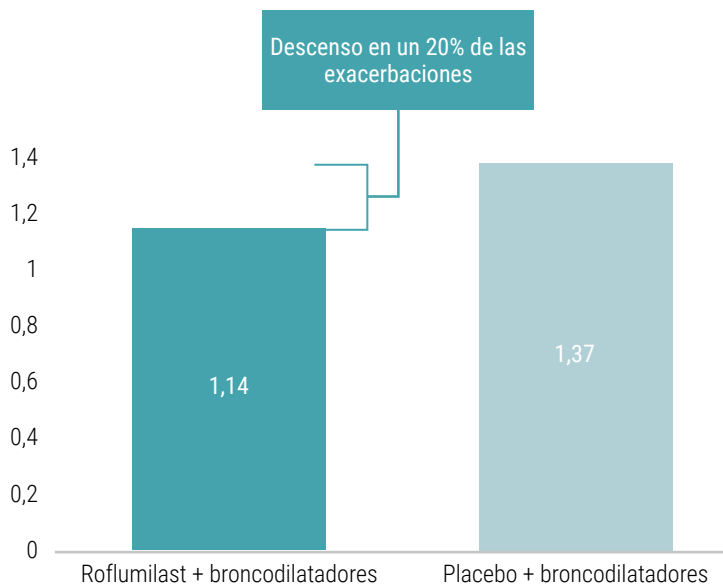
**FIGURA 132. EFECTOS (REDUCCIÓN DEL RIESGO) DE AÑADIR O NO BETABLOQUEANTES A DISTINTOS TIPOS DE TRATAMIENTOS DE LA EPOC EN TÉRMINOS DE MEDICACIÓN DE RESCATE, MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIONES FRENTE A LA TERAPIA INHALADA DE ACCIÓN CORTA, ESCOCIA**



Nota: AP: acción prolongada

Fuente: Short (2011)<sup>431</sup>

**FIGURA 133. COMPARACIÓN DE LA TASA DE EXACERBACIONES POR PACIENTE DEL TRATAMIENTO DE LA EPOC CON ROFLUMILAST+ BRONCODILATADOR FRENTE A PLACEBO + BRONCODILATADOR**



Fuente: elaboración propia a partir de Carverley (2009)<sup>433</sup>

En casos graves de la enfermedad, que presentan con frecuencia tos, expectoración crónica y episodios agudos que requieren de hospitalización, se ha demostrado que añadir roflumilast a la triple terapia LAMA/LABA/CI previene el número de estos episodios graves<sup>432</sup>. Así mismo, otro estudio en 3.096 pacientes mostró que este compuesto junto con broncodilatadores, reducía un 20% la tasa anual de exacerbaciones por paciente (Figura 133)<sup>433</sup>.

La investigación de la EPOC ha permitido conocer de una manera más clara y precisa las características de la enfermedad, que está representada por diferentes fenotipos y mecanismos patobiológicos. Tal y como sucede en otras enfermedades, la medicina de precisión, y la búsqueda de moléculas dirigidas a unas determinadas poblaciones abren un nuevo abanico de posibilidades para tratar la enfermedad.

En el caso de la EPOC, las últimas investigaciones apuntan a las citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento como nuevas vías para controlar la inflamación pulmonar<sup>434</sup>. En este sentido, las investigaciones giran en torno a diversas interleuquinas asociadas a la inflamación de la EPOC y que pueden ser tratadas con anticuerpos monoclonales, aunque sus resultados todavía no son concluyentes<sup>435</sup>.

*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)<sup>436</sup>, Kerwin (2012)<sup>412</sup>, Jones (2012)<sup>411</sup>, Burguel (2014)<sup>414</sup>, Singh (2016)<sup>425</sup>, Short (2011)<sup>431</sup> , Carverley (2009)<sup>433</sup>

*Los últimos tratamientos aprobados para la EPOC en combinación con las terapias habituales han demostrado reducir las exacerbaciones y mejorar el control de la enfermedad, aunque el futuro del tratamiento pasa por la búsqueda de moléculas dirigidas que abran un nuevo abanico de posibilidades para tratar la enfermedad.*

Gea (2018)<sup>434</sup>, Narenda (2019)<sup>435</sup>

Por su parte, el **asma** es otra enfermedad respiratoria crónica con una elevada morbilidad<sup>437</sup>, que afecta a unos 235 millones de personas en todo el mundo<sup>438</sup> y provoca unas 383.000 muertes anuales<sup>439</sup>. 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<sup>437,438,440</sup>.

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<sup>437,441-443</sup>. El uso de corticoides inhalados supuso un adelanto en el tratamiento de la enfermedad, ya que ha confirmado una disminución en la frecuencia y gravedad de los síntomas de la enfermedad, así como una reducción en la necesidad de inhaladores de emergencia y de exacerbaciones que requieren visitas a urgencias u hospitalización<sup>444</sup>. 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<sup>441</sup>. Además, otros estudios han demostrado que existe una relación entre el desarrollo de estos medicamentos y la mortalidad asociada a la enfermedad<sup>445,446</sup>.

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<sup>447-449</sup>. Por ejemplo, según un estudio, añadir formoterol al tratamiento del asma con budesonida reduce en 2,3 veces el número anual de exacerbaciones en comparación con el tratamiento de mantenimiento con budesonida<sup>450</sup>.

El uso de anticuerpos monoclonales abrió una nueva vía de tratamiento para los pacientes con asma, sobre todo en pacientes no respondedores a la terapia convencional, o cuyas exacerbaciones no estaban controladas. En este sentido, existe todo un arsenal terapéutico dirigido a las diferentes vías causantes de la inflamación pulmonar. Diferentes estudios han demostrado cómo los anticuerpos monoclonales como omalizumab,

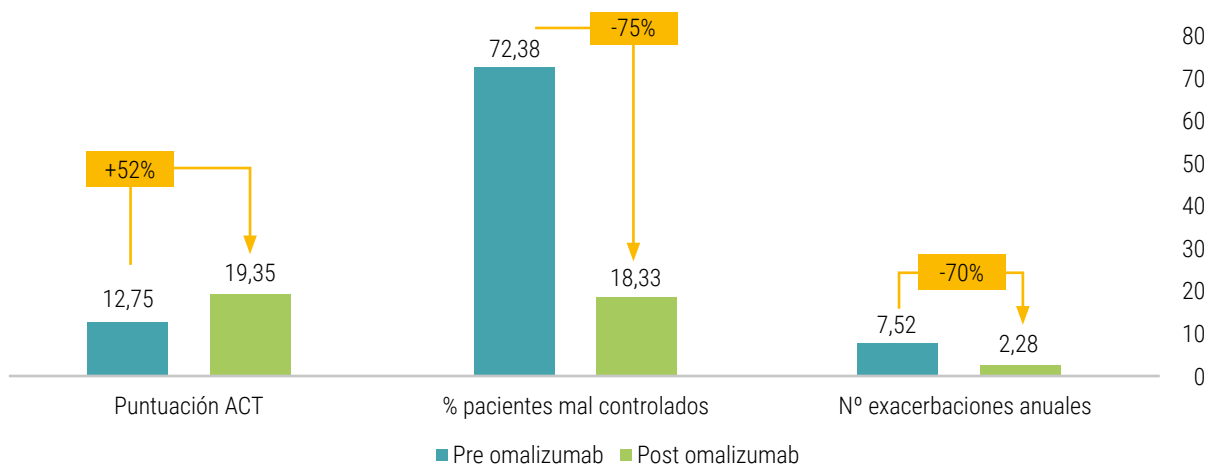


mepolizumab y benralizumab, entre otros, han reducido las exacerbaciones en pacientes con asma<sup>451-454</sup>. Además, el tratamiento con anticuerpos monoclonales ha demostrado mayor eficacia, evitando las exacerbaciones en aquellos pacientes con asma severa y dependientes de corticoides<sup>455,456</sup>.

Por ejemplo, omalizumab se ha mostrado eficaz en el tratamiento del asma severa como 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<sup>457,458</sup>.

Según un estudio realizado en España, el tratamiento con omalizumab mejoró un 52% la puntuación de control del asma según el Test de Control del Asma, mientras que redujo el porcentaje de pacientes mal controlados y el número de exacerbaciones anuales un 75% y 70%, respectivamente (Figura 134)<sup>453</sup>.

**FIGURA 134. EFECTIVIDAD DE OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ASMA, ESPAÑA**



**Nota:** ACT: test de control del asma

**Fuente:** Martínez-Moragón (2019)<sup>453</sup>

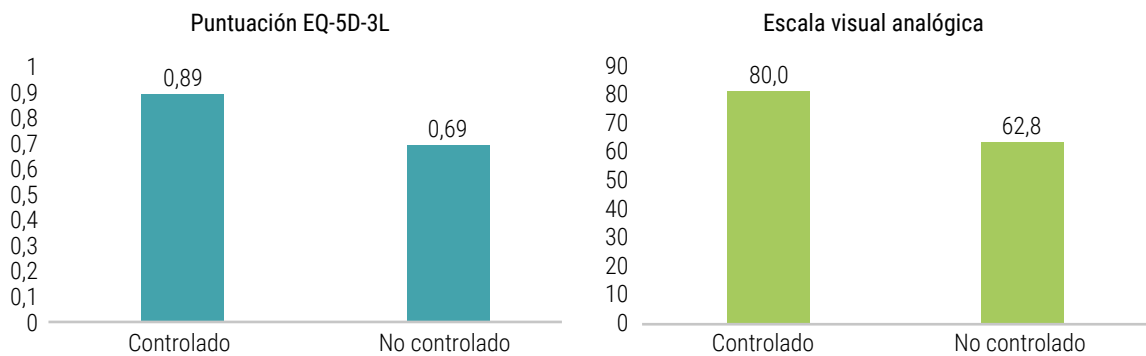
Por otro lado, y al igual que sucede en otras enfermedades, existe un notable vínculo entre la falta de adherencia al tratamiento y el aumento de la morbilidad, mortalidad y costes sanitarios asociados a la patología<sup>459,460</sup>. Por ello, las innovaciones en medicamentos que faciliten el uso y la continuidad del tratamiento han sido claves para lograr mejores resultados en salud.

A este respecto, un estudio 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<sup>461,462</sup>. 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<sup>461,462</sup>.

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 (Figura 135)<sup>463</sup> 🟡. 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<sup>464-466</sup>.



**FIGURA 135. CALIDAD DE VIDA PROMEDIO DEL PACIENTE CON ASMA, SEGÚN EL GRADO DE CONTROL DE LA ENFERMEDAD, ESPAÑA 2010**



Fuente: Doz (2013)<sup>463</sup>

*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)<sup>447</sup>, Suissa (2002)<sup>441</sup>, Bateman (2008)<sup>464</sup>, O'Byrne (2013)<sup>454</sup>

*La llegada de nuevas terapias dirigidas contra los procesos que desencadenan la inflamación característica del asma ofrece un futuro esperanzador en el control de la enfermedad, las exacerbaciones y, por ende, la calidad de vida de los pacientes, a la vez que evitan el uso de otros tratamientos con mayores efectos secundarios a largo plazo.*

Edris (2019)<sup>452</sup>, Rabe (2018)<sup>455</sup>

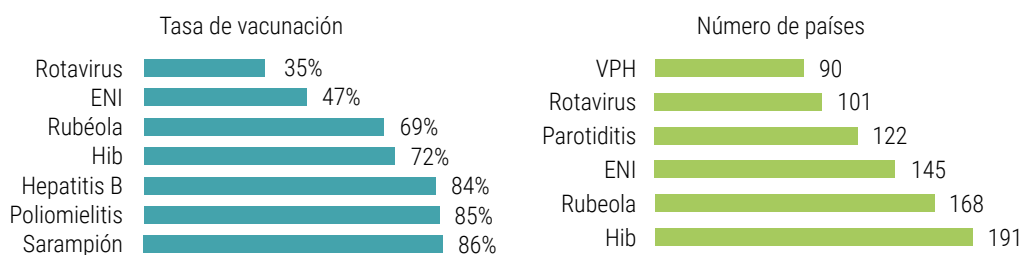
## VACUNAS

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 casi todo el mundo y el control de enfermedades como el tétanos, la difteria, la rubeola, la tosferina o la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*, entre otras<sup>152</sup> <sup>467</sup>.

La inmunización evita entre 2 y 3 millones de muertes al año por difteria, tétanos, tosferina, gripe y sarampión, en todos los grupos de edad, habiendo evitado 23,3 millones de muertes entre 2011 y 2020 en países de bajos ingresos. En 2018, la tasa global de vacunación ha sido del 86%, con variaciones por tipo de enfermedad y países en las que están introducidas (Figura 136)<sup>470</sup>. Se estima que más de 19 millones de niños menores de 1 año (60% de ellos provenientes de 10 países en vías de desarrollo, como Angola, Brasil, Etiopía, Filipinas, India, entre otros) no recibieron las vacunas básicas, y que la mejoría de las tasas de vacunación podría evitar 1,5 millones de muertes adicionales<sup>468,469</sup>.

**FIGURA 136. TASA DE VACUNACIÓN GLOBAL Y NÚMERO DE PAÍSES EN LOS QUE ESTÁN INTRODUCIDAS LAS VACUNAS, POR ENFERMEDAD, 2018**

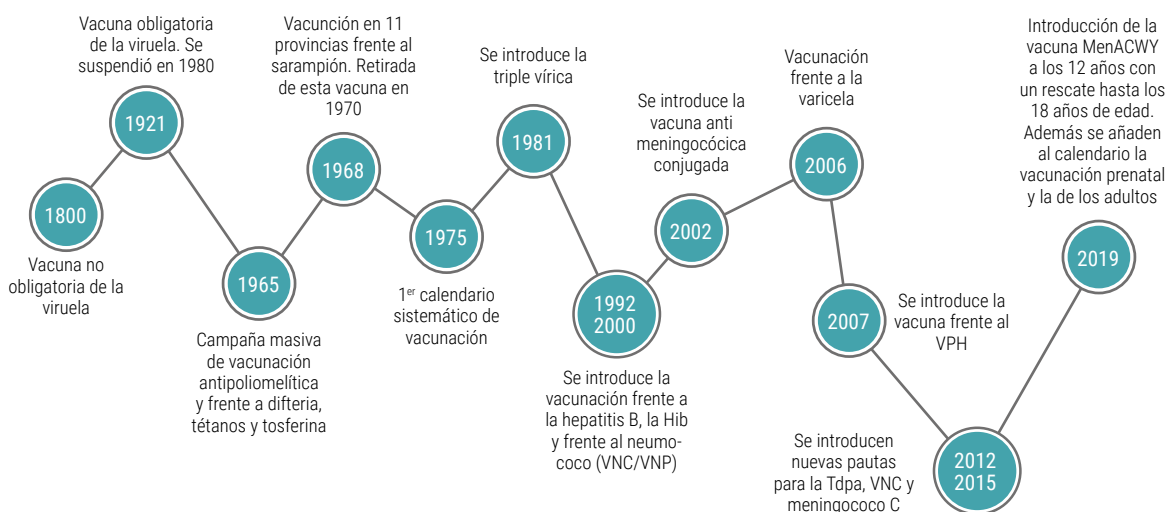


**Notas:** ENI: Enfermedades Neumocócicas Invasivas. Hib: Haemophilus influenzae tipo b. VPH: Virus del Papiloma Humano

**Fuente:** elaboración propia a partir de WHO (2019)<sup>470</sup>

Los comienzos de la actividad vacunal en España datan de 1800, pero es en 1975 cuando se implanta el primer calendario sistemático de vacunaciones<sup>467</sup>. Hasta la actualidad, el calendario ha sufrido numerosas modificaciones (Figura 137)<sup>471,467</sup>. Las vacunas más recientemente introducidas en España fueron la de la hepatitis B (HB, 1992-1996), Haemophilus influenzae tipo b (Hib, 1996-2000), neumococo (VNC, 1999-2009), meningococo (MenC y MenACWY, 2000-2019), varicela (2006) y virus del papiloma humano (VPH, 2007).

**FIGURA 137. PRINCIPALES HITOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA VACUNACIÓN, ESPAÑA, 1800-2019**



**Notas:** Hib: Haemophilus influenzae tipo b; Tdpa: Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina (baja carga antigénica); VNC/VNP: Vacuna conjugada frente al neumococo; VPH: Vacuna frente al virus del papiloma humano. Vacunación de rescate: práctica de administrar una vacuna a la persona que no la recibió a la edad recomendada.

**Fuente:** elaboración propia a partir de Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2015)<sup>471</sup> y Asociación Española de Pediatría (2020)<sup>467</sup>

La infección por el virus de la **hepatitis B** (VHB) afecta a 350 millones de personas en el mundo de manera crónica, con alto riesgo de enfermedad hepática grave y muerte por cirrosis hepática o cáncer de hígado. Se estima que este virus es responsable de aproximadamente 1 millón de muertes al año en todo el mundo. Aunque la

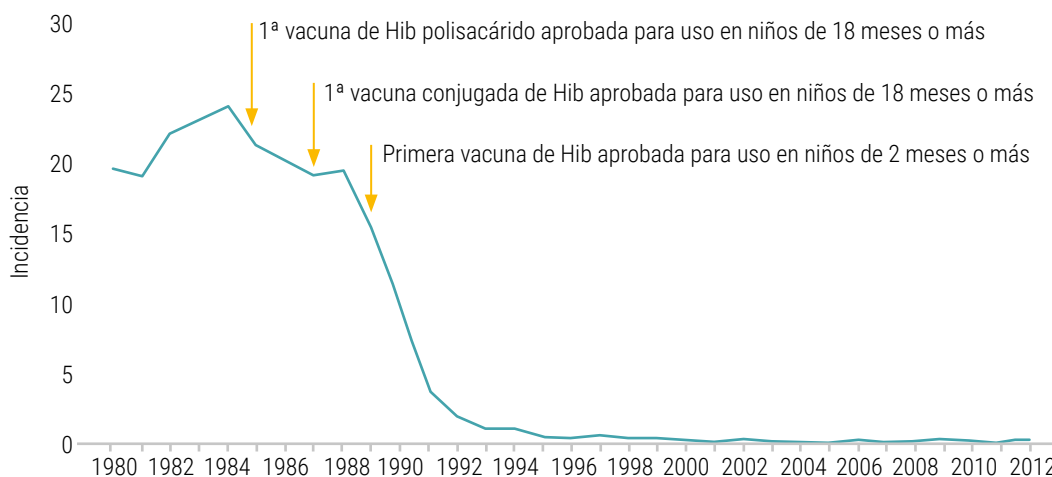
hepatitis aguda puede ser letal en el 1-2% de los casos, las formas crónicas son las de mayor relevancia clínica debido a su frecuencia. El virus de la hepatitis B, junto con el virus del papiloma humano, son causa demostrada de cánceres prevenibles mediante vacunación. A nivel mundial, se estima que más de la mitad de los cánceres originados en las células del hígado son debidos al VHB. La prevención de la enfermedad se basa fundamentalmente en la inmunización, tanto activa como pasiva, el manejo adecuado de la sangre, los fluidos corporales y las transfusiones de sangre; así como en medidas de prevención frente a infecciones de transmisión sexual<sup>467</sup>.

España, con una prevalencia de portadores del 1%, se considera un país de prevalencia baja. Aun así, un estudio reciente que analiza el impacto de los programas de vacunación tras 20 años de utilización en el país, concluyó que, desde su incorporación, la incidencia de infección por el VHB se redujo a la mitad, pasando de 2 casos por 100.000 habitantes en 2002 a 1 caso por 100.000 habitantes en 2017<sup>472</sup>.

Los principales cuadros clínicos de la enfermedad por *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib) incluyen meningitis, epiglotis, neumonía e infección osteoarticular, y afectan generalmente a niños menores de 5 años. La meningitis por Hib se asocia a unas tasas de mortalidad de aproximadamente un 5-10%. Hib era también responsable del más del 95% de los casos de epiglotitis, antes de la introducción de la vacuna<sup>467</sup>. En 2016, se notificaron en Europa 3.379 casos de enfermedad invasora por Hib, con una tasa de 0,7 casos por 100.000 habitantes, de los cuales 242 han sido en España, que mantiene unas tasas de entre 0,4 y 0,6 casos por 100.000 habitantes desde 2012<sup>473</sup>.

Las dos primeras vacunas conjugadas frente a Hib se autorizaron en España en el año 1993, habiendo sido introducidas en el calendario de vacunación en diciembre de 1997. Desde el año 2001, las coberturas de vacunación superan el 94%<sup>467</sup>. El resultado de este proceso ha sido la disminución significativa de la tasa de incidencia de esta enfermedad, que antes de la campaña de vacunación en 1996, presentaba una incidencia de entre 8,3 y 26,3 casos por 100.000 habitantes en las diferentes Comunidades Autónomas (frente a los actuales 0,4)<sup>474</sup>. En otros países, como Estados Unidos, esta reducción ha sido similar, pasando de cerca de 25 casos por 100.000 habitantes en el periodo prevacunal, a unos niveles cercanos a cero tras la implementación de la vacuna (Figura 138)<sup>475</sup>.

**FIGURA 138. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INVASORA POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE EN LOS PERIODOS PRE Y POSTVACUNAL, ESTADOS UNIDOS, 1980-2012**



Fuente: Academia Americana de Pediatría (2018)<sup>475</sup>

Un estudio reciente, realizado en Suecia, presenta resultados similares, tras analizar datos de 1986-2015, identificando reducciones de hasta un 95% en la tasa de incidencia de enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*, como consecuencia de la introducción de la vacunación en la población de una región del país<sup>476</sup>.

Por su parte, el **neumococo** causa dos formas de enfermedad, la invasora, como la meningitis, la bacteriemia y la sepsis, entre otras, y la no invasora, como la neumonía, la otitis media y la sinusitis. Según la OMS, cada

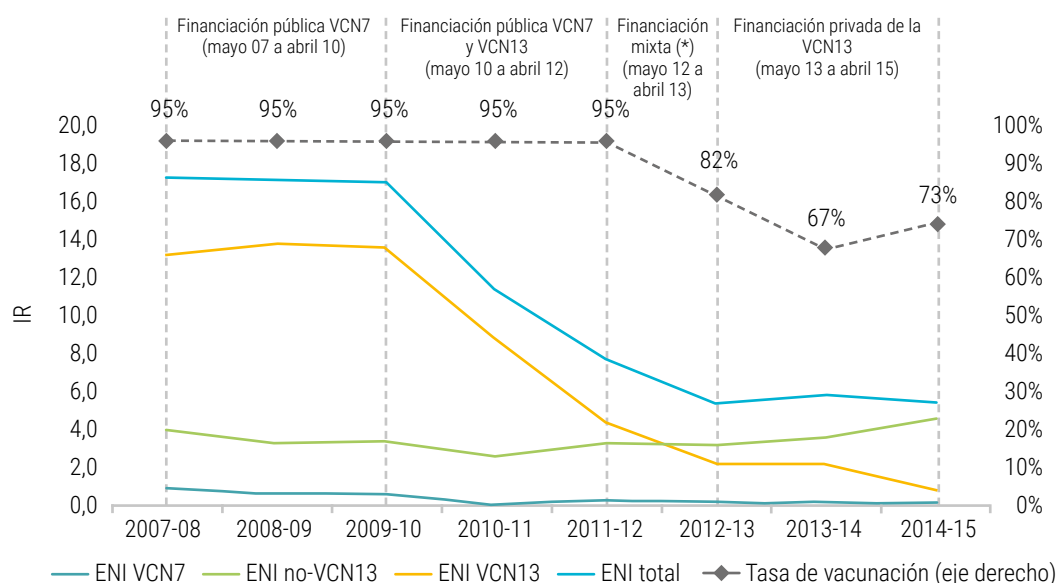
año mueren 1-2 millones de niños menores de 5 años por infecciones neumocócicas, sobre todo neumonías, en los países en vía de desarrollo. En los países desarrollados, las infecciones neumocócicas ocurren, sobre todo, en las edades extremas de la vida, con una incidencia de alrededor de 10 casos por 100.000 habitantes, afectando a los niños a través de la meningitis y a las personas mayores a través de las neumonías (con tasas de incidencia que alcanzan hasta 40-60 casos por 100.000 personas)<sup>477</sup>.

La introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) ha dado lugar a cambios drásticos en la epidemiología de las infecciones neumocócicas. En nuestro país, se autorizó el uso de la vacuna VNP23 en 1999, y se establecieron unas recomendaciones de utilización de la vacuna en grupos de riesgo en el año 2000. De 2000 a 2009, se autorizaron los usos de las vacunas VNC7 (2000), VNC10 y VNC13 (2009)<sup>471</sup>.

Estudios recientes han tratado de analizar el impacto de estas vacunas sobre la incidencia y las hospitalizaciones causadas por la enfermedad. Un ejemplo de ello es la revisión sistemática realizada por Alicino et al. (2017), con el objetivo de analizar el impacto de la introducción de las vacunas VNC10 y VNC13 en las hospitalizaciones de pacientes con neumonía clínica o radiológica confirmadas, en niños de dos grupos etarios, menores de 2 años, y entre 2 y 5 años de edad<sup>478</sup>. Según los autores, la introducción de estas vacunas ha reducido las hospitalizaciones entre un 17% y un 31% en los niños menores de 2 años con neumonía confirmada clínica y radiológicamente, respectivamente, y entre un 9% (neumonía confirmada clínicamente) y un 24% (neumonía confirmada radiológicamente) en los niños de entre 2 y 5 años.

Por su lado, Picazo et al. (2017) analizaron la efectividad de la vacuna VCN13 frente a la VCN7 en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la comunidad de Madrid, en menores de 15 años, en periodos con distintas políticas de financiación de las vacunas, que variaron entre financiación privada, pública, o mixta. Concluyeron que la financiación pública de la vacuna VCN13 condujo a una elevada cobertura vacunal (95%), reduciendo drásticamente los ENI causados por serotipos incluidos (y no incluidos) en la vacuna VCN13. Con la retirada del programa de financiación pública de esta vacuna, hubo una reducción del 95% al 67% en la cobertura vacunal, y un estancamiento en la caída de los ENI, sugiriendo un debilitamiento inmunológico de la población (Figura 139)<sup>479</sup>.

**FIGURA 139. INCIDENCIA DE ENI Y COBERTURA VACUNAL EN PERIODOS CON DISTINTAS POLÍTICAS DE FINANCIACIÓN DE LAS VACUNAS VCN7 Y VCN13, COMUNIDAD DE MADRID, 2007-2015**



**Notas:** (\*) Excluida la financiación pública de VCN13 a niños nacidos después de mayo 2012. Se mantiene la financiación a niños nacidos antes de esta fecha, para que puedan completar el cronograma de vacunación de 2+1. IR: Tasas de incidencia por 100.000 habitantes. ENI VCN7: Incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas causadas por serotipos incluidos en la VCN7. ENI VCN13: Incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas causadas por serotipos incluidos en la VCN13. ENI no-VCN13: Incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas causadas por serotipos no incluidos en la VCN13

Fuente: Picazo (2017)<sup>479</sup>

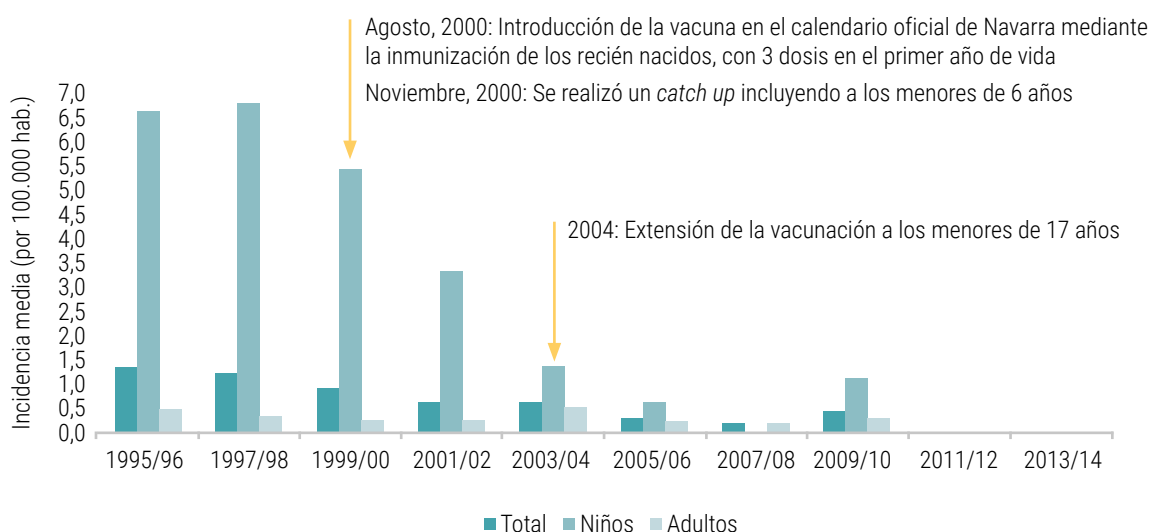
La enfermedad meningocócica invasora (EMI), causada por el meningococo (*Neisseria meningitidis*) es una enfermedad que causa gran alarma en la población, por ser la única causa de meningitis bacteriana que puede causar epidemias y que puede producir en pocas horas la muerte de un individuo previamente sano (más del 95% de los afectados no tiene factores de riesgo detectados). Las formas más comunes de presentación de la EMI son la meningitis y la sepsis, o una combinación de ambas. La mortalidad de esta enfermedad es alta, con una media de un 10%, siendo mayor en los casos de sepsis que en la presentación de meningitis de forma aislada. Entre el 10 y el 30% de los supervivientes pueden sufrir secuelas permanentes graves, como amputaciones de extremidades. En España, la mortalidad media del total de casos confirmados entre 1999 y 2017 fue de un 10,8%<sup>467</sup>.

La OMS estima un número total de medio millón de casos y 50.000 muertes anuales debidas a la enfermedad meningocócica a nivel mundial, siendo los serogrupos B, C y W los más frecuentes. En Europa, en 2016, se registraron un total de 3.280 casos de EMI, representando una tasa de 0,6 casos por 100.000 habitantes. En España, durante la temporada 2017-2018, se confirmaron 346 casos de EMI (0,74 casos por 100.000 habitantes), de los cuales casi la mitad eran del serogrupo B, un 37% de W y de Y, y el restante (un 13%) de C<sup>467</sup>.

En el año 2000, se introduce la vacuna anti meningocócica C conjugada en España, en el calendario de vacunación infantil, con una pauta de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. En 2013 se autorizó, para su uso en los países de la Unión Europea, la primera vacuna frente al serogrupo B. Las vacunas MenACWY se están incorporando en los calendarios europeos y, al igual que la del meningococo B, no están financiadas para la población general. En septiembre de 2017 se autorizó en España la comercialización en oficinas de farmacia comunitaria de las vacunas MenACWY, que antes eran de uso exclusivamente hospitalario. En 2019, la Asociación Española de Pediatría recomendó la vacuna MenACWY a los 12 años, con una dosis adicional hasta los 18 años de edad, si era necesaria. Además, añadió al calendario la vacunación prenatal y la de los adultos<sup>467</sup>.

Tras la introducción de la vacunación sistemática frente al MenC en España, se observó un importante descenso de la incidencia de la EMI por este serogrupo, pasando de tasas de 1,01 casos por 100.000 habitantes en el periodo prevacunal de 1999-2000 a tasas de 0,28 casos por 100.000 habitantes en 2004-2005 (71% de reducción), y a los actuales 0,09 casos por 100.000 habitantes<sup>480,481</sup>. Un estudio realizado en Navarra demostraba un descenso significativo de la incidencia de la enfermedad, pasando de una tasa de incidencia de 7,18 casos por 100.000 habitantes en menores de 15 años antes de la vacunación (1995-1999) a no tener casos entre 2011 y 2014, estimándose una efectividad de la vacuna de entre el 96% y el 99% (Figura 140)<sup>482</sup>.

**FIGURA 140. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASORA EN LOS PERIODOS PRE Y POSTVACUNAL, NAVARRA, 1995-2014**



Fuente: Morales (2016)<sup>482</sup>

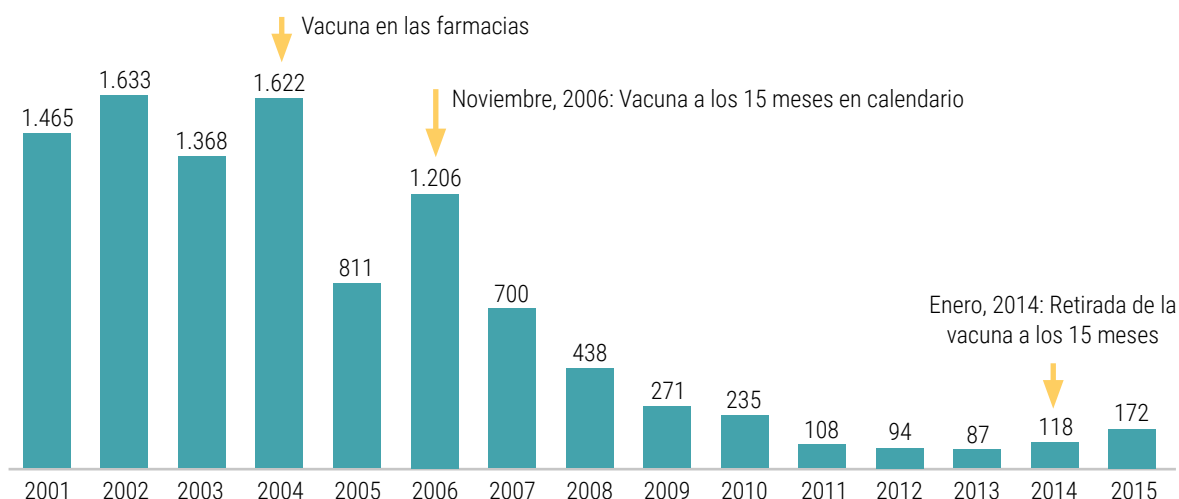
Los estudios de efectividad de las vacunas MenACWY son escasos en España, debido a su reciente uso en calendarios sistemáticos, la cobertura dispar y la baja incidencia de la EMI, aunque las tasas de incidencia por 100.000 habitantes para los serotipos W e Y hayan aumentado entre 3 y 8 veces en el periodo comprendido entre 2009 y 2018<sup>467</sup>. En Inglaterra, desde finales de 2015 se recomienda esta vacuna de forma sistemática, y durante la primera temporada de vacunación (2015-2016), pese a bajas tasas de cobertura (36%), se apreció una reducción de hasta un 69% en el número de casos del serogrupo W, y en las siguientes temporadas se produjeron descensos del 15% en el número de casos anuales<sup>481</sup>.

La **varicela** constituye la expresión clínica de la infección primaria por el virus varicela-zóster (VVZ). En ausencia de vacunación, esta enfermedad es muy frecuente, ya que a los 12 años de edad hasta un 95% de los niños la han padecido. En España, en la década de los 80 y primeros años de la de los 90, se estimaba que se producían hasta 400.000 casos cada año, que correspondían al número de nacimientos<sup>467</sup>.

En revisiones sistemáticas y meta-análisis de numerosos estudios se ha encontrado que la efectividad de una dosis de la vacuna, en niños de entre 9 meses y 12 años, es del 81-83% frente a cualquier forma de la enfermedad y del 95-100% frente a las formas moderadas y graves<sup>483,484</sup>. En España, los datos de efectividad más concluyentes son los observados en Navarra y en Madrid. En Navarra, la vacuna se introdujo en 2007, con la primera dosis a los 15 meses, y desde 2009 se ha implementado la segunda dosis a los 3 años, observándose un descenso de la tasa de incidencia del 98,1% en niños de 1-14 años de edad y del 96,8% globalmente, lo que constituye prueba de inmunidad de grupo<sup>485</sup>.

En la Comunidad de Madrid, la vacuna fue comercializada en farmacias a partir de 2004. En julio de 2005, el calendario regional de vacunación infantil recomendó la vacuna para los niños de 11 años, y en noviembre de 2006 para los de 15 meses. La cobertura vacunal de los bebés menores de 15 meses superó el 90% a partir de 2008 y el 95% desde 2010. En enero de 2014, la dosis administrada a los 15 meses se retiró del calendario. La recomendación de vacunar a los 15 meses de edad ha producido un importante descenso en la incidencia por varicela (92,8% de reducción en 2013 frente a 2006, y 94,6% frente a 2004), y la retirada de esta recomendación en 2014 ha conllevado a un aumento de la incidencia (98% de incremento en 2015 frente a 2013) (Figura 141)<sup>486</sup>.

**FIGURA 141. EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES CON VARICELA EN LA COMUNIDAD DE MADRID, 2001-2015**



**Nota:** se recogen datos de la Red de Médicos Centinela, que suma las poblaciones asignadas cada año a cada médico centinela y representa a cerca del 3% de la población residente en la Comunidad de Madrid

**Fuente:** García Comas (2018)<sup>486</sup>

La patología más frecuente causada por la infección por el **virus del papiloma humano (VPH)** son las verrugas genitales, lesiones benignas que afectan tanto al hombre como a la mujer, producidas en más del 90% de los

casos por los VPH de bajo riesgo. En nuestro país, la prevalencia de esta enfermedad es de 182 casos por 100.000 personas. El cáncer de cérvix es la expresión clínica de más relevancia de la infección por el VPH. Es el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial en la mujer en edades comprendidas entre los 15-44 años, después del cáncer de mama. Se estima que su incidencia en el conjunto de los países desarrollados es de 15 casos por 100.000 mujeres al año. En Europa se estiman unos 60.000 casos al año. En España, las tasas de incidencia y de mortalidad son de las más bajas de Europa, y se sitúan en el 7,1 y 3,1 por 100.000 mujeres al año, respectivamente (aproximadamente unos 2.000 casos y 739 muertes por año)<sup>467</sup>.

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección por VPH. Se considera que cerca del 80% de las mujeres se habrán infectado por, al menos, un tipo de VPH a lo largo de su vida. En Europa, la prevalencia media de infección por el VPH es del 8,2%, siendo mayor en mujeres jóvenes (25% en mujeres de 25 años o menos). En España, la prevalencia actual de la infección por el VPH es del 14%<sup>467</sup>.

En cuanto a la vacuna frente al virus del papiloma humano en España, al igual que en alrededor de otros 40 países, se introdujo en el calendario de vacunación sistemática en 2007. Una revisión sistemática de 2015 evaluó el impacto de la vacunación frente al VPH en la incidencia de verrugas genitales (VG) en la población mundial. En ella se concluye que en Australia se observó una reducción del 92,6% en la incidencia de VG entre 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%) tras 4 años de vacunación<sup>487</sup> ●.

Las principales revisiones sistemáticas publicadas recientemente han tenido dos objetivos, que son evaluar el impacto de esta vacuna sobre la prevalencia de distintas patologías causadas por el VPH en la población mundial, así como evaluar la efectividad de la aplicación de diferentes calendarios de dosis.

En relación al primer objetivo, Drolet et al. (2019) analizaron 65 estudios de 14 países, que incluían datos de 60 millones de personas<sup>488</sup> ●. Observaron que, tras 5-8 años de la vacunación, la prevalencia del VPH 16 y 18 se redujo significativamente en un 83% (RR 0,17; IC95% 0,11-0,25) en las mujeres de entre 13 y 19 años, y en un 66% (RR 0,34; IC95% 0,23-0,49) en mujeres de entre 20 y 24 años. En cuanto al VPH 31, 33 y 45, hubo una reducción del 54% (RR 0,46; IC95% 0,33-0,66) en su prevalencia en mujeres de 13 a 19 años. Los diagnósticos de VG disminuyeron significativamente en un 67% (RR 0,33; IC95% 0,24 a 0,46) en mujeres de entre 15 y 19 años, en un 54% (RR 0,46; IC95% 0,36-0,60) en las mujeres de entre 20 y 24 años, y en un 31% (RR 0,69; IC95% 0,53-0,89) en mujeres de entre 25 y 29 años.

Sin embargo, la mayor aportación de esta revisión es el resultado obtenido en relación al efecto de la vacuna VPH sobre la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2+ (CIN2+, por sus siglas en inglés), que es la principal variable intermedia utilizada en la medición del cáncer cervical. En el meta-análisis realizado por los mismos autores 4 años antes de la publicación del actual estudio, el número de años post vacunales había sido insuficiente para examinar dicho impacto, ya que el CIN2+ puede tardar varios años en desarrollarse. En la actualización de la revisión, donde se analizaron periodos de seguimiento de entre 5 y 9 años, concluyeron que la vacunación redujo los CIN2+ a la mitad (RR 0,49; IC95% 0,42-0,58) en las mujeres de entre 15 y 19 años, y en un 31% (RR 0,69; IC95% 0,57-0,84) en las mujeres de entre 20 y 24 años (Figura 142)<sup>488</sup> ●.

Pese a estos resultados y a la efectividad comprobada de la aplicación de las tres dosis de la vacuna, la aceptación de esta forma de prevención contra el virus del papiloma humano sigue siendo baja en muchos países. En este contexto, diversos estudios han demostrado que la utilización de dos dosis de la vacuna contra el VPH da lugar a respuestas similares del sistema inmunológico que tres dosis<sup>489-492</sup>.

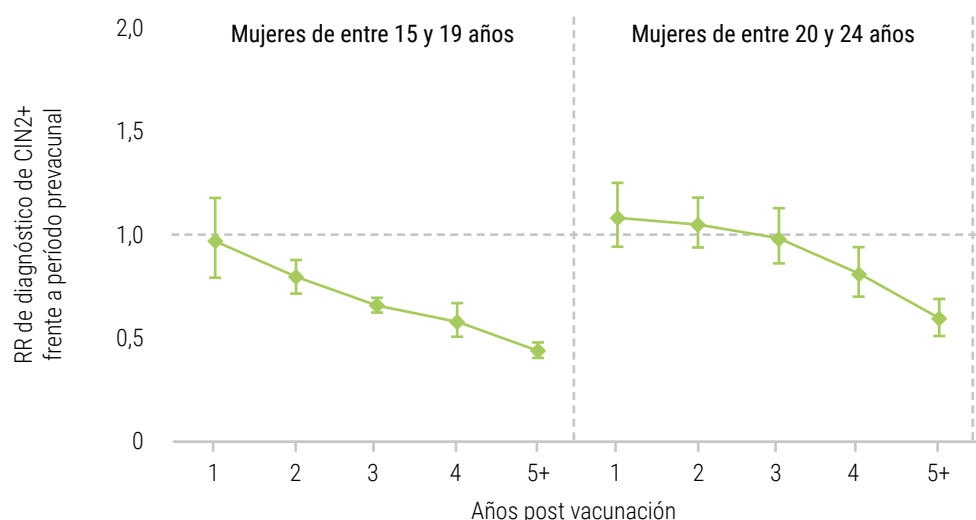
Finalmente, cabe señalar que, durante los últimos 30 años, el desarrollo de vacunas se ha acelerado debido a una mejor comprensión de la patogénesis microbiana y la respuesta inmune humana. Como resultado, en 2020 se encuentran en fase de desarrollo 1.068 nuevas vacunas, de las cuales un 44% están destinadas a la



prevención de distintos tipos de cáncer y un 37% a la prevención de enfermedades infecciosas (38 vacunas relacionadas con la prevención frente al SIDA). El 80% de estos desarrollos se encuentran en fases I y II<sup>493</sup>.

En el capítulo específico relacionado con el Covid-19, detallamos los principales avances en el desarrollo de vacunas para la prevención de esta enfermedad, responsable de una de las mayores crisis sanitarias, económicas y sociales de los últimos 100 años.

**FIGURA 142. IMPACTO DE LA VPH EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICAL, MEDIDO POR VARIACIONES EN EL CIN2+ ENTRE MUJERES DE 15-24 AÑOS, DURANTE MÁS DE 5 AÑOS, AUSTRALIA, CANADÁ, DINAMARCA, ESCOCIA Y EEUU**



**Nota:** CIN2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grado 2+. RR: Cociente de riesgo relativo

**Fuente:** Drolet (2019)<sup>488</sup>

*El desarrollo de las vacunas ha permitido la erradicación de enfermedades como la viruela, la disminución significativa en la prevalencia de diversas patologías, como la polio y el sarampión, y el control y la prevención de enfermedades como el tétanos, la difteria, la rubéola, la tosferina, la enfermedad invasiva por Haemophilus influenzae tipo b, y las causadas por el virus del papiloma humano.*

Ekwueme (2000)<sup>152</sup>, Arístegui Fernández (2015)<sup>472</sup>

*En los últimos años, se ha trabajado para conseguir un aumento de las coberturas vacunales y cambios y ampliaciones de pautas, lo que ha permitido un mayor control de las enfermedades. Se estima que ampliaciones en la cobertura vacunal podrían evitar otros 1,5 millones de muertes anuales.*

Alcino (2017)<sup>478</sup>, Picazo (2017)<sup>479</sup>, Organización Mundial de la Salud (2019)<sup>469</sup>, Drolet (2019)<sup>488</sup>



## HEPATITIS C

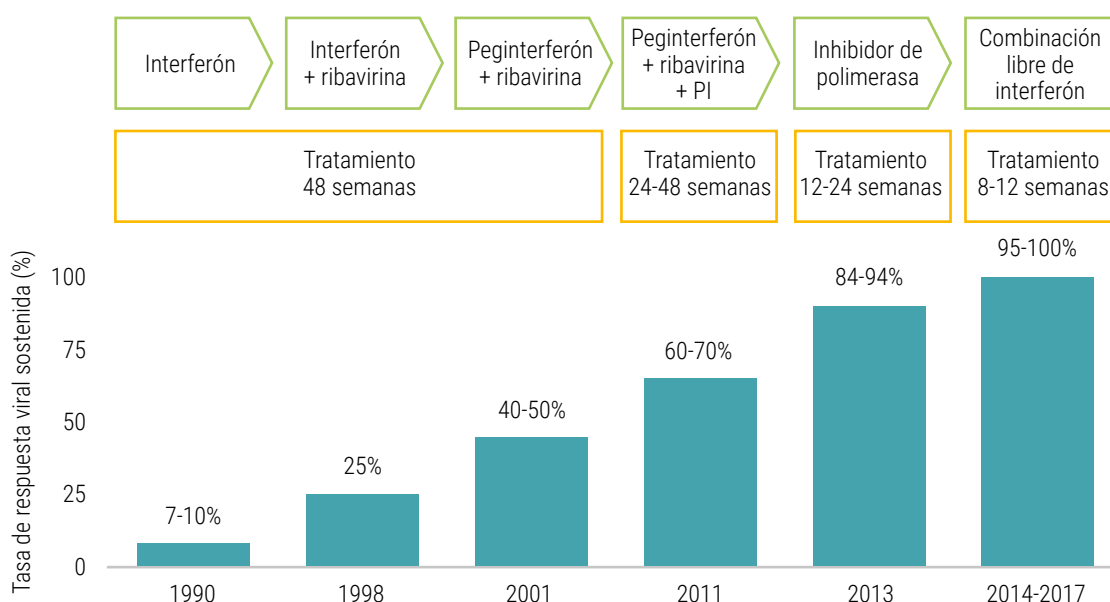
El virus de la Hepatitis C (VHC), descubierto en 1989, ha afectado en total a más de 71 millones de personas a nivel global<sup>494</sup> y a cerca de 80.000 personas en España, con una clara tendencia descendente en los últimos años, favorecida por la aparición de nuevos tratamientos<sup>495</sup>. La mayoría de las personas infectadas por el VHC terminan progresando hacia la infección crónica, cuyas consecuencias pueden incluir cirrosis, hipertensión portal, descompensación hepática y desarrollo de carcinoma hepatocelular, que puede producir la muerte<sup>496</sup>.

Durante las décadas de los 90 y 2000, 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 respuesta viral sostenida (RVS) inferior al 50%<sup>497</sup>. 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<sup>498</sup>.

A partir de 2011 comienza a cambiar radicalmente el panorama terapéutico, gracias al mejor conocimiento molecular del ciclo vital del virus. Se comercializan entonces los nuevos medicamentos antivirales libres de interferón, denominados agentes antivirales directos (AAD), que han supuesto un antes y un después 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 (Figura 143)<sup>496,499,500</sup>. Además, los nuevos agentes presentan menos efectos adversos, acortan la duración del tratamiento y apenas requieren monitorización<sup>496</sup>.

**FIGURA 143. EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN BASE A LAS TASAS DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**



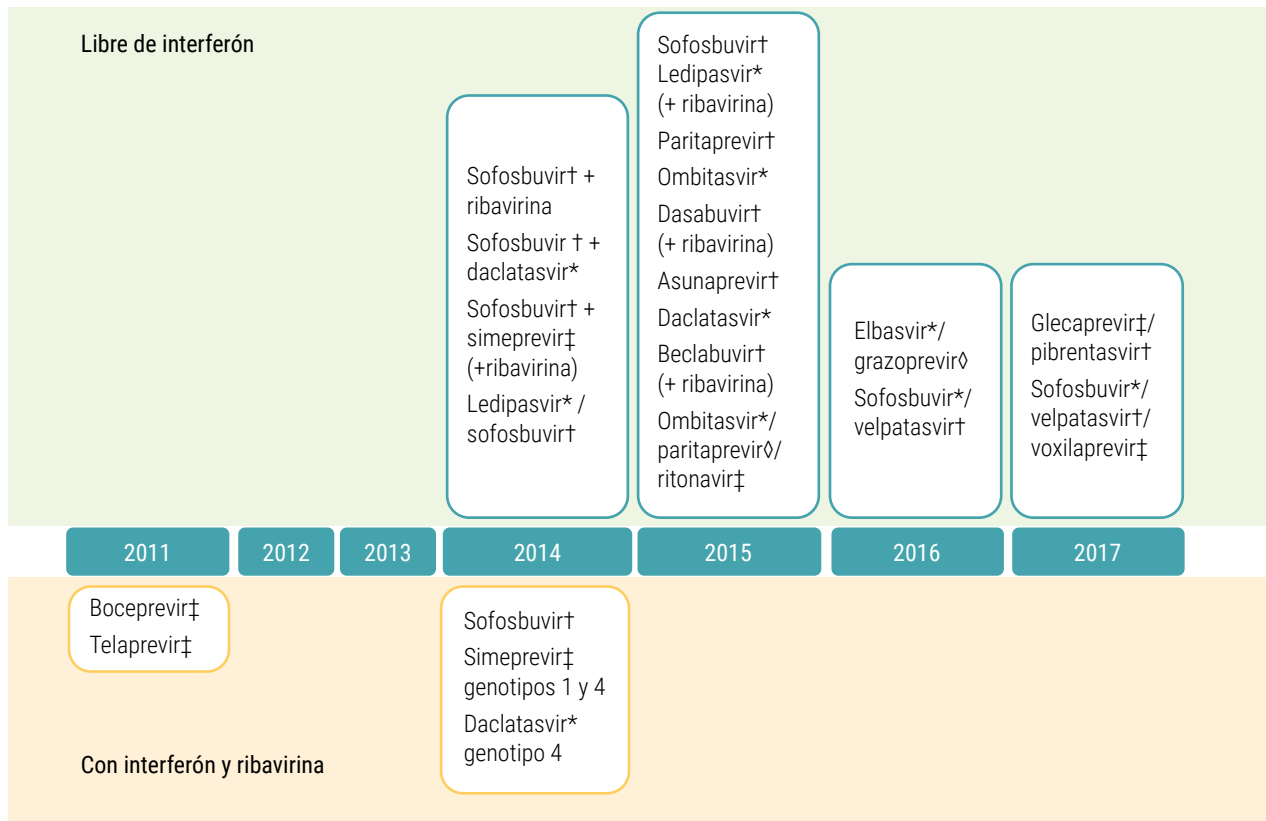
**Nota:** PI: Inhibidor de la proteasa

**Fuente:** elaboración propia a partir de Webster (2015)<sup>496</sup>, PhRMA (2016)<sup>499</sup> y Burstow (2017)<sup>500</sup>

En la Figura 144 se observan los tratamientos actualmente aprobados en Europa frente al virus de la Hepatitis C. El año 2014 fue trascendental, al aprobarse varios AAD que suponen un hito sin precedentes en el trata-

miento 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<sup>501</sup> ●<sup>496,502-504</sup>.

**FIGURA 144. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS APROBADOS EN EUROPA FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C**



**Nota:** \* Inhibidor de NS5A; † Inhibidor de NS5B; ‡ Inhibidor de la proteasa; ◊ Inhibidor de la proteasa NS3/4A

**Fuente:** elaboración propia a partir de Webster (2015)<sup>496</sup>, EMA (2016)<sup>505</sup>, EASL (2016)<sup>506</sup> y EMA (2017)<sup>507</sup>

La eficacia y seguridad de sofosbuvir, incorporado al arsenal terapéutico público español en noviembre de 2014<sup>508</sup>, 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<sup>501</sup> ●. Además, su elevada efectividad también se ha testado en cohortes poblacionales de la vida real, donde se han alcanzado unas tasas de RVS superiores al 80%, incluso entre pacientes con perfiles complicados<sup>509,510</sup>.

En 2014 también se aprobó en España otro AAD de última generación, simeprevir, asociado a unas tasas de respuesta muy superiores a las combinaciones de interferón-ribavirina (80% vs 50%)<sup>508,511,512</sup>. A partir del año 2015, se aprobaron nuevas terapias combinadas para formas menos comunes 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%<sup>513</sup>. Así mismo, también se aprobó la combinación ledipasvir/sofosbuvir para el tratamiento de los genotipos 1,3,4,5 y 6, que acertaba los plazos de tratamiento para el genotipo 1 en pacientes naive en 8 semanas (94% de RVS)<sup>514</sup>. En datos de práctica clínica real, ledipasvir/sofosbuvir ha mejorado los datos obtenidos en los ensayos clínicos, alcanzando tasas de RVS a las 12 semanas superiores al 97% ya fuera solo, o en combinación con ribavirina. En el subgrupo de pacientes con cirrosis, el 96,3% alcanzaba una RVS a las 24 semanas<sup>515</sup>.

Por su parte, en junio de 2016 se aprobó la primera combinación de dosis fijas de sofosbuvir y velpatasvir, dando comienzo a una nueva era en la terapia de los 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<sup>516</sup>. Los estudios ASTRAL-1-5 han confirmado la eficacia pangénotípica de esta combinación (95% de RVS a las 12 semanas de tratamiento (IC95%: 89%-99%)), así como su eficacia en la coinfección del VHC con el VIH y la enfermedad hepática<sup>517</sup>. Estos resultados de eficacia han sido comprobados recientemente en un estudio basado en datos en vida real en Canadá, a partir de 2.821 pacientes, que lograron una RVS de entre el 93,7% para el genotipo 3 y el 96,4% para el genotipo 2<sup>518</sup> ●.

En 2017, la EMA aprobó 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 el VHC crónica. Ambas combinaciones de medicamentos (glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) son antivirales de acción directa contra el VHC que han cambiado la forma en que se trata esta infección crónica<sup>519,520</sup>. 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. Las combinaciones demostraron una respuesta viral sostenida superior al 90% a las 12 semanas de finalizar el tratamiento<sup>507,521</sup>. En la práctica clínica real, las tasas de RVS fueron superiores a las del ensayo, alcanzando glecaprevir/pibrentasvir un promedio del 96,7% y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir un promedio del 95%<sup>522</sup> ●<sup>523</sup>.

Los prometedores resultados de la terapia con sofosbuvir/velparasvir también se han demostrado en España, incluso en aquellos pacientes que presentaban un estado más avanzado de la enfermedad, incluyendo cirrosis, alcanzado una RVS del 91-96% a las 12 semanas de tratamiento<sup>524</sup>. Estos resultados tan disruptivos han permitido que la prevalencia de la enfermedad haya caído en más de un 40% desde la entrada de los nuevos medicamentos hasta ahora<sup>525,526</sup>.

Un seguimiento a largo plazo realizado por el Ministerio de Sanidad en base al Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C Crónica en 11.000 de los 66.777 pacientes que habían recibido el tratamiento con AAD en 2017 en nuestro país muestra que el 95,3% de los pacientes (con cualquier genotipo) alcanzó la RVS. Además de ser un tratamiento efectivo en cualquier genotipo de la enfermedad, también es efectivo incluso en aquellos pacientes graves, ya que el 62% de los pacientes estudiados presentaba un estado de fibrosis avanzada<sup>527</sup>.

Según un estudio publicado recientemente, la introducción de los nuevos antivirales de acción directa en España evitará unos 8.667 casos de cirrosis, unos 5.471 casos de cáncer hepatocelular y unos 1.137 trasplantes de hígado<sup>528</sup>. Por otro lado, el estudio estima que los AAD propiciarán una ganancia total de 153.971 AVAC respecto a la situación previa.

En conclusión, la entrada de nuevos medicamentos y diferentes combinaciones para hacer frente a los distintos genotipos de la enfermedad, ha permitido reducir a la mitad la prevalencia de la hepatitis C en España en el periodo 2015-2018, lo que supone no solo una total interrupción en la enfermedad en términos de resultados en salud y calidad de vida, sino también la generación de ahorros netos de costes en el medio plazo, tal y como se detalla en el capítulo sobre ahorros de costes de este informe<sup>529</sup>.

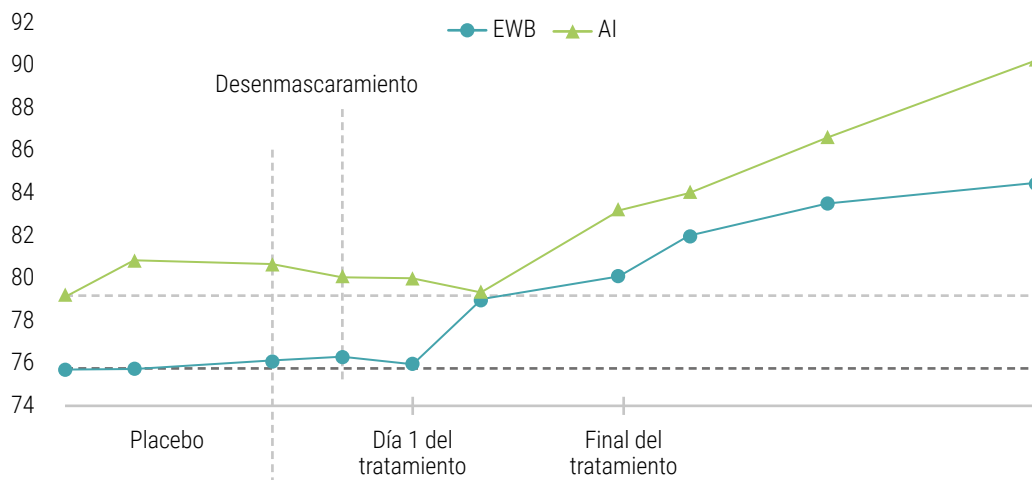
Desde la perspectiva de la calidad de vida, no solo las propias consecuencias de la enfermedad (cirrosis, hipertensión portal, descompensación hepática y desarrollo de carcinoma hepatocelular) o los efectos adversos producidos por el tratamiento son los causantes de la merma en la calidad de vida, sino que también juega un papel importante el componente mental y la estigmatización social que sufren los pacientes<sup>496</sup>.

En este sentido, un estudio observaba que, tras ser sometidos a terapia antiviral, solo se producía una mejora en la CVRS de los infectados por el VHC (medida a través del SF-36) en caso de que el tratamiento fuera exitoso y se obtuviera una RVS. 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<sup>530</sup> 🟡. Otros determinantes de la CVRS fueron la gravedad de la enfermedad hepática, la edad, el género y el centro al que pertenecían.

Por su parte, en un estudio reciente sobre las últimas terapias aprobadas, los pacientes reportaban mejoras significativas en la calidad de vida después de un seguimiento de 24 semanas siguiendo distintos cuestionarios de calidad de vida como el SF-36, el Cuestionario de Deterioro de la Productividad y Actividad Laboral (FACIT, por sus siglas en inglés) o el Cuestionario de Deterioro de la Productividad y Actividad Laboral (WPAI, por sus siglas en inglés). Las mayores mejoras percibidas por los pacientes fueron las referidas al bienestar emocional y al deterioro en la actividad en el trabajo (Figura 145)<sup>531</sup>.

**FIGURA 145. CALIDAD DE VIDA REPORTADA POR LOS PACIENTE CON HEPATITIS C EN TRATAMIENTO CON TERAPIA AAD**



**Nota:** AI: deterioro de la actividad en el trabajo; EWB: bienestar emocional

**Fuente:** Younossi (2019)<sup>531</sup>

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<sup>532</sup>. Por ejemplo, un estudio demostró que aquellos pacientes con tratamientos libres de interferón obtenían una menor disminución en los resultados reportados por los pacientes (PRO) que los tratamientos con interferón, tanto en el seguimiento a 4 semanas (media de PRO de -2,0 sin interferón vs media de PRO de -9,7 con interferón), como a 12 semanas (media de PRO -2,9 vs -2,0)<sup>533</sup>.

*Los agentes antivirales directos aprobados hasta 2017 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 pacientes con perfiles más difíciles de tratar. Y todo ello con menos efectos adversos y una mayor comodidad para el paciente.*

Webster (2015)<sup>496</sup>, Gaetano (2014)<sup>502</sup>

*En los últimos años, los datos en práctica clínica real han corroborado el éxito de los tratamientos frente a la hepatitis C, llegando a mejorar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos independientemente del genotipo y la gravedad de la infección.*

Calleja (2017)<sup>515</sup>, Llaneras (2019)<sup>523</sup>, Lampertico (2020)<sup>522</sup> 🟡

## TRASTORNOS MENTALES

Los trastornos mentales se caracterizan por ser un conjunto de alteraciones del pensamiento, la percepción, las emociones, la conducta y las relaciones sociales. Entre estas patologías, se incluyen el trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), la esquizofrenia y el trastorno bipolar, presentando todas un impacto significativo en la calidad de vida de las personas que las padecen<sup>534</sup>.

Como ejemplo de la alta carga de estas patologías, se estima que, en 2017, un 7,9% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) de las enfermedades no transmisibles fueron causados por trastornos mentales (Figura 146). En este mismo año, las cuatro patologías mencionadas anteriormente representaron un 66,6% de los AVAD los trastornos mentales. El trastorno depresivo mayor se sitúa entre las 25 enfermedades con mayor número de AVAD<sup>535</sup>. Además, la esperanza de vida de las personas con trastornos mentales es entre 13 y 30 años menor que la de la población general<sup>536</sup>.

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. Asimismo, dependiendo de cada caso, necesita de la administración de psicofármacos como método paliativo de los síntomas más pronunciados. El desarrollo de este tipo de medicamentos ha evolucionado considerablemente durante los últimos 50 años. Debido a la multiplicidad de síntomas y causas que producen el sufrimiento de las personas que padecen estas patologías, es inevitable analizar los resultados en salud de estos fármacos innovadores de manera separada para cada una de las enfermedades, priorizando las cuatro más destacadas referidas previamente.

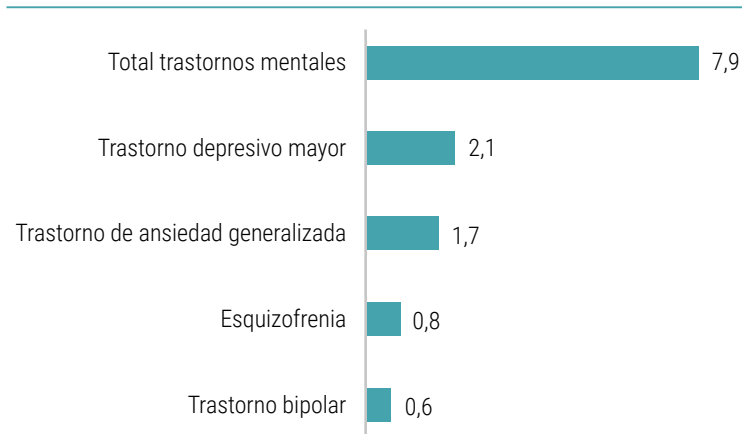
El **trastorno depresivo mayor** (TDM) afectó a cerca de 300 millones de personas a nivel mundial en 2019, situándose como la enfermedad con mayor prevalencia en la categoría de trastornos mentales, afectando más a las mujeres que a los hombres<sup>534</sup>. En 2017, aproximadamente 3 millones de personas padecían esta enfermedad en España, representando el 6,7% de la población<sup>537,538</sup>.

La evolución de los fármacos para el tratamiento del TDM se inicia en los años 50, con la llegada de los antidepresivos tricíclicos (ATC), como la clorpromazina y la imipramina<sup>539</sup>. Aunque diversos estudios de ese periodo hayan demostrado resultados relacionados con la mejoría en la calidad de vida de las personas con esta patología, una innovación importante fue la que se produjo en 1984, con la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los ISRS son selectivos y, como tales, 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 cardíaca<sup>540-542</sup>.

Un ejemplo de la eficacia de los ISRS, se encuentra en una revisión sistemática con un meta-análisis reciente publicado por Cipriani et al. (2018), que examinó 522 ensayos clínicos realizados con 21 fármacos antidepresivos frente

**FIGURA 146. AVAD ASOCIADOS A LOS TRASTORNOS MENTALES EN RELACIÓN A ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES A NIVEL GLOBAL, %, 2017**



**Nota:** AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad

**Fuente:** elaboración propia a partir de Kyu (2018)<sup>535</sup>

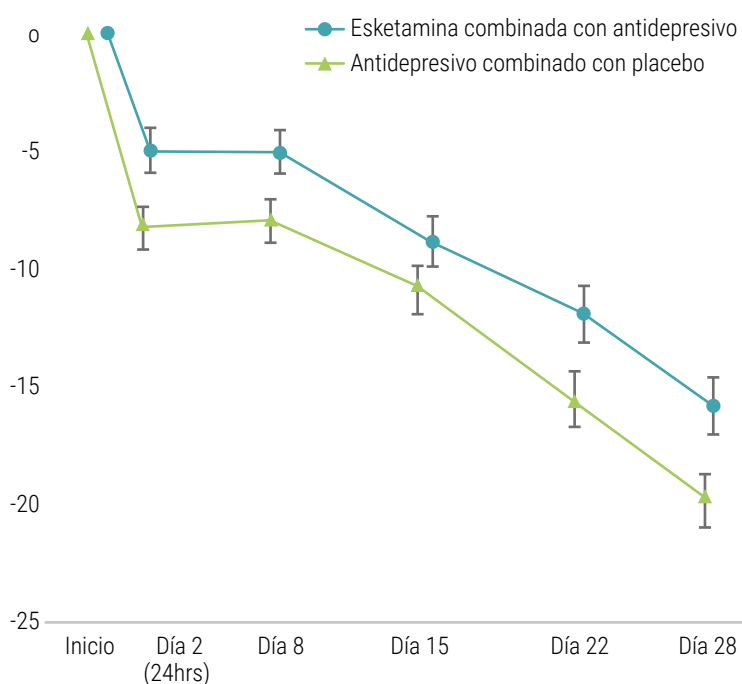
a placebo y otros fármacos, en 116.477 adultos con TDM. Todos los antidepresivos demostraron una eficacia significativamente superior al placebo (Oportunidad Relativa [OR]: 2,13; IC95% de 1,89 a 2,41)<sup>543</sup>.

Por su parte, un ensayo aleatorizado, pragmático, a doble ciego y controlado, realizado por Lewis et al. (2019)<sup>544</sup> en 550 pacientes adultos de entre 18 y 74 años con TDM, en 179 centros de atención primaria de Reino Unido, con 6 semanas de seguimiento, realizó la comparación entre la sertralina frente a placebo, concluyendo que la sertralina reduce en un 13% (PHQ-9 0,87; IC95% de 0,79 a 0,97) los síntomas de la depresión en estos pacientes, medidos a través del instrumento *Patient Health Questionnaire, 9-item version* (PHQ-9).

En los últimos tiempos ha seguido habiendo avances en relación al desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos. En 2019, la FDA aprobó el uso de la esketamina en forma de aerosol intranasal<sup>345</sup>. Su indicación, de uso combinado con antidepresivos orales, es para el tratamiento de la depresión en adultos resistentes a tratamientos con otros medicamentos para el TDM.

Los ensayos clínicos TRANSFORM 1-3, realizados para la valoración de la eficacia de esketamina en esta indicación, han demostrado resultados positivos<sup>545-547</sup>. En total, se han analizado 707 pacientes adultos con TDM resistentes a tratamientos con otros fármacos, en un periodo de seguimiento de 28 días. En el estudio TRANSFORM-1 se analizaron diferentes dosis de la esketamina y en el TRANSFORM-3 se evaluaron dosis flexibles en grupos de 65 años o más<sup>545,547</sup>. En ambos casos, la variación media en la escala de Montgomery-Asberg (MARDS, por sus siglas en inglés) favoreció al grupo con esketamina frente al grupo placebo (MARDS: de -3,2 a -4,1; IC95%: de -7,67 a 0,45; p: de 0,027 a 0,088). En el estudio TRANSFORM-2 se valoraron todos los grupos de pacientes adultos y con dosis flexibles de esketamina frente a placebo, en ambos casos en combinación con un nuevo antidepresivo oral. Los resultados, medidos en el día 28, fueron un 25% superiores en el grupo de esketamina (variación media MARDS -4,0; IC95% -7,31 a -0,64; p=0,020) (Figura 147)<sup>546</sup>.

**FIGURA 147. CAMBIOS EN LA ESCALA MONTGOMERY-ASBERG EN EL TRATAMIENTO DEL TDM CON ESKETAMINA FRENTE A PLACEBO, EN COMBINACIÓN CON UN NUEVO ANTIDEPRESIVO ORAL**



Fuente: Popova (2019)<sup>546</sup>

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 los niveles estándar de calidad de vida y mantenerlos a lo largo del tiempo una vez terminado el tratamiento<sup>548</sup>.

IsHak (2015) realizó un estudio a este respecto, donde analizó los cambios que se producen en la calidad de vida de pacientes con TDM, medidos a través del *Quality of Life and Satisfaction Questionnaire* (Q-LES-Q)<sup>549</sup>. En el análisis 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 calidad de vida, 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).

Por su parte, un estudio clínico prospectivo multicéntrico, realizado recientemente, analizó 682 pacientes diagnosticados con TDM y TAG durante un periodo de 9 meses, concluyendo que la utilización de fluoxetina, paroxetina y escitalopram, tres ISRS, resultó en mejorías en el índice de calidad de vida y satisfacción (pasando del 12-17% en el inicio del tratamiento al 43-49% al final del periodo de tratamiento) y calidad del sueño (índice de problemas con el sueño, pasando de 59,7-63,9 en el inicio del tratamiento a 21,1-24,9 al final del periodo de tratamiento) de estos pacientes, frente a la situación inicial de su tratamiento, medidas por los cuestionarios *Quality of Life and Satisfaction Questionnaire Short Form* (Q-LES-Q SF) y *Medical Outcomes Study sleep scale* (MOS), respectivamente<sup>550</sup>.

La siguiente enfermedad con mayor carga en términos de AVAD es el **trastorno de ansiedad generalizada** (TAG). La ansiedad se asocia normalmente con otros trastornos psiquiátricos como el pánico, el trastorno depresivo mayor o distímico, la fobia social y otras fobias específicas<sup>551-553</sup>. 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<sup>554,555</sup>. Por todo ello, el TAG contribuye en gran medida a la pérdida de calidad de vida en las personas que la sufren, con consecuencias negativas en varios ámbitos de su vida, como un mayor número de días reportados de discapacidad, deficiencias en la actividad psicosocial o pérdida de productividad laboral<sup>552,556-558</sup>.

El número de personas que padecen TAG en el mundo era de 264 millones en 2015, representando un 3,6% de la población mundial, y un aumento de un 14,9% en relación a 2005. Al igual que sucede con la depresión, los TAG son más comunes entre las mujeres que entre los hombres (4,6% versus 2,6%). En España, alrededor de 3 millones de personas sufrían esta patología en 2017, representando un 6,7% de la población<sup>538,559</sup>.

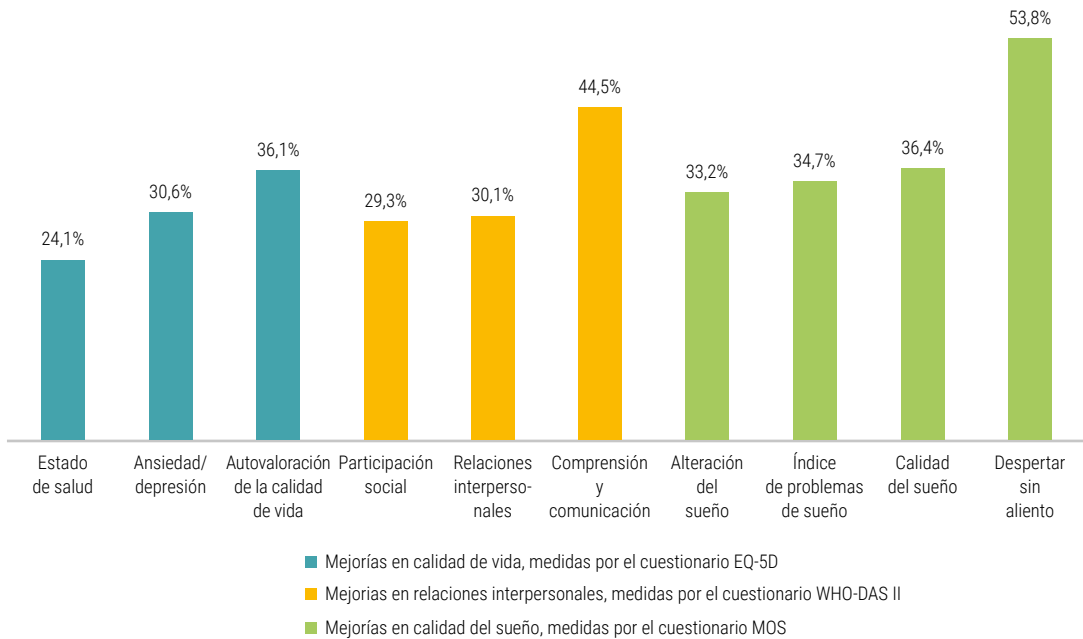
En el pasado, los ansiolíticos solían ser el principal tratamiento farmacológico del TAG. Sin embargo, la evidencia clínica de las últimas dos décadas sugiere que los antidepresivos son más efectivos<sup>555</sup>. La eficacia del tratamiento de TAG con fármacos ha sido comprobada en una revisión sistemática con meta-análisis realizada recientemente por Slee et al. (2019)<sup>560</sup>. En este análisis se incluyeron 89 ensayos clínicos, representando 25.441 pacientes adultos con esta patología. A excepción de 1 de los 22 fármacos analizados, todos los medicamentos utilizados tuvieron resultados positivos frente a placebo, y 16 de ellos presentaron significación estadística, con cambios en la Escala Hamilton de Ansiedad (HAM-A) entre -7,9 y -0,77 (IC95% -14,68 a -0,19). Los autores concluyeron que existen varias opciones efectivas de tratamiento para el TAG, en todas las clases de medicamentos, y que el fracaso de la terapia farmacológica inicial no debería suponer una razón para el abandono de la estrategia de tratamiento farmacológico.

Distintas revisiones de literatura y estudios clínicos han analizado el efecto de los fármacos en la calidad de vida de las personas que padecen TAG. Un ejemplo de ello es la revisión sistemática realizada por Wilson et al. (2015), en la que analizaron 19 estudios, concluyendo que los tratamientos que reducen los síntomas de ansiedad también están asociados con mejoras en la calidad de vida, la discapacidad y los resultados reportados por los pacientes<sup>561</sup>. Los dos instrumentos más utilizados en estos estudios fueron el *Sheehan Disability Scale Total Score* y el Q-LES-Q. El primer instrumento detectó reducciones en discapacidad de entre 3 y 4 puntos en relación a los resultados obtenidos con la utilización de placebo, y el segundo cuestionario identificó mejorías en satisfacción y placer de entre 3,8 y 9,9 puntos, también frente a placebo.

Por su parte, el estudio de Álvarez et al. (2015) evaluó el efecto en indicadores de calidad de vida de la inclusión de pregabalina como terapia complementaria a pacientes adultos que responden parcialmente a los ISRS, en España<sup>562</sup>. De acuerdo con este estudio, la inclusión de este fármaco produjo mejorías de entre un 24% y un 54% frente al tratamiento habitual anterior en los distintos indicadores utilizados, que incluyen la calidad del sueño, relaciones sociales, aspectos relacionados con la comunicación y comprensión, y la autovaloración de la calidad de vida y estado de salud (Figura 148)<sup>562</sup>.



**FIGURA 148. MEJORÍAS EN LOS RESULTADOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES CON TAG, TRAS 6 MESES DE UTILIZACIÓN DE PREGABALINA DE FORMA COMPLEMENTARIA FRENTE A TRATAMIENTOS HABITUALES, ESPAÑA**



**Notas:** MOS: Escala de Sueño. WHO-DAS II: Cuestionario de Evaluación de Discapacidades de la OMS. EQ-5D: EuroQoL-5D. EQ-VAS: Escala Análoga Visual

**Fuente:** elaboración propia a partir de Álvarez (2015)<sup>562</sup>

Por su parte, la **esquizofrenia** es una enfermedad mental determinada por alteraciones del pensamiento, las sensaciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo, y el comportamiento. Los pacientes que la padecen pueden experimentar alucinaciones, delirios, incoherencia en el discurso y alteraciones en las emociones, como apatía o desconexión entre las emociones declaradas y sus manifestaciones objetivas. Esta enfermedad está asociada a una discapacidad importante, con una alta probabilidad de afectar al desempeño educativo y laboral. Las personas con esta patología tienen el doble de riesgo de morir a una edad temprana que el conjunto de la población<sup>563</sup>.

La esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en el mundo. En España, hasta 600 mil personas podrían estar padeciendo esquizofrenia y problemas asociados, representando un 1,3% de la población<sup>564</sup>. Aunque es una enfermedad que afecta a diversas áreas psicosociales que están interconectadas y que interactúan con factores contextuales, los pacientes pueden llevar una vida normal a través del tratamiento con fármacos<sup>565</sup>. Similarmente a los tratamientos para otros trastornos mentales, el surgimiento de terapias farmacológicas para la esquizofrenia se remonta a los años 50, con los denominados antipsicóticos de primera generación, como la clorpromazina, el haloperidol, la perfenazina y la flufenazina, cuya eficacia debía compaginarse con efectos extrapiramidales, como problemas neurológicos.

En la década de los 90, la introducción de los antipsicóticos de segunda generación aportó mejoras en la eficacia y en la reducción de efectos secundarios<sup>566,567</sup>. Una década más tarde, en el inicio de los años 2010, 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. Su eficacia terapéutica fue probada en más de 1.600 pacientes, en dos ensayos clínicos, donde se demostraron reducciones de agitación estadísticamente significativas en comparación con placebo<sup>568,569</sup>. También destacaron la rapidez de los efectos, con diferencias estadísticamente significativas ya desde los 10 primeros minutos de administración, en comparación con el grupo control.

Asimismo, en 2018 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 esquizofre-



nia<sup>374</sup>. 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. La eficacia del fármaco fue validada en un ensayo clínico con 622 pacientes adultos, observándose una mejoría estadísticamente significativa cuando fue comparada con el placebo, con cambios de puntuación de entre -11,9 a -10,9 (IC95%: -15,4 a -7,3) en la Escala de Componentes de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS, por sus siglas en inglés)<sup>570</sup>.

Un meta-análisis realizado por Huhn et al. (2019) examinó 402 estudios clínicos, con el objetivo de sintetizar la eficacia de 32 antipsicóticos sobre 53.463 pacientes adultos con esquizofrenia<sup>571</sup>. Las estimaciones de los efectos sugieren que todos los antipsicóticos redujeron los síntomas de la patología en mayor grado que placebo (aunque no fueron estadísticamente significativos para 6 fármacos), con diferencias medias estandarizadas que oscilan entre -0,89 (IC95% -1,08 a -0,71) y -0,03 (IC95% -0,59 a 0,52).

Más recientemente, en 2019, la FDA aprobó la lumateperona, un nuevo antipsicótico atípico de entidad molecular para el tratamiento de la esquizofrenia<sup>345</sup>. Los ensayos clínicos ITI-007 demostraron la eficacia y la seguridad del tratamiento, a través de la comparación con la terapia con placebo por 4 semanas, en pacientes adultos con esquizofrenia<sup>572,573</sup>. La eficacia ha sido medida a través de las variaciones medias en la PANSS, con resultados positivos en todas las dosis (120mg; PANSS: -0,9, p=0,708. 60mg; PANSS: -5,8, p=0,017. 42mg; PANSS: -4,2, p=0,040. 28mg; PANSS: -2,6, p=0,180). En ambos ensayos se han producido escasos eventos adversos, demostrándose también la seguridad del medicamento.

Las personas con esquizofrenia presentan unos parámetros de calidad de vida entre el 6% y el 32% menores que los de la población general en los cuatro ámbitos de la salud considerados en el *WHO Quality of Life Measure Abbreviated Version*<sup>574</sup>. Por esta razón, el control de los síntomas de la enfermedad contribuye a estabilizar y mejorar las relaciones personales y sociales de los pacientes<sup>575</sup>.

En este sentido, un estudio observacional con pacientes con esquizofrenia en Reino Unido analizó los resultados asociados a calidad de vida, a través de la terapia con antipsicóticos durante un periodo de 3 años, concluyendo que las puntuaciones medias en el EuroQoL-5D (EQ-5D) aumentaron con el tiempo, y que la mayor mejora se produjo en los 6 primeros meses, con un aumento medio de 0,19 puntos<sup>576</sup>. Además, personas mayores o que llevaban más tiempo enfermas tenían una peor puntuación en el EQ-5D en el inicio del tratamiento.

Igualmente, la baja adherencia al tratamiento está asociada a recaídas, hospitalizaciones y la persistencia de los síntomas psicóticos. Las tasas de incumplimiento del tratamiento farmacológico de los pacientes que padecen esquizofrenia varía entre el 41,2% y 49,5%<sup>577,578</sup>. El tratamiento con antipsicóticos de liberación prolongada está asociado a un aumento de la adherencia y, consecuentemente, de la calidad de vida de los pacientes que padecen esquizofrenia.

Por último, el **trastorno bipolar** es una enfermedad crónica y recurrente que se caracteriza por oscilaciones anómalas del estado de ánimo. Es una patología con distintos ciclos, que pueden incluir episodios hipomaniacos, maniacos y depresivos, interfiriendo de manera significativa en el día a día de estos pacientes y de su contexto, con un importante impacto en su salud y calidad de vida<sup>579</sup>.

La OMS estima que aproximadamente 60 millones de personas están afectadas por esta patología en todo el mundo<sup>534</sup>. En España, alrededor de 1 millón de personas padece esta enfermedad, representando el 2% de la población<sup>580,581</sup>.

El tratamiento de primera línea del trastorno bipolar comprende estabilizadores del estado de ánimo y, ocasionalmente, su combinación con antidepresivos y antipsicóticos. En general, las personas que padecen esta enfermedad continúan el tratamiento con estabilizadores de estado de ánimo durante un largo periodo. El litio fue el primero de estos fármacos en ser aprobado por la FDA, en los años 70, para el tratamiento de episodios maniacos y depresivos<sup>567</sup>.

Algunos anticonvulsivos también son utilizados como estabilizadores del estado de ánimo, como es el caso del ácido valproico, la carbamazepina, la lamotrigina y la oxcarbazepina. Los antipsicóticos más comunes utilizados para tratar la bipolaridad, frecuentemente como terapia complementaria, son la olanzapina, el aripiprazol, la risperidona, la ziprasidona y la clozapina. Esta última, en general, se utiliza para personas que no responden a la terapia con litio<sup>567</sup>.

Algunos antidepresivos también son utilizados con el objetivo de mejorar los síntomas de las personas que sufren trastorno bipolar, como es el caso de la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina, si bien hay controversia sobre el efecto de los antidepresivos en el tratamiento del trastorno bipolar<sup>567</sup>.

Múltiples revisiones sistemáticas han sido realizadas recientemente, en aras de sintetizar la efectividad del uso de fármacos en el tratamiento de la bipolaridad. Prajapati et al. (2018)<sup>582</sup> y Keramatian et al. (2019)<sup>583</sup> han analizado los efectos de los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada, concluyendo que estos fármacos brindaron mejorías en los síntomas de las personas que padecen trastorno bipolar cuando fueron comparados al placebo.

Por su parte, Oya et al. (2019)<sup>584</sup> sintetizaron los escasos ensayos a doble ciego, aleatorizados y controlados existentes en relación a la utilización de litio (2 ensayos encontrados, n=218) y lamotrigina (4 ensayos encontrados, n=706) frente al placebo en personas que padecen trastorno bipolar. Ambos fármacos fueron superiores a placebo, ya que redujeron entre un 19% y un 48% las tasas de recaída asociadas a cualquier episodio de alteraciones del estado de ánimo (Litio: RR de 0,52; IC95% 0,41 a 0,66, P<0,00001. Lamotrigina: RR de 0,81; IC95% 0,70 a 0,93, P=0,004).

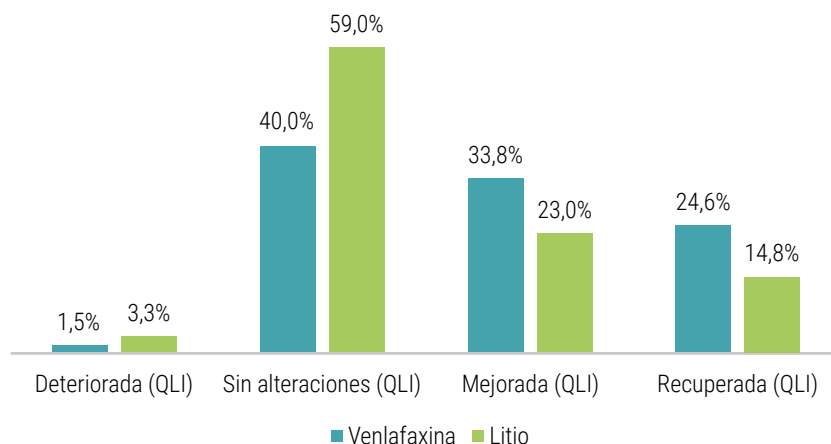
Baldessarini et al. (2019) realizaron un análisis más amplio, en el que estudiaron los efectos de múltiples medicamentos para el tratamiento de la manía y la depresión, individualmente, en personas que padecen trastorno bipolar<sup>585</sup>. Concluyeron que, para el tratamiento de la manía, los medicamentos más eficaces presentaron cocientes de riesgos relativos (RR) de entre 1,47 y 2,66 (IC95% 1,03 a 4,30) y, para el tratamiento de la depresión, RRs es de entre 1,03 y 2,50 (IC95% 0,79 a 3,91).

Entre los últimos avances para el tratamiento del trastorno bipolar, se encuentran las aprobaciones en 2018 por la FDA de compuestos ya existentes para el tratamiento de pacientes pediátricos que padecen esta enfermedad<sup>374</sup>.

A pesar de que el trastorno bipolar es una enfermedad que supone una disminución importante en la calidad de vida de las personas que la padecen, más incluso que otros trastornos del estado de ánimo o que la ansiedad, son pocos los trabajos que han analizado el efecto de los antipsicóticos sobre la calidad de vida 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.

Uno de estos escasos estudios sobre el impacto de los fármacos sobre la calidad de vida y, específicamente, sobre la reducción de la depresión en pacientes con trastorno bipolar, se ha realizado recientemente por Lorenzo-Luaces et al. (2018)<sup>586</sup>, demostrando que la venlafaxina es superior al tratamiento con litio en la reducción de los síntomas de depresión en pacientes con trastorno bipolar y, en consecuencia, una mayor proporción (58,4% versus 37,8%) de pacientes con venlafaxina reportó una mejoría en calidad de vida al final del tratamiento (Figura 149)<sup>586</sup>.

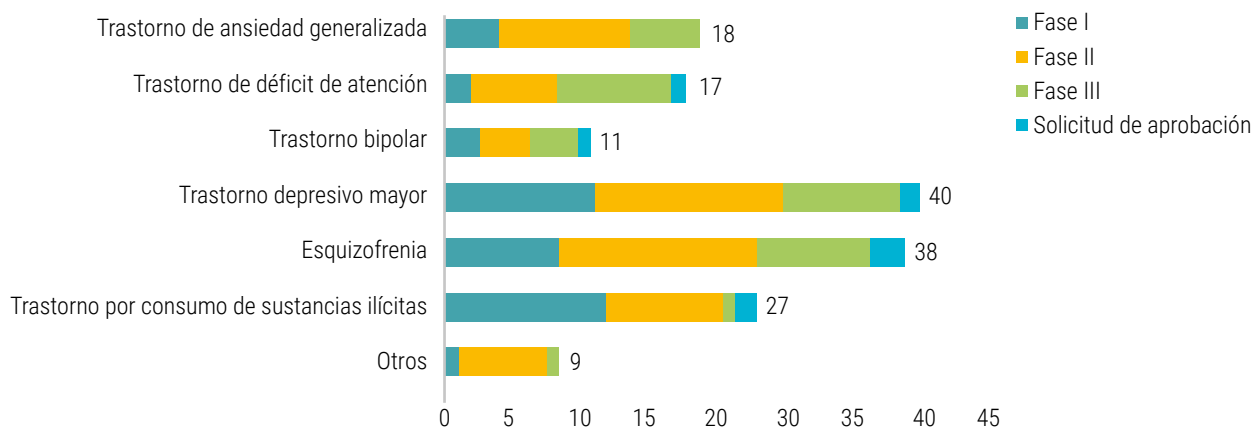
**FIGURA 149. RESULTADOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR, TRAS 12 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON LITIO Y VENLAFAXINA, MEDIDOS POR EL ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA QLI, EN %**



Fuente: Lorenzo-Luaces (2018)<sup>586</sup>

Para finalizar, cabe destacar que actualmente se encuentran en desarrollo 138 fármacos para el tratamiento de las patologías mentales, de los cuales unos 40 medicamentos son para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, 14 para la el trastorno de ansiedad generalizada, 38 para la esquizofrenia y 11 para el trastorno bipolar (Figura 150)<sup>536</sup>. Dentro de los avances más notables en el tratamiento de los trastornos mentales cabe señalar 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.

**FIGURA 150. NÚMERO DE FÁRMACOS EN DESARROLLO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS MENTALES, POR FASE DE INVESTIGACIÓN, 2019**



Fuente: PhRMA (2019)<sup>536</sup>

Entre estos medicamentos, se está desarrollando una medicación oral, que es una combinación de dos compuestos terapéuticos que actúan sobre diversos receptores del sistema nervioso central. Este fármaco se destinaría al tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor resistentes al tratamiento.

También se están llevando a cabo investigaciones sobre un nuevo fármaco para el tratamiento del deterioro cognitivo en personas con esquizofrenia. Este medicamento es un modulador del receptor AMPA que realiza

la mediación de la transmisión sináptica rápida en el sistema nervioso central, proceso que se puede ver interrumpido en una serie de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, incluyendo la esquizofrenia<sup>536</sup>.

*Durante las últimas décadas se han desarrollado fármacos innovadores, como los antidepresivos, los antipsicóticos y los estabilizadores del estado de ánimo, para el tratamiento de trastornos mentales, como el trastorno depresivo mayor, el trastorno de ansiedad generalizada, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, que han permitido mejorías significativas en los síntomas y en la calidad de vida de las personas que los padecen.*

Cipriani (2018)<sup>543</sup>, Slee (2019)<sup>560</sup>, Huhn (2019)<sup>571</sup>, Baldessarini (2019)<sup>585</sup>

*Los medicamentos introducidos recientemente para el tratamiento de trastornos mentales como el TDM, el TAG, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, ofrecen opciones a las personas resistentes a las terapias existentes, así como a pacientes pediátricos, y también amplían las posibilidades de terapia a través de nuevas dosis y formas de administración, como pastillas y formulaciones que permiten una dosificación terapéutica gradual, en lugar de inmediata.*

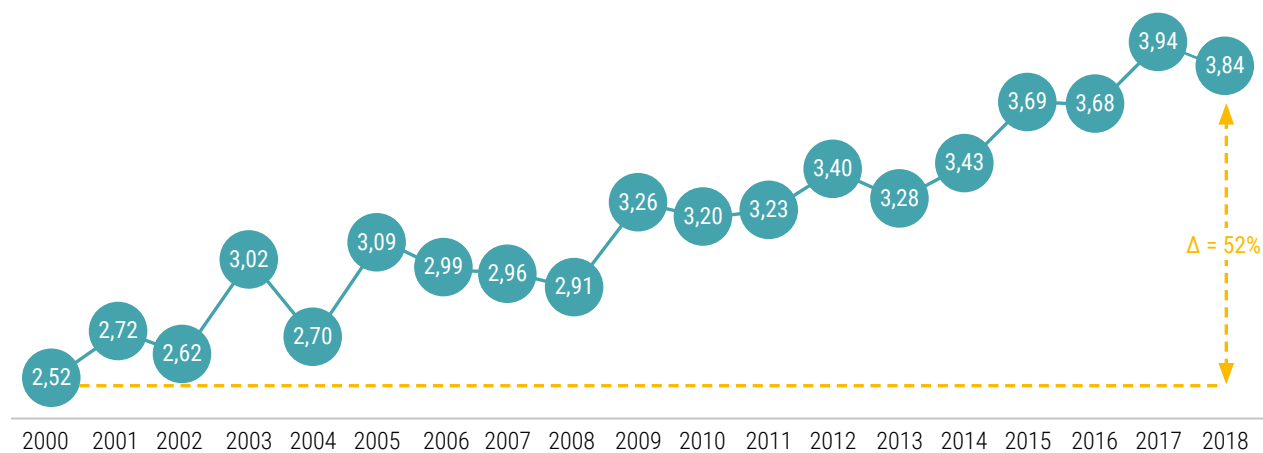
Popova (2019)<sup>546</sup>, Correll (2020)<sup>573</sup>

## ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo crónico producido por la destrucción de las neuronas dopaminérgicas, que actúan en el sistema nervioso central, en la transmisión de información necesaria para el correcto control de los movimientos. Los síntomas de la ausencia de niveles adecuados de dopamina son el temblor, la rigidez, la lentitud de movimiento y la inestabilidad postural. Durante muchos años se creía que esta patología tenía consecuencias exclusivamente de carácter motor, sin embargo, a día de hoy, se sabe que causa también alteraciones y deterioros en los sistemas autonómico (cambios en la sudoración, alteraciones gastrointestinales, etc.), límbico (responsable por procesar emociones y conducta) y somatosensitivo (cuya función es producir estímulos tales como el tacto, la temperatura y el dolor)<sup>587</sup>.

En países industrializados, la prevalencia de la EP en la población oscila entre el 0,3% y el 1% en personas mayores de 60 años, y alcanza el 3% en las de 80 años o más, con unas tasas de incidencia que varían entre 0,08 y 0,18 casos por cada 1.000 personas al año<sup>588</sup>. Su tasa de mortalidad en España, ajustada por edad, fue de 3,84 por 100.000 habitantes en el año 2018, un 52% más que en el año 2000 (Figura 151)<sup>589</sup>.

**FIGURA 151. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD POR 100.000 HABITANTES, AJUSTADA POR EDAD, A CAUSA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, ESPAÑA, 2000-2018**



Fuente: Elaboración propia a partir de Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2019)<sup>589</sup>

El tratamiento con levodopa, el precursor metabólico de la dopamina, se introdujo a finales de los años 60. Debido a efectos secundarios causados por la utilización de levodopa en monoterapia, como discinesias, fluctuaciones motoras y náuseas, se introdujo, en 1975, el uso de la combinación levodopa-carbidopa. Hoy en día la levodopa sigue siendo la terapia más utilizada, por la efectividad demostrada en la mejoría los síntomas de la enfermedad<sup>590-592</sup>.

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*<sup>593,594</sup>.

Con el fin de controlar estos efectos y aumentar la actividad de la levodopa, a partir de finales de los años 1990, 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).

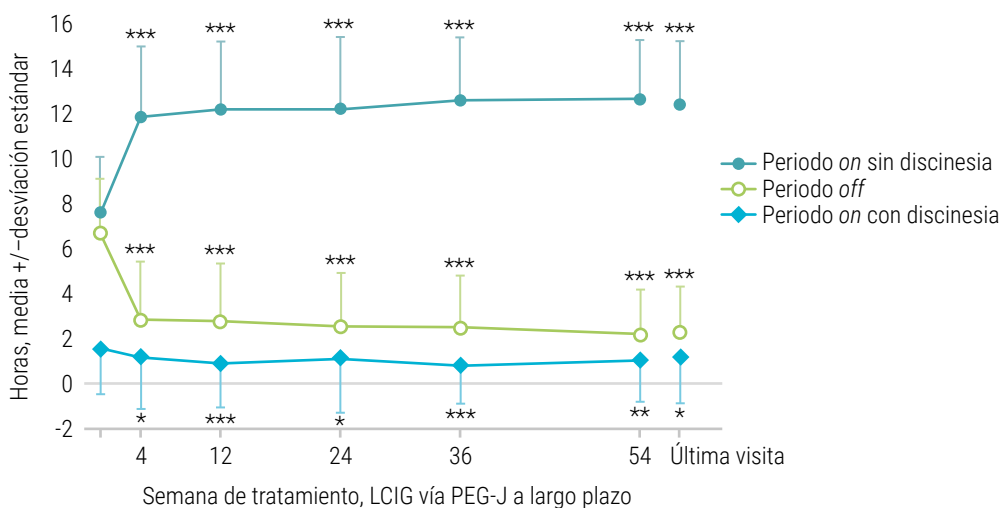
En el periodo comprendido entre 2015 y 2020, la FDA ha aprobado nuevos tratamientos para la EP, tales como una nueva forma de administración (gel intestinal de levodopa-carbidopa, en 2015), un antipsicótico atípico para el tratamiento de la psicosis de la enfermedad de Parkinson (pimavanserina, en 2016) y tres nuevos compuestos para reducir los episodios *off* en el tratamiento con levodopa-carbidopa (la safinamida, aprobada en 2017, la istradefilina en 2019, y la opicapona, en 2020).

El gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG) es una 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, y logra un mejor control clínico, administrándolo como fármaco único<sup>595</sup>.

El tratamiento con LCIG produce un aumento del tiempo del día en estado *on* y una reducción del tiempo en estado *off*<sup>596</sup>. Esto fue confirmado por los resultados del mayor estudio internacional y prospectivo que evaluó la eficacia del tratamiento con LCIG, durante un periodo de 54 semanas, en 354 pacientes con EP de 30 años o más, y que presentaban períodos *off* iguales o superiores a 3 horas diarias<sup>597</sup>. Estos pacientes vieron reducido

su periodo *off* en 4,4 horas diarias (un 65,6%), y notaron un incremento significativo del periodo *on* sin discinesia (+4,8 horas diarias, un 62,9% de aumento), con un ligero incremento del periodo *on* con discinesia (+0,4 horas diarias, un 22,5%) (Figura 152)<sup>597</sup>.

**FIGURA 152. EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON LCIG EN PACIENTES CON PARKINSON. VARIACIONES MEDIAS EN LOS PERIODOS ON Y OFF, 54 SEMANAS, 86 CENTROS, 16 PAÍSES**



**Notas:** LCIG: gel intestinal de levodopa-carbidopa. PEG-J: tubo de gastro yeyunostomía endoscópica percutánea. \*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,01$ . \*\*\*  $p < 0,001$ . Países incluidos en el estudio: Australia, Canadá, República Checa, Finlandia, Alemania, Israel, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Polonia, Portugal, Rusia, España, Tailandia, Reino Unido y EEUU

**Fuente:** Fernandez (2015)<sup>597</sup>

Más del 50% de los pacientes con Parkinson padecen psicosis en algún momento, con síntomas de alucinaciones y delirios, lo que puede causar gran angustia a los que padecen esta patología y a sus cuidadores, ya que son de difícil tratamiento, aumentan la probabilidad de necesidad de permanencia en residencias, y están asociados a una mayor mortalidad<sup>598</sup>. Distintos antipsicóticos han sido probados anteriormente, sin embargo, su eficacia en estos pacientes no había sido comprobada por distintas razones, como la baja tolerancia, el empeoramiento del parkinsonismo, los eventos adversos o la ausencia de mejoras significativas en los síntomas<sup>599,600</sup>.

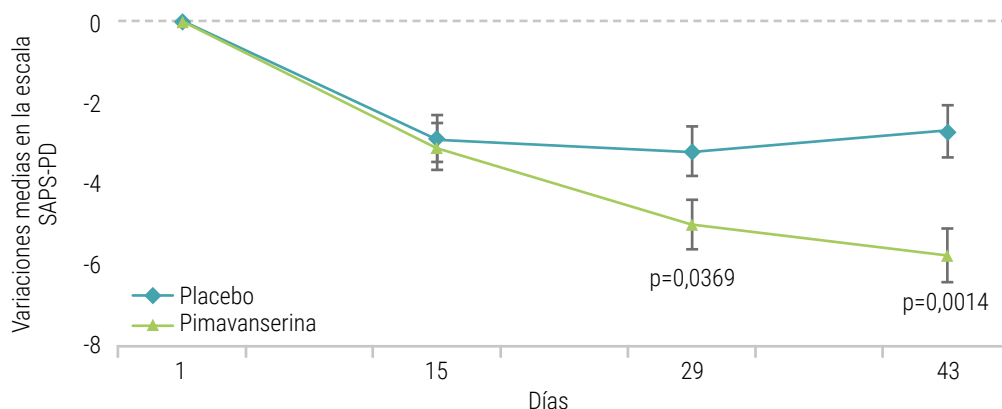
La pimavanserina, aprobada bajo la categoría de "terapia innovadora" por la FDA, tiene un mecanismo de acción distinto al habitual en los antipsicóticos clásicos, ya que actúa como un bloqueador de un receptor nervioso específico serotoninérgico, el denominado THT2A o 5HT2A. Su eficacia ha sido probada en un estudio aleatorio, controlado, con 199 pacientes adultos de 40 años o más con psicosis por enfermedad de Parkinson, durante un periodo de 43 días de tratamiento, frente al placebo. Tras el periodo de tratamiento, se observó una reducción de 5,79 puntos en la escala de valoración de síntomas positivos en la enfermedad de Parkinson (SAPS-PD, por sus siglas en inglés) en el grupo con pimavanserina, frente a -2,73 en el grupo placebo (diferencia de -3,06; IC95% -4,91 a -1,20,  $p = 0,001$ ) (Figura 153)<sup>601</sup>.

Los periodos *off* pueden causar fluctuaciones motoras, como temblor y rigidez, así como fluctuaciones no motoras, como ansiedad, fatiga o depresión. Afectan a un 40% de las personas con Parkinson tras periodos de entre 4 y 6 años de tratamiento, y casi a la totalidad de los pacientes tras un periodo de 10 años, con un importante impacto en la calidad de vida de las personas que los padecen<sup>602,603</sup>. Por esta razón, los principales avances farmacológicos de los años más recientes han estado enfocados en el objetivo de reducir estos efectos.

La safinamida es un fármaco multimodal, con un mecanismo de acción que incluye la inhibición reversible de la MAO-B y la modulación del glutamato, que es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro. Un

estudio con 352 pacientes con EP demostró que el tratamiento con este fármaco reduce los periodos *off* en un 67% frente al placebo, con mejoras significativas de entre el 116% y el 149% en la calidad de vida de estas personas. Tras el uso de este medicamento, se observó una reducción de 1,97 puntos (IC95% -2,11 a -1,40;  $p = 0,0068$ ) en la parte II (actividades de la vida diaria) de la escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS, por sus siglas en inglés), frente a una reducción de 0,91 puntos en el grupo placebo (IC95% -1,11 a -0,28;  $p = 0,0068$ ). En el cuestionario PDQ-39, específico para medir la calidad de vida de personas con EP, las reducciones observadas fueron del -4,07 en el grupo con safinamida (IC95% -5,68 a -2,45,  $p = 0,0390$ ) y del -1,63 en el grupo placebo (IC95% -3,29 a 0,03;  $p = 0,0390$ ) (Figura 154)<sup>604,605</sup>.

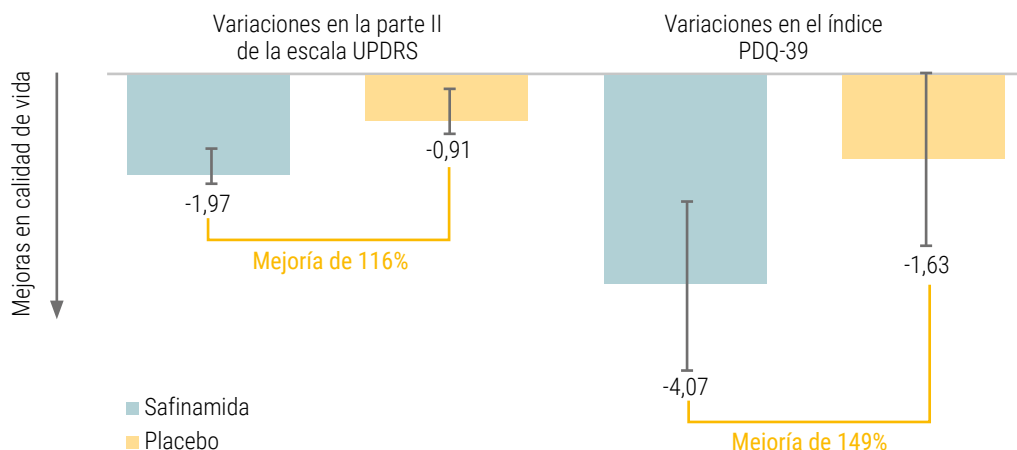
**FIGURA 153. IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON PIMAVANSERINA FRENTE A PLACEBO, EN PACIENTES CON PSICOSIS POR ENFERMEDAD DE PARKINSON, DURANTE UN PERIODO DE 43 DÍAS, VARIACIONES EN LA ESCALA SAPS-PD, ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ**



**Nota:** SAPS-PD: escala de valoración de síntomas positivos en la enfermedad de Parkinson

**Fuente:** Cummings (2014)<sup>601</sup>

**FIGURA 154. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON SAFINAMIDA FRENTE A PLACEBO, EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON EP Y EPISODIOS OFF, INDIA, RUMANÍA, ITALIA**



**Nota:** UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson. PDQ-39: Cuestionario de calidad de vida para la enfermedad de Parkinson

**Fuente:** elaboración propia a partir de Cattaneo (2020)<sup>605</sup>

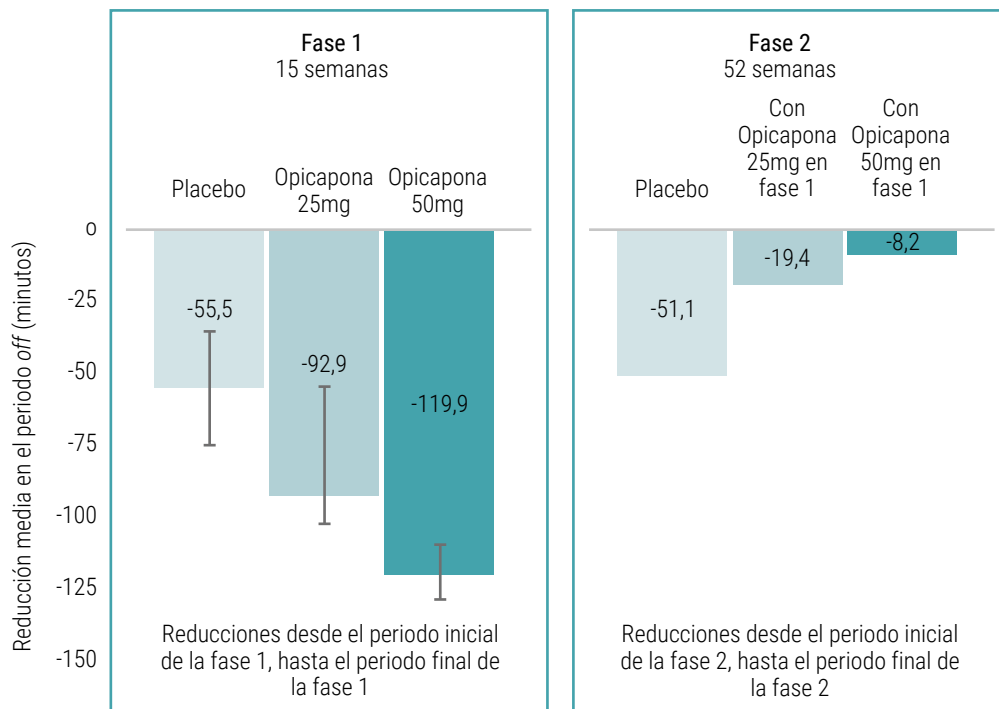
La istradefilina es un medicamento no dopaminérgico, antagonista de los receptores de adenosina A2A, que también está orientado a la reducción de los periodos *off* en pacientes con EP. Su eficacia ha sido comprobada en un estudio en Japón (el primer país en aprobar este fármaco) con 476 pacientes<sup>606</sup>. Se observaron reducciones en el periodo *off* en el 38,2% de los pacientes estudiados, y mejorías en los síntomas presentados

durante el periodo *off* en casi la mitad (un 44,7%) de las personas que participaron del estudio. Igualmente, la puntuación media de la parte III (exploración de aspectos motores) de la escala UPDRS mejoró en un 10%, pasando de 33,7 en el inicio del estudio a 30,3 al final del periodo de tratamiento.

Por su parte, la opicapona, un inhibidor de la COMT, ha demostrado producir reducciones significativas del periodo *off* en los pacientes con EP en dos estudios (BIPARK-I y BIPARK-II), cada uno de los cuales comprendían dos fases diferenciadas<sup>607,608</sup>. En la primera fase, se aplicó la metodología de ensayo aleatorizado, doble ciego, con un periodo de duración de 15 semanas, seguido de una segunda fase de 52 semanas utilizando la metodología de estudio de "etiqueta abierta". En los ensayos aleatorizados, se les administraban dos dosis distintas de opicapona y placebo a los tres grupos de pacientes adultos (30-83 años) con EP, que estaban en tratamiento con levodopa por al menos 1 año, y presentaban periodos *off* diarios superiores a 1,5 horas. En la segunda fase, todos los pacientes pasaban a la combinación de levodopa y opicapona, empezando con la dosis de 25mg y cambiando de dosis de acuerdo con las necesidades terapéuticas.

Ferreira et al. (2019) han realizado el análisis agregado de los efectos de estos dos estudios. Observaron que, en la primera fase, la utilización de opicapona redujo en 119,9 y 92,9 minutos el tiempo *off* de estos pacientes en relación al periodo inicial del estudio para las dosis de 50mg y 25mg, respectivamente, frente a una reducción de apenas 55,5 minutos para el grupo placebo<sup>609</sup>. En la segunda fase, se observó que los pacientes que anteriormente estaban en el grupo placebo obtuvieron una reducción del tiempo *off* (51,1 minutos) con la utilización de la opicapona. Los pacientes que en la primera fase estaban con la dosis de 25mg se beneficiaron de la optimización del tratamiento (19,4 minutos de reducción adicionales), mientras que los pacientes que iniciaron el estudio con 50mg han mantenido los tiempos de reducción iniciales (reducción adicional de 8,2 minutos) (Figura 155)<sup>609</sup>.

**FIGURA 155. EFICACIA A LARGO PLAZO DE LA UTILIZACIÓN DE OPICAPONA EN PACIENTES ADULTOS CON EP, MEDIDA POR LA REDUCCIÓN DE TIEMPO EN EL PERIODO OFF**



**Notas:** Estudio 1: 71 centros y 12 países (Bélgica, Reino Unido, Israel, Estonia, República Checa, Rusia, Sudáfrica, Australia, Corea del Sur, India, Argentina y Chile. Estudio 2: 106 centros y 20 países (19 en Europa + Rusia)

**Fuente:** elaboración propia a partir de Ferreira (2019)<sup>609</sup>



*Los tratamientos para la enfermedad de Parkinson introducidos en las últimas décadas han reducido significativamente los síntomas relacionados con el deterioro de los sistemas motor, autonómico, límbico y somatosensitivo causados por esta enfermedad.*

Tolosa (1998)<sup>590</sup>, Stocchi (2005)<sup>595</sup>, Peñas (2015)<sup>587</sup>

*En los años recientes, se han introducido fármacos con el objetivo de reducir los síntomas causados por los periodos on y off generados por la utilización a largo plazo de los tratamientos frente a la EP, así como los relacionados con la psicosis que afecta a estos pacientes. Se han logrado reducciones significativas en los tiempos de periodos off y en los síntomas de la psicosis, así como una mejora de la calidad de vida.*

Cummings (2014)<sup>601</sup>, Fernandez (2015)<sup>597</sup>, Ferreira (2019)<sup>609</sup> , Cattaneo (2020)<sup>605</sup>

## ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica 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. El aumento de la inflamación y de las lesiones provoca discapacidad y deterioro cognitivo a largo plazo<sup>610</sup>.

Se trata de la enfermedad neurológica más frecuente entre los adultos jóvenes, tras la epilepsia, y supone la primera causa de discapacidad en este grupo de población, con una mayor prevalencia en mujeres<sup>611</sup>. La esclerosis múltiple afecta a más de 2,2 millones de personas en el mundo y a unas 55.000 en España, con una ratio de 120 casos por 100.000 habitantes, situándose cerca de la media europea (127 casos por 100.000 habitantes)<sup>612,613</sup>.

En la actualidad, no existe una cura para la esclerosis múltiple, por lo que los tratamientos están centrados en retrasar la progresión de la enfermedad, prevenir recaídas y controlar los síntomas de manera efectiva. Sin embargo, la innovación farmacéutica ha evolucionado de manera significativa 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, tal y como repasaremos a continuación.

Hasta mediados de los años 90, los esteroides fueron el tratamiento central contra la esclerosis múltiple para retrasar el avance de la enfermedad, permitiendo una recuperación más rápida después de una recaída, controlando los síntomas, si bien no modificaban la recuperación a largo plazo<sup>614</sup>. El año 1995 supuso un cambio en el tratamiento de la enfermedad, con la llegada del primer fármaco dirigido a modificar el curso de la enfermedad, el interferón beta-1b<sup>615</sup>. Su objetivo principal era 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 15 medicamentos aprobados para su uso. Entre estos fármacos modificadores de la enfermedad se encuentran inmunomoduladores como los interferones beta-1a y beta-1b, el acetato de glatiramero, los anticuerpos monoclonales, natalizumab y ocrelizumab, inmunosupresores como la mitoxan-

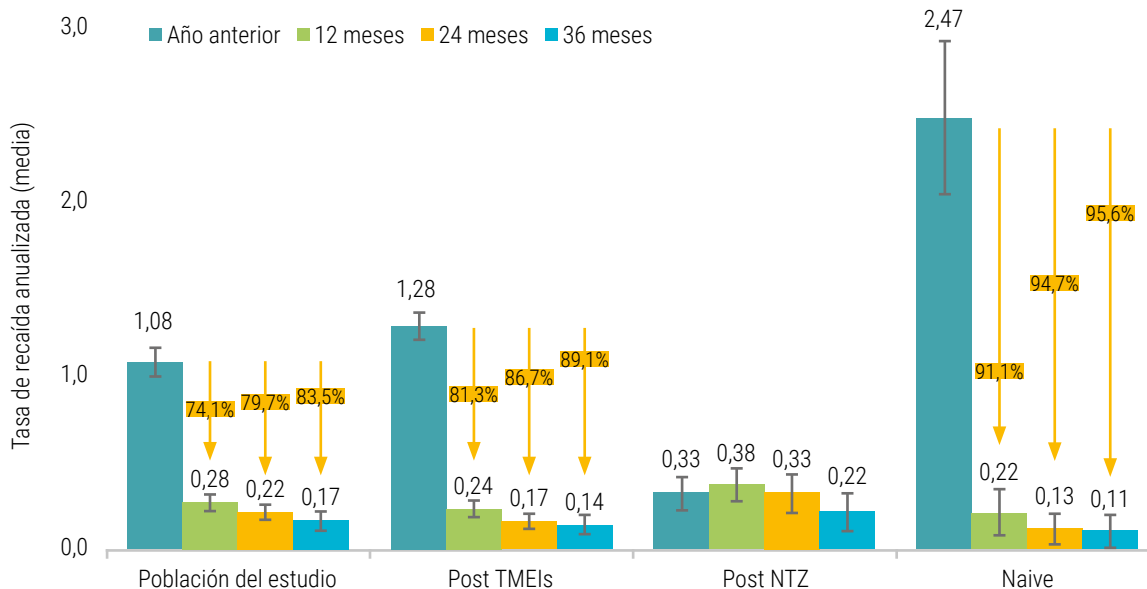
trona y la azatioprina y agentes orales como fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato (o BG-12), laquinimod, fampridina, siponimod y ozanimod<sup>614,616-618</sup>.

En los ensayos clínicos, estos tratamientos han mostrado 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*)<sup>619-621</sup>. 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%<sup>622</sup>.

Los modificadores orales comportan ventajas para el paciente en cuanto a comodidad y adherencia al tratamiento y suponen avances en el manejo de la enfermedad. Los resultados a largo plazo y en la práctica clínica real han confirmado la efectividad mostrada por estos tratamientos en los ensayos clínicos realizados, logrando 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<sup>623-625</sup>.

El primer modificador oral aprobado fue fingolimod, que demostró en ensayos clínicos 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<sup>626</sup>. En un ejemplo de práctica clínica real en España, el tratamiento con fingolimod redujo más de un 83% la tasa de recaídas después de 3 años de tratamiento (Figura 156). Además, el porcentaje de pacientes sin recaídas después de 12 y 24 meses de tratamiento con fingolimod fue del 78,2% y 69,2%, respectivamente, mientras que un 66,4% de los pacientes no tuvo recaídas durante el periodo de estudio, lo que confirma la efectividad y el tratamiento del medicamento en el largo plazo<sup>627</sup>.

**FIGURA 156. EFICACIA DE FINGOLIMOD EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN VIDA REAL, ESPAÑA**



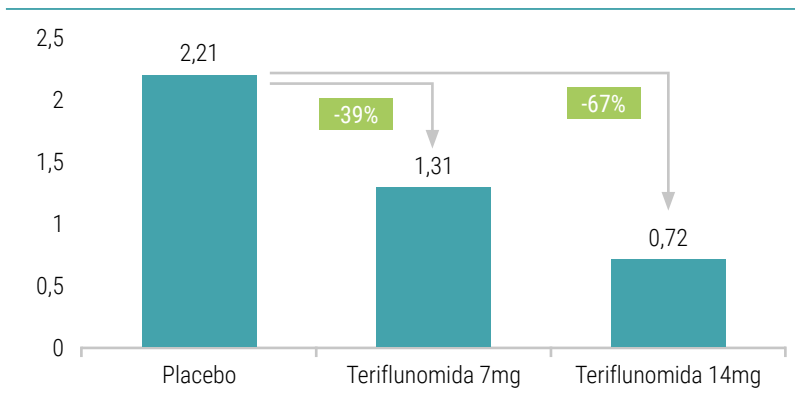
**Nota:** NTZ: natalizumab; TMEIs: tratamientos inyectables modificadores de la enfermedad

**Fuente:** Barrero (2020)<sup>627</sup>

Otro ejemplo de notables beneficios a partir de ensayos clínicos es teriflunomida. Los pacientes tratados con 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) (Figura 157)<sup>628</sup>. 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<sup>628</sup>. En la práctica clínica real, la teriflunomida ha demostrado mejorar la tasa anual de recaídas en un 61% y 68% en el primer y segundo año, respectivamente<sup>629</sup>.

**FIGURA 157. VARIACIÓN EN EL VOLUMEN TOTAL DE LESIONES DESDE EL MOMENTO BASAL, EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON TERIFLUNOMIDA**



Fuente: O'Connor (2011)<sup>628</sup>

Por su parte, en el año 2014 la EMA aprobó los comprimidos BG-12 o dimetil fumarato para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Este compuesto supuso una nueva opción en el tratamiento de la enfermedad, 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)<sup>630</sup>. Estudios realizados sobre los efectos en la práctica clínica real han mejorado los resultados de los ensayos clínicos, demostrando que dimetil fumarato reduce la tasa

anual de recaídas más de un 76%, a la vez que mejora la calidad de vida de los pacientes en un seguimiento a más de un año<sup>631</sup>.

Otro compuesto oral, laquinimod, ha demostrado que reduce la tasa anual de recaídas en un 23% y el riesgo de progresión de la discapacidad en un 36%. Además, a los 2 años de tratamiento los pacientes presentaron un 37% menos de lesiones inflamatorias<sup>632</sup>.

Además de los tratamientos orales, se han aprobado nuevos fármacos para el tratamiento de la EM mediante otras vías de acción. Es el caso de los anticuerpos monoclonales humanizados como natalizumab, ofatumumab, ocrelizumab, alemtuzumab y daclizumab que han demostrado ser efectivos en reducir las recaídas producidas por la enfermedad. Por ejemplo, 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%)<sup>633</sup>. En una revisión sistemática sobre los resultados de natalizumab en la práctica clínica real en 10 países, entre ellos España, se demostró que el tratamiento con este fármaco está asociado con una reducción de entre el 73% y el 94% en la tasa anual de recaídas, así como una reducción del número medio de lesiones (36%-71%). A su vez, el porcentaje de pacientes con nuevas lesiones o agrandadas recientemente, disminuyó de 88% y 96% antes de comenzar el tratamiento al 5% y 21% después de comenzarlo, respectivamente<sup>634</sup>.

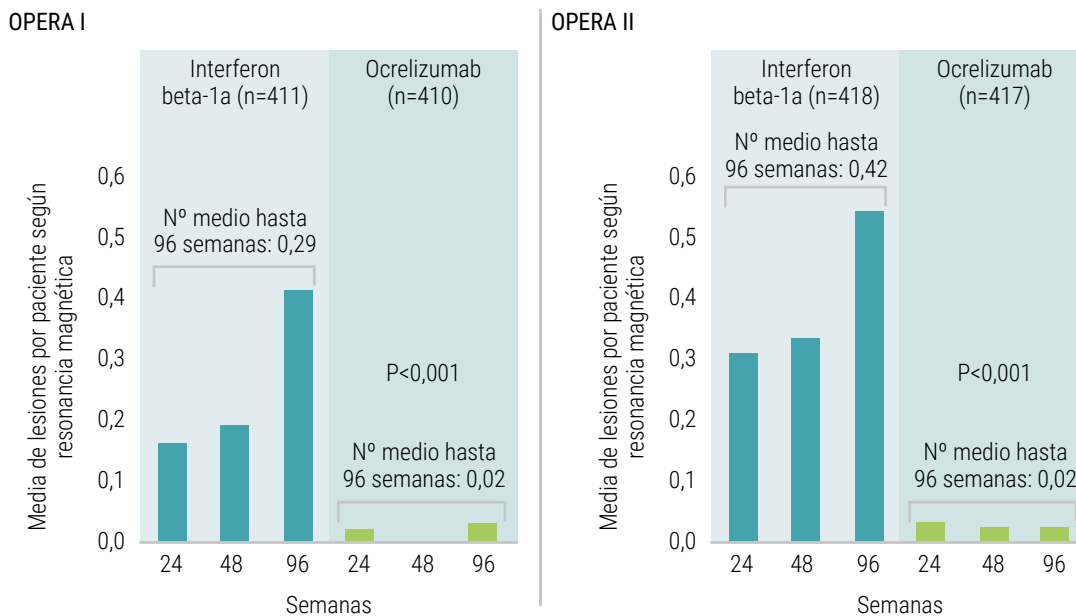
Los fármacos modificadores de la enfermedad han incorporado grandes cambios en el tratamiento de la EM, demostrando eficacia, aunque también ciertos riesgos asociados. Por ejemplo, natalizumab se encuentra autorizado por la FDA bajo un programa de prescripción especial<sup>635</sup>. Alemtuzumab ha sido aprobado por la FDA<sup>636</sup> para ser utilizado en pacientes con recaída-remisión en EM, pero generalmente se usa en pacientes que han usado 2 o más medicamentos para la EM sin obtener resultados satisfactorios.

En los últimos años, tres nuevos medicamentos han sido aprobados para el tratamiento de la esclerosis múltiple: el anticuerpo monoclonal ocrelizumab y los bloqueantes de los receptores de esfingosina-1-fosfato orales siponimod y ozanimod, que han aportado unos resultados en salud muy satisfactorios.

En 2018, la EMA aprobó el ocrelizumab para la esclerosis múltiple con recaídas y la esclerosis múltiple progresiva primaria<sup>616</sup>. La eficacia de ocrelizumab se demostró en los ensayos clínicos OPERA I y OPERA II, en

1.656 participantes tratados durante 96 semanas. En ambos estudios, los pacientes que recibieron ocrelizumab reflejaron menores tasas de recaída (46% y 47% en los diferentes ensayos) y una reducción del número de lesiones (reducción del 95% y 96% en los ensayos OPERA I y OPERA II, respectivamente) en comparación con interferón beta 1-a (Figura 158)<sup>637</sup>. Otro estudio demostró que los pacientes que recibieron ocrelizumab retrasaron el empeoramiento de la discapacidad en comparación con placebo<sup>638</sup>.

**FIGURA 158. MEDIA DE LESIONES POR PACIENTE LOCALIZADAS POR RESONANCIA MAGNÉTICA OBTENIDA POR INTERFERON  $\beta$ -1A Y OCRELIZUMAB EN LOS ENSAYOS OPERA I Y OPERA II EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**



Fuente: Hauser (2017)<sup>637</sup>

En el caso de los bloqueantes de los receptores de esfingosina-1-fosfato, siponimod ha sido autorizado por la EMA en 2020 para el tratamiento de la esclerosis múltiple en un estado avanzado de la enfermedad<sup>639</sup>. En el ensayo pivotal, siponimod demostró mejoras frente a placebo, tanto en el porcentaje de pacientes con nuevas lesiones reconocidas por resonancia magnética T1 (0% siponimod vs 67% placebo) como en T2 (43% siponimod vs 63% placebo)<sup>640</sup>.

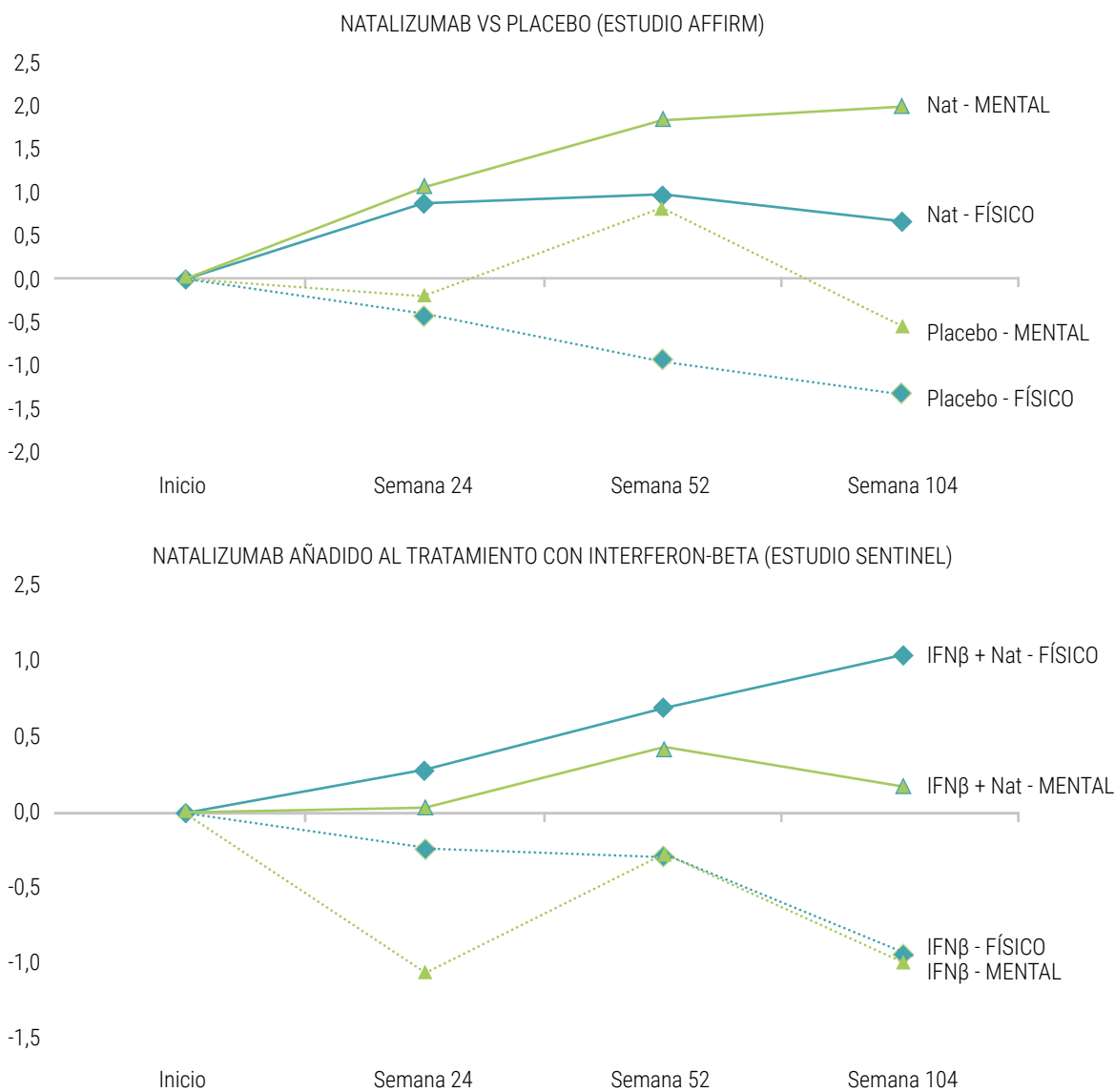
El otro compuesto de este tipo, ozanimod, también ha recibido una respuesta positiva para su comercialización por parte de la EMA en 2020<sup>617</sup>. Ozanimod había demostrado una tasa de recaídas menor (0,17) que interferón beta 1-a (0,28) así como un 42% menos de lesiones reconocidas por T2 frente a interferón<sup>641</sup>.

Además de los medicamentos ya autorizados, existen otros compuestos que están pendientes de aprobación para el tratamiento de la enfermedad. Es el caso de 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. Se espera que los resultados obtenidos en ensayos clínicos de Fase III (ASCLEPIOS I y ASCLEPIOS II)<sup>642-644</sup> en el tratamiento de la EM sirvan para conseguir la aprobación del fármaco.

Además de las mejoras producidas en resultados en salud, los anticuerpos monoclonales también contribuyen 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 (Figura 159)<sup>645</sup>.

**FIGURA 159. VARIACIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON NATALIZUMAB VERSUS PLACEBO, COMPONENTE FÍSICO Y MENTAL DEL SF-36**



Fuente: Rudick (2007)<sup>645</sup>

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. Este tipo de terapias representan un futuro prometedor e innovador en el manejo y tratamiento de las enfermedades autoinmunes, incluyendo la esclerosis múltiple, donde el objetivo es restaurar los daños producidos por la enfermedad y evitar el uso de fármacos inmunosupresores no específicos<sup>643</sup>. En este aspecto el futuro de la enfermedad se presenta esperanzador, con cerca de 600 ensayos clínicos en marcha<sup>646</sup>.

*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, disminuyen la progresión de la discapacidad y mejoran la calidad de vida autopercibida.*

O'Connor (2011)<sup>628</sup> , Bar-Or (2013)<sup>630</sup>, Dargahi (2017)<sup>643</sup>, Polman (2006)<sup>633</sup> 

*Los tratamientos autorizados en los últimos años para la esclerosis múltiple han abierto nuevas posibilidades, permitiendo mejoras en la salud y la calidad de vida de los pacientes con recaídas frecuentes, no controlados con los tratamientos estándar o con tipos de esclerosis en los que los resultados con tratamientos anteriores no habían sido satisfactorios. El desarrollo de nuevas estrategias inmunoterapéuticas supone un futuro prometedor en el tratamiento de la enfermedad.*

Hauser (2017)<sup>637</sup> , Kappos (2018)<sup>640</sup>, Cohen (2019)<sup>641</sup>

## 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<sup>647</sup>. Es una enfermedad fuertemente discapacitante debido a la actividad inflamatoria que genera sobre las articulaciones<sup>648</sup>. Es por ello que la OMS considera que el 50% de los pacientes que padecen la enfermedad no podrán realizar un trabajo a tiempo completo 10 años después del comienzo de los primeros síntomas<sup>649</sup>.

Aunque en sí misma la artritis reumatoide no es una enfermedad mortal, los pacientes que la padecen tienen mayor riesgo de padecer otras enfermedades, como diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer y ciertas infecciones<sup>650</sup>.

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 de cada mil<sup>649</sup>. En España hay cerca de 300.000 personas con artritis reumatoide<sup>651</sup> y cada año se diagnostican unos 20.000 casos nuevos, situándola como la más incapacitante de las enfermedades reumáticas<sup>652</sup>.

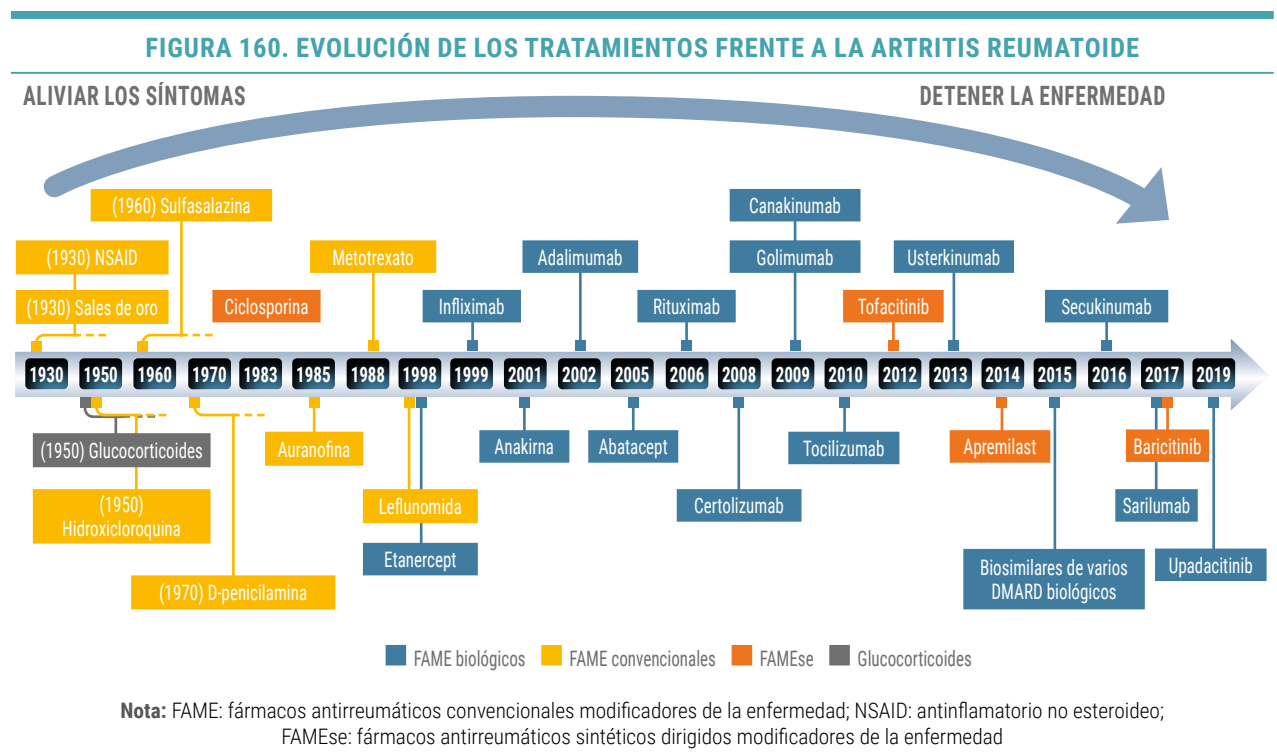
El tratamiento de la artritis reumatoide ha cambiado profundamente a lo largo de los últimos 25 años, evolucionando desde una primera perspectiva centrada en el control y alivio de la sintomatología, pasando por tratamientos focalizados en la actividad de la enfermedad y más recientemente, el descubrimiento de fármacos que permiten la detención y disminución del daño articular.

Tradicionalmente, el tratamiento farmacológico se limitaba a medicamentos sintomáticos para simplemente disminuir el dolor y la inflamación, tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los corticoides y otros medicamentos antiinflamatorios, como las sales de oro.

Posteriormente, se desarrollaron fármacos 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, ustekinumab y secukinumab)<sup>653,654</sup>.

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 sintéticos modificadores de la enfermedad, administrados 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, seguido de apremilast y, más recientemente, baricitinib (Figura 160)<sup>654-656</sup>.



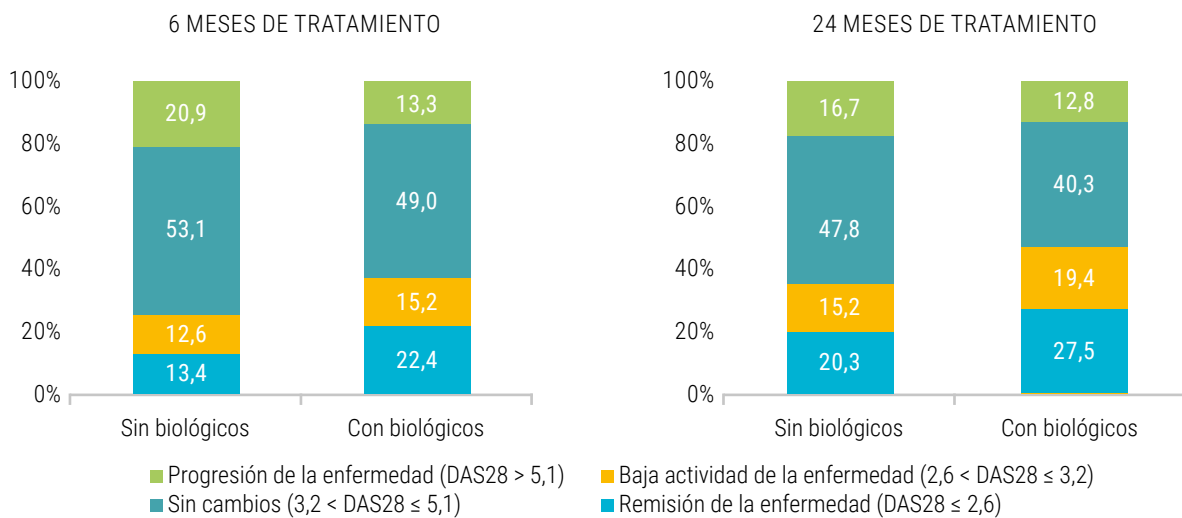
Las terapias biológicas han supuesto un gran avance en el manejo de la enfermedad, al demostrar ser eficaces en pacientes que no responden al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, reduciendo síntomas, retrasando la progresión de la enfermedad, e incluso reduciendo el riesgo de muerte. Todo ello asociado a un buen perfil de seguridad y con potenciales beneficios sobre la calidad de vida de los pacientes<sup>658-660</sup>.

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 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)<sup>661</sup> ●.

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. Según este estudio, la remisión de la enfermedad fue estadísticamente más frecuente entre los pacientes tratados con modificadores biológicos de la enfermedad que entre aquellos a los que se les aplicaban modificadores no biológicos. A los 6 meses de seguimiento, la remisión de la enfermedad se produjo en el 22% de los pacientes tratados con 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 (Figura 161)<sup>662</sup> ●. Asimismo, el estudio encuentra una mejora más significativa en el grado de discapacidad de los pacientes tratados con biológicos.

**FIGURA 161. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE MODERADA TRATADOS CON Y SIN BIOLÓGICOS, DISTINTOS PERIODOS DE SEGUIMIENTO, SEGÚN EL ESTADO DE LA ENFERMEDAD, REINO UNIDO**



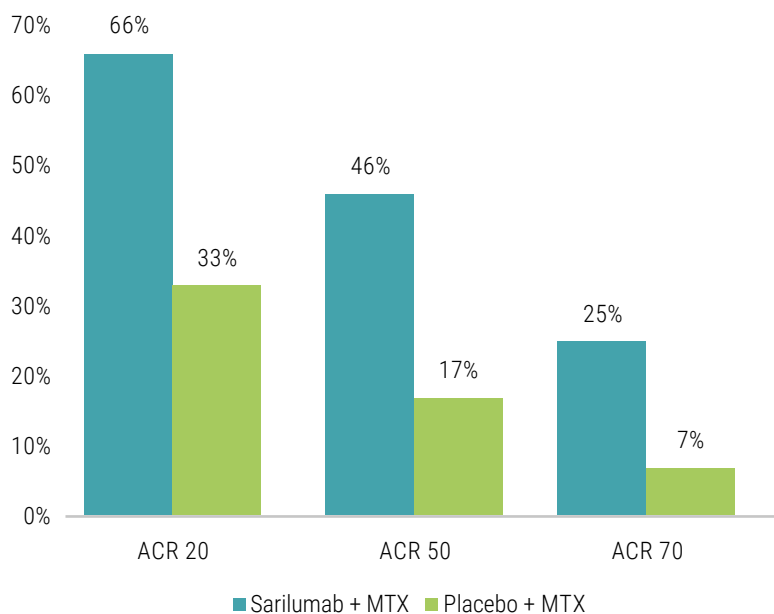
Fuente: elaboración propia a partir de Kotak (2015)<sup>662</sup> ●

Por otra parte, distintos estudios han demostrado que las combinaciones de fármacos biológicos con metotrexato son más eficaces que metotrexato aplicado en monoterapia. Por ejemplo, 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)<sup>663</sup>. 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<sup>664</sup>. Asimismo, un meta-análisis realizado con 158 ensayos clínicos demostró que las tasas de respuesta 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)<sup>665</sup>.

En los últimos años, han sido aprobados dos nuevos compuestos para el tratamiento de la artritis reumatoide, los Jakinibs baricitinib y upadacitinib, y sarilumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a los receptores IL-6. Estos compuestos han demostrado mejores resultados en pacientes con una respuesta inadecuada o intolerantes a otros FAMEs<sup>666,667</sup>. Un ejemplo del valor aportado por estos nuevos fármacos se evidencia en un estudio realizado sobre sarilumab, en el que queda demostrada su eficacia en combinación con metotrexato tanto en pacientes naive como en aquellos pacientes con una respuesta inadecuada a otros FAMEs, abriendo nuevas posibilidades de tratamiento para estos pacientes<sup>668</sup>. Tras un seguimiento de 24 semanas, el trata-



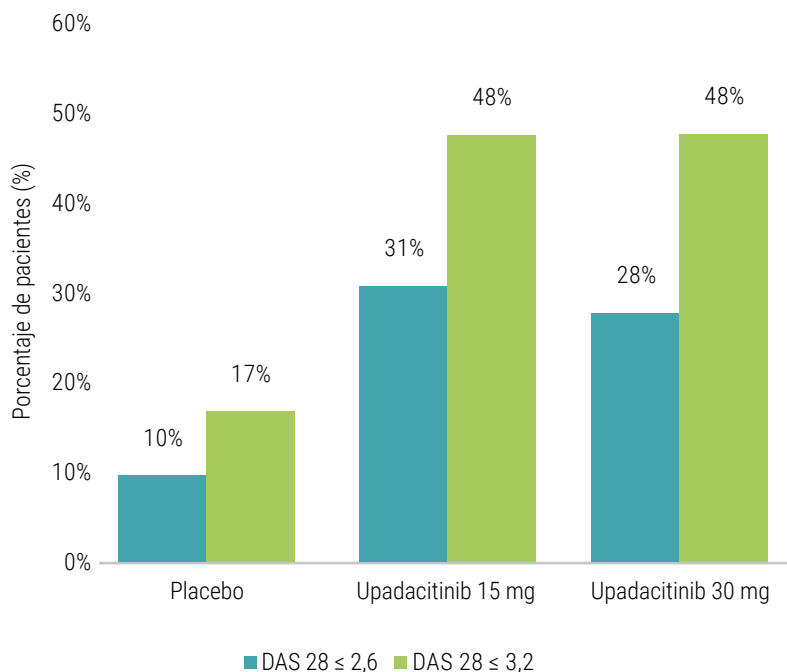
**FIGURA 162. TASA DE RESPUESTA ACR20, 50 Y 70, EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE CON SARILUMAB**



Nota: MTX: metotrexato

Fuente: Hernández (2018)<sup>669</sup>

**FIGURA 163. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE ALCANZAN EL ÍNDICE DAS28 EN EL TRATAMIENTO CON UPADACITINIB FRENTE A PLACEBO**



Nota: DAS 28: Índice de la actividad de la enfermedad de artritis reumatoide

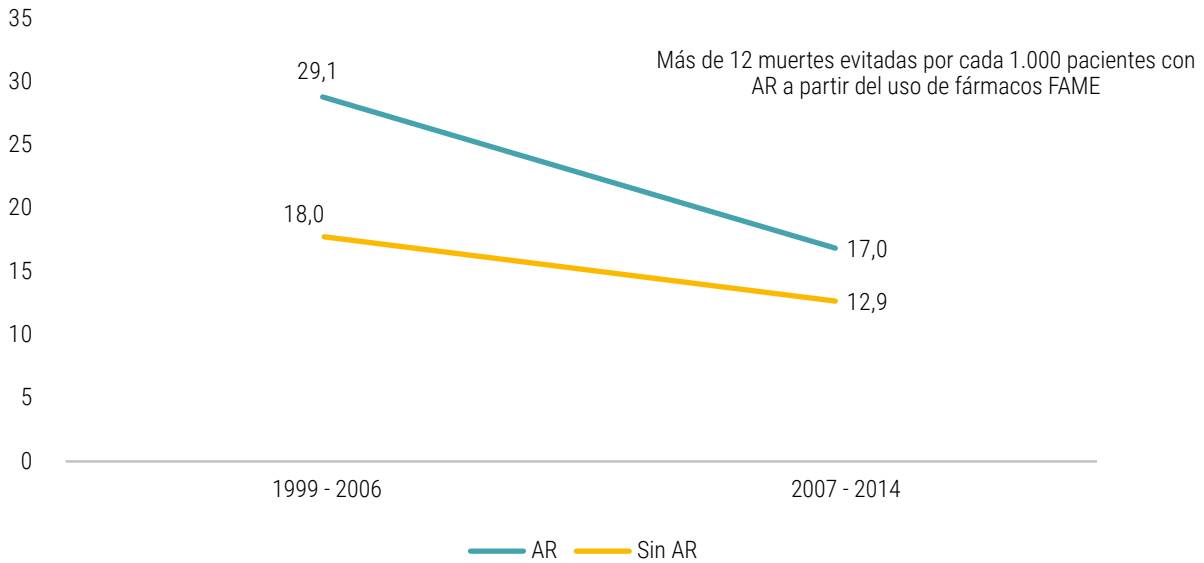
Fuente: Burmester (2018)<sup>670</sup>

miento combinado mostraba mejoras significativas frente a placebo, alcanzando el 66% de los pacientes el estado ACR20, mientras que el 46% y 25% alcanzaban ACR50 y ACR70, respectivamente, lo que supone tasas que doblan o más que doblan a las del grupo placebo (Figura 162)<sup>669</sup>.

El último compuesto aprobado por la EMA para el tratamiento de la artritis reumatoide (upadacitinib) también ha demostrado ganancias en resultados en salud, medidos a través del índice de actividad de la enfermedad DAS28. En este caso, un 48% de los pacientes tratados con upadacitinib alcanzaba un resultado mayor o igual a 3,2 frente al 17% alcanzado por el grupo placebo después de 12 semanas de tratamiento (Figura 163). Además, un 64% de los pacientes tratados con ambas dosis de upadacitinib alcanzaron el ACR20, frente a un 36% del grupo placebo<sup>670</sup>.

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 realizado en Reino Unido, utilizando la base de datos de registros médicos electrónicos THIN, con más de 10 millones de registros, 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 (IC95%: 9,0 - 13,0) para el primer periodo y de 4,1 (IC95%: 2,6 - 5,6) en el segundo periodo (Figura 164)<sup>671</sup>.

**FIGURA 164. 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**



Nota: AR: Artritis Reumatoide

Fuente: elaboración propia a partir de Zhang (2017)<sup>671</sup>

Los modificadores biológicos de la enfermedad también han demostrado ser superiores a los sintéticos en términos de calidad de vida<sup>659,672-674</sup>. Un ejemplo en este sentido lo encontramos en un ensayo clínico, que reveló que el tratamiento farmacológico con tofacitinib 20mg/día mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide, especialmente en cuanto a la dimensión física del SF-36, al aumentar en 12 puntos respecto al estado basal, lo que supone una mejora del 38% frente a la mejora del 23% de los pacientes tratados con metotrexato. En cuanto a la dimensión mental del SF-36, los pacientes tratados con tofacitinib reportaron una mejora del 18% respecto al momento inicial del tratamiento<sup>675</sup>. Independientemente de la posología administrada, tofacitinib obtiene mejores resultados en calidad de vida que metotrexato<sup>675</sup>.

Las ganancias en calidad de vida producidas por los medicamentos biológicos también se han visto reproducidas en la vida real en España. Un ejemplo de ello se encuentra en un estudio que muestra que el tratamiento con certolizumab pegol, pasadas 12 semanas, mejora la calidad de vida de los pacientes, medida a través del cuestionario SF-36, pasando de 32 y 42 puntos en el estado basal en los componentes físico y mental a 38 y 50, respectivamente<sup>676</sup> 🟡.

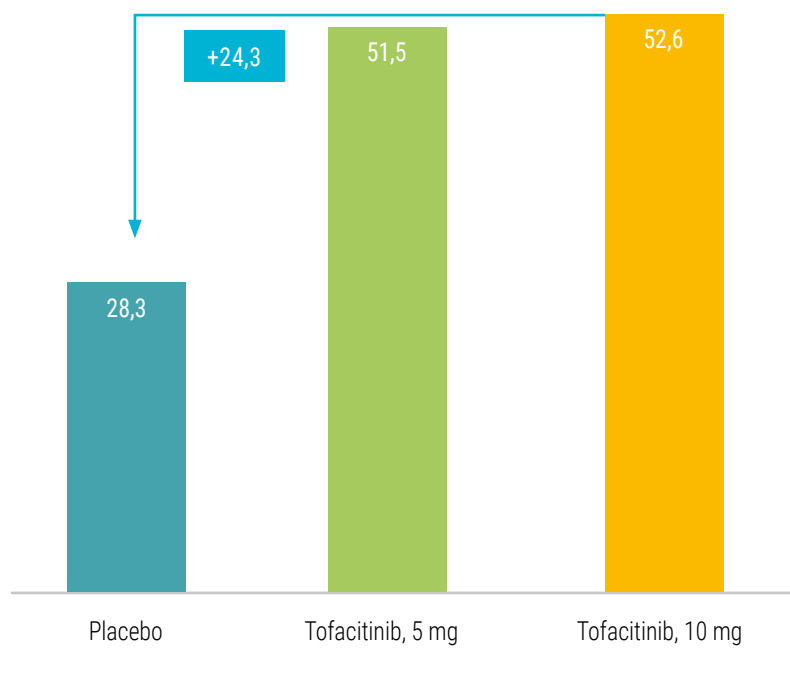
Además, otros estudios han comprobado que los pacientes tratados con biológicos tienen menos problemas laborales que los pacientes tratados con FAME convencionales<sup>677,678</sup>. Por ejemplo, la combinación del medicamento biológico adalimumab junto a metotrexato disminuyó el presentismo laboral (disminución media del 18% y 21% con adalimumab a dosis semanales de 7,5 mg y 20 mg, respectivamente) así como el impacto de la enfermedad en las actividades relacionadas con el trabajo (reducción del 15% con adalimumab 7,5mg y 20% con el régimen de 20 mg)<sup>679</sup>.

Otro ejemplo de cómo el uso de medicamentos biológicos mejora el desempeño laboral de los pacientes se observa en un estudio sobre etanercept, en el que el 71% de los pacientes tratados mantuvieron el empleo al cabo de 1 año de tratamiento, frente al 55% del grupo de control. Además, estos pacientes trabajaron un promedio de 7,4 horas más a la semana que los del grupo tratado con placebo<sup>680</sup>.

Las innovaciones proporcionadas en el ámbito farmacológico no sólo se deben medir por su capacidad de proporcionar resultados en salud, sino también por abrir posibilidades de tratamiento a los pacientes que pre-

sentan intolerancias a los tratamientos actuales. En este aspecto, las últimas innovaciones en el tratamiento de la artritis reumatoide (los inhibidores JAK), han demostrado resultados tan eficaces como las terapias biológicas anti-TNF, presentándose 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, donde se logra una mejora en la tasa de respuesta de 24 puntos (Figura 165)<sup>681</sup>.

**FIGURA 165. TASA DE RESPUESTA (ACR20) DE TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE, A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO**



Fuente: elaboración propia a partir de van Vollenhoven (2012)<sup>681</sup>

Finalmente, cabe mencionar que los avances han sido posibles 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<sup>682</sup> 🟡. De igual manera, la efectividad demostrada por los nuevos medicamentos en otras patologías ha permitido aplicarlos en la artritis reumatoide, aumentando el arsenal terapéutico disponible para los pacientes. En el futuro, se espera que la medicina personalizada logre importantes avances en el manejo de las enfermedades autoinmunes<sup>683</sup>. Más concretamente, el futuro de los tratamientos de la artritis reumatoide se presenta prometedor, con más de

550 ensayos clínicos en marcha tanto para mejorar los tratamientos disponibles, como para el descubrimiento de otras moléculas que mejoren y aporten valor a los pacientes<sup>684</sup>.

*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.*

Listing (2006)<sup>661</sup> 🟡, Listing (2015)<sup>660</sup>, Donahue (2008)<sup>658</sup>, Kosinski (2002)<sup>686</sup>

*La reciente incorporación de nuevas moléculas al arsenal terapéutico de la artritis reumatoide, como los inhibidores JAK, han aumentado las opciones de tratamiento efectivas y han abierto nuevas posibilidades para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos habituales.*

Yamaoka (2016)<sup>656</sup>, Burmester (2018)<sup>670</sup>, Genovese (2018)<sup>666</sup>, Hernández (2018)<sup>669</sup>, Wu(2018)<sup>667</sup>

## 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<sup>687,688</sup>.

En los países desarrollados, esta enfermedad afecta al 2-4% de la población<sup>689</sup>. Los continentes americanos y europeo son los que presentan mayores prevalencias, con tasas de 1.437 y 1.285 casos por 100.000 personas, respectivamente. Las demás regiones presentan tasas inferiores a 700 casos por 100.000 habitantes<sup>690</sup>. En España, se estima una prevalencia de un 2,3% de la población<sup>691</sup>.

El objetivo ideal del tratamiento es conseguir 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 psoriasis moderada/grave, la segunda línea viene dada por el tratamiento farmacológico con agentes sistémicos no biológicos, como el metotrexato, la acitretina o la ciclosporina.


A finales de los años 1990 y principio de los años 2000, se incorporaron al arsenal terapéutico medicamentos biológicos como infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab o alefacept, 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. Normalmente, están indicados en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada/grave que no han respondido, tienen contraindicación o presentan intolerancia a otro tratamiento sistémico<sup>688,692</sup>.

Numerosos estudios han comprobado que el tratamiento de la psoriasis con estos fármacos se asocia a sustanciales reducciones en los síntomas de la psoriasis, como el blanqueamiento de las áreas afectadas por la misma, y mejoras en la calidad de vida autopercebida de los pacientes que la sufren ya desde el comienzo del tratamiento, y que su impacto es creciente a lo largo del tiempo<sup>687,693,694</sup>.

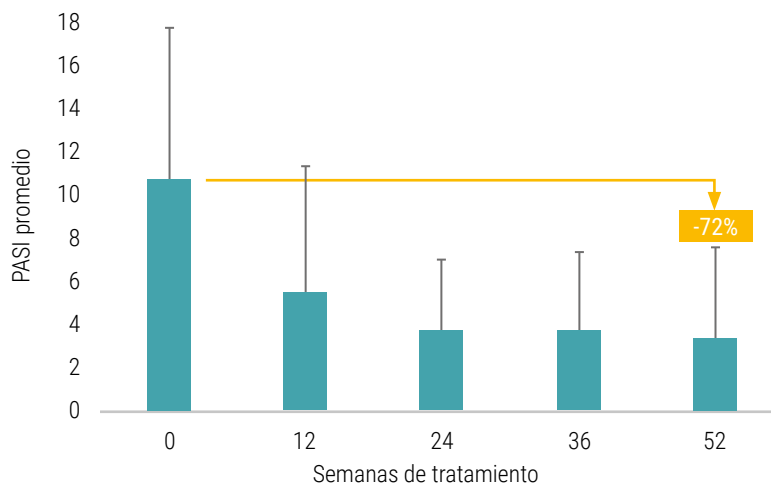
Por ejemplo, según los resultados de un ensayo clínico, el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con etanercept, frente a placebo, tras cuatro semanas de tratamiento mejoró en un 41% la calidad de vida media de los pacientes, medida a través del índice de calidad de vida específico para dermatología (DLQI), un 50% tras ocho semanas y un 53% tras doce semanas<sup>695</sup>. Otros estudios similares obtuvieron mejoras del 64% y 70% en este índice, frente al 6-7% de mejora con placebo<sup>696,697</sup>.

Por su parte, una sola dosis de infliximab indujo una mejora del 61% en la puntuación del índice DLQI dos semanas después de administrarlo<sup>698</sup>, mientras que consumirlo 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<sup>699</sup>.

Adicionalmente, en un estudio en práctica clínica real durante 8 años, se observaron reducciones medias de un 88% (pasando de 16,5 al principio del estudio a 2 al final del periodo observado) en el índice del área y de la gravedad de la psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) de los 378 pacientes incluidos en el estudio que utilizaron ustekinumab<sup>694</sup>.

A principios de los años 2010, se lanzaron dos nuevos tratamientos orales, apremilast y tofacitinib, que aportaron ventajas en cuanto a la conveniencia para el paciente. En un estudio reciente realizado en España en el ámbito de la práctica clínica real, se ha analizado la eficacia del apremilast en el tratamiento de la psoriasis. Tras 12 meses de estudio con 292 pacientes con psoriasis en placas moderada/grave en 20 hospitales, se observó una reducción del 72% en el índice PASI, pasando de 10,7 al inicio del tratamiento a 5,4 en la semana 12, a 3,6 en la semana 24 y a 3,0 en la semana 52 (Figura 166)<sup>700</sup> .

**FIGURA 166. EFICACIA DE APREMILAST EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS, POR SEMANA DE TRATAMIENTO, ESPAÑA**



**Nota:** PASI: Índice del área y de la gravedad de la psoriasis

**Fuente:** Del Alcázar (2020)<sup>700</sup>

Por su parte, en una revisión sistemática reciente que analizó los efectos del uso de tofacitinib en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica en 3.743 pacientes frente a placebo, se pudo comprobar que este fármaco es casi 4 veces más efectivo que placebo (RR 3,77; IC95% 3,01 a 4,71) en el blanqueamiento de la psoriasis, medidos por el instrumento *Physician Global Assessment* (PGA).

Por su parte, entre 2015 y 2020, se aprobaron 6 nuevos compuestos biológicos (secukinumab en 2015, ixekizumab en 2016, brodalumab y guselkumab en 2017, tildrakizumab en 2018 y risankizumab en 2019) para el tratamiento de la psoriasis, que permitieron seguir mejorando la eficacia del tratamiento en casos resistentes, como puso de manifiesto una revisión sistemática reciente realizada por Armstrong et al. (2020)<sup>701</sup>.

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1/k íntegramente humano que se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria. En dos de los estudios (aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, comparativos con placebo) que evaluaron su seguridad, eficacia e impacto en calidad de vida, llevados a cabo en más de 2.000 pacientes con psoriasis en placas moderada/grave, se ha demostrado su significativa superioridad frente a placebo<sup>702</sup>. Tras 12 semanas de tratamiento, entre el 77,1% y el 81,6% de los pacientes obtuvieron un blanqueamiento del 75% de la psoriasis (PASI 75), frente a 4,5%-4,9% en el grupo placebo, con una mejora en calidad de vida, medida por el DLQI, del 72%.

La eficacia de ixekizumab, un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une con una afinidad alta y de forma específica a la interleuquina 17A (IL-17A) ha sido demostrada en dos estudios realizados en más de 2.500 pacientes con psoriasis, y donde más del 87% de los pacientes alcanzaron un PASI75, frente al 2-7% del grupo placebo<sup>703</sup>.

Por su parte, distintos ensayos clínicos han demostrado la eficacia frente al placebo de los cuatro biológicos comercializados más recientemente, como son brodalumab<sup>704</sup>, guselkumab<sup>705</sup>, tildrakizumab<sup>706</sup> y risankizumab<sup>707</sup>.

*Las terapias biológicas introducidas a finales de los años 90 permitieron incrementar la eficacia del tratamiento para la psoriasis moderada/severa, contando con un perfil de seguridad similar o superior. También presentaron ventajas en términos de calidad de vida.*

Chan (2003)<sup>698</sup>, Feldman (2005)<sup>695,699</sup>, Fernandez-Torres (2014)<sup>693</sup>

*En los años recientes se ha ampliado el arsenal terapéutico disponible para la psoriasis, con nuevos medicamentos orales y biológicos inyectables que han aportado mejoras significativas en los síntomas y en la calidad de vida de los pacientes.*

Del Alcázar (2020)<sup>700</sup>, Armstrong (2020)<sup>701</sup>

## ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son una serie de patologías crónicas y de etiología aun no descubierta, que se caracterizan por producir inflamación y lesiones a través del tracto gastro-intestinal, afectando principalmente al intestino. Además de estas lesiones, las EII pueden producir complicaciones extra-intestinales que afecten a otras áreas del cuerpo como complicaciones musculoesqueléticas (20-30% de los pacientes aproximadamente)<sup>708</sup>, cutáneas (aproximadamente 10-20%)<sup>709</sup>, oculares (10%)<sup>709</sup> y complicaciones tromboembólicas que, aunque con una incidencia menor (1,2%-6,1%)<sup>709</sup>, son la mayor causa de mortalidad por EII<sup>708</sup>. Asimismo, las EII también están relacionadas con una mayor incidencia en enfermedades hepatobiliares (10-50% de los pacientes) aunque éstas pueden producirse por otros factores ajenos a la enfermedad, como el uso de algunos medicamentos, trastornos nutricionales o el uso de nutrición parenteral<sup>710</sup>. De igual manera, diversos estudios muestran que los pacientes afectados por estas enfermedades presentan una mayor probabilidad de padecer cáncer colorrectal que la población general<sup>711,712</sup>. Este grupo de enfermedades están englobadas principalmente por dos patologías similares, aunque diferentes: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La prevalencia mundial de las EII ha aumentado en los últimos años, pasando de 68,8 casos por 100.000 habitantes en 1990 a 89,6 en el año 2017<sup>713</sup>. En España, un informe publicado en la Revista Española de Salud Pública estima que la prevalencia de ambas patologías en el año 2015 se situaba en el 0,78% de la población española<sup>714</sup>, es decir, alrededor de 360.000 personas<sup>715</sup>. En España, la tendencia al alza de la prevalencia también se ha demostrado en un estudio en el que se estimaba que tanto la prevalencia como la incidencia de las EII ha aumentado en los últimos años y se espera que se duplique en los próximos 10 años<sup>716</sup>.

Aunque las EII son enfermedades que no presentan un riesgo alto de muerte, representado por unas bajas cifras de mortalidad, la carga no fatal de estas enfermedades ha aumentado en todo el mundo, pasando a convertirse en la cuarta causa de pérdida de años por discapacidad en enfermedades digestivas en el año 2017<sup>717</sup>. Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn, debido a su sintomatología, cronicidad y a que ambas enfermedades suelen aparecer durante la época más productiva de la vida, afectan a todos los ámbitos de la vida del paciente: los estudios, el trabajo y las relaciones sociales y familiares<sup>718</sup>.

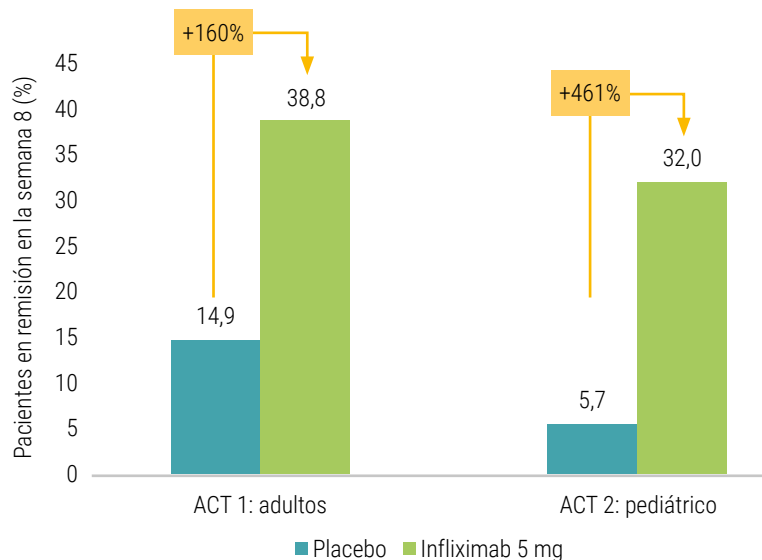
Si bien todavía no existe una cura para las EII, los diferentes tratamientos disponibles están enfocados en tratar de reducir la actividad de la enfermedad, minimizar las recaídas, mejorar la calidad de vida y evitar el paso por el quirófano. No existe un tratamiento "hegemónico" para la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, sino que el tipo, gravedad y situación de las lesiones son los factores principales que determinarán el uso de unas u otras líneas de tratamiento<sup>719</sup>.

Durante la segunda mitad del siglo XX surgieron los primeros tratamientos que ofrecieron resultados positivos en el tratamiento de la **colitis ulcerosa** y que a la postre se han convertido en la primera línea de tratamiento en etapas primarias o leves de la enfermedad: la mesalazina y los corticosteroides<sup>720</sup>. Diversos estudios han demostrado que el uso de mesalazina es eficaz y seguro en el tratamiento de la colitis ulcerosa de leve a moderada<sup>721,722</sup>. Un ejemplo de la eficacia del fármaco se verificó a partir de un estudio en 82 pacientes, cuyos resultados mostraron que el 55% de los pacientes tratados con mesalazina obtuvieron una remisión completa de los síntomas, independientemente del área de extensión de las lesiones<sup>723</sup>. En el caso de los corticosteroides, su eficacia ha sido demostrada en diversos estudios, tanto en el tratamiento de la colitis ulcerosa de leve a moderada<sup>724</sup>, como en el tratamiento de brotes graves de la enfermedad<sup>725</sup>, reduciendo de manera significativa la mortalidad (de más de un 20% a menos de un 2%) por brote grave de la enfermedad<sup>726</sup>.

Gracias a una mejor comprensión de las enfermedades y a la investigación sobre sus posibles causas, en los últimos años han aparecido diferentes tratamientos para aquellos pacientes que no responden a las terapias de primera línea, o que se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad. Un ejemplo de estas nuevas terapias se encuentra en los anticuerpos monoclonales anti-TNF como infliximab, adalimumab, golimumab,

ustekinumab y vedolizumab, enfocados en inhibir las citocinas IL-12 y contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , respectivamente. También ha sido aprobado el compuesto tofacitinib, un inhibidor de las vías JAK para los pacientes que no responden o han tenido una respuesta inadecuada a los primeros tratamientos o a la terapia biológica.

**FIGURA 167. PORCENTAJE DE PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON REMISIÓN CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CON INFlixIMAB**



Fuente: adaptación de Rutgeerts (2005)<sup>727</sup>

Con su aprobación en el año 1999 por la EMA, infliximab se convirtió en el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF en ser aprobado para la colitis ulcerosa, gracias a los buenos resultados mostrados frente a placebo en los ensayos pivotaes ACT 1 y ACT 2 para pacientes adultos y pediátricos, respectivamente. En el ensayo sobre adultos, el tratamiento con infliximab demostró una mejora del 160% en el porcentaje de pacientes en remisión en la semana 8 frente a placebo. En el ensayo sobre pacientes pediátricos, infliximab mejoraba los resultados en un 461%, obteniendo remisión clínica en el 32% de los pacientes frente al 5,7% del grupo placebo (Figura 167)<sup>727</sup>.

En el contexto español, un estudio con el medicamento biológico golimumab en la colitis ulcerosa de moderada a grave en 124 pacientes, demuestra

que el 65% de los pacientes obtuvieron respuesta clínica a corto plazo, mientras que en el largo plazo, el 57,7% de los pacientes mantuvieron un beneficio clínico sostenido después de una mediana de seguimiento de 12 meses<sup>728</sup>.

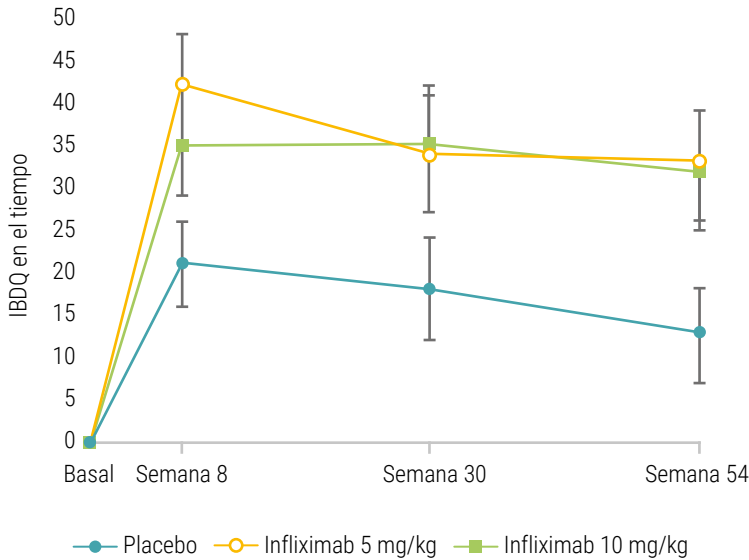
Además de las mejoras en el descenso de los episodios graves y las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad, un aspecto fundamental en el tratamiento de la colitis ulcerosa es la mejora de la calidad de vida de los pacientes, sobre todo en aquellos casos en los que la enfermedad se manifiesta en sus formas más graves.

En este aspecto, una revisión sistemática realizada sobre los anticuerpos monoclonales infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab y el inhibidor JAK tofacitinib, expone que estos tratamientos mejoran, en al menos 16 puntos, la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con un grado de la enfermedad de moderado a grave, usando el cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal o IBDQ por sus siglas en inglés<sup>729</sup>.

Un ejemplo más específico sobre un fármaco concreto se encuentra en un estudio que valoró el impacto del tratamiento con infliximab en la mejora en calidad de vida. El estudio muestra que, siguiendo el IBDQ, el tratamiento con infliximab en los regímenes de 5 mg/kg y 10 mg/kg mejora el estado basal en 40 y 36 puntos promedio, respectivamente, frente a placebo después de 8 semanas de tratamiento, manteniendo dicha superioridad durante el periodo de estudio (Figura 168)<sup>730</sup>.



**FIGURA 168. CAMBIO MEDIO EN LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL IBDQ EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CON INFlixIMAB**

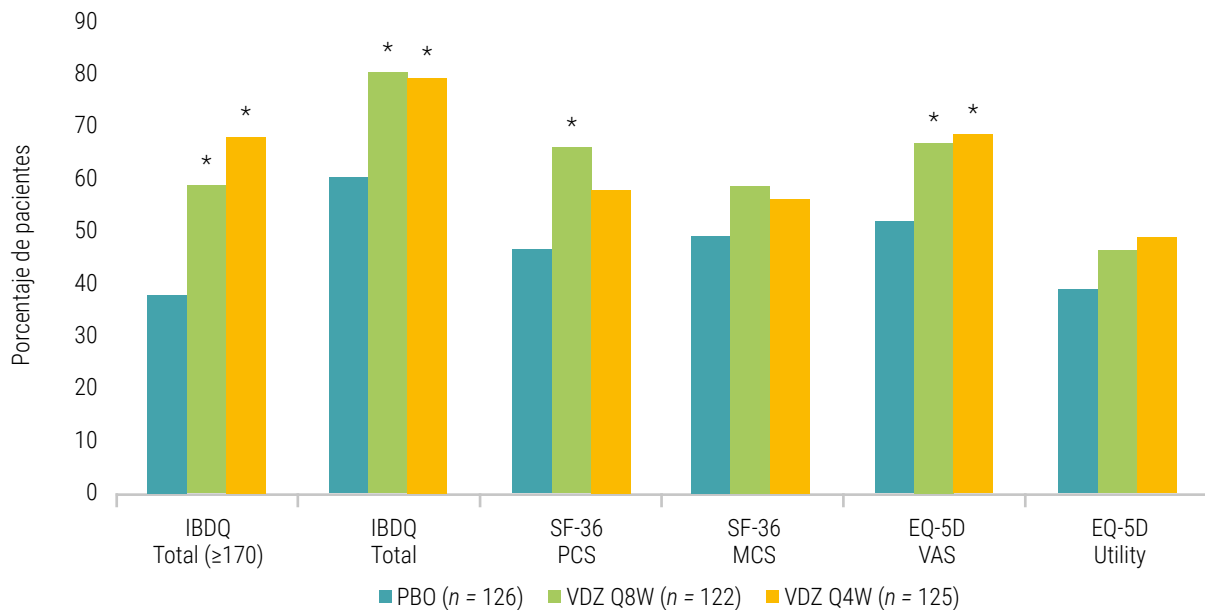


**Nota:** IBDQ: siglas en inglés de Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

**Fuente:** adaptación de Feagan (2007)<sup>730</sup>

Otro ejemplo de mejora de la calidad de vida en colitis ulcerosa asociado a los medicamentos biológicos se encuentra en un estudio que evalúa la variación en la calidad de vida percibida por el paciente en dos cuestionarios genéricos de calidad de vida (SF-36 y EQ-5D) y otro específico de las EII (IBDQ). Dicho estudio muestra que el tratamiento con vedolizumab está relacionado con una mayor proporción de pacientes que alcanzan puntuaciones superiores a 170 en el IBDQ, ya sea en regímenes cada 4 u 8 semanas. Así mismo, una mayor cantidad de pacientes alcanzaron los umbrales mínimos de diferencia clínicamente relevante en el IBDQ. Utilizando cuestionarios genéricos de calidad de vida, el tratamiento con vedolizumab en ambos regímenes obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la escala VAS del EQ-5D y en la escala física del SF-36 (solo en el tratamiento cada 8 semanas) (Figura 169)<sup>731</sup>.

**FIGURA 169. RESULTADOS EN CALIDAD DE VIDA SEGÚN DIFERENTES CUESTIONARIOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CON VEDOLIZUMAB**



**Nota:** EQ-5D: EuroQol 5 dimensiones; IBDQ: Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal; MCS: resumen del componente mental; PBO: placebo; PCS: resumen del componente físico; VAS: escala analógica visual; VDZ Q4W: vedolizumab cada 4 semanas; VDZ Q8W: vedolizumab cada 8 semanas.

\*: estadísticamente significativo

**Fuente:** Feagan (2017)<sup>731</sup>

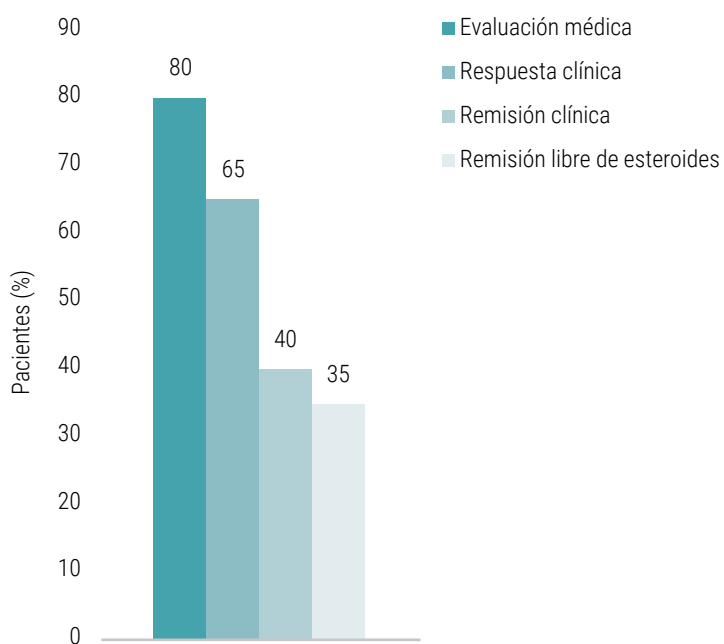


Por su parte, el tratamiento de la **enfermedad de Crohn** sigue pautas similares al tratamiento de la colitis ulcerosa y se ve principalmente influenciado por la severidad y grado de enfermedad. El tratamiento convencional basado en aminosalicilatos como la mesalazina, corticosteroides y fármacos inmunodepresores no ofrece una cura definitiva, ya que hasta el 60% de los pacientes no responden a estos tratamientos en el largo plazo<sup>732</sup>. Es por ello que la introducción de biológicos como infliximab, adalimumab, vedolizumab y, más recientemente, ustekinumab, ha supuesto una alternativa revolucionaria en el tratamiento de la enfermedad.

El primer fármaco biológico aprobado para la enfermedad de Crohn fue infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF, cuya utilización en diversos estudios reportó remisión de la enfermedad y mejoró la curación de la mucosa intestinal, a la vez que mejoraba el estado clínico de los pacientes con fístulas<sup>733,734</sup>.

Aunque los primeros anticuerpos monoclonales supusieron un gran avance en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, algunos pacientes experimentaban intolerancia o falta de respuesta. Es por ello que estos pacientes suelen pasar por diferentes tratamientos en la búsqueda de aquel que le reporte mayores beneficios en salud. En este aspecto, un estudio elaborado en España valoró el efecto de adalimumab durante un año en pacientes intolerantes o sin respuesta a infliximab. El ensayo mostró que el 85% de los pacientes lograba una respuesta clínica y el 42% alcanzaba la remisión en la semana 4. Además, el empleo de este fármaco no conllevó efectos adversos graves o infecciosos<sup>735</sup>.

**FIGURA 170. EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN A LAS 14 SEMANAS CON VEDOLIZUMAB**



Fuente: adaptación de De Vos (2018)<sup>736</sup>

Otro anticuerpo monoclonal lanzado al mercado en la última década para el tratamiento de la enfermedad de Crohn ha sido vedolizumab. Al ir dirigido a una diana terapéutica diferente a otros anticuerpos monoclonales, este fármaco abre una nueva vía de tratamiento para aquellos pacientes que no obtenían respuesta con los medicamentos biológicos disponibles. Sobre ello, un estudio realizado en 129 pacientes con intolerancia o falta de respuesta a tratamientos biológicos demostró que después de un seguimiento de 14 semanas, el 80% de los pacientes había mostrado respuesta clínica según la evaluación del médico, mientras que el 65% de los pacientes demostraba respuesta siguiendo la puntuación del índice de la enfermedad de Crohn. Igualmente, el 40% alcanzaba la remisión clínica, mientras que el 35% alcanzaba la remisión libre de esteroides (Figura 170)<sup>736</sup>.

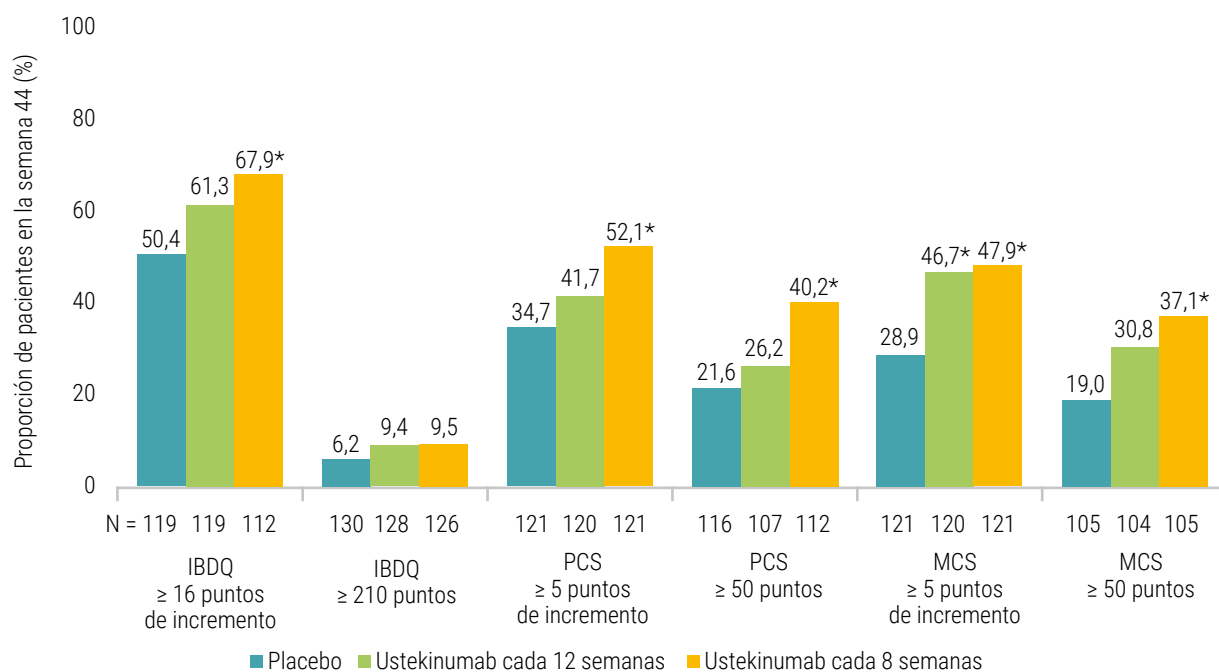
De igual manera, una revisión sistemática y meta-análisis realizado para comprobar la efectividad en el mundo real de vedolizumab en la enfermedad de Crohn, pone de manifiesto que el 30% de los pacientes alcanzaba la remisión clínica pasados 12 meses. Así mismo, el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión clínica libre de corticosteroides fue del 32% y 42% a los 6 y 12 meses, respectivamente<sup>737</sup>.

En otro estudio, en este caso realizado en España, el tratamiento con ustekinumab en la enfermedad de Crohn en pacientes altamente refractarios a los tratamientos anteriores, revela una remisión clínica en el 90% de los pacientes que tenían una puntuación menor a 4 según el índice Harvey-Bradshaw (n=88). En el resto de pacientes del estudio (n= 217) el 58% de los pacientes alcanzó la remisión clínica<sup>738</sup>.

En lo que respecta a la calidad de vida, los medicamentos biológicos también han supuesto un avance en la enfermedad de Crohn. El tratamiento con adalimumab ha reportado mejoras en la calidad de vida en diversos estudios<sup>739,740</sup>. Uno de estos estudios, realizado en España, reportó mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud en aquellos pacientes con un control estable de la enfermedad. En dicho estudio, y siguiendo el IBDQ, la normalización de los niveles de CVRS se observó en el 46% de los pacientes antes del tratamiento, aumentando al 68% a los 6 meses de control y estabilizándose en el 78% durante el periodo de seguimiento (36 meses)<sup>739</sup>.

Igualmente, un estudio sobre los ensayos pivotaes UNITY-1 y UNITY-2 ha demostrado que el tratamiento con ustekinumab mejora la calidad de vida de los pacientes, utilizando las herramientas de medición de calidad de vida relacionadas con la salud IBDQ y SF-36 en un seguimiento de 44 semana (Figura 171). Según el IBDQ, el 67,9% de los pacientes que recibieron 90mg de ustekinumab en régimen de 8 semanas obtuvieron una mejora clínica significativa frente al 50,4% de placebo. En las puntuaciones de los componentes físico y mental del SF-36, el grupo de ustekinumab (infusión cada 12 semanas) tuvo proporciones significativamente mayores de pacientes con una mejoría clínicamente significativa (incremento >5 con respecto al estado basal) que en el brazo placebo<sup>741</sup>.

**FIGURA 171. RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA SEGÚN IBDQ Y SF-36 EN LA SEMANA 44 CON DISTINTOS REGÍMENES DE USTEKINUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**



**Nota:** IBDQ: Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal; MCS: puntuación de resumen del componente mental; PCS: puntuación resumen del componente físico; SF-36: Encuesta de salud de formulario corto de 36 ítems; \*: mejora estadísticamente significativa frente a placebo.

**Fuente:** Sands (2018)<sup>741</sup>

*El tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales ha evolucionado positivamente desde los primeros tratamientos basados en regímenes de corticoides para controlar las exacerbaciones. Los medicamentos biológicos han supuesto beneficios para los pacientes, tanto en el control de la sintomatología como en mejoras de calidad de vida, sobre todo en aquellos que no respondían a los tratamientos anteriores o estaban en etapas avanzadas de la enfermedad.*

Vermeire (2004)<sup>732</sup>, De Vos (2018)<sup>736</sup>, Paschos (2018)<sup>729</sup>, Sands (2018)<sup>741</sup>

## MIGRAÑA

La migraña es el motivo neurológico de consulta más frecuente. Se trata de un trastorno neurológico crónico que afectó a casi 3 mil millones de personas en 2016, convirtiéndose en la sexta enfermedad con mayor prevalencia a nivel global, siendo ésta mayor en mujeres que en hombres<sup>742</sup>. En España, afecta a más de 5 millones de personas, siendo la enfermedad neurológica más prevalente del país<sup>743</sup>.

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<sup>744-746</sup>. Esto sitúa a la migraña en la segunda posición en el ranking de enfermedades con más años vividos con discapacidad<sup>742</sup>.

La migraña crónica (la sufrida entre 10 y 14 días al mes) también tiene notables implicaciones en el ámbito laboral. Los resultados de un estudio realizado en la UE5 (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido) expusieron que estos pacientes reportaban niveles más altos de absentismo (14,4% vs 9,5%) y deterioro laboral general (38,7% vs 23,3%) que los pacientes sin migraña<sup>747</sup>. También se ha estimado que los pacientes con este tipo de migraña pierden 4,6 horas semanales de trabajo, frente a las 1,1 horas promedio 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<sup>748</sup>.

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 en el tratamiento de la enfermedad se produjo con la aparición de los fármacos agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, 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<sup>749</sup>.

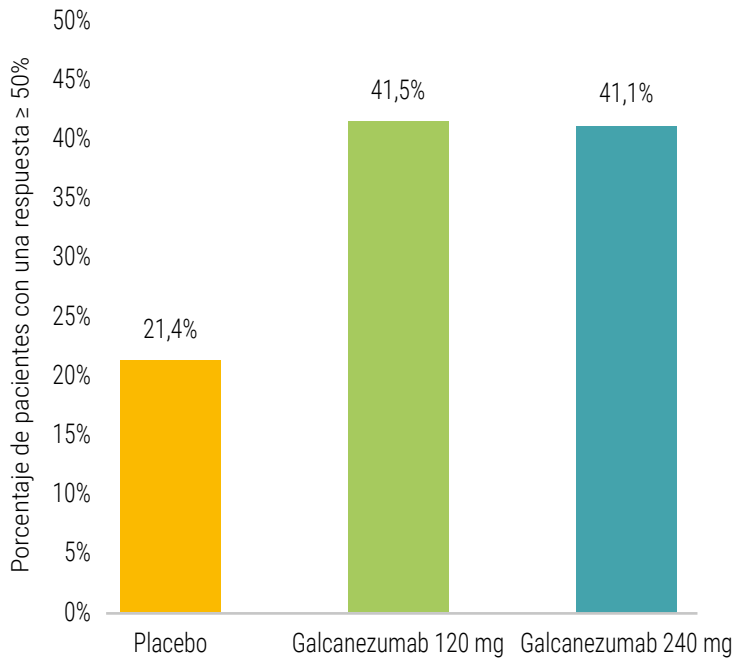
En los años posteriores se aprobó la toxina botulínica A como opción de tratamiento de los pacientes con migraña episódica o migraña crónica refractarios al tratamiento que no logran ser controlados con los tratamientos habituales. Los últimos avances producidos en la enfermedad han venido de la mano del desarrollo de la medicina personalizada y, más concretamente, con el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor CGRP<sup>750,751</sup>.

Varios ensayos clínicos demostraron que la terapia con la toxina botulínica A puede suponer una mejora en la duración de la migraña y en el número de ataques totales y graves producidos al mes<sup>749,752-755</sup>. Por ejemplo, según datos del ensayo PREEMPT, que ha involucrado a 1.400 pacientes en Estados Unidos, el uso de la toxina botulínica A (onabotulinumtoxina 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<sup>754</sup>. En un seguimiento a largo plazo de la seguridad y eficacia de esta terapia (estudio REPOSE), se puso de manifiesto que el tratamiento con la onabotulinumtoxina A mejoraba el estado de salud de los pacientes, reduciendo la frecuencia de los días con dolor de cabeza (de 20,6 a 7,4 días) al final del estudio. Así mismo, este tratamiento ha mejorado significativamente tanto la mediana de puntuaciones según el cuestionario de calidad de vida EQ-5D como los resultados obtenidos en el cuestionario de calidad de vida específico de la migraña (MSQ)<sup>756</sup>.

Los datos del tratamiento con la toxina botulínica A del estudio anterior son consecuentes con un estudio observacional multicéntrico realizado por Domínguez et al. (2018) en una población de 725 pacientes residentes en España. En el seguimiento a un año, el 79,3% de los pacientes tratados con onabotulinumtoxina A demostraron una reducción del 50% en el número de dolores de cabeza al mes en los pacientes con migraña crónica<sup>757</sup>.

En los últimos años, se han aprobado tres anticuerpos monoclonales (erenumab<sup>758</sup>, galcanezumab<sup>759</sup> y fremanezumab<sup>760</sup>) para el tratamiento de la migraña en aquellos pacientes que padecen la enfermedad al menos 4

**FIGURA 172. PORCENTAJE DE PACIENTES CON UNA RESPUESTA  $\geq 50\%$  DURANTE 3 MESES CONSECUTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA CON GALCANEZUMAB**



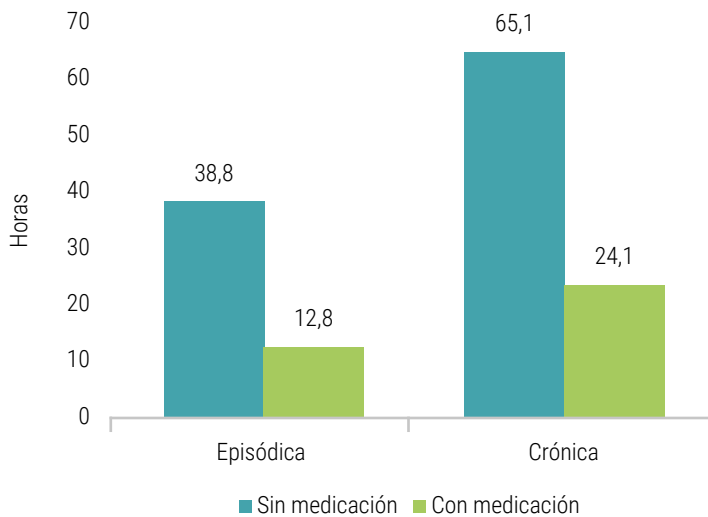
Fuente: adaptación de Förderreuther (2018)<sup>762</sup>

días al mes. Estos nuevos compuestos actúan como inhibidores del receptor CGRP, reduciendo significativamente los episodios de migraña, tanto episódicos como crónicos<sup>761</sup>. Estas aprobaciones abren un abanico de posibilidades para los pacientes, dotando a los profesionales de más opciones para el tratamiento de la enfermedad, sobre todo en aquellos pacientes cuyas terapias anteriores no han producido resultados sostenidos en el tiempo o presentaban problemas de adherencia<sup>733</sup>.

Un ejemplo de la eficacia de galcanezumab se encuentra en un estudio sobre 3 ensayos clínicos (EVOLVE-1, EVOLVE-2 y REGAIN). El estudio, realizado sobre 1.773 pacientes de diferentes países (entre ellos, España), muestra que más del 40% de los pacientes tratados con el fármaco obtiene una respuesta durante 3 meses consecutivos por encima del 50% (Figura 172)<sup>762</sup>.

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 autopercebida y el grado de discapacidad<sup>763-765</sup>. Los tratamientos preventivos se emplean en pacientes que sufren muchas migrañas al mes, e incluyen desde antiepilépticos (como el topiramato), antidepresivos (como la amitriptilina), betabloqueantes (como el propranolol) y calcioantagonistas (como la flunaricina) hasta la toxina botulínica en casos refractarios.


**FIGURA 173. EFECTO DE LA MEDICACIÓN SOBRE LA DURACIÓN DE LA MIGRAÑA EPISÓDICA Y CRÓNICA, EN HORAS**



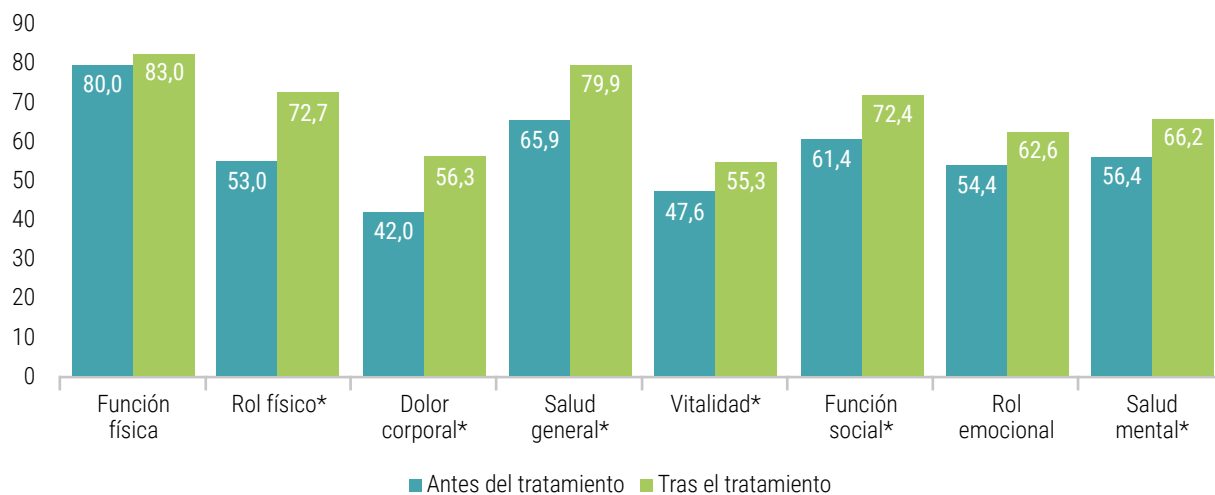
Fuente: Blumenfeld (2011)<sup>745</sup>

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<sup>766-772</sup>. 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 (Figura 173)<sup>745</sup>.

Según otro ejemplo, recogido en 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 (Figura 174)<sup>773</sup> .

**FIGURA 174. COMPARACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON MIGRAÑA ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREVENTIVO DE 6 MESES DE DURACIÓN, SF-36, PORTUGAL**

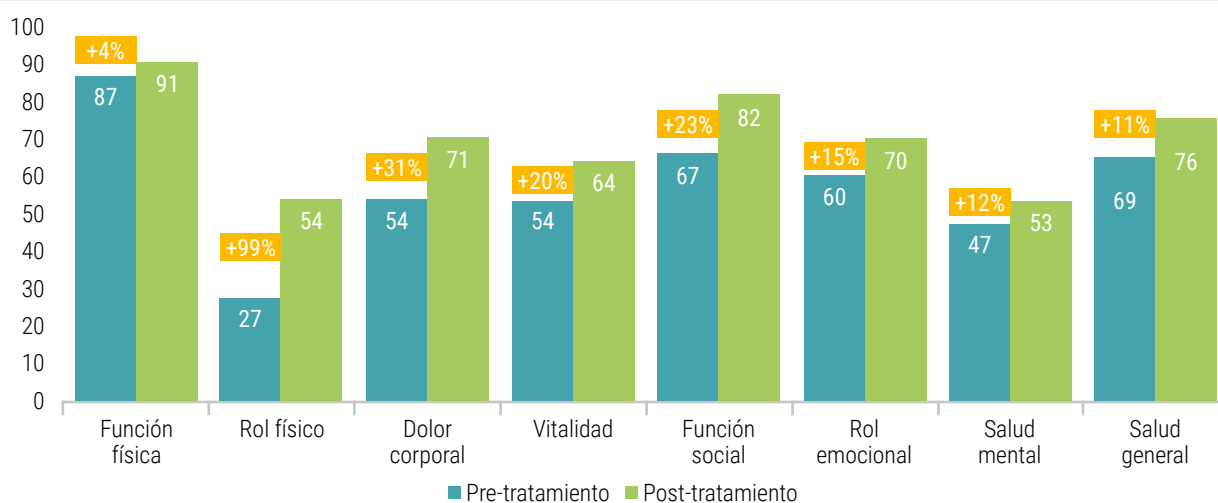


**Nota:** \*diferencias estadísticamente significativas

**Fuente:** elaboración propia a partir de Bordini (2005)<sup>773</sup> .

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 (Figura 182)<sup>772</sup>.

**FIGURA 175. COMPARACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON MIGRAÑA ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO DE 3 MESES CON RIZATRIPTÁN, SF-36, ESPAÑA**



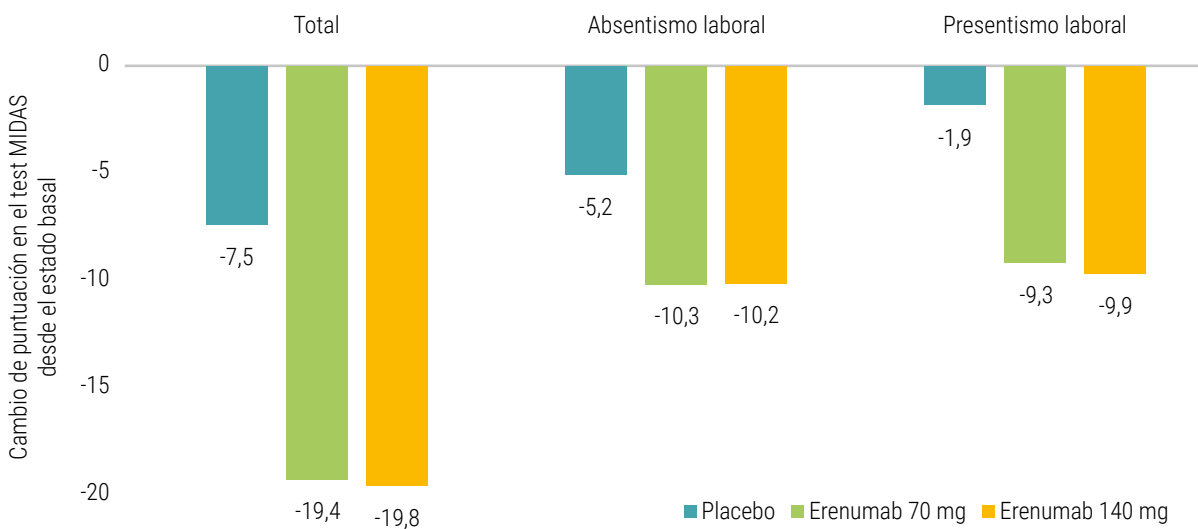
**Fuente:** elaboración propia a partir de Láinez (2005)<sup>772</sup>

Además de mejorar la calidad de vida, es importante conseguir mejoras en otros aspectos, como la adherencia que permita llevar un mejor control del tratamiento por parte de los pacientes. En este aspecto, se comercializó una única pastilla donde se combinan el sumatriptán y naproxeno sódico, en monoterapia. 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<sup>774</sup>.

Los últimos medicamentos innovadores para el tratamiento de la migraña también han supuesto una mejora significativa en términos de calidad de vida. Un estudio reciente demostró que el tratamiento con erenumab obtenía mejoras respecto al estado basal siguiendo la Escala de Evaluación de la Discapacidad por Migraña (MIDAS, por sus siglas en inglés). Según esta escala, los pacientes tratados con erenumab obtenían una disminución de la puntuación de discapacidad de 19,4 en el régimen de 70mg y de 19,8 en 140mg frente a la disminución de 7,5 puntos de placebo, en un seguimiento de 3 meses. Igualmente, erenumab presentaba mejores puntuaciones en las medidas de absentismo y presentismo laboral (Figura 176)<sup>775</sup>.

**FIGURA 176. IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA (ESCALA MIDAS) DEL USO DE ERENUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA**



Fuente: adaptación de Lipton (2019)<sup>775</sup>

*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 en la salud y la calidad de vida de los pacientes.*

Blumenfeld (2011)<sup>745</sup>, Láinez (2005)<sup>772</sup>, Láinez (2007)<sup>749</sup>, Bordini (2005)<sup>778</sup>, Raggi (2015)<sup>767</sup>

*La aparición de nuevos fármacos con otras dianas terapéuticas ha abierto una nueva vía en el tratamiento de la migraña crónica, sobre todo para aquellos pacientes que no han respondido o son intolerantes a las terapias disponibles.*

Santos-Lasaosa (2019)<sup>751</sup>, Urits (2019)<sup>761</sup>, Förderreuther (2018)<sup>762</sup>

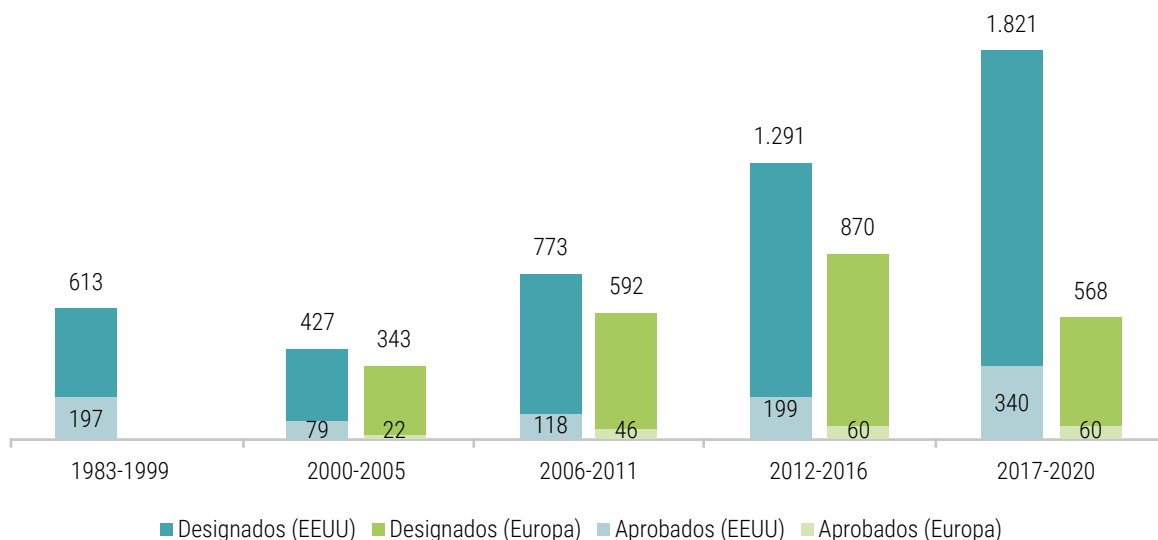
## ENFERMEDADES RARAS

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)<sup>776</sup>. Además, a menudo carecen de tratamiento específico. En conjunto, se estima que existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras distintas (de las cuales, apenas el 5% tiene tratamiento disponible), que afectan a aproximadamente 30 millones de personas en Unión Europea, un 6,7% de la población<sup>777-780</sup>.

En general, la regulación europea y americana establecen procedimientos en dos etapas, fijando primero la designación de huérfano y después, para algunas de esas designaciones, la autorización de comercialización como medicamento huérfano. La designación de huérfano permite que una empresa pueda obtener financiación para I+D y que el producto en desarrollo reciba apoyos específicos antes de que se le autorice la comercialización, por procedimiento centralizado. Una vez que se completa el desarrollo, el producto puede beneficiarse de una autorización de comercialización, con periodos de exclusividad de mercado determinados (10 años de manera general en la UE, o 12 si son de uso pediátrico)<sup>781</sup>.

Desde la aprobación de las leyes para enfermedades raras (*Orphan Drug Act* 1983 y resolución CE 141/2000 sobre medicamentos huérfanos) hasta 2020, en Estados Unidos se han designado 4.925 medicamentos huérfanos (MMHH) dirigidos a tratar enfermedades raras, de los cuales se habían aprobado un total de 843<sup>782</sup>. Por su parte, en Europa se han designado como huérfanos 2.373 medicamentos, de los cuales 188 habían recibido autorización de comercialización (Figura 151)<sup>783,784</sup>.

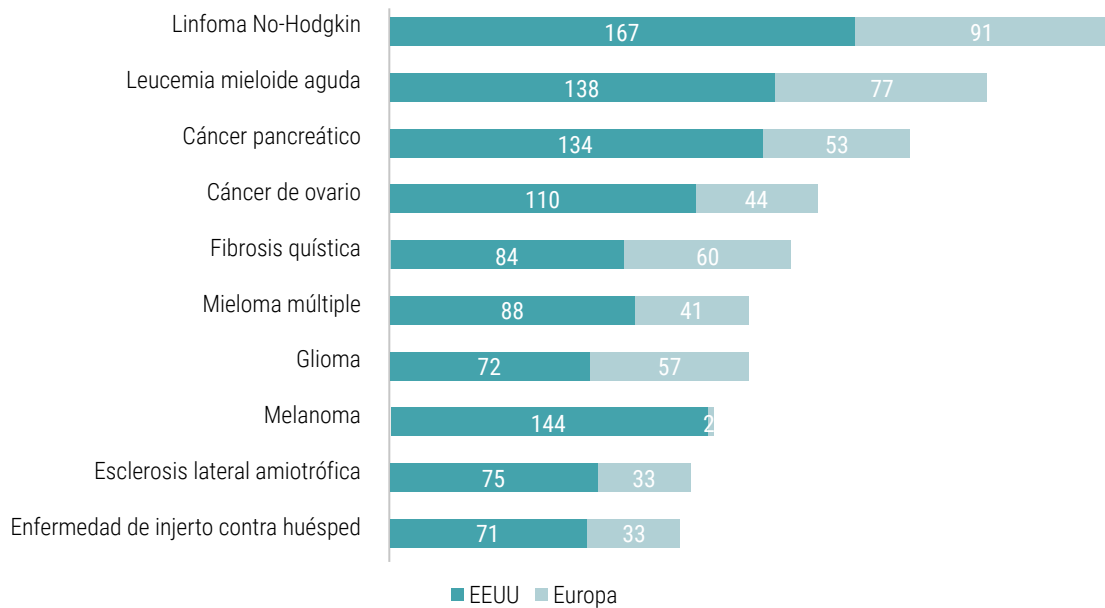
**FIGURA 177. DESIGNACIONES Y APROBACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS, EUROPA Y ESTADOS UNIDOS, 1983-2020**



Fuente: elaboración propia a partir de FDA (2020)<sup>782</sup> y EMA (2020)<sup>783,784</sup>

Entre 1983 y 2018, el 70% de las indicaciones que recibieron designaciones de MMHH fueron en el área de oncología, y el linfoma No-Hodgkin fue el que recibió más designaciones. La comparación entre dos periodos (1983-2003 frente a 2003-2018) demuestra que 9 de las 10 principales indicaciones de cada periodo permanecieron sin cambios, y que las 3 principales indicaciones de los MMHH designados en 2018 han sido el linfoma no-Hodgkin, la leucemia mieloide aguda y el cáncer de páncreas, de forma similar al total del periodo analizado (Figura 178)<sup>785</sup>.

**FIGURA 178. NÚMERO DE DESIGNACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS PARA LAS 10 PRINCIPALES INDICACIONES TERAPÉUTICAS, EUROPA Y ESTADOS UNIDOS, 1983-2018**



Fuente: EvaluatePharma (2019)<sup>785</sup>

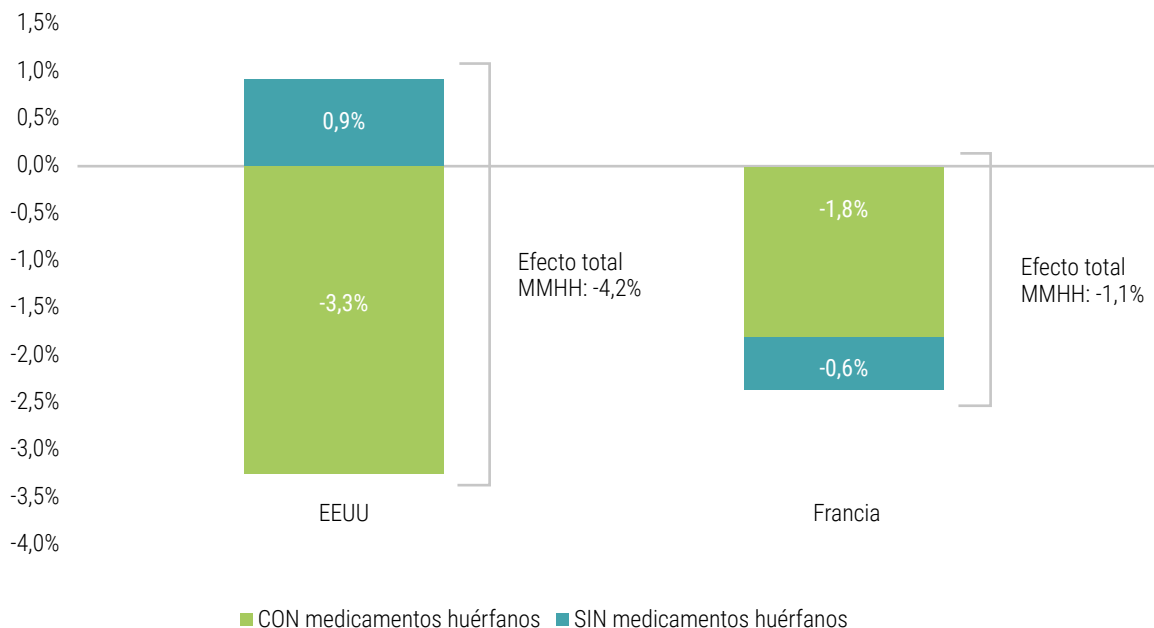
Estas innovaciones farmacéuticas han logrado unos avances sin precedentes en el ámbito de las enfermedades raras, al introducir opciones terapéuticas para dolencias graves que carecían de tratamiento específico. Esto ha permitido reducir la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes, y en algunos casos también se han logrado mejoras sustanciales en la supervivencia. Asimismo, se han traducido también en una reducción considerable del tiempo de diagnóstico de la enfermedad<sup>786</sup>.

Algunos estudios han analizado de manera agregada el impacto de la introducción de estos tratamientos sobre la mortalidad y calidad de vida de la población que padece algún tipo de enfermedad rara. Lichtenberg (2001) realizó un análisis cuyo objetivo era estimar el impacto de la introducción de los MMHH en Estados Unidos, en el periodo comprendido entre los años 1983 (*Orphan Drug Act*) y 1999, sobre la mortalidad en las personas con enfermedades raras, concluyendo que cada MMHH introducido evitaba un total de 499 muertes (de las cuales, 211 en el primer año), y que los 216 MMHH lanzados en este periodo evitaron un total de 108 mil defunciones<sup>199</sup> 🟡. Esto ha contribuido a que la mortalidad en este colectivo se produjera a un ritmo menor que el observado en otras enfermedades (en el periodo anterior a 1983, estas tasas de mortalidad eran similares). Además, según este autor, el número de designaciones de MMHH tenía mayor relación con la reducción de la tasa de letalidad que el número de aprobaciones de MMHH.

Este mismo autor 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<sup>787</sup> 🟡. 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 ritmo mayor (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 (Figura 179)<sup>787</sup> 🟡.



**FIGURA 179. EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS APROBADOS SOBRE LA TASA DE CRECIMIENTO ANUAL DE LA MORTALIDAD PREMATURA, ESTADOS UNIDOS Y FRANCIA, EN %**



**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

**Fuente:** elaboración propia a partir de Lichtenberg (2013)<sup>787</sup>

Por su parte, Chambers et al. (2017) compararon los beneficios obtenidos en calidad de vida por la introducción de medicamentos indicados para enfermedades de baja prevalencia, frente a los medicamentos tradicionales, que suelen tener indicaciones para enfermedades que afectan a un mayor número de personas<sup>788</sup>. La conclusión de los autores fue que, pese a su indicación para una población de menor prevalencia, los beneficios obtenidos en calidad de vida tras el primer año de la introducción del fármaco fueron entre 3 y 6 veces mayores en los pacientes que utilizaron los fármacos especiales lanzados en el periodo comprendido entre los años 1999 y 2011.

Según Wilsdon et al. (2017), que realizó un análisis del impacto de la resolución CE 141/2000 sobre medicamentos huérfanos, más de 7 millones de pacientes europeos con enfermedades raras se han beneficiado, en el periodo comprendido entre 2000 y 2017, de la introducción de MMHH, a través de una mejora en calidad de vida, y de una reducción de la carga sobre los cuidadores<sup>789</sup>.

Otros estudios han analizado, de manera separada, los beneficios de la introducción de los MMHH sobre las distintas enfermedades raras. Algunos ejemplos de fármacos aprobados hasta 2017, incluyen el primer tratamiento para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), nuevos tratamientos para la hipertensión pulmonar, la introducción de un inhibidor de C1 derivado del plasma para tratar una afección genética potencialmente fatal denominada angioedema hereditario, 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<sup>790-795</sup>.

Por ejemplo, el primer fármaco indicado para la atrofia muscular espinal (nusinersen), introducido en 2013, 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 tratado con placebo<sup>796</sup>.

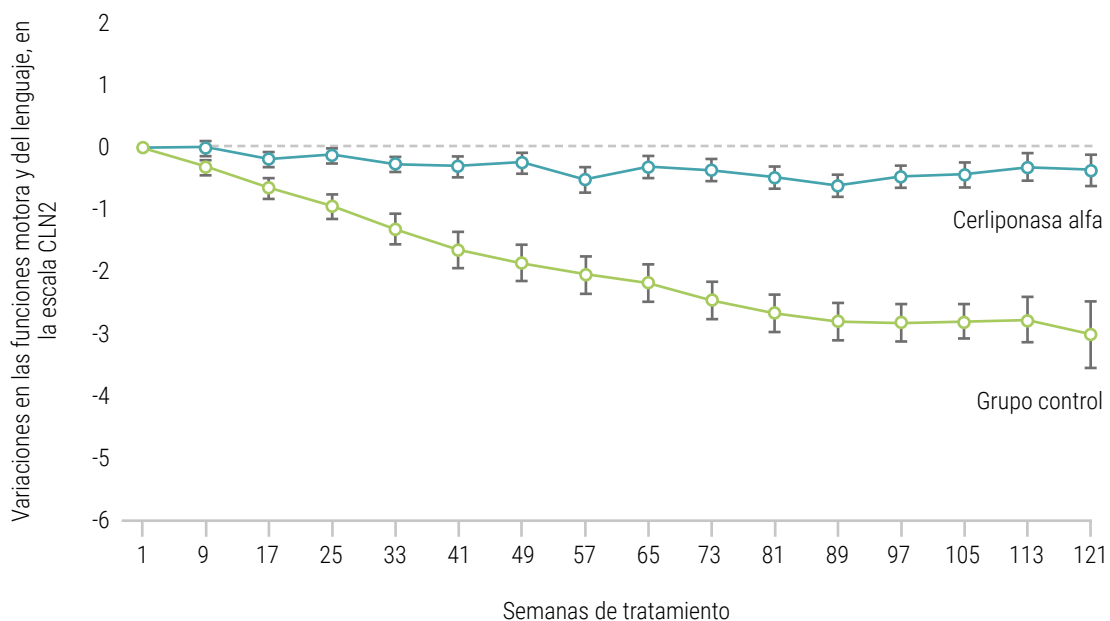
Por su parte, la defiotida sódica para la enfermedad venooclusiva hepática grave, también introducida en 2013, mejora la respuesta completa (23,5% de los tratados en el ensayo vs 9,4% en el control histórico) y la tasa de supervivencia (38,2% vs 25% del control histórico)<sup>797</sup>.

Igualmente, la terapia con sebelipasa alfa, el primer tratamiento para la deficiencia de la lipasa ácida lisosómica, introducido en 2015, resultó en una reducción de múltiples anomalías hepáticas (tasas de normalización del nivel de alanina aminotransferasa un 70% mejores frente a placebo) y lipídicas (resultados 56% y 78% mejores en los niveles de triglicéridos y de colesterol, respectivamente, frente al placebo) relacionadas con la esta patología, potencialmente letal, en niños y adultos<sup>798</sup>.

En relación a las 250 aprobaciones de MMHH realizadas por la FDA en el periodo más reciente, destacan, por ejemplo, la introducción en 2017 de un fármaco para el tratamiento de la lipofuscinosis neuronal ceroida tipo 2 (CLN2, por sus siglas en ingles), la terapia frente a un trastorno genético denominado fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés) en 2018, y la comercialización, en 2019, de unos implantes para disminuir la sensibilidad a la luminosidad causada por la fotoporfirina eritropoyética (EPP, por sus siglas en inglés)<sup>345,374,799</sup>.

La CLN2 es una enfermedad rara que causa deterioros neurológicos progresivos en niños, como convulsiones, trastornos de personalidad, demencia y pérdida de la capacidad de caminar, hablar y comunicarse. En un estudio con 24 niños de entre 3 y 16 años, se evaluó el efecto de la infusión intraventricular de cerliponasa alfa administrada cada 2 semanas, durante 96 semanas, concluyendo que las tasas de deterioro de las funciones motora y de lenguaje fueron significativamente menores en los pacientes bajo este tratamiento que en los pertenecientes al grupo control (-0,2 vs -1,9 en la semana 49; -0,5 frente a -2,8 en la semana 97), medidas por las variaciones en la escala CLN2 (Figura 180)<sup>800</sup>.

**FIGURA 180. IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON CERLIPONASA ALFA EN LAS FUNCIONES MOTORAS Y DEL LENGUAJE DE NIÑOS DE ENTRE 3 Y 16 AÑOS CON CLN2, ALEMANIA, INGLATERRA, ESTADOS UNIDOS E ITALIA**



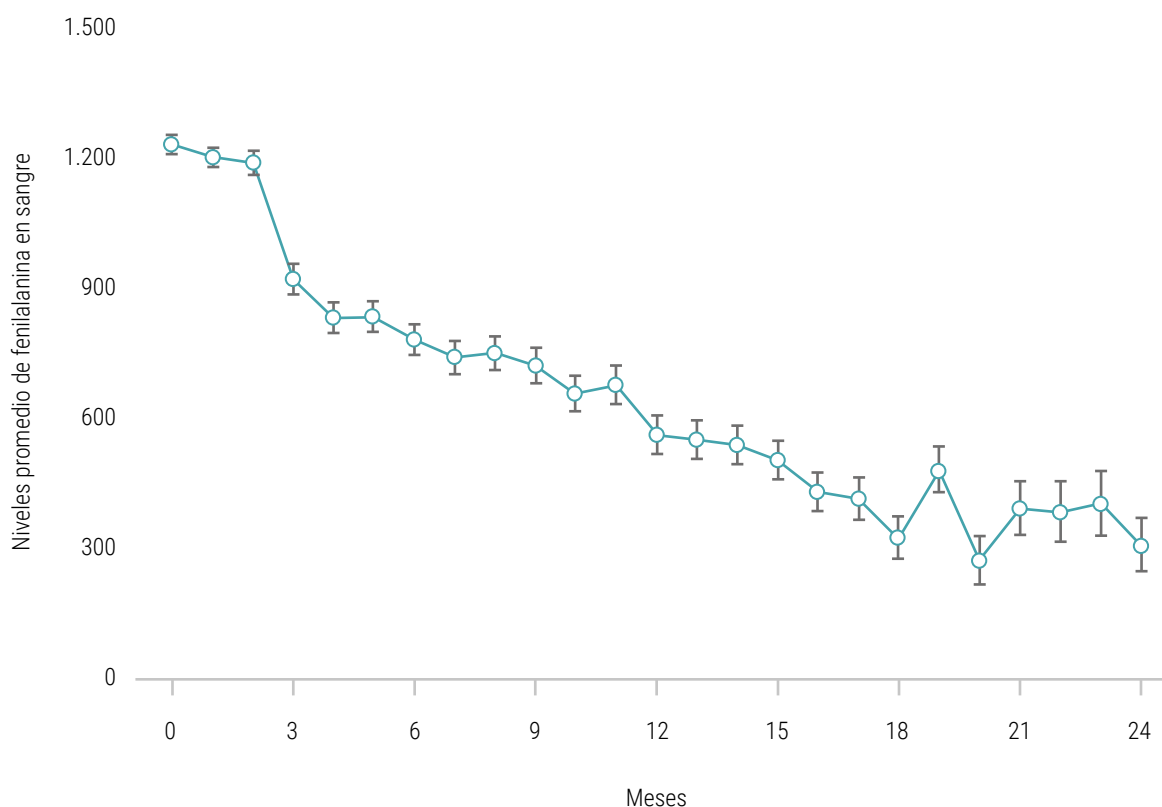
**Nota:** CLN2: Lipofuscinosis Neuronal Ceroida tipo 2

**Fuente:** Schulz (2018)<sup>800</sup>

LA PKU es una enfermedad causada por la deficiencia en la fenilalanina hidroxilasa, que puede resultar en altas concentraciones de fenilalanina en la sangre, causando deterioro en la función y desarrollo cerebrales. La aprobación de pegvaliasa, una terapia enzimática novedosa, representa un importante avance en el sentido de que vino a cubrir una necesidad no cubierta por los tratamientos anteriores.

La eficacia de este tratamiento ha sido demostrada en un estudio con 261 pacientes adultos. En comparación con el periodo inicial del tratamiento, tras periodos de 1 y 2 años, el tratamiento con pegvaliasa demostró una reducción de entre el 54% y 75% en los niveles de fenilalanina en la sangre (1.232  $\mu\text{mol/L}$  en el inicio del tratamiento, frente a 564,5 y 311,4 tras 1 y 2 años, respectivamente) (Figura 181)<sup>801</sup>.

**FIGURA 181. EFECTO DEL USO DE PEGVALIASA FRENTE A LA SITUACIÓN INICIAL DEL TRATAMIENTO. NIVELES PROMEDIO DE FENILALANINA EN LA SANGRE DE PACIENTES ADULTOS CON PKU, TRAS 1 Y 2 AÑOS, ESTADOS UNIDOS**



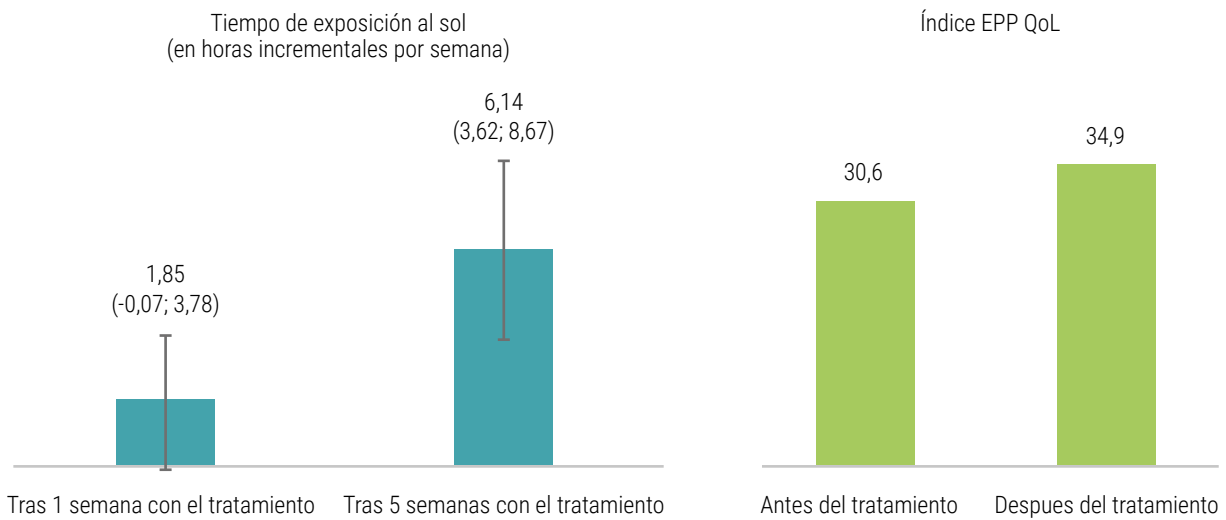
**Nota:** PKU: trastorno genético denominado fenilcetonuria

**Fuente:** Thomas (2018)<sup>801</sup>

Por su parte, pacientes con EPP pueden experimentar deterioros significativos en su calidad de vida, ya que una breve exposición al sol puede provocar lesiones extremadamente dolorosas en la piel de aquellos que la padecen. El uso de afamelanotida permite a estos pacientes un aumento del tiempo en el que pueden estar expuestos al sol, y consecuentemente, una mejora en su calidad de vida.

Esto se ha demostrado en un estudio con 117 personas realizado en Holanda, en el que, tras la utilización de afamelanotida, se observó un aumento de 6,1 horas semanales en el tiempo que estos pacientes pudieron permanecer bajo la exposición de la luz solar (IC95%; 3,62 a 8,67;  $p < 0,01$ ), además de un incremento del 14% en el índice de calidad de vida (IC95%; 4,53% a 23,50%) (Figura 182)<sup>802</sup>.

**FIGURA 182. IMPACTO DEL USO DE AFAMELANOTIDA EN PACIENTES CON EPP, EN EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN AL SOL Y CALIDAD DE VIDA, TRAS UN PERIODO DE 5 SEMANAS, HOLANDA**



**Nota:** EPP: Fotorporfiria eritropoyética. EPP QoL: Cuestionario de Calidad de Vida para la enfermedad fotorporfiria eritropoyética

**Fuente:** elaboración propia a partir de Wensink (2020)<sup>802</sup>

Por otro lado, en los últimos tres años, la EMA ha aprobado una decena de medicamentos dirigidos a enfermedades que carecían de tratamiento específico. Algunos ejemplos son la velmanasa alfa (para el tratamiento de la alfa-manosidosis), el burosumab (hipofosfatemia ligada al cromosoma X), el voretigen neparvovec (amaurosis congénita de Leber y distrofia retiniana severa de inicio en la infancia temprana), la metrelleptina (lipodistrofia parcial, adquirida o familiar), la vestronidasa alfa (mucopolisacaridosis tipo 7), el hidrocloreuro de mexiletina (para 4 enfermedades relacionadas con trastornos miotónicos), el givosiran (porfiria hepática aguda) o el darvadstrocel (para tratar la fistula anal).

Finalmente, en base a los datos más recientes de ensayos clínicos en marcha con medicamentos huérfanos, se espera que en el futuro se aprueben tratamientos específicos para otras muchas enfermedades raras. Se estima que de los más de 700 MMHH en desarrollo actualmente, unos 60% de ellos se destinan a las enfermedades oncológicas, neurológicas e inmunológicas<sup>803,804</sup>.

*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.*

Mestre (2010)<sup>786</sup>, Lichtenberg (2013)<sup>787</sup>

*En los últimos años, se ha observado un crecimiento significativo en el número de aprobaciones de nuevos MMHH para el tratamiento de enfermedades raras, incluyendo algunas que carecían de tratamiento específico. Se espera que en el futuro próximo se aprueben, a un ritmo similar o superior, tratamientos específicos para otras muchas enfermedades raras, especialmente oncológicas.*

Ekins (2017)<sup>778</sup>, Schultz (2018)<sup>800</sup>, Zori (2019)<sup>805</sup>, Wensink (2020)<sup>802</sup>

**COVID-19**

En este informe no podemos dejar de mencionar el Covid-19 (SARS-CoV-2), que durante el año 2020 ha causado la mayor pandemia global de los últimos cien años, y cuyos efectos sin precedentes no sólo se han producido en términos de salud, sino también en el espectro económico, asistencial y social.

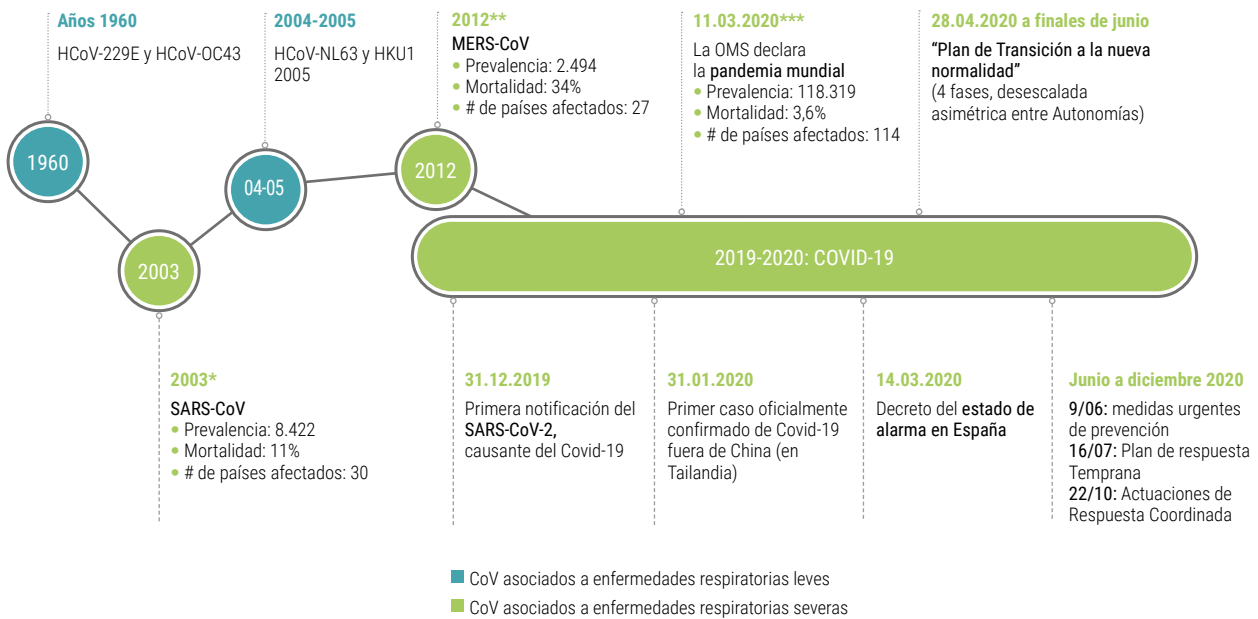
Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en diversos animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos, y que puede transmitirse de los animales a los humanos<sup>806,807</sup>. Entre 1960 y 2018 se habían descrito seis coronavirus en seres humanos. Los dos primeros (HCoV-229E y HCoV-OC43) fueron descubiertos en los años 60, y se asociaban a síndromes similares a una gripe. La aparición del primer coronavirus humano altamente patógeno, diagnosticado como síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) se remonta a 2003, habiendo afectado a 8.096 personas en casi 30 países, con una mortalidad del 9,6% de los casos<sup>808,809</sup>. En 2004 y 2005, se describieron otros dos miembros de la familia del coronavirus humano (HCoV-NL63 y HKU1 2005) que también inducían a enfermedades respiratorias leves, aunque podían causar infecciones graves en bebés, niños y personas mayores<sup>810</sup>. En 2012 se identificó el sexto coronavirus humano que, así como el SARS-CoV, era altamente patógeno, y fue denominado coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Este virus afectó a un total de 2.494 personas (aunque afectó a 27 países, el 85% de los casos se detectaron en Arabia Saudí), con una mortalidad del 34% de los casos diagnosticados<sup>811</sup>.

El séptimo coronavirus humano, denominado SARS-CoV-2, es el tercero de esta familia de virus altamente patógenos, y causa la enfermedad por coronavirus (Covid-19). Fue notificado a la OMS por primera vez el 31 de diciembre de 2019, por la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China), como 27 casos (7 de ellos graves) de neumonía de etiología desconocida<sup>806</sup>. El primer caso oficialmente confirmado de Covid-19 fuera de China fue en Tailandia, el 13 de enero de 2020.

El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la pandemia mundial, por los niveles de propagación y gravedad de la enfermedad, que ya afectaba a 118.319 personas, con 4.292 fallecimientos, de los cuales casi un tercio se produjeron fuera de China, en un total de 114 países en todas las regiones del mundo, aunque China, Corea, Italia e Irán representaban el 90% del total de casos detectados<sup>812</sup>. El 14 de marzo, el Consejo de Ministros de España declaró el estado de alarma en todo el territorio nacional, establecido inicialmente por un período de 100 días naturales<sup>813</sup>. El 28 de abril, se inició el "Plan de Transición hacia una nueva normalidad", con el objetivo de reducir de manera gradual, en 4 fases y en un periodo de 2 meses, el confinamiento.

Entre junio y diciembre de 2020, se lanzaron 3 medidas fundamentales por parte del Ministerio de Sanidad en España, que son (i) el Real Decreto-Ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitarias, (ii) el Plan de Respuesta Temprana en un escenario de control de la pandemia y (iii) las actuaciones de respuesta coordinada para el control de la transmisión de la Covid-19, con criterios comunes para la interpretación de los indicadores básicos en el SNS y el establecimiento de niveles de alerta que determinen actuaciones proporcionales adaptables según la situación y el contexto de cada territorio<sup>814</sup>. Los principales hitos en la evolución de los coronavirus humanos y de la pandemia Covid-19 se muestran en la (Figura 183).

**FIGURA 183. PRINCIPALES HITOS EN LA EVOLUCIÓN DE LOS CORONAVIRUS HUMANOS Y DE LA PANDEMIA POR COVID-19**

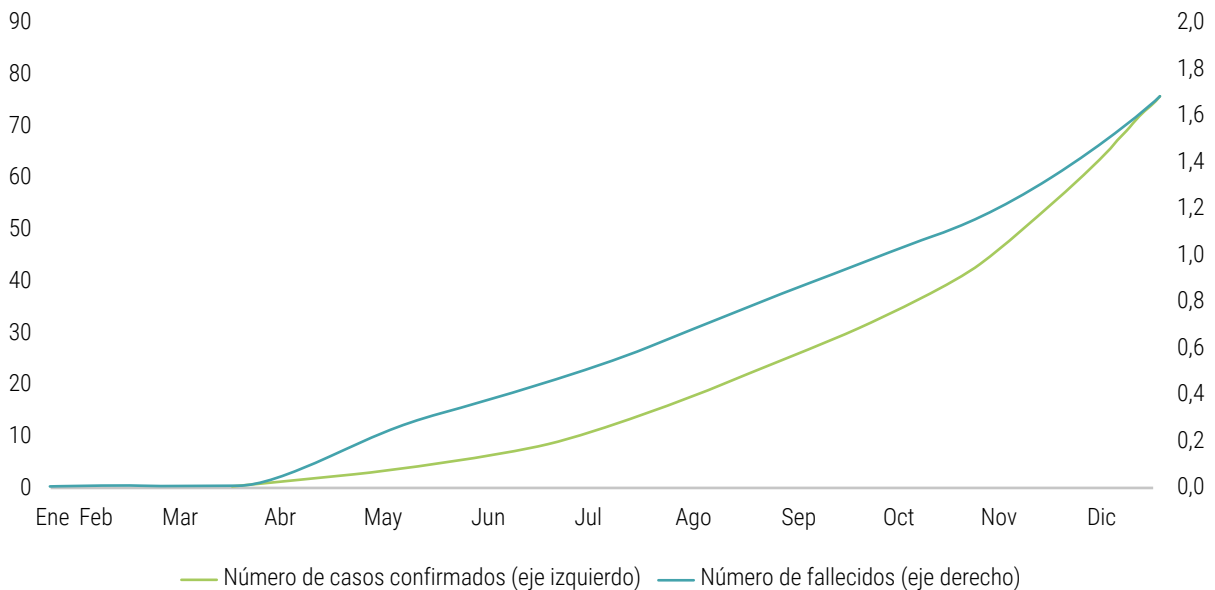


**Notas:** CoV/HCoV: Coronavirus Humano. SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo. MERS: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio. \*: Datos hasta julio 2003 \*\*: Datos hasta los días actuales. \*\*\*: Datos de 11 de marzo, 2020.

**Fuente:** elaboración propia a partir de Organización Mundial de la Salud (2003<sup>808</sup>, 2019<sup>811</sup>, 2020a<sup>815</sup>, 2020b<sup>812</sup>), Song (2019)<sup>809</sup>, Cui (2019)<sup>810</sup> y Ministerio de Sanidad (2020)<sup>806</sup>

A nivel mundial, entre el 11 de marzo y el 31 de diciembre de 2020, el número de casos confirmados de Covid-19 (79 millones) se incrementó en 669 veces ( 2,2% al día), y el de fallecimientos (1,7 millones) en 408 veces (2,1% diario) (Figura 184). A finales de diciembre, Europa tenía 25 millones de casos confirmados y 554.716 defunciones. En España, en esta misma época había casi 2 millones de casos declarados y 49.824 muertes<sup>816</sup>.

**FIGURA 184. NÚMERO DE CASOS Y FALLECIMIENTOS CONFIRMADOS POR COVID-19 EN EL MUNDO, ENERO-DICIEMBRE 2020 (DATOS ACUMULADOS, EN MILLONES)**



**Fuente:** elaboración propia a partir de datos de la Organización Mundial de la Salud (2020)<sup>816</sup>

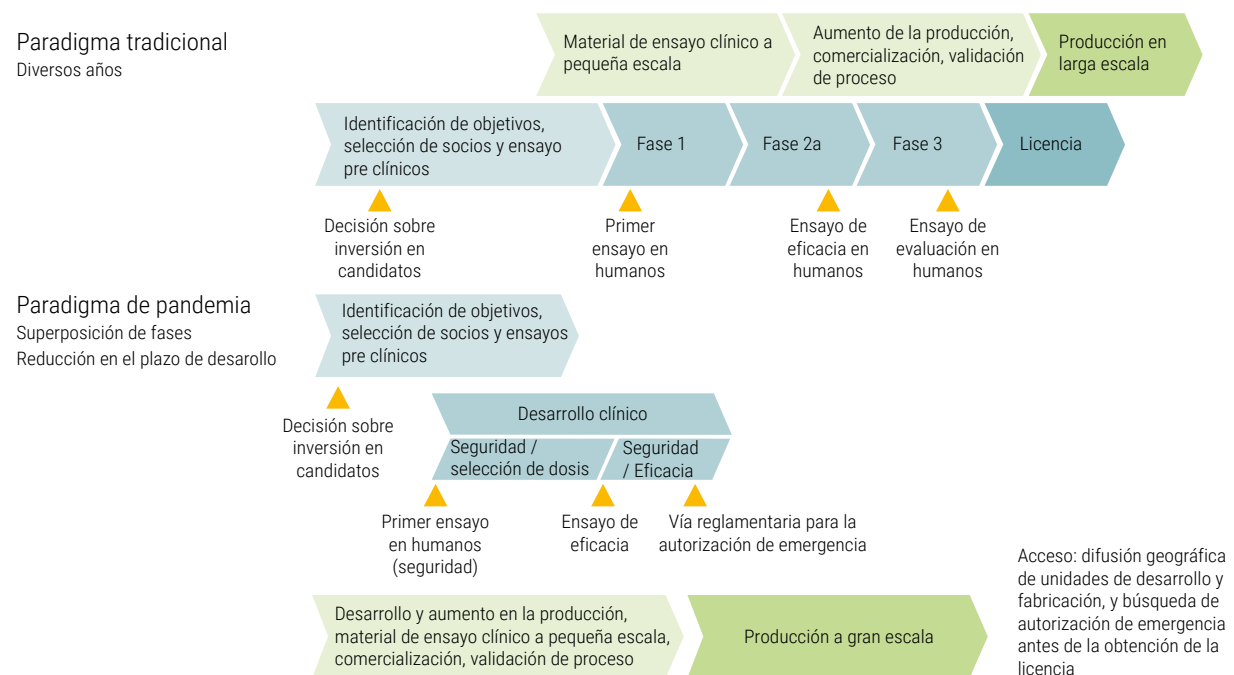
El periodo de incubación (que puede llegar hasta 19 días) y el número básico de reproducciones ( $R_0=5,7$ ) del SARS-CoV-2 son los principales responsables de los preocupantes niveles de propagación de esta enfermedad, ya que son el doble de los observados en el SARS-CoV-1<sup>817-819</sup>. La vía de transmisión es similar a la de otros coronavirus, y se da principalmente por contacto directo con gotas respiratorias y a través del contacto de las manos u objetos contaminados con la mucosa de la boca, nariz y ojos<sup>817,820,821</sup>.

Los síntomas más comunes del Covid-19 son tos, fiebre, neumonía (u otros síntomas respiratorios) y disneas. Según los datos la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) de España, casi un 70% de los casos de esta enfermedad se manifestaban en personas de entre 15 y 60 años. Del total de casos confirmados, un 5,4% de las personas habían sido hospitalizadas (60% de los cuales eran personas mayores de 50 años), y un 0,4% necesitaron de los servicios de la Unidad de Cuidados Intensivos. Del total de muertes registradas, un 84,2% fueron defunciones de personas mayores de 70 años<sup>822</sup>.

Las vacunas han demostrado ser medicamentos muy eficaces para el control de enfermedades infecciosas. Por ello, desde la aparición del virus SARS-CoV-2 en humanos se han puesto en marcha muchas iniciativas con la intención de desarrollar, lo más rápidamente posible, vacunas y tratamientos seguros y eficaces. En diciembre de 2020, había más de 1.800 ensayos clínicos en marcha relacionados con tratamientos (1.612) y vacunas (237) para el Covid-19. Más de la mitad (52%) de ellos estaban relacionados con el tratamiento del virus, mientras que el resto (48%) estaban enfocados en el tratamiento de sus consecuencias clínicas, como la neumonía. De este total, 400 ensayos se dirigían al desarrollo de nuevos compuestos. De los más de 230 ensayos para el desarrollo de una vacuna, más de 60 estaban en Fase I, II, III y IV.<sup>823</sup>

Los esfuerzos también se han dirigido a agilizar los tiempos de investigación y producción. Frente a la duración mínima de 5 años que suele suponer la investigación en una vacuna<sup>824,825</sup>, la Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias estima que a finales de 2021 la fase aguda de la pandemia podría estar erradicada tras la introducción de la vacuna bajo protocolos de uso de emergencia<sup>826</sup>. El desarrollo acelerado de una vacuna requiere un paradigma de producción distinto al tradicional (Figura 185)<sup>825</sup>.

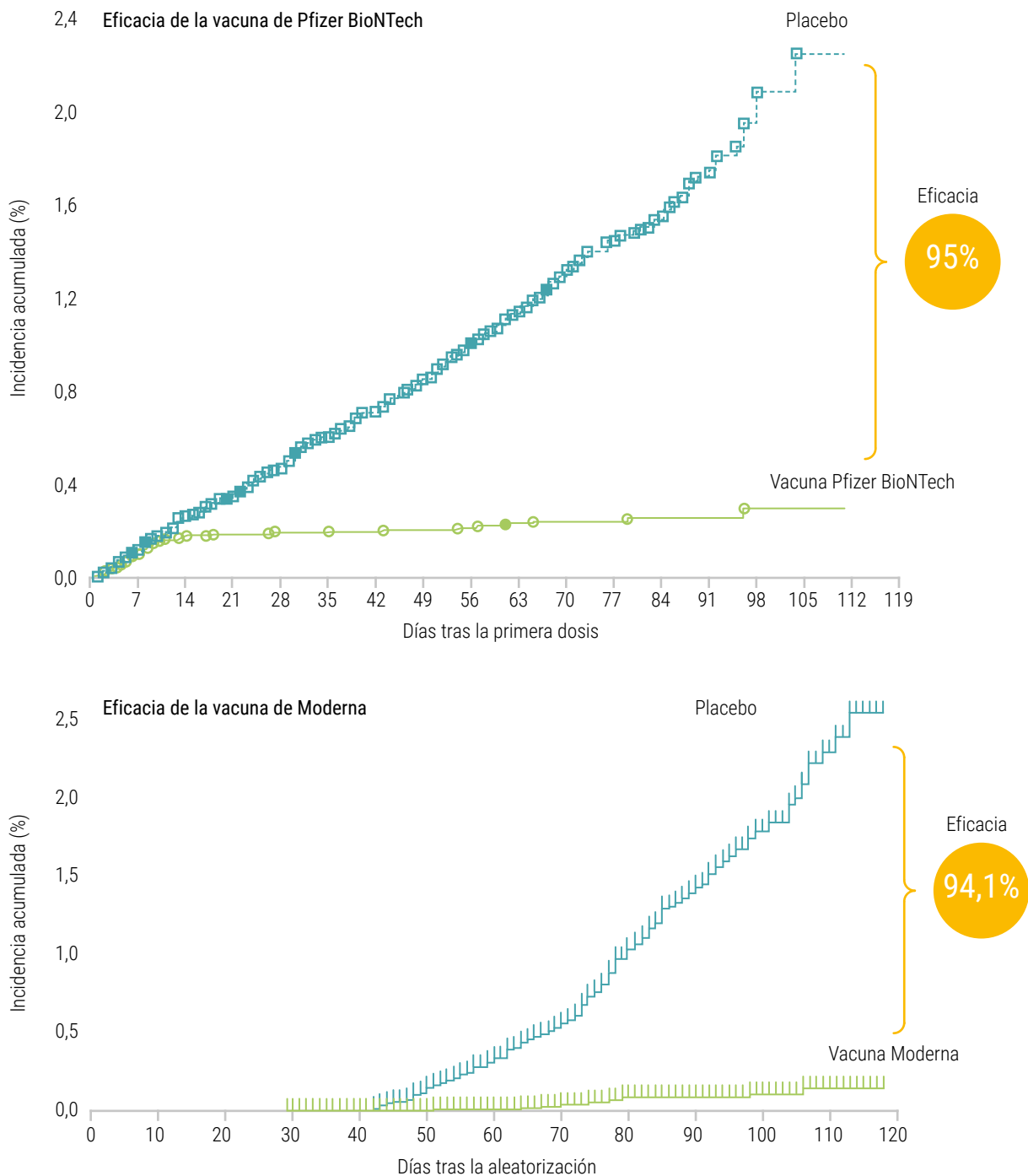
**FIGURA 185. DIFERENCIAS ENTRE EL PROCESO TRADICIONAL DE PRODUCCIÓN DE VACUNAS Y EL REALIZADO BAJO EL PARADIGMA DE PANDEMIA**



Fuente: Lurie (2020)<sup>825</sup>

El esfuerzo investigador y regulatorio se ha traducido en la aprobación, a finales de diciembre de 2020, de las primeras dos vacunas contra la infección por Covid-19, basadas en ácido ribonucleico. Una de ellas, promovida por BioNTech y Pfizer y administrada en dos dosis, demostró una eficacia del 95% en la prevención del Covid-19 (IC95% 90,3 a 97,6) a través de un ensayo clínico multinacional, aleatorizado y controlado por placebo en el que participaron 43.548 personas<sup>827</sup>. Por su parte, la segunda vacuna, promovida por el laboratorio Moderna, demostró una eficacia del 94,1% en la prevención del Covid-19, en un ensayo de fase III, aleatorizado y controlado por placebo, realizado en 99 centros en Estados Unidos y que contó con 30.420 participantes (Figura 186)<sup>828</sup>.

**FIGURA 186. EFICACIA DE LAS VACUNAS APROBADAS PARA LA PREVENCIÓN DEL COVID-19, DICIEMBRE 2020**



Fuentes: Polack (2020)<sup>827</sup> y Baden (2020)<sup>828</sup>

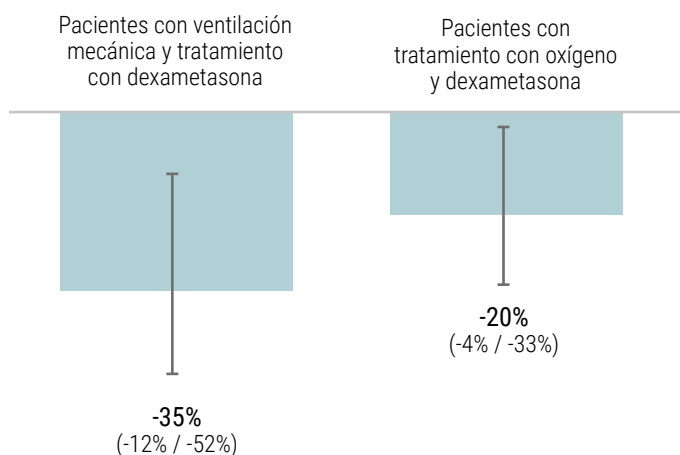


En diciembre de 2020, había 2 fármacos aprobados tanto por la EMA como por la FDA para el tratamiento del Covid-19 (remdesivir y dexametasona), a los que se suman otros 3 tratamientos aprobados solamente por la FDA americana (bamlanivimab, baricitinib en combinación con remdesivir, y casirivimab en uso combinado con imdevimab).

El remdesivir, probado como un tratamiento contra el Ébola, fue aprobado por la FDA y la EMA en octubre y julio de 2020, respectivamente, como tratamiento del Covid-19 en pacientes hospitalizados<sup>829,830</sup>. En el ensayo clínico pivotal, realizado con 397 pacientes ingresados con Covid-19 severa, se observó que, tras 14 días desde el inicio del periodo de estudio, el 60% de los pacientes que recibieron el tratamiento con este antiviral habían tenido alta hospitalaria<sup>831</sup>. En otro ensayo, realizado con 584 pacientes con Covid-19 moderado y neumonía, se demostró que los pacientes en tratamiento con este fármaco tenían un 65% más de probabilidad de percibir una mejoría clínica en el día 11 que los pacientes con el tratamiento habitual (OR 1,65; IC 95% 1,09 – 2,48)<sup>832</sup>. En un tercer ensayo, con 1.063 pacientes, que evaluó la eficacia de este fármaco frente a placebo, se observó que el tiempo de recuperación de los tratados con Remdesivir fue de 11 días (IC95%, 9 a 12), frente a los 15 días de los pacientes del grupo placebo (IC95%, 13 a 19)<sup>833</sup>.

Por su parte, en septiembre de 2020, la EMA respaldó el uso de la dexametasona para el tratamiento del Covid-19<sup>834</sup>. Resultados del ensayo clínico RECOVERY, realizado en el Reino Unido, indicaron que este corticosteroide fue el primer fármaco que ha demostrado una mejora de supervivencia en pacientes con Covid-19. En este estudio, 2.104 pacientes recibieron el tratamiento con dexametasona durante 10 días, y sus resultados han sido comparados con los 4.321 pacientes que recibieron el tratamiento habitual, concluyendo que las tasas de mortalidad se redujeron en un 35% en los pacientes con dexametasona que requerían algún tipo de ventilación mecánica, y en un 20% en los pacientes con este fármaco que solo recibían tratamiento con oxígeno (Figura 187)<sup>835</sup>.

**FIGURA 187. REDUCCIÓN EN LAS TASAS DE MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON COVID-19 EN TRATAMIENTO CON DEXAMETASONA, FRENTE A TRATAMIENTO HABITUAL, REINO UNIDO**



Fuente: Horby (2020)<sup>835</sup>

Asimismo, en el tercer trimestre de 2020, la FDA autorizó tres fármacos como uso de emergencia. Uno de ellos, el bamlanivimab, fue el primer fármaco para el tratamiento de los pacientes mayores de 12 años con Covid-19 en etapa temprana de la infección, y con riesgo de progresar a grados severos de la enfermedad, u hospitalización. Esta aprobación se basó en resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de fase 2 (BLAZE-1) que demostró que el porcentaje de pacientes en el grupo del fármaco que tuvieron un episodio de ingreso fue de 1,6%, frente al 6,3% del grupo placebo<sup>836</sup>.

También se aprobó el uso de baricitinib, en combinación con remdesivir, para pacientes adultos o pediátricos (mayores de 2 años) hospitalizados y que requieren del uso de algún tipo de oxigenoterapia. En un ensayo

aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se demostró que el tiempo medio de recuperación fue de 8 días en el grupo de pacientes con el uso combinado de baricitinib y remdesivir, frente a 7 días en el grupo de placebo y remdesivir, representando un ratio de mejora de 16% (OR 1,16; IC95% 1,01 a 1,32). Además, se demostró una mejora de la situación clínica de estos pacientes en el día 15 del 30% (OR: 1,3; IC95% 1,0 a 1,6)<sup>837</sup>.

El último fármaco aprobado por la FDA en 2020 ha sido la combinación de casirivimab e imdevimab, una terapia basada en anticuerpos monoclonales. La autorización como uso de emergencia se basó en resultados preliminares de un estudio de fase 1-2, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, realizado en pacientes con Covid-19 leve o moderado. En este estudio, la reducción media ponderada de la carga viral en el día 7 frente al momento basal fue un 30% mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo control (-1,74 vs. -1,34 log<sub>10</sub> copias por mililitro)<sup>838</sup>.

*Desde la aparición del Covid-19, se han puesto en marcha más de 1.800 proyectos de desarrollo de vacunas y tratamientos para esta patología, que presenta altos niveles de propagación y mortalidad. A mediados de 2020, un primer fármaco ya había demostrado resultados favorables en la reducción de la mortalidad de pacientes hospitalizados con Covid-19.*

*A finales de año se aprobaron las dos primeras vacunas contra el virus. Estas y las vacunas que serán aprobadas durante 2021 constituyen un hito de salud pública que permitirá superar la crisis sanitaria, económica y social causada por la pandemia en todo el mundo.*

Baden (2020)<sup>828</sup>, Horby (2020)<sup>835</sup> , PhRMA (2020)<sup>823</sup>, Polack (2020)<sup>827</sup> 

# CONCLUSIONES

Los medicamentos son una de las principales innovaciones de la era moderna al haber contribuido en gran parte a alargar la vida de la especie humana y aumentar el bienestar de la población. Pero, además, los beneficios de los fármacos se extienden más allá de la salud de los pacientes a los que se dirigen. Los medicamentos benefician a la sociedad en su conjunto, al potenciar la eficiencia del sistema sanitario, permitir una mayor productividad laboral y generar una contribución positiva, tanto directa como indirecta, a la economía nacional.

Así, la innovación farmacéutica tiene efectos positivos sobre múltiples dimensiones, y esto es algo que debe tenerse en cuenta a la hora de tratar de aproximar su valor desde un punto de vista global. A lo largo de este detallado informe hemos presentado, a partir de una extensa revisión narrativa de literatura, multitud de ejemplos que ilustran la aportación económica, clínica y social de los medicamentos y de la industria farmacéutica. En esta actualización de 2020 del informe publicado en 2018 hemos hecho especial hincapié en los avances producidos desde 2017 hasta la fecha.

En primer lugar, en el **ámbito económico**, la industria farmacéutica (incluyendo la industria biofarmacéutica) es uno de los principales generadores de valor añadido, empleo de calidad y competitividad de las economías desarrolladas. A lo largo del informe han quedado patentes las siguientes características relacionadas con la industria farmacéutica:

- Se trata de un sector de elevada productividad. En España, es el tercer sector industrial de mayor productividad por empleado (109.000€), un 65% más que el promedio de la industria. El valor añadido de la industria farmacéutica de Estados Unidos y Europa equivale a la economía de países como Irlanda o Dinamarca.
- Es una fuente de empleo cualificado. En España, la industria farmacéutica da empleo a más de 45.000 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 de forma directa a más de 5 millones de personas.
- Presenta importantes efectos tractoros sobre otros sectores de la economía. Por cada unidad de producción directa del sector se generan entre 1 y 2 unidades adicionales en otros sectores; y por cada empleo directo se generan entre 2 y 4 empleos indirectos e inducidos adicionales.
- Es un referente en innovación. Se trata del segundo sector industrial que más invierte en I+D en España, unos 1.026 millones de euros anuales, lo que supone un 18,9% del gasto en I+D del total de sectores industriales. Es uno de los líderes en términos de intensidad innovadora (5,6% de la cifra de negocios) y de porcentaje de empresas que realizan actividades de innovación (77%). A nivel mundial, el gasto en I+D de la industria biofarmacéutica asciende a 154.000 millones de euros, siendo el sector industrial más intensivo en innovación. Siete de las 25 empresas que más invierten en I+D del mundo son biofarmacéuticas.
- Juega un papel muy relevante en términos de competitividad exterior. A nivel nacional, el valor de las exportaciones de la industria farmacéutica se ha duplicado desde 2005 y supone casi una cuarta parte del valor exportador de los productos de alta tecnología de España. A nivel europeo, el farmacéutico es el sector industrial que más contribuye a la balanza comercial, con un saldo comercial positivo de 101.000 millones de euros.

- En definitiva, en España las empresas farmacéuticas representan solo el 0,2% de las empresas industriales del país, pero aportan el 2% del empleo, el 2,2% de la cifra de negocios, el 3,3% del valor añadido, el 4,2% de las exportaciones y el 18,9% del gasto en investigación y desarrollo de los sectores industriales.

En segundo lugar, la utilización de medicamentos innovadores más eficaces que los anteriores puede redundar en un **ahorro de costes**, tanto públicos como privados, tanto sanitarios como no sanitarios y tanto directos como indirectos, lo que permitirá liberar recursos para otros usos, mejorando la eficiencia del sistema sanitario, impulsando el crecimiento económico y redundando en múltiples beneficios desde una perspectiva social. A continuación, se detallan algunos de los principales hallazgos en este sentido:

- El efecto compensación de los nuevos medicamentos se ha producido en la mayor parte de países desarrollados, incluyendo España, y parece ser mayor a largo que a corto plazo. Se estima que, en EEUU, cada unidad adicional de gasto farmacéutico ha generado un ahorro neto de gasto directo sanitario entre 2,3 y 7,2 veces mayor. En nuestro país, un aumento del 10% en el gasto farmacéutico generaría un ahorro neto de 1,1 euros per cápita en el gasto hospitalario. En general, los medicamentos son terapias coste-efectivas, por lo que se trataría de intervenciones eficientes en las que merece la pena invertir. También existen múltiples ejemplos en patologías concretas. Por ejemplo, el consumo de antidepresivos y medicamentos cardiovasculares puede llegar a ahorrar en hospitalizaciones 3,7 veces más que lo invertido en esos grupos de fármacos.
- La adherencia al tratamiento no solo favorece la salud del paciente, sino que a menudo también puede generar un ahorro de costes sanitarios directos para el sistema y una ganancia de productividad laboral para el paciente y la sociedad. En España, se estima que un aumento de 10 puntos porcentuales sobre las tasas de adherencia de 4 enfermedades, supondría ahorros de más de 500 millones de euros en costes sanitarios directos.
- El uso de medicamentos innovadores, más eficaces, también puede generar ahorros a través de la menor carga de cuidados personales, formales o informales, que requieren los pacientes, gracias al mejor estado de salud que consiguen estos fármacos innovadores. Los beneficios pueden ser especialmente relevantes en patologías relacionadas con las edades avanzadas, como la demencia, la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson. Se ha estimado que, si estas partidas se incluyeran en las evaluaciones económicas, el 85% de los ratios de coste-efectividad obtenidos tenderían a ser más favorables o pasarían incluso a demostrar ahorros netos de costes.
- La innovación farmacéutica también aporta valor a la sociedad a través de las pérdidas laborales que evita, al mejorar el estado de salud autopercebido y la calidad de vida de los pacientes. Se estima que los medicamentos aprobados entre 2006 y 2010 son responsables de una reducción de 37 millones de días de trabajo perdidos 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 ejemplo, 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. En España, por cada euro invertido en vacunación infantil se ahorran 22 euros en gastos directos e indirectos.

En tercer lugar, el fin último de los medicamentos es 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 radicalmente la vida de las sociedades modernas, permitiendo que **vivan más tiempo y en mejores condiciones**. Los avances han sido tan numerosos y relevantes que resulta imposible tratar de aglutinarlos completamente.

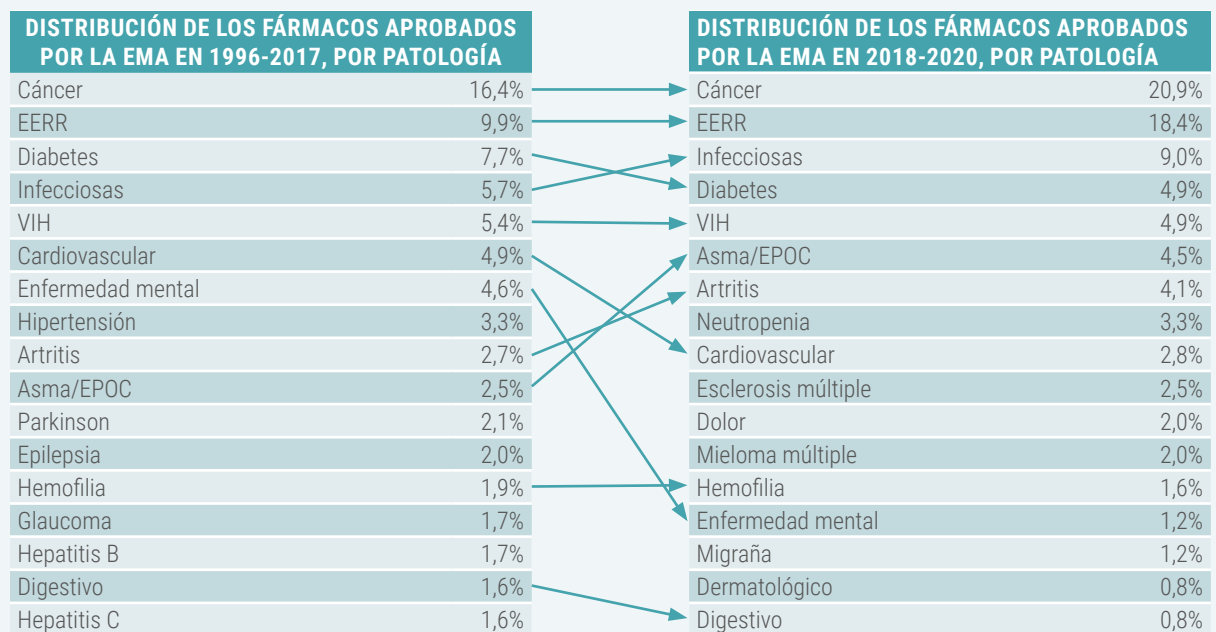
**UNA VISIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS APROBADOS EN 2018-2020 EN EUROPA**

Han pasado tres años desde la revisión de literatura que realizamos para elaborar el informe “El valor de los medicamentos desde una perspectiva social”. Para esta actualización de dicho informe, cabe por tanto preguntarse qué tipo de innovaciones farmacéuticas han surgido en este tiempo. Para ello, analizamos los fármacos aprobados entre enero de 2018 y octubre de 2020 por la Agencia Europea del Medicamento.

Observamos que el número promedio de fármacos aprobados anualmente se ha incrementado de manera sustancial, al pasar de 44 en el periodo 1996-2017 a 81 en el periodo 2018-2020. Una parte de este crecimiento se debe al aumento en los biosimilares aprobados, cuya proporción sobre el total ha pasado del 3,4% al 11,1%. Además, han aumentado las autorizaciones condicionales de fármacos, dando idea del cambio que se está produciendo para tratar de acelerar el acceso a fármacos potencialmente innovadores, pero cuya evidencia es todavía incierta.

	1996-2017	2018-2020
Número anual promedio de aprobaciones de fármacos (EMA)	44	81
% genéricos	18,1%	16,8%
% biosimilares	3,4%	11,1%
% autorizaciones condicionales	1,5%	7,4%
% autorizaciones excepcionales	2,5%	2,5%

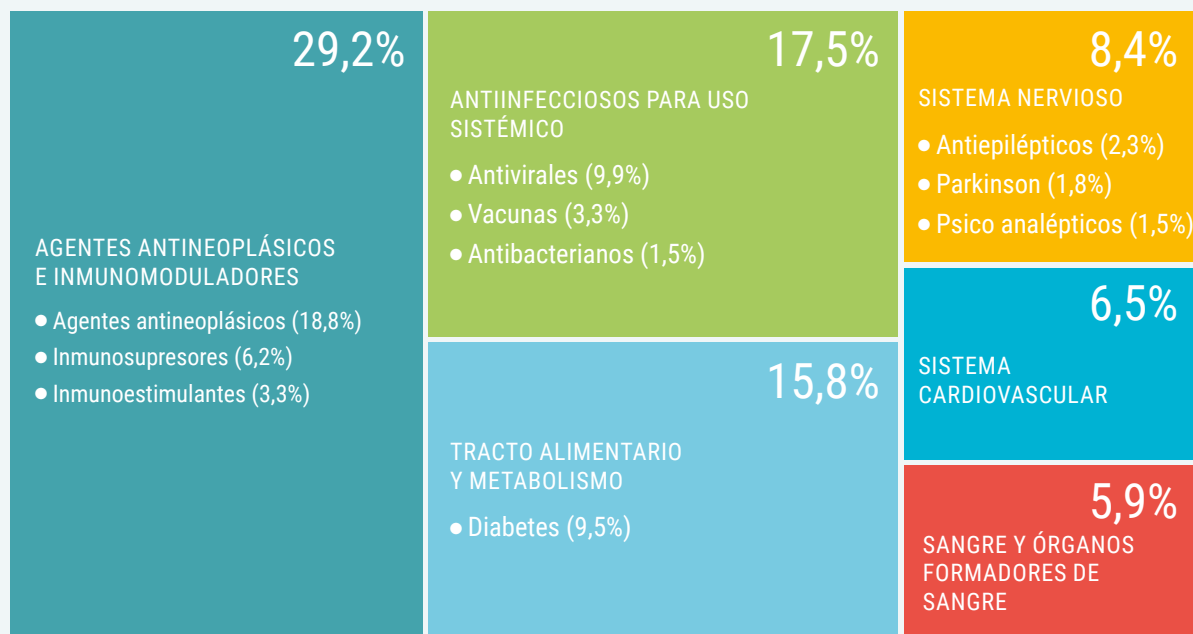
Otro elemento a resaltar es el tipo de patologías a las que se dirigen los nuevos fármacos aprobados. En los últimos años, se ha acentuado el foco en la oncología y las enfermedades raras, de modo que si en el periodo 1996-2017 representaban el 26% del total, en 2018-2020 su peso aumentó hasta el 39%. El número de fármacos autorizados como “orphan drugs” por la EMA ha pasado de un promedio anual de 3,4 a 15, cifras que se incrementan sustancialmente si se consideran las terapias dirigidas a enfermedades raras. Dentro de los tumores, la leucemia, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama siguen siendo los que acumulan un mayor número de fármacos (un 53% de los fármacos oncológicos autorizados en 2018-2020, frente al 34% del periodo 1996-2017). Las siguientes patologías con mayor número de fármacos aprobados en el periodo más reciente, más allá del cáncer y las EERR, son las enfermedades infecciosas y la diabetes. Las enfermedades cardiovasculares y mentales pierden peso relativo respecto al total de fármacos autorizados por la EMA.



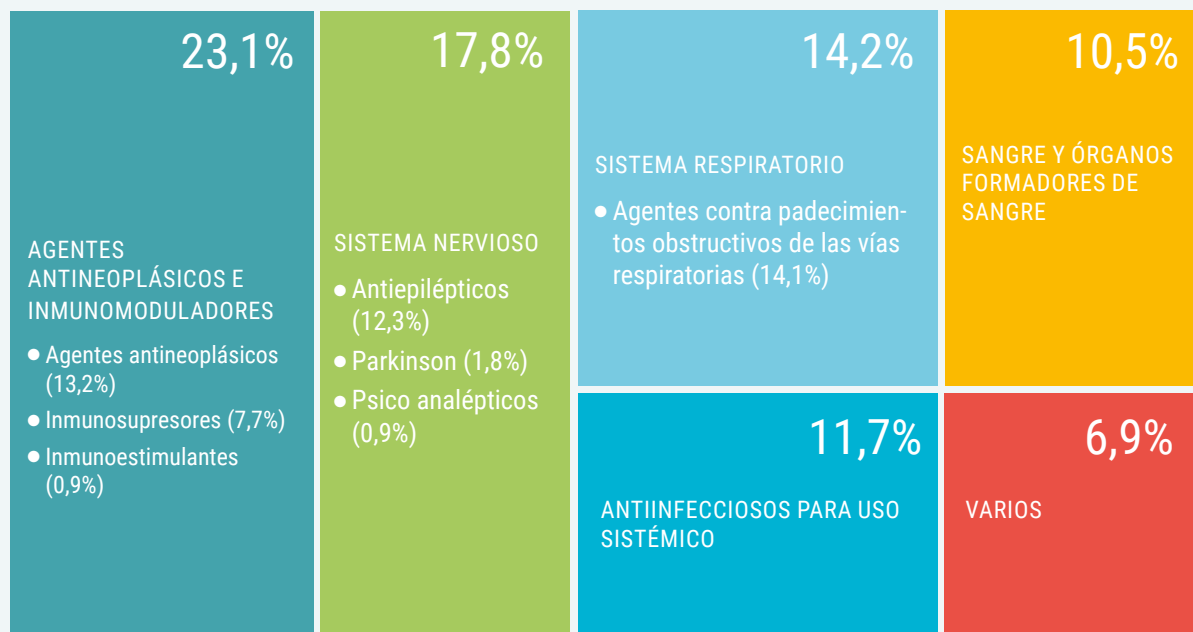


Respecto al tipo de fármacos aprobados, según clasificación ATC1, los agentes antineoplásicos siguen siendo los más comunes, aunque su peso relativo se ha reducido del 29% al 23% del total de medicamentos autorizados en cada periodo analizado. En 1996-2017, los agentes antiinfecciosos para uso sistémico (antivirales, vacunas) y los medicamentos para el tracto alimentario y metabolismo (diabetes) ocupaban la segunda y tercera posición (con el 17,5% y 15,8%, respectivamente), mientras que en el periodo 2018-2020 los tipos de fármacos más comunes, después de los antineoplásicos, son los fármacos para el sistema nervioso y sistema respiratorio, con el 17,8% y 14,2%, respectivamente.

**DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS APROBADOS POR LA EMA EN 1996-2017, POR TIPO (CÓDIGO ATC1)**



**DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS APROBADOS POR LA EMA EN 2018-2020, POR TIPO (CÓDIGO ATC1)**



A continuación, se presentan algunos ejemplos de los beneficios clínicos que han supuesto los medicamentos innovadores.

- La esperanza de vida ha aumentado a lo largo de los años, en gran parte gracias a la innovación farmacéutica, hasta situarse actualmente en España en los 83,2 años. Entre 2000 y 2009 se ganaron 1,74 años de esperanza de vida, de los cuales en torno a tres cuartas partes son atribuidos al efecto de la innovación farmacéutica.
- 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 hasta 8 millones de muertes a nivel mundial entre 1995 y 2015. La esperanza de vida de estos pacientes se asemeja ya a la de la población general, y los pacientes reportan una calidad de vida autopercibida cada vez mayor. En los últimos años, se han aprobado nuevas combinaciones de fármacos y una profilaxis de preexposición como estrategia preventiva, y se está investigando en una posible cura de la enfermedad.
- El cáncer ha dejado de ser una sentencia de muerte para muchos pacientes, gracias al mayor conocimiento sobre la enfermedad y a los avances en su diagnóstico y tratamiento. En los últimos 25 años se han aprobado más de 140 nuevos principios activos para tumores sólidos, y la supervivencia en cáncer no ha dejado de crecer. Un 70% de la mejora en supervivencia por cáncer del periodo 1994-2008 es atribuible a los tratamientos aprobados. En los últimos años, se han aprobado terapias dirigidas a mutaciones específicas y los primeros fármacos producidos a partir de las propias células del paciente.
- Los tratamientos para las enfermedades cardiovasculares desarrollados durante las últimas décadas han reducido significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares y su mortalidad asociada, si bien siguen siendo la primera causa de muerte a nivel mundial. El 47% de las muertes evitadas se deben al beneficio terapéutico de los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos. Los medicamentos antihipertensivos han demostrado ser efectivos como tratamiento preventivo a largo plazo.
- Los tratamientos para la diabetes han experimentado una evolución considerable a lo largo de las últimas décadas, con nuevas clases de antidiabéticos insulínicos y no insulínicos que han dotado a pacientes y a clínicos de nuevas herramientas de tratamiento, con ventajas en efectividad, adherencia, precisión, funcionalidad y satisfacción. En los últimos años se han seguido produciendo avances en las opciones de tratamiento para abarcar nuevas subpoblaciones de pacientes y ofrecer nuevas formas de administración.
- 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. Los tratamientos más recientes, aprobados en combinación con las terapias habituales, reducen el riesgo de sufrir exacerbaciones y mejoran el control de la enfermedad.
- 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. Las vacunas infantiles evitan cada año más de 3 millones de muertes en todo el mundo, así como epidemias e importantes secuelas sobre la salud. 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. Hay miles de vacunas en fase de investigación, la mitad de ellas enfocadas a la prevención de enfermedades infecciosas o del 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. En España, los tratamientos aprobados entre 2015 y 2018 han permitido reducir a la mitad la prevalencia de la hepatitis C.
- Los trastornos mentales son la principal causa mundial de discapacidad, afectando a más de 450 millones de personas en el mundo. Los distintos tratamientos antidepresivos y antipsicóticos aprobados durante las últimas décadas han tratado de reducir la gravedad de los síntomas para evitar recaídas y



mejorar la calidad de vida. Los tratamientos aprobados más recientemente ofrecen nuevas opciones a los pacientes resistentes a las terapias existentes, así como formas de administración alternativas y graduales.

- Los medicamentos para personas con Enfermedad de Parkinson han logrado mejoras en los síntomas motores y no motores, si bien los efectos secundarios todavía son elevados. Recientemente se han comercializado nuevas formas farmacéuticas para reducir los síntomas a largo plazo de la medicación y 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. Los tratamientos autorizados recientemente han abierto nuevas posibilidades en pacientes no controlados adecuadamente con los tratamientos estándar. En los próximos años se espera que continúen los avances.
- Los fármacos modificadores de la enfermedad han supuesto avances terapéuticos 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 el estado funcional de los pacientes. En los últimos años se han aprobado nuevos compuestos que han demostrado mejores resultados en pacientes con una respuesta inadecuada o intolerantes a otros medicamentos biológicos.
- Las enfermedades inflamatorias intestinales, entre las que se encuentran la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, son patologías discapacitantes de creciente prevalencia donde los medicamentos biológicos también han supuesto una alternativa revolucionaria en el tratamiento de la enfermedad. Durante los últimos años, los avances se han centrado en desarrollar tratamientos para los pacientes no respondedores a las terapias de primera línea, o que se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad.
- 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 trasladan al ámbito laboral.
- Las enfermedades raras representan el foco de las innovaciones farmacéuticas de los últimos años, al menos en cuanto al número de medicamentos desarrollados (un 9% del total desde 1995). Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras distintas. Durante las últimas décadas, se han introducido en el mercado opciones terapéuticas para dolencias raras y graves que carecían de tratamiento específico, como la esclerosis lateral amiotrófica, la atrofia muscular espinal, la distrofia muscular de Duchenne o el angioedema hereditario, entre otras muchas. Se estima que entre 2000 y 2017 más de 7 millones de pacientes europeos se han beneficiado de los medicamentos huérfanos aprobados. En los últimos años se ha aprobado otra decena de medicamentos dirigidos a enfermedades raras sin tratamiento específico, así como otros muchos que vienen a ofrecer opciones alternativas a indicaciones o enfermedades raras con tratamientos disponibles.
- Por último, pero no por ello menos importante, debemos mencionar la enfermedad protagonista del año 2020 a nivel mundial: el Covid-19. A fecha de hoy, se carece de un tratamiento específico para este virus. Se han utilizado distintos fármacos, aprobados para otras indicaciones, entre los que destacan remdesivir, dexametasona y distintas combinaciones de fármacos (lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir/interferón beta-1a e hidroxiclороquina/cloroquina). Se ha hecho un esfuerzo sin precedentes para desarrollar y comercializar lo más rápidamente posible distintas vacunas para la enfermedad, y hay cientos de ensayos clínicos en marcha para tratar de encontrar una solución contra el virus. Este es un caso paradigmático que pone de manifiesto el valor social que tendría para la humanidad encontrar una cura para el causante de la mayor pandemia global de los últimos cien años, que tendrá un impacto económico y social sin precedentes.



---

## REFERENCIAS

---

1. Ostwald DA, Knippel J. Measuring the economic footprint of the pharmaceutical industry. <http://www.wifor.de/ifpma.pdf>. WifOR Wirtschaftsforschung; 2013.
2. INE. Principales magnitudes según actividad principal. 2018. INE. [accedido 2 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=28379&L=0>.
3. Farmaindustria. Empleo en la industria farmacéutica innovadora 2017-2018. 2018.
4. INE. Encuesta de población activa. 2020. [accedido 4 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=982&capsel=985>.
5. EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data. 2019.
6. EFPIA, PwC. The economical and societal footprint of the pharmaceutical industry in Europe. 2019.
7. IFPMA. The Pharmaceutical Industry and Global Health. Facts and Figures. 2017.
8. PhRMA, TEconomy Reuters The economic impact of the U.S. biopharmaceutical industry: 2017 National and States estimates. 2019.
9. Nueno P. Hacia una apuesta de futuro para el sector farmacéutico en España. 2006.
10. Nusser M, Tischendorf A. The Research-Based Pharmaceutical Industry as a Chance for the Business Location Germany. 2007.
11. Burns L, Eckstut M, Chang A, Blair E, et al. The Biopharmaceutical Sector's Impact on the US Economy: Analysis at the National, State and Local Levels. Archstone Consulting Report 2009.
12. ABPI. Contribution of pharma-related businesses to the Scottish economy. Update for ABPI Scotland. 2008.
13. Battelle Technology Partnership Practice. The Economic Impact of the U.S. Biopharmaceutical Industry: National and State Estimates. 2016.
14. Eurostat. Structural Business Statistics. [accedido 3 junio 2020]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/structural-business-statistics/publications>.
15. World Bank. GDP (current US\$). [accedido 3 junio 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?end=2018&start=1960&view=chart>.
16. PhRMA. The economic impact of the U.S. biopharmaceutical industry: 2014 National and State estimates. 2016.
17. INE. Encuesta sobre innovación en las empresas. [accedido 24 junio 2020]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176755&menu=resultados&idp=1254735576669#itabs-1254736194796](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176755&menu=resultados&idp=1254735576669#itabs-1254736194796).
18. INE. Estadística sobre actividades de I+D. [accedido 24 junio 2020]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176754&menu=resultados&secc=1254736194649&idp=1254735576669](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176754&menu=resultados&secc=1254736194649&idp=1254735576669).
19. INE. Gasto interno en I+D en los sectores de alta tecnología por rama de actividad y naturaleza del gasto. [accedido 15 junio 2020]. Disponible en: <https://ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t14/p197/a2017/I0/&file=02010b.px&L=0>.
20. INE. Estadística sobre actividades en I+D. Empresas. [accedido 18 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=5380>.
21. INE. Intensidad de innovación. [accedido 24 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t14/p061/a2018/I0/&file=01003.px&L=0>.
22. Hernández H, Grassano N, Tübke A, Gkotsis P, Amoroso S, Cséfalvay Z, et al. The 2019 EU industrial R&D investment scoreboard. 2019.
23. EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data. 2017.
24. INE. Personal total en I+D interna por rama de actividad y tamaño de la empresa. [accedido 17 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t14/p057/a2018/I0/&file=03003.px&L=0>.
25. INE. Contabilidad nacional anual de España: tablas Input-Output. [accedido 16 junio 2020]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177058&menu=resultados&idp=1254735576581](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177058&menu=resultados&idp=1254735576581).
26. 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](http://datacomex.comercio.es/principal_comex_es.aspx).
27. INE. Valor de las exportaciones de productos de alta tecnología por grupos de productos y periodo. [accedido 15 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t14/p197/a2017/I0/&file=01003.px&L=0>.
28. Informa SA. Sistema de Análisis de Balances Ibéricos (Sabi). [accedido 16 junio 2020]. Disponible en: [https://sabi.bvdinfo.com/version-2020417/Search.QuickSearch.serv?\\_CID=835&context=17GVEZTSQ66CPVK](https://sabi.bvdinfo.com/version-2020417/Search.QuickSearch.serv?_CID=835&context=17GVEZTSQ66CPVK).

## REFERENCIAS

29. INE. Estadística estructural de empresas: sector industrial. [accedido 24 junio 2020]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736143952&menu=resultados&secc=1254736143612&idp=1254735576715](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736143952&menu=resultados&secc=1254736143612&idp=1254735576715).
30. OMS. Evaluación de tecnologías sanitarias aplicada a los dispositivos médicos. Serie de documentos técnicos de la OMS sobre dispositivos médicos. 2012.
31. Chambers JD, Thorat T, Pyo J, Chenoweth M, Neumann PJ. Despite High Costs, Specialty Drugs May Offer Value For Money Comparable To That Of Traditional Drugs. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(10):1751-60, doi: 10.1377/hlthaff.2014.0574.
32. Zozaya N, Galindo, Jhon, Alcalá B. The offset effect of pharmaceutical innovation: A review study. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2019, doi: 10.1177/2284240319875108.
33. Santerre RE. National and International Tests of the New Drug Cost Offset Theory. *South Econ J*. 2011;77(4):1033-43.
34. Lichtenberg FR. The Impact of New Drug Launches on Hospitalization in 2015 for 67 Medical Conditions in 15 OECD Countries: A Two-Way Fixed-Effects Analysis. *Forum Health Econ Policy*. 2019, doi: 10.1515/fhep-2018-0009.
35. Lichtenberg FR. Are The Benefits Of Newer Drugs Worth Their Cost? Evidence From The 1996 MEPS. *Health Aff (Millwood)*. 2001;20(5):241-51, doi: 10.1377/hlthaff.20.5.241.
36. Lichtenberg FR. Benefits and costs of newer drugs: an update. *Manag Decis Econ*. 2007;28(4-5):485-90, doi: 10.1002/mde.1355.
37. Lichtenberg FR. The Impact of New Drugs on US Longevity and Medical Expenditure, 1990-2003: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data. *Am Econ Rev*. 2007;97(2):438-43.
38. Civan A, Köksal B. The Effect of Newer Drugs on Health Spending: Do They Really Increase the Costs? *Health Econ*. 2010;19:581-95.
39. Shang B, Goldman D. Prescription Drug Coverage and Medicare Spending among U.S. Elderly. *Geneva Pap Risk Insur - Issues Pract*. 2010;35(4):539-67, doi: 10.1057/gpp.2010.21.
40. Lakdawalla D, MacEwan JP, Dubois R, Westrich K, Berdud M, Towse A. What do pharmaceuticals really cost in the long run? *Am J Manag Care*. 2017;23(8):488-93.
41. Crémieux P, Ouellette P, Petit P. Do Drugs Reduce Utilisation of Other Healthcare Resources? *PharmacoEconomics*. 2007;25(3):209-21.
42. Farmaindustria. Gasto en medicamentos innovadores y sostenibilidad. VII Seminario Industria Farmacéutica y Medios de Comunicación. Presentación de Pedro L Sánchez. 2009.
43. Congressional Budget Office. Offsetting Effects of Prescription Drug Use on Medicare's Spending for Other Medical Services. 2012.
44. Zhang Y, Soumerai SB. Do Newer Prescription Drugs Pay For Themselves? A Reassessment Of The Evidence. *Health Aff (Millwood)*. 2007;26(3):880-6, doi: 10.1377/hlthaff.26.3.880.
45. Law MR, Grépin KA. Is newer always better? Re-evaluating the benefits of newer pharmaceuticals. *J Health Econ*. 2010;29(5):743-50, doi: 10.1016/j.jhealeco.2010.06.007.
46. Miller G, Moeller J, Stafford R. New Cardiovascular Drugs: Patterns of Use and Association with Non-Drug Health Expenditures. *Inq - Excell Health Plan*. 2005;42(4):397-412.
47. Lichtenberg F.R Effects Of New Drugs On Overall Health Spending: Frank Lichtenberg Responds. *Health Aff (Millwood)*. 2007;26(3):887-90, doi: 10.1377/hlthaff.26.3.887.
48. Miller RD Jr, Frech HE III. Is There a Link between Pharmaceutical Consumption and Improved Health in OECD Countries? *PharmacoEconomics*. 2000;18:33-45, doi: <http://link.springer.com/journal/volumesAndIssues/40273>.
49. Shaw JW, Horrace WC, Vogel RJ. The Productivity of Pharmaceuticals in Improving Health: An Analysis of the OECD Health Data. *EconWPA*; 2002.
50. James W. Shaw, Horrace, W C RJ. The Productivity of Pharmaceuticals in Improving Health: An Analysis of the OECD Health Data. *WUSTL Econ Work Pap Arch*. 2002;HEW series(0206001):1-42.
51. Lichtenberg FR, Tatar M, Çalışkan Z. The impact of pharmaceutical innovation on health outcomes and utilization in Turkey: A re-examination. *Health Policy Technol*. 2017;6(2):226-33, doi: 10.1016/j.hlpt.2017.01.003.
52. Lichtenberg, FR, Petterson, B. The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in Sweden, 1997-2010: Evidence from longitudinal, disease-level data. *CESifo Working Paper: Social Protection, No. 3894*. 2012.
53. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in France, 2000-2009. *Econ Hum Biol*. 2014;13:107-27, doi: 10.1016/j.ehb.2013.04.002.
54. Lichtenberg FR. The Impact of Pharmaceutical Innovation on Premature Mortality, Hospital Separations, and Cancer Survival in Australia. *Econ Rec*. 2017;93(302):353-78, doi: 10.1111/1475-4932.12332.
55. Lichtenberg FR. The Impact of New Drug Launches on Longevity Growth in Nine Middle Eastern and African Countries, 2007-2015. *Rev Middle East Econ Finance*. 2018;14(3), doi: 10.1515/rmeef-2018-0017.
56. Lichtenberg FR, Tatar M, Çalışkan Z. The effect of pharmaceutical innovation on longevity, hospitalization and medical expenditure in Turkey, 1999-2010. *Health Policy Amst Neth*. 2014;117(3):361-73, doi: 10.1016/j.healthpol.2014.06.002.

57. Lichtenberg FR. How many life-years have new drugs saved? A three-way fixed-effects analysis of 66 diseases in 27 countries, 2000-2013. *Int Health*. 2019;11(5):403-16, doi: 10.1093/inthealth/ihz003.
58. Lichtenberg FR. 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*. 2005;5(1):47-73, doi: 10.1007/s10754-005-6601-7.
59. Lichtenberg FR. The Effect of Pharmaceutical Innovation on Longevity: Patient Level Evidence from the 1996-2002 Medical Expenditure Panel Survey and Linked Mortality Public-use Files. *Forum Health Econ Policy*. 2013;16(1):1-33, doi: 10.1515/fhep-2012-0032.
60. Lichtenberg FR. Contribution of Pharmaceutical Innovation to Longevity Growth in Germany and France, 2001-7. *PharmacoEconomics*. 2012;30(3):197-211.
61. Bernert S, Fernández A, Haro JM, König H-H, Alonso J, Vilagut G, et al. Comparison of Different Valuation Methods for Population Health Status Measured by the EQ-5D in Three European Countries. *Value Health*. 2009;12(5):750-8, doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00509.x.
62. Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care*. 2005;43(3):203–220.
63. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on the burden of disease in Canada, 2000–2016. *SSM - Popul Health*. 2019;8:100457, doi: 10.1016/j.ssmph.2019.100457.
64. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on the burden of disease in Ireland, 2000–2015. *J Public Health*. 2020, doi: 10.1093/pubmed/fdz183.
65. Lichtenberg FR. *The Benefits of Pharmaceutical Innovation: Health, Longevity, and Savings*. Canada: Montreal Economic Institute, 2016.
66. Lichtenberg FR. How cost-effective are new cancer drugs in the U.S.? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020; 20(1):39-55. doi: 10.1080/14737167.2020.1709965.
67. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on cancer mortality in Russia, 2001–2011. *J Pharm Health Serv Res*. 2018;9(2):79-89, doi: 10.1111/jphs.12219.
68. Lichtenberg FR. Have newer cardiovascular drugs reduced hospitalization? Evidence from longitudinal country-level data on 20 OECD countries, 1995–2003. *Health Econ*. 2009;18(5):519–534.
69. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on premature cancer mortality in Switzerland, 1995–2012. *Eur J Health Econ*. 2016;17(7):833-54, doi: 10.1007/s10198-015-0725-6.
70. Grabowski DC, Lakdawalla DN, Goldman DP, Eber M, Liu LZ, Abdelgawad T, et al. The Large Social Value Resulting From Use Of Statins Warrants Steps To Improve Adherence And Broaden Treatment. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31(10):2276-85.
71. Nguyen L, Häkkinen U, Jurvanen H. The effect of statin treatment on survival and on the use of healthcare resources among patients with acute myocardial infarction. *Nord J Health Econ*. 2018;6(1):30–48.
72. Kerr, M. *Costs and Benefits of Antithrombotic therapy in Atrial Fibrillation in England: An Economic Analysis based on GRASP-AF*. Insight Health Economics for NHS Improving Quality 2014.
73. Masbah N, Macleod MJ. The cost savings of newer oral anticoagulants in atrial fibrillation-related stroke prevention. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;55(3):220-30, doi: 10.5414/CP202651.
74. Cutler D, Long G, Berndt E, Royer J. The Value Of Antihypertensive Drugs: A Perspective On Medical Innovation. *Health Aff (Millwood)*. 2007;26(1):97-110.
75. Hodgson TA, Cai L. Medical Care Expenditures for Hypertension, Its Complications, and Its Comorbidities: *Med Care*. 2001;39(6):599-615, doi: 10.1097/00005650-200106000-00008.
76. Park C, Wang G, Durthaler JM, Fang J. Cost-effectiveness Analyses of Antihypertensive Medicines: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2017;53(6 sup 2):S131-42, doi: 10.1016/j.amepre.2017.06.020.
77. Greenberg P, Kessler R, Birnbaum H, Leong S, Lowe S, Berglund P, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003;64(12):1465–1475.
78. Costello RW, Long DA, Gaine S, Mc Donnell T, Gilmartin JJ, Lane SJ. Therapy with omalizumab for patients with severe allergic asthma improves asthma control and reduces overall healthcare costs. *Ir J Med Sci*. 2011;180(3):637-41, doi: 10.1007/s11845-011-0716-2.
79. Canonica GW, Colombo GL, Rogliani P, Santus P, Pitotti C, Di Matteo S, et al. Omalizumab for Severe Allergic Asthma Treatment in Italy: A Cost-Effectiveness Analysis from PROXIMA Study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:43-53, doi: 10.2147/RMHP.S211321.
80. Birnbaum HG, Ivanova JI, Samuels S, Davis M, Cremieux PY, Phillips AL, et al. Economic impact of multiple sclerosis disease-modifying drugs in an employed population: direct and indirect costs. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):869-77, doi: 10.1185/03007990902743869.
81. Moccia M, Palladino R, Lanzillo R, Carotenuto A, Russo CV, Triassi M, et al. Healthcare Costs for Treating Relapsing Multiple Sclerosis and the Risk of Progression: A Retrospective Italian Cohort Study from 2001 to 2015. *PLoS ONE*. 2017;12(1), doi: 10.1371/journal.pone.0169489.
82. Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2018;67(3):837-46, doi: 10.1002/hep.29611.

## REFERENCIAS

83. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population Health and Cost-Effectiveness Implications of a "Treat All" Recommendation for HCV: A Review of the Model-Based Evidence. *MDM Policy Pract.* 2018;3(1):2381468318776634, doi: 10.1177/2381468318776634.
84. Mar J, Ibarrondo O, Martínez-Baz I, Juanbeltz R, San Miguel R, Casado I, et al. Economic evaluation of a population strategy for the treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(10):621-8, doi: 10.17235/reed.2018.5605/2018.
85. Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, Hur C, et al. Cost-Effectiveness of Pre versus Post Liver Transplant Hepatitis C Treatment with Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2018;16(1):115-122.e10, doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.024.
86. Crespo J, Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llorca J, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in a country with universal access to direct-acting antiviral agents: Data for designing a cost-effective elimination policy in Spain. *J Viral Hepat.* 2020;27(4):360-70, doi: 10.1111/jvh.13238.
87. Chhatwal J. Global Cost-Effectiveness of Hepatitis C Treatment. *Hep C Calculator.* Disponible en: <https://www.hepccalculator.org/hepccalc>.
88. Lichtenberg FR. The impact of increased utilization of HIV drugs on longevity and medical expenditure: an assessment based on aggregate US time-series data. *NBER Working Paper 2006, N° 12.406.*
89. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, et al. The Cost Effectiveness of Combination Antiretroviral Therapy for HIV Disease. *N Engl J Med.* 2001;344(11):824-31, doi: 10.1056/NEJM200103153441108.
90. Duggan, M, Evans, W. Estimating the Impact of Medical Innovation: A Case Study of HIV Antiretroviral Treatments. *NBER Work Pap.* 2006;11109.
91. 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.* 2009;11:79-90.
92. Philipson TJ, Jena AB. Who benefits from new medical technologies? Estimates of consumer and producer surpluses for HIV/AIDS drugs. *Forum for Health Economics & Policy*, vol. 9. 2005.
93. Grosse SD, Pike J, Soelaeman R, Tilford JM. Quantifying Family Spillover Effects in Economic Evaluations: Measurement and Valuation of Informal Care Time. *PharmacoEconomics.* 2019;37(4):461-73, doi: 10.1007/s40273-019-00782-9.
94. Ampalam P, Gunturu S, Padma V. A comparative study of caregiver burden in psychiatric illness and chronic medical illness. *Indian J Psychiatry.* 2012;54(3):239-43, doi: 10.4103/0019-5545.102423.
95. Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, Vilaplana-Prieto C, Hidalgo-Vega Á, González-Domínguez A. Informal care of patients with schizophrenia. *J Ment Health Policy Econ.* 2013;16(3):99-108.
96. Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Hidalgo-Vega Á, Miravittles M. Economic valuation and determinants of informal care to disabled people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *BMC Health Serv Res.* 2015;15, doi: 10.1186/s12913-015-0759-6.
97. Siddiqui S, Khalid J. Determining the caregivers' burden in caregivers of patients with mental illness. *Pak J Med Sci.* 2019;35(5):1329-33, doi: 10.12669/pjms.35.5.720.
98. Kichler JC, Kaugars AS, Maglio K, Alemzadeh R. Exploratory analysis of the relationships among different methods of assessing adherence and glycemic control in youth with type 1 diabetes mellitus. *Health Psychol.* 2012;31(1):35-42, doi: 10.1037/a0024704.
99. Caqueo-Úrizar A, Gutiérrez-Maldonado J, Miranda-Castillo C. Quality of life in caregivers of patients with schizophrenia: A literature review. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:84, doi: 10.1186/1477-7525-7-84.
100. Gupta S, Isherwood G, Jones K, Van Impe K. Productivity loss and resource utilization, and associated indirect and direct costs in individuals providing care for adults with schizophrenia in the EU5. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2015;7:593-602, doi: 10.2147/CEOR.S94334.
101. Lin P-J, D'Cruz B, Leech AA, Neumann PJ, Sanon Aigbogun M, Oberdhan D, et al. Family and Caregiver Spillover Effects in Cost-Utility Analyses of Alzheimer's Disease Interventions. *PharmacoEconomics.* 2019;37(4):597-608, doi: 10.1007/s40273-019-00788-3.
102. Martín-García R, Martín-Avila G, Rubia-Marcos MD Ia, Maroto-Rodríguez R, Ortega-Angulo C, Rodríguez MTC, et al. Consumption of Drugs and Nonpharmacological Therapies in Caregivers of Patients with Alzheimer's Disease: A Case-Control Study in Madrid. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2016;6(1):68-77, doi: 10.1159/000442942.
103. Schoenmakers B, Buntinx F, Lepeleire JD. Can pharmacological treatment of behavioural disturbances in elderly patients with dementia lower the burden of their family caregiver? *Fam Pract.* 2009;26(4):279-86, doi: 10.1093/fampra/cmp024.
104. Martínez-Martin P, Macaulay D, Jalundhwala YJ, Mu F, Ohashi E, Marshall T, et al. The long-term direct and indirect economic burden among Parkinson's disease caregivers in the United States. *Mov Disord.* 2019;34(2):236-45, doi: 10.1002/mds.27579.
105. Polistena B, Calzavara-Pinton P, Altomare G, Berardesca E, Girolomoni G, Martini P, 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;29(12):2411-6.
106. Tsiachristas, A, Notenboom, A, Goudriaan, R, Groot, W. Medical innovations and labor savings in health care. An exploratory study. The Hague: Aarts De Jong Wilms Goudriaan Public Economics bv and Maastricht University; 2009.

107. Srnaamsiri R, Mori Y, Mahlich J. Productivity loss of caregivers of schizophrenia patients: a cross-sectional survey in Japan. *J Ment Health*. 2018;27(6):583-7, doi: 10.1080/09638237.2018.1466048.
108. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. ISBN 92 4 154599 2; 2003.
109. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497.
110. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016982, doi: 10.1136/bmjopen-2017-016982.
111. Farmaindustria, Ernest & Young. Plan de Adherencia al tratamiento. Uso responsable del medicamento. 2016.
112. Sokol M, McGuigan K, Verbrugge R, Epstein R. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-530.
113. Encinosa, WE, Bernard, D, Dor, A. Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes. NBER Work Pap. 2010;15691.
114. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication Adherence Leads To Lower Health Care Use And Costs Despite Increased Drug Spending. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(1):91-9, doi: 10.1377/hlthaff.2009.1087.
115. Jha AK, Aubert RE, Yao J, Teagarden JR, Epstein RS. Greater Adherence To Diabetes Drugs Is Linked To Less Hospital Use And Could Save Nearly \$5 Billion Annually. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31(8):1836-46.
116. Chandran A, Bonafede MK, Nigam S, Saltiel-Berzin R, Hirsch LJ, Lahue BJ. Adherence to Insulin Pen Therapy Is Associated with Reduction in Healthcare Costs Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(3):148-58.
117. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, Fajó-Pascual M, Peñarrubia-María MT, et al. Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2017;67(662):e614-22, doi: 10.3399/bjgp17X692129.
118. Lloyd JT, Maresh S, Powers CA, Shrank WH, Alley DE. How Much Does Medication Nonadherence Cost the Medicare Fee-for-Service Program? *Med Care*. 2019;57(3):218-24, doi: 10.1097/MLR.0000000000001067.
119. Kim J-A, Lim MK, Kim K, Park J, Rhee CK. Adherence to Inhaled Medications and its Effect on Healthcare Utilization and Costs Among High-Grade Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Drug Investig*. 2018;38(4):333-40, doi: 10.1007/s40261-017-0612-2.
120. Darbà J, Ramírez G, García-Rivero JL, Mayoralas S, Pascual JF, Vargas D, et al. Estimating the economic consequences of an increased medication adherence due to a potential improvement in the inhaler technique with Spiromax® compared with Turbuhaler® in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2017;9:127-37, doi: 10.2147/CEOR.S125301.
121. Tay TR, Wong HS, Ihsan R, Toh HP, Choo X, Tee AK. Comparison of the Proportion and Healthcare Utilisation of Adult Patients with Uncontrolled Severe Asthma versus Non-Severe Asthma Seen in a Southeast Asian Hospital-Based Respiratory Specialist Clinic. *Ann Acad Med Singapore*. 2017;46(6):217-28.
122. Mennini FS, Marcellusi A, von der Schulenburg JMG, Gray A, Levy P, Sciattella P, et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2015;16(1):65-72, doi: 10.1007/s10198-013-0554-4.
123. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):789-801, doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005.
124. Roberto P, Brandt N, Onukwugha E, Perfetto E, Powers C, Stuart B. Adherence to Antipsychotic Therapy: Association With Hospitalization and Medicare Spending Among Part D Enrollees With Schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2017;68(11):1185-8, doi: 10.1176/appi.ps.201600434.
125. Ip Q, Malone DC, Chong J, Harris RB, Labiner DM. Economic impact of epilepsy and the cost of nonadherence to antiepileptic drugs in older Medicare beneficiaries. *Epilepsy Behav EB*. 2018;80:208-14, doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.009.
126. Mata Cases, M. Coste actual de la diabetes mellitus en España: el estudio eCostesDM2. *Supl Extraordin Diabetes Práctica Jorn Actual Ter*. 2013;Diabetes Tipo 2(6).
127. Curtis SE, Boye KS, Lage MJ, Garcia-Perez L-E. Medication adherence and improved outcomes among patients with type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2017;23(7):e208-14.
128. Loepcke R, Taitel M, Haufle V, Parry T, Kessler RC, Jinnett K. Health and Productivity as a Business Strategy: A Multiemployer Study. *J Occup Environ Med*. 2009;51(4):411-28, doi: 10.1097/JOM.0b013e3181a39180.
129. 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*. 2010;10:315-46.
130. Lichtenberg FR. The Effect of Changes in Drug Utilization on Labor Supply and Per Capita Output. National Bureau of Economic Research. Working Paper 9139; 2002.
131. Lichtenberg FR. Availability of New Drugs and Americans' Ability to Work. *J Occup Environ Med*. 2005;47(4):373-80, doi: 10.1097/01.jom.0000158724.28302.ac.



132. Lichtenberg FR. The economic and human impact of new drugs. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 (sup 17):15-8.
133. Lichtenberg FR. The Impact of Pharmaceutical Innovation on Disability Days and the Use of Medical Services in the United States, 1997–2010. *J Hum Cap*. 2014;8(4):432-80, doi: 10.1086/679110.
134. INE. Encuesta Nacional de Salud 2017. Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución en los últimos 12 meses en población adulta según sexo y relación con la actividad económica actual. Población de 15 y más años. [accedido 25 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p419/a2017/p01/10/&file=02013.px#tabs-tabla>.
135. Jeon S-H, Pohl RV. Medical innovation, education, and labor market outcomes of cancer patients. *J Health Econ*. 2019;68, doi: 10.1016/j.jhealeco.2019.102228.
136. Kessler RC, Barber C, Birnbaum HG, Frank RG, al et. Depression in the workplace: Effects on short-term disability. *Health Aff (Millwood)*. 1999;18(5):163-71.
137. Coretti S, Rumi F, Cicchetti A. The Social Cost of Major Depression: A Systematic Review. *Rev Eur Stud*. 2019;11(1):73-85.
138. Oliva-Moreno, J, López-Bastida, J, Montejo-González, AL, Osuna-Guerrero, R. The socioeconomic costs of mental illness in Spain. *Eur J Health Econ*. 2009;10:361-9.
139. Lachaine J, Beauchemin C, Bibeau J, Patenaude J, Chokka P, Proulx J, et al. Canadian economic impact of improved workplace productivity in patients with major depressive disorder treated with vortioxetine. *CNS Spectr*. 2019;1-8, doi: 10.1017/S1092852919000853.
140. Goren A, Gilloteau I, Lees M, DiBonaventura M daCosta. Quantifying the burden of informal caregiving for patients with cancer in Europe. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1637-46, doi: 10.1007/s00520-014-2122-6.
141. Huscher D, Mittendorf T, Hinüber U von, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):738-45, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311.
142. Johnson SJ, Diener MD, Kaltenboeck A, Birnbaum HG, Siderowf AD. An economic model of Parkinson's disease: Implications for slowing progression in the United States. *Mov Disord*. 2013;28(3):319-26, doi: 10.1002/mds.25328.
143. Mattingly TJ, Slejko JF, Onukwugha E, Perfetto EM, Kottlil S, Mullins CD. Value in Hepatitis C Virus Treatment: A Patient-Centered Cost-Effectiveness Analysis. *PharmacoEconomics*. 2020;38(2):233-42, doi: 10.1007/s40273-019-00864-8.
144. Thirumurthy H, Zivin JG, Goldstein M. The Economic Impact of AIDS Treatment: Labor Supply in Western Kenya. *J Hum Resour*. 2008;43(3):511-52.
145. Habyarimana J, Mbakile B, Pop-Eleches C. The Impact of HIV/AIDS and ARV Treatment on Worker Absenteeism Implications for African Firms. *J Hum Resour*. 2010;45(4):809-39, doi: 10.3368/jhr.45.4.809.
146. Resch S, Korenromp E, Stover J, Blakley M, Krubiner C, Thorien K, et al. Economic Returns to Investment in AIDS Treatment in Low and Middle Income Countries. *PLOS ONE*. 2011;6(10):e25310, doi: 10.1371/journal.pone.0025310.
147. Ehreth J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine*. 2003;21(27–30):4105-17, doi: 10.1016/S0264-410X(03)00377-3.
148. Bärnighausen T, Bloom DE, Cafiero ET, O'Brien JC. Economic evaluation of vaccination: capturing the full benefits, with an application to human papillomavirus. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:70-6, doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03977.x.
149. Luyten J, Beutels P. The Social Value Of Vaccination Programs: Beyond Cost-Effectiveness. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35(2):212-8, doi: 10.1377/hlthaff.2015.1088.
150. Sanofi Pasteur MS. Valor económico de la vacunación: por qué la prevención es riqueza. 2014.
151. García-Altés, A. Systematic review of economic evaluation studies: Are vaccination programs efficient in Spain? *Vaccine*. 2013;31:1656-65.
152. Ekwueme DU, Strebel PM, Hadler SC, Meltzer MI, Allen JW, Livengood JR. 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*. 2000;154(8):797–803.
153. Instituto Choiseul. El impacto económico de las vacunas. 2017.
154. Peña Blasco G, Blasco Pérez-Aramendía MJ. A cost-benefit analysis of varicella vaccination in Aragón. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(5):432-8, doi: 10.5546/aap.2017.eng.432.
155. Plans-Rubió P, Navas E, Godoy P, Carmona G, Domínguez A, Jané M, et al. Reduction of Direct Health Costs Associated with Pertussis Vaccination with Acellular Vaccines in Children Aged 0–9 Years with Pertussis in Catalonia (Spain). *PharmacoEconomics - Open*. 2019;3(1):55-69, doi: 10.1007/s41669-018-0081-4.
156. Thompson KM, Tebbens RJD. Retrospective Cost-Effectiveness Analyses for Polio Vaccination in the United States. *Risk Anal*. 2006;26(6):1423–1440.
157. Sugerma DE, Barskey AE, Delea MG, Ortega-Sanchez IR, Bi D, Ralston KJ, et al. Measles Outbreak in a Highly Vaccinated Population, San Diego, 2008: Role of the Intentionally Undervaccinated. *Pediatrics*. 2010;125(4):747-55, doi: 10.1542/peds.2009-1653.
158. Dhankhar P, Nwankwo C, Pillsbury M, Lauschke A, Goveia MG, Acosta CJ, et al. Public Health Impact and Cost-Effectiveness of Hepatitis A Vaccination in the United States: A Disease Transmission Dynamic Modeling Approach. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015;18(4):358-67, doi: 10.1016/j.jval.2015.02.004.

159. Boccacini S, Taddei C, Ceccherini V, Bechini A, Levi M, Bartolozzi D, et al. Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2013;9(5):1119-28, doi: 10.4161/hv.23827.
160. Costantino C, Restivo V, Tramuto F, Casuccio A, Vitale F. Universal rotavirus vaccination program in Sicily: Reduction in health burden and cost despite low vaccination coverage. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(9):2297-302, doi: 10.1080/21645515.2018.1471306.
161. Leino T, Baum U, Scott P, Ollgren J, Salo H. Impact of five years of rotavirus vaccination in Finland - And the associated cost savings in secondary healthcare. *Vaccine.* 2017;35(42):5611-7, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.08.052.
162. Koleva D, De Compadori P, Padula A, Garattini L. Economic evaluation of human papilloma virus vaccination in the European Union: a critical review. *Intern Emerg Med.* 2011;6(2):163-174.
163. Chongmelaxme B, Hammanee M, Phooaphirak W, Kotirum S, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Economic evaluations of Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine: a systematic review. *J Med Econ.* 2017;20(10):1094-106, doi: 10.1080/13696998.2017.1359181.
164. Leidner AJ, Murthy N, Chesson HW, Biggerstaff M, Stoecker C, Harris AM, et al. Cost-effectiveness of adult vaccinations: A systematic review. *Vaccine.* 2019;37(2):226-34, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.056.
165. Uhart M, Bricout H, Clay E, LARGERON N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(9):2259-68, doi: 10.1080/21645515.2016.1180490.
166. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(9):2269-77, doi: 10.1080/21645515.2016.1182275.
167. Pérez-Rubio A, Eiros JM. Impacto económico y sanitario de la utilización de vacuna antigripal adyuvada con MF59 en población mayor de 65 años en España. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(1):43-52.
168. Martikainen JA, Soini EJ, Laine J, Ahman H, Postila V, Klemets P. Economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Finnish adults  $\geq 50$  years with underlying chronic medical conditions. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(4):333-41, doi: 10.1111/jep.12131.
169. Griffiths UK, Clark A, Hajjeh R. Cost-effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in low- and middle-income countries: regional analysis and assessment of major determinants. *J Pediatr.* 2013;163(sup 1):S50-S59.e9, doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.031.
170. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(7):e406-414, doi: 10.1016/S2214-109X(14)70237-2.
171. De la Fuente JDL, Aguado JJH, Martín MS, Boix PR, Gómez SC, López N. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;15(7-8):1949-61, doi: 10.1080/21645515.2018.1560770.
172. Stack ML, Ozawa S, Bishai DM, Mirelman A, Tam Y, Niessen L, et al. Estimated Economic Benefits During The «Decade Of Vaccines» Include Treatment Savings, Gains In Labor Productivity. *Health Aff (Millwood).* 2011;30(6):1021-8, doi: http://0-dx.doi.org.cisne.sim.ucm.es/10.1377/hlthaff.2011.0382.
173. Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ.* 2017;95(9):629-38, doi: 10.2471/BLT.16.178475.
174. World Bank. World Development Indicators. [accedido 23 enero 2020]. Disponible en: <http://wdi.worldbank.org/table/2.18>.
175. INE. Esperanza de Vida al Nacimiento según sexo (1414). [accedido 23 enero 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1414>.
176. Roxer M, Ortiz-Ospina E. Future life expectancy projections. Our World in Data. [accedido 28 enero 2020]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/grapher/future-life-expectancy-projections>.
177. United Nations. World Population Prospects. Population Division. [accedido 23 enero 2020]. Disponible en: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Mortality/>.
178. OECD. Health at a Glance: Europe. OECD iLibrary. [accedido 12 septiembre 2017]. Disponible en: [http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2016\\_9789264265592-en](http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2016_9789264265592-en).
179. Ortun, V. El impacto de los medicamentos en el bienestar. *Gac Sanit.* 2008;22(1):111-7.
180. Cano CN. Investigación e industria farmacéutica: Pilar de salud. *Econ Ind.* 2014;(394):35-39.
181. Lichtenberg FR. The impact of new drug launches on longevity: evidence from longitudinal disease-level data from 52 countries, 1982-2001. *National Bureau of Economic Research*; 2003.
182. Lichtenberg F. Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009. *Health Policy Technol.* 2014;3(1):36-58, doi: 10.1016/j.hlpt.2013.09.005.
183. Lichtenberg, FR. The contribution of pharmaceutical innovation to longevity growth in Germany and France, 2001-2007. *PharmacoEconomics.* 2010;30(3):197-211.
184. Lichtenberg F. The impact of biomedical innovation on longevity and health. *Nord J Health Econ.* 2017;5(1):45-57.
185. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Mortality 2019. 2020.

186. World Bank. Mortality rate, adult, male (per 1,000 male adults). Data. [accedido 22 abril 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.AMRT.MA>.
187. World Bank. Mortality rate, adult, female (per 1,000 female adults). Data. [accedido 22 abril 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.AMRT.FE>.
188. INE. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad. [accedido 22 enero 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>.
189. Lichtenberg FR, Duflos G. Pharmaceutical innovation and the longevity of Australians: a first look. *Adv Health Econ Health Serv Res.* 2008;19:95-117.
190. Lichtenberg FR. The impact of access to prescription drugs on disability in eleven European countries. *Disabil Health J.* 2019;12(3):375-86, doi: 10.1016/j.dhjo.2019.01.003.
191. Seuc AH, Domínguez E, Díaz Díaz O. Introducción a los DALYs. *Rev Cuba Hig Epidemiol.* 2000;38(2):92-101.
192. Organización Mundial de la Salud. Temas de salud. VIH/SIDA. [accedido 12 mayo 2020]. Disponible en: [http://www.who.int/topics/hiv\\_aids/es/](http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/).
193. Asamblea General de las Naciones Unidas. Resolución 55/2. Declaración del Milenio. 2000.
194. ONUSIDA. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. 2019.
195. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; 2019.
196. Augustyn, C, Walker, B, Goss, T. Recognizing the Value of Innovation in HIV/AIDS Therapy. Boston Healthcare; 2012.
197. ONUSIDA. HIV estimates with uncertainty bounds 1990-2018. [accedido 12 mayo 2020]. Disponible en: [https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/HIV\\_estimates\\_with\\_uncertainty\\_bounds\\_1990-present](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/HIV_estimates_with_uncertainty_bounds_1990-present).
198. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/SIDA. Análisis de la evolución 2000-2018. Centro Nacional de Epidemiología- Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida. S.G. de Promoción de la salud y Epidemiología; 2019.
199. Lichtenberg F. The effect of new drugs on mortality from rare diseases and HIV. National Bureau of Economic Research; 2001.
200. 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. White Paper. Truven Health Anal. 2014.
201. Forsythe SS, McGreevey W, Whiteside A, Shah M, Cohen J, Hecht R, et al. Twenty Years Of Antiretroviral Therapy For People Living With HIV: Global Costs, Health Achievements, Economic Benefits. *Health Aff (Millwood).* 2019;38(7):1163-72, doi: 10.1377/hlthaff.2018.05391.
202. Pierre S, Jannat-Khah D, Fitzgerald DW, Pape J, McNairy ML. 10-Year Survival of Patients with AIDS Receiving Antiretroviral Therapy in Haiti. *N Engl J Med.* 2016;374(4):397-8, doi: 10.1056/NEJMc1508934.
203. Poorolajal J, Hooshmand E, Mahjub H, Esmailnasab N, Jenabi E. Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Public Health.* 2016;139:3-12, doi: 10.1016/j.puhe.2016.05.004.
204. INE. Defunciones por causas, SIDA (1985-2018). [accedido 12 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>.
205. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, Nohpal A, Samji H, Sereda P, et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis.* 2017;17:174, doi: 10.1186/s12879-017-2254-7.
206. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health.* 2017;2(1):e35-46, doi: 10.1016/S2468-2667(16)30020-2.
207. Trickey A, May MT, Vehreschild J-J, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4(8):e349-56, doi: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8.
208. The World Bank. Life expectancy at birth, European Union and North America (1960-2017). [accedido 13 mayo 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>.
209. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):262-70, doi: 10.1097/QAI.0b013e3181e9be6b.
210. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2013;27(2):181-9, doi: 10.1097/QAD.0b013e3182835a1156.
211. Miners A, Phillips A, Kreif N, Rodger A, Speakman A, Fisher M, 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.* 2014;1(1):e32-40, doi: 10.1016/S2352-3018(14)70018-9.



212. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, Kaplan R, Denning E, Engen N, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2017;31(7):953-63, doi: 10.1097/QAD.0000000000001417.
213. IQVIA Institute. The search for a preventive HIV vaccine. 2018.
214. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10123):839-49, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33095-7.
215. Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Puneekar Y, de Ruiter A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther*. 2018;7(2):183-95, doi: 10.1007/s40121-018-0201-6.
216. Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med*. 2018;379(7):645-54, doi: 10.1056/NEJMoa1711460.
217. Molina J-M, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(1):e16-26, doi: 10.1016/S2352-3018(19)30336-4.
218. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10107):2073-82, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32340-1.
219. Molina J-M, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink H-J, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357-65, doi: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.
220. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355-63, doi: 10.1016/S2352-3018(19)30077-3.
221. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *The Lancet*. 2019;393(10167):143-55, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0.
222. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354(3):251-60, doi: 10.1056/NEJMoa051871.
223. Ministerio de Sanidad. Gabinete de prensa. El Sistema Nacional de Salud (SNS) financia la PrEP desde mañana como medida de prevención del VIH en personas de alto riesgo. [accedido 14 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notas-Prensa.do?id=4708>.
224. Global Advocacy for HIV Prevention (AVAC). HIV Prevention Research & Development Database. AVAC. [accedido 12 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.avac.org/>.
225. Qi J, Ding C, Jiang X, Gao Y. Advances in Developing CAR T-Cell Therapy for HIV Cure. *Front Immunol*. 2020;11(Art. 361):1-13, doi: 10.3389/fimmu.2020.00361.
226. Collins S. HIV pipeline 2020: new drugs in development. *HIV treatment bulletin*. 2020;21(sup 1);1-14.
227. Institute for Health Metrics and Evaluation. [accedido 10 febrero 2020]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/data-tools>.
228. López CM. La carga del cáncer y la incidencia: una carrera a contrarreloj. 2018;13(2):229-35.
229. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2020.
230. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimación de la incidencia de cáncer en España. 2020.
231. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. 2014.
232. WHO. Cancer. [accedido 9 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
233. WHO, IARC. Cancer mortality database. [accedido 19 marzo 2020]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>.
234. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, Vecchia CL, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(5):781-7, doi: 10.1093/annonc/mdz051.
235. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023-75, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
236. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.

237. NIH National Cancer Institute. 5 years-survival rates. *Cancer Statistics Review*, 1975-2016. 2020.
238. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. *Natl Cancer Inst*. 2019.
239. Salmerón D, Guevara M, Marcos-Gragera R, Chirlaque MD, Quirós JR, Alemán A, et al. Supervivencia de cáncer. *Red Esp Regist Cáncer REDECAN*. 2019;82.
240. EMA. Download table of all EPARs for human and veterinary medicines. *Download Medicine Data*. [accedido 3 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>.
241. Quintiles IMS Institute. *Global Oncology Trends*. 2017.
242. ASCO. Qué es la terapia dirigida. *Cancer.Net*. [accedido 3 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazar-se-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/qu%C3%A9-es-la-terapia-dirigida>.
243. IQVIA Institute. *Global Oncology trends*. 2019.
244. Lichtenberg F. *The expanding pharmaceutical arsenal in the war on cancer*. Columbia University and NBER; 2004.
245. Sun E, Lakdawalla D, Reyes C, Goldman D, Philipson T, Jena A. The determinants of recent gains in cancer survival: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *ASCO Meet Abstr*. 2008;26(sup 15):6616.
246. Lichtenberg F. The impact of new drug launches on life-years lost in 2015 from 19 types of cancer in 36 countries. *J Demogr Econ*. 2018;84(3):309-54, doi: 10.1017/dem.2018.11.
247. Seabury SA, Goldman DP, Gupta CN, Khan ZM, Chandra A, Philipson TJ, et al. Quantifying Gains in the War on Cancer Due to Improved Treatment and Earlier Detection. *Forum Health Econ Policy*. 2015;19(1):141–156, doi: 10.1515/fhep-2015-0028.
248. Lichtenberg FR. Contribution of pharmaceutical innovation to longevity growth in Germany and France, 2001-7. *PharmacoEconomics*. 2012;30(3):197-211, doi: 10.2165/11587150-000000000-00000.
249. Lichtenberg FR, Hostenkamp G. The impact of recent chemotherapy innovation on the longevity of myeloma patients: US and international evidence. *Soc Sci Med* 1982. 2015;130(1):162-71, doi: 10.1016/j.socscimed.2015.02.003.
250. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on premature cancer mortality in Canada, 2000-2011. *Int J Health Econ Manag*. 2015;15(3):339-59, doi: 10.1007/s10754-015-9172-2.
251. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on premature mortality, cancer mortality, and hospitalization in Slovenia, 1997-2010. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(2):207-22, doi: 10.1007/s40258-014-0144-3.
252. Lichtenberg FR. The Impact of Pharmaceutical Innovation on Cancer Mortality in Belgium, 2004-2012. *Forum Health Econ Policy*. 2016;20(1), doi: 10.1515/fhep-2015-0042.
253. Lichtenberg FR. The impact of new drug launches on premature mortality, medical procedure utilization, and medical expenditure in Colombia, 2003-2015. 2017:32.
254. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on cancer mortality in Mexico, 2003–2013. *Lat Am Econ Rev*. 2017;26(1):8, doi: 10.1007/s40503-017-0045-6.
255. Berry DA. The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. *Mol Oncol*. 2015;9(5):951-9, doi: 10.1016/j.molonc.2015.02.011.
256. OECD. *Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines*. OECD Health Policy Studies; 2018.
257. Krzyszczyk P, Acevedo A, Davidoff EJ, Timmins LM, Marrero-Berrios I, Patel M, et al. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology*. 2018;6(3-4):79-100, doi: 10.1142/S2339547818300020.
258. EMA. Ficha técnica Yescarta (axicabtagene ciloleucl). EPAR. 2018.
259. EMA. Ficha técnica Kymriah (tisagenlecleucl). EPAR. 2018.
260. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
261. Neelapu S, Locke F, Bartlett N, Lekakis L, Reagan P, Miklos D, et al. A Comparison of Two-Year Outcomes in ZUMA-1 (Axicabtagene Ciloleucl) and SCHOLAR-1 in Patients With Refractory Large B Cell Lymphoma. *ASH 2019*. Poster #4095. 2019.
262. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucl in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48, doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
263. Ríos-Tamayo R, Sánchez MJ, Puerta JM, Sáinz J, Chang D-Y-L, Rodríguez T, et al. Trends in survival of multiple myeloma: A thirty-year population-based study in a single institution. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(5):693-9, doi: 10.1016/j.canep.2015.08.002.
264. Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, 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*. 2015;168(6):820-3, doi: 10.1111/bjh.13227.
265. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31, doi: 10.1056/NEJMoa1505654.

266. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52, doi: 10.1056/NEJMoa1411321.
267. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. 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*. 2016;34(24):2851-7, doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
268. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Los avances en Cáncer de Mama. [accedido 7 febrero 2020]. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-mama>.
269. Ades F, Tryfonidis K, Zardavas D. The past and future of breast cancer treatment—from the papyrus to individualised treatment approaches. *ecancermedicalsecience*. 2017;11, doi: 10.3332/ecancer.2017.746.
270. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92, doi: 10.1056/NEJM200103153441101.
271. Danese MD, Masaquel A, Santos E, Brammer M, Lee A, Lalla D. 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 Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015;18(6):876-83, doi: 10.1016/j.jval.2015.06.003.
272. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-31, doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
273. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461-71, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X.
274. Murthy R, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609.
275. Dhakal A, Matthews CM, Levine EG, Salerno KE, Zhang F, Takabe K, et al. Efficacy of Palbociclib Combinations in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients After Prior Everolimus Treatment. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(6):e1401-5, doi: 10.1016/j.clbc.2018.04.015.
276. European Medicines Agency. Nerlynx (neratinib). EPAR. Product information. [accedido 16 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>.
277. European Medicines Agency. Talzena (talazoparib). EPAR. Product information. [accedido 16 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzena>.
278. EMA. Opdivo (nivolumab) EPAR. Product information. [accedido 9 abril 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.
279. EMA. Keytruda (pembrolizumab) EPAR. Product information. [accedido 9 abril 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.
280. European Medicines Agency. Imfinzi (durvalumab). EPAR. Product information. [accedido 16 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>.
281. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924-37, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
282. Park C-K, Cho H-J, Choi Y-D, Oh I-J, Kim Y-C. A Phase II Trial of Osimertinib in the Second-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with the EGFR T790M Mutation, Detected from Circulating Tumor DNA: LiquidLung-O-Cohort 2. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2019;51(2):777-87, doi: 10.4143/crt.2018.387.
283. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25, doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
284. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38, doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
285. ESMO. First-line Treatment with Osimertinib Associated with Longer OS in EGFR Mutation-positive Advanced NSCLC. [accedido 10 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/oncology-news/first-line-treatment-with-osimertinib-associated-with-longer-os-in-egfr-mutation-positive-advanced-nsclc>.
286. Toschi L, Rossi S, Finocchiaro G, Santoro A. Non-small cell lung cancer treatment (r)evolution: ten years of advances and more to come. *ecancermedicalsecience*. 2017;11, doi: 10.3332/ecancer.2017.787.
287. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations. *J UOEH*. 2019;41(2):153-63, doi: 10.7888/juoeh.41.153.
288. European Medicines Agency. Alunbrig (brigatinib). EPAR. Product information. [accedido 16 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig>.

## REFERENCIAS

289. European Medicines Agency. Lorviqua (larlatinib). EPAR. Product information. [accedido 16 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>.
290. European Medicines Agency. Vizimpro (dacomitinib). EPAR. Product information. [accedido 16 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vizimpro>.
291. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Los avances en Cáncer de Pulmón. [accedido 10 febrero 2020]. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-pulmon>.
292. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1235-46, doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
293. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Los avances en Cáncer de Próstata. [accedido 7 febrero 2020]. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-prostata>.
294. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005, doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
295. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolín A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):686-700, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
296. Sanford M. Enzalutamide: a review of its use in metastatic, castration-resistant prostate cancer. *Drugs*. 2013;73(15):1723-32, doi: 10.1007/s40265-013-0129-9.
297. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Los avances en Melanoma. [accedido 10 febrero 2020]. Disponible en: <https://seom.org/avances-melanoma>.
298. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-16, doi: 10.1056/NEJMoa1103782.
299. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-46, doi: 10.1056/NEJMoa1910836.
300. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480-92, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
301. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liszczak G, Giacomo AMD, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248-60, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
302. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):464-72, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30171-7.
303. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-43, doi: 10.1056/NEJMoa1908075.
304. Vaishampayan U, Vankayala H, Vigneau FD, Quarshie W, Dickow B, Chalasani S, 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*. 2014;12(2):124-9, doi: 10.1016/j.clgc.2013.09.007.
305. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-15, doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
306. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63(4):519-27, doi: 10.1093/cid/ciw354.
307. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(7):e453-63, doi: 10.1016/S2214-109X(16)30099-7.
308. Sociedad Española de Oncología Médica. Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer. 1a parte. 2012.
309. Blasco A, Caballero C. Efectos secundarios de la quimioterapia. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica®. [accedido 13 abril 2020]. Disponible en: <https://seom.org/115-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>.
310. Pucci C, Martinelli C, Ciofani G. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. *ecancermedicinalscience*. 2019;13, doi: 10.3332/ecancer.2019.961.
311. Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(16):1579-87, doi: 10.1200/JCO.2017.76.9562.
312. Ettl J, Quek RGW, Lee K-H, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(9):1939-47, doi: 10.1093/annonc/mdy257.

313. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares (2017). [accedido 25 marzo 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
314. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10159):1736-88, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
315. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 10 de 2018;392(10159):1859-922, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
316. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529-32, doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009.
317. WHO. The challenge of cardiovascular disease in Europe - quick statistics. [accedido 4 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/data-and-statistics>.
318. Instituto Nacional de Estadística. Evolución de defunciones según la causa de muerte, 2018. [accedido 25 marzo 2020]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175).
319. National Institutes of Health. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publ. 2002;02-5215.
320. National Institutes of Health. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. NIH Publ. 2003;03-5233.
321. WHO. WHO/International Society of Hypertension statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-92.
322. 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*. 2004;35(12):2902-9, doi: 10.1161/01.STR.0000147965.52712.f.
323. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-2398.
324. Szummer K, Jernberg T, Wallentin L. From Early Pharmacology to Recent Pharmacology Interventions in Acute Coronary Syndromes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1618-36, doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.531.
325. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2019;393(10170):407-15, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
326. Szarek M, Amarenco P, Callahan A, DeMicco D, Fayyad R, Goldstein LB, et al. Atorvastatin Reduces First and Subsequent Vascular Events Across Vascular Territories: The SPARCL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2110-8, doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.015.
327. 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*. 2000;284(4):465-71.
328. Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA*. 2011;306(23):2588-93, doi: 10.1001/jama.2011.1821.
329. Lichtenberg F. The impact of cardiovascular drug innovation on the longevity of elderly residents of Switzerland, 2003-2012. *Nord J Health Econ*. 2015;Vol. 5(No. 1):23-44.
330. Fang MC, Coca Perrailon M, Ghosh K, Cutler DM, Rosen AB. Trends in Stroke Rates, Risk, and Outcomes in the United States, 1988 to 2008. *Am J Med*. 2014;127(7):608-15, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.017.
331. Hansen MR, Hróbjartsson A, Videbæk L, Ennis ZN, Pareek M, Paulsen NH, et al. Postponement of Death by Pharmacological Heart Failure Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Med*. 2020;133(6):e280-9, doi: 10.1016/j.amjmed.2019.11.015.
332. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940-8, doi: 10.1093/eurheartj/ehs295.
333. Rannanheimo PK, Tiittanen P, Hartikainen J, Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Vahtera J, 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 Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015;18(6):896-905, doi: 10.1016/j.jval.2015.06.002.
334. Lavikainen P, Helin-Salmivaara A, Eerola M, Fang G, Hartikainen J, Huupponen R, 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*. 2016;6(6):e011306, doi: 10.1136/bmjopen-2016-011306.
335. Sicras-Mainar A, Sánchez-Álvarez L, Navarro-Artieda R, Darbà J. Treatment persistence and adherence and their consequences on patient outcomes of generic versus brand-name statins routinely used to treat high cholesterol levels in Spain: a retrospective cost-consequences analysis. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):277, doi: 10.1186/s12944-018-0918-y.
336. WHO, Lori Sue. Treatment for cardiovascular diseases. University of Toronto; 2001.



## REFERENCIAS

337. Mogensen UM, Køber L, Kristensen SL, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am Heart J.* 2017;188:35-41, doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.034.
338. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail.* 2017;10(8), doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
339. Moliner-Abós C, Rivas-Lasarte M, Pamies Besora J, Fluvià-Brugues P, Solé-González E, Mirabet S, et al. Sacubitril/Valsartan in Real-Life Practice: Experience in Patients with Advanced Heart Failure and Systematic Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(3):307-14, doi: 10.1007/s10557-019-06858-0.
340. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323, doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
341. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-9, doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
342. O'Donoghue Michelle L., Fazio Sergio, Giugliano Robert P, Stroes Erik S.G., Kanevsky Estella, Gouni-Berthold Ioanna, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139(12):1483-92, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
343. Azari S, Rezapour A, Omid N, Alipour V, Behzadifar M, Safari H, et al. Cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors in cardiovascular diseases: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2019;25(6):1077-88, doi: 10.1007/s10741-019-09874-2.
344. Mu G, Xiang Q, Zhou S, Liu Z, Qi L, Jiang J, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients at High Cardiovascular Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2020;37(1):1496-521, doi: 10.1007/s12325-020-01259-4.
345. Food and Drug Administration. U.S: Department of Health and Human Services. Novel Drug Approvals for 2019. FDA; 2019.
346. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Steg PG, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. *Circulation.* 2020;141(5):367-75, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440.
347. Ademi Z, Ofori-Asenso R, Zomer E, Owen A, Liew D. The cost-effectiveness of icosapent ethyl in combination with statin therapy compared with statin alone for cardiovascular risk reduction. *Eur J Prev Cardiol.* 2020. doi: 10.1177/2047487319896648.
348. PhRMA. Medicines in Development for Heart Disease and Stroke. 2018.
349. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(1):1507-19, doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
350. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(1):1520-30, doi: 10.1056/NEJMoa1913805.
351. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. 2019.
352. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2001;161(14):1717-23, doi: 10.1001/archinte.161.14.1717.
353. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA.* 2004;292(20):2495-9, doi: 10.1001/jama.292.20.2495.
354. Hernáez R, Bueno H, Hernández AV, Hernáez R, Bueno H, Hernández AV. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in Spain: A Narrative Review. *Rev Esp Cardiol.* 2008;8(Supl.C):50-8.
355. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet.* 1998;352:837-853.
356. UKPDS Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet.* 1998;352:854-865.
357. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-412.
358. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383-393.
359. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. 2012.
360. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843, doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
361. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. [accedido 24 marzo 2020]. Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/).

362. International Diabetes Federation. IDF Atlas 9th edition and other resources. 2019.
363. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2018. INE. [accedido 8 febrero 2021]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175).
364. American Diabetes Association. National Diabetes Statistics. 2014.
365. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (2000-2019). [accedido 17 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas>.
366. Espinosa, T, Marichal, S. Avances en terapia insulínica en la diabetes mellitus tipo I. Aciertos y desaciertos. *Rev Cuba Endocrinol.* 2007;18(1).
367. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: A systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther.* 2003;25(6):1541-77, doi: 10.1016/S0149-2918(03)80156-X.
368. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med.* 2003;20(10):863, doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01018.x.
369. Feingold KR. Oral and Injectable (Non-insulin) Pharmacological Agents for Type 2 Diabetes [Updated 2019 Jul 8]. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
370. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28, doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
371. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22, doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
372. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57, doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
373. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, Zhang S, Reiner BJ, Piché CA, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(5):1007-13, doi: 10.1111/pedi.12668.
374. Food and Drug Administration. U.S: Department of Health and Human Services. Novel Drug Approvals for 2018. FDA; 2018.
375. Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1111-20, doi: 10.1111/dom.13194.
376. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-86, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.
377. Tran M. Recent Advances in the Management of Diabetes. *Pharmacy Times.* [accedido 19 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.pharmacytimes.com/publications/supplementals/2018/diabetessupplementjuly2018/recent-advances-in-the-management-of-diabetes>.
378. PhRMA. Medicines in Development for Diabetes. 2019.
379. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(7):637-46, doi: 10.1056/NEJMoa1903822.
380. Keith K, Nicholson D, Rogers D. Accuracy and Precision of Low-Dose Insulin Administration Using Syringes, Pen Injectors, and a Pump. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43(1):69-74.
381. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(21):2563-71, doi: 10.1001/jama.296.21.joc60162.
382. 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.* 2007;27(7):948-62.
383. Selam J-L. Evolution of diabetes insulin delivery devices. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(3):505-513.
384. Wright LA, Hirsch IB. Non-insulin treatments for Type 1 diabetes: critical appraisal of the available evidence and insight into future directions. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2019;36(6):665-78, doi: 10.1111/dme.13941.
385. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Diabetes Surveillance System on Diabetic Medication Use. [accedido 24 marzo 2020]. Disponible en: <https://gis.cdc.gov/grasp/diabetes/DiabetesAtlas.html>.
386. Aroda VR, Ahman A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials - ScienceDirect. *Diabetes Metab.* 2019;45:409-18, doi: doi.org/10.1016/j.diabet.2018.12.001.

387. Lecumberri E, Ortega M, Iturregui M, Quesada JA, Vázquez C, Orozco D. Quality-of-life and treatment satisfaction in actual clinical practice of patients with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) and hypoglycemia treated with insulin degludec. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(6):1053-9, doi: 10.1080/03007995.2017.1419172.
388. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2014;384(9951):1349-57, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4.
389. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and Safety of Dulaglutide Versus Sitagliptin After 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2149-58, doi: 10.2337/dc13-2761.
390. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy Versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2168-76, doi: 10.2337/dc13-2759.
391. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide Added Onto Pioglitazone and Metformin Versus Exenatide in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2159-67, doi: 10.2337/dc13-2760.
392. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9982):2057-66, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60936-9.
393. Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care.* 2015;38(12):2241-9, doi: 10.2337/dc14-1625.
394. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(9):849-58, doi: 10.1111/dom.12479.
395. Yu M, Brunt KV, Varnado OJ, Boye KS. Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD phase III clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):419-24, doi: 10.1111/dom.12624.
396. Hunt B, Malkin SJP, Moes RGJ, Huisman EL, Vandebrouck T, Wolffenbuttel BHR. Once-weekly semaglutide for patients with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000705, doi: 10.1136/bmj-drc-2019-000705.
397. Bain SC, Hansen BB, Malkin SJP, Nuhoho S, Valentine WJ, Chubb B, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin, Sitagliptin and Liraglutide in the UK: Long-Term Cost-Effectiveness Analyses Based on the PIONEER Clinical Trial Programme. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2020;11(1):259-77, doi: 10.1007/s13300-019-00736-6.
398. Gorgojo-Martínez JJ, Malkin SJP, Martín V, Hallén N, Hunt B. Assessing the cost-effectiveness of a once-weekly GLP-1 analogue versus an SGLT-2 inhibitor in the Spanish setting: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin. *J Med Econ.* 2020;23(2):193-203, doi: 10.1080/13696998.2019.1681436.
399. Jódar E, Michelsen M, Polonsky W, Réa R, Sandberg A, Vilsbøll T, et al. Semaglutide improves health-related quality of life versus placebo when added to standard of care in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk (SUSTAIN 6). *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1339-47, doi: 10.1111/dom.14039.
400. Global Burden Disease 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.* 2017;5(9):691-706, doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
401. Global Burden Disease 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.* 2016;388(10053):1545-602, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
402. WHO. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). [accedido 5 diciembre 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
403. WHO. The top 10 causes of death. [accedido 5 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
404. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona P-J, Fernández E, et al. La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. *Med Clínica.* 2018;151(5):171-90, doi: 10.1016/j.medcli.2018.05.011.
405. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). 2017.
406. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012;67(11):957–963.
407. Molina París J, Leopoldo Palacios Gómez, Pascual Piñera Salmerón, Eulogio Pleguezuelos Cobo, Pere Simonet, Joan B. Soriano Ortiz, 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.



408. Ancochea J, Miravittles M. Visión evolutiva en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Monogr Arch Bronconeumol.* 2017;3(6):167-72.
409. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Guía de Bolsillo para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. 2014.
410. Finaliza el proceso de aprobación en Europa del nuevo inhalador SPIRIVA® Respimat® para la EPOC. [accedido 2 mayo 2020]. Disponible en: [https://www.farmanews.com/Notasprensa/261/Finaliza\\_el\\_proceso\\_de\\_aprobacion\\_en\\_Europa\\_del\\_nuevo\\_inhala](https://www.farmanews.com/Notasprensa/261/Finaliza_el_proceso_de_aprobacion_en_Europa_del_nuevo_inhala).
411. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J.* 2012;40(4):830-6, doi: 10.1183/09031936.00225511.
412. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1106-14, doi: 10.1183/09031936.00040712.
413. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res.* 2011;12(1):156.
414. Burgel P-R, Paillasseur J-L, Dusser D, Roche N, Liu D, Liu Y, et al. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. *Respir Res.* 2014;15(1):64, doi: 10.1186/1465-9921-15-64.
415. Beeh K-M, Westerman J, Kirsten A-M, Hébert J, Grönke L, Hamilton A, 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.* 2015;32:53-9, doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
416. 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.* 2014;9:1133-44, doi: 10.2147/COPD.S72482.
417. Ferguson GT, Fležar M, Korn S, Korducki L, Grönke L, Abrahams R, 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.* 2015;32(6):523-36, doi: 10.1007/s12325-015-0218-0.
418. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2020.
419. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski 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.* 2009;180(8):741-50, doi: 10.1164/rccm.200904-0492OC.
420. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008;63(7):592-8, doi: 10.1136/thx.2007.087213.
421. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim Y-K, Shim J-J, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: A randomized controlled study. *Respir Med.* 2012;106(3):382-9, doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.004.
422. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med.* 2012;106(1):91-101, doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.002.
423. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, 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.* 2015;70(6):519-27, doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206670.
424. Siler TM, 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.* 2016;13(1):1-10, doi: 10.3109/15412555.2015.1034256.
425. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$  2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016;388(10048):963–973.
426. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671-80, doi: 10.1056/NEJMoa1713901.
427. Carlos H. Martinez MD, David M. Mannino MD, Miguel J. Divo MD. Defining COPD-Related Comorbidities, 2004-2014. *Chronic Obstr Pulm Dis COPD Found.* 2014;1(1):51-63.
428. Trinkmann F, Saur J, Borggrete M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)—Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2019;8(1):69, doi: 10.3390/jcm8010069.
429. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Welten GM, Schouten O, Witteveen HJ, et al. Impact of cardioselective  $\beta$ -blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):695–700.
430. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Libr.* 2005.
431. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d2549-d2549, doi: 10.1136/bmj.d2549.

## REFERENCIAS

432. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324-35, doi: 10.1016/j.arbres.2017.03.018.
433. Calverley PM, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *The Lancet*. 2009;374(9691):685-94, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1.
434. Gea J. Futuro de los tratamientos biológicos en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(4):185-6, doi: 10.1016/j.arbres.2017.11.004.
435. Narendra DK, Hanania NA. Targeting IL-5 in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1045-51, doi: 10.2147/COPD.S155306.
436. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1093-103.
437. GEMA. Guía Española para el manejo del asma GEMA 4.2. 2017.
438. WHO. Asthma. [accedido 11 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>.
439. WHO. Asma. [accedido 5 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
440. Global Initiative for asthma - GINA. (\*NEW) 2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Glob Initiasthma - GINA*. 2017, Disponible en: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
441. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*. 2002;57:880-4.
442. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen Y-Z, Jorup C, 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*. 2017;389(10065):157-66, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
443. Suissa S, Ernst P, Benayoun S. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:332-6.
444. Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales. El impacto global de la Enfermedad Respiratoria. Segunda edición. México: Asociación Latinoamericana de Tórax; 2017.
445. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: Impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):937-44, doi: 10.1067/mai.2001.115653.
446. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanziola A, Sanduzzi A, Vatrella A, et al. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11(1):37, doi: 10.1186/s40248-016-0073-0.
447. Tattersfield A, Knox A, Britton J, Hall I. Asthma. *The Lancet*. 2002;360(9342):1313-22, doi: 10.1016/S0140-6736(02)11312-2.
448. 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*. 1994;344:219-24.
449. Pauwels R, Lofdahl CG. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*. 1997;337(20).
450. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2020-30, doi: 10.1056/NEJMoa1901963.
451. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1), doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
452. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):179, doi: 10.1186/s12931-019-1138-3.
453. Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, Lluch-Tortajada I. Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 2019;43(3):101-9, doi: 10.7399/fh.11167.
454. O'Byrne PM. Role of monoclonal antibodies in the treatment of asthma. *Can Respir J J Can Thorac Soc*. 2013;20(1):23-5.
455. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378:2475-2485, doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
456. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96, doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
457. Deniz Y, Gupta N. Safety and Tolerability of Omalizumab (Xolair®), a Recombinant Humanized Monoclonal Anti-IgE Antibody. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29:31-48.
458. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184-90, doi: 10.1067/mai.2001.117880.
459. van Boven JFM, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Mólken MPMH, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: A systematic review. *Respir Med*. 2014;108(1):103-13, doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.044.

460. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2013;107(10):1481-90, doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.005.
461. Siler TM, Nagai A, Scott-Wilson CA, Midwinter DA, 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.* 2017;123(sup C) 8-17, doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.001.
462. Bateman ED, O'byrne PM, Busse WW, Lötvall J, Bleecker ER, Andersen L, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax.* 2014;69(4):312-319.
463. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med.* 2013;13:15, doi: 10.1186/1471-2466-13-15.
464. Bateman ED, Linnhof AE, Homik L, Freudensprung U, Smau L, Engelstätter R. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(2):264-75, doi: 10.1016/j.pupt.2007.05.002.
465. Boulet L-P, Bateman ED, Voves R, Müller T, Wolf S, Engelstätter R. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. *Respir Med.* 2007;101(8):1677-86, doi: 10.1016/j.rmed.2007.03.001.
466. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med.* 2007;101(10):2182-91, doi: 10.1016/j.rmed.2007.05.006.
467. Asociación Española de Pediatría (AEP). Manual de Vacunas en Línea de la AEP. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. [accedido 8 abril 2020]. Disponible en: <https://vacunas.aep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>.
468. Centers for Disease Control and Prevention. The Global Impact of Vaccines. [accedido 14 abril 2020]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/immunization/global\\_impact\\_of\\_vaccines.htm](https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/immunization/global_impact_of_vaccines.htm).
469. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la inmunización. [accedido 14 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>.
470. Organización Mundial de la Salud. Cobertura vacunal. [accedido 6 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
471. Ministerio de Sanidad. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. [accedido 8 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/GruposRiesgo.htm>.
472. Arístegui Fernández J, Díez-Domingo J, Marés Bermúdez J, Martínón Torres F. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2015;33(2):113-8, doi: 10.1016/j.eimc.2014.12.010.
473. European Centre for Disease Prevention and Control. Haemophilus influenzae - Annual Epidemiological Report for 2016. European Centre for Disease Prevention and Control. [accedido 8 abril 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2016>.
474. Guallar-Castillon P, Jimenez FJ, Terrés CR, 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.* 1997;47:263-268.
475. American Academy of Pediatrics, Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Ling S. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. Haemophilus influenzae infections. 31st ed. Itasca, IL; 2018. p. 367-75.
476. Johansson Kostenniemi U, Norman D, Sellin M, Silfverdal S-A. Sustained reductions of invasive infectious disease following general infant Haemophilus influenzae type b and pneumococcal vaccination in a Swedish Arctic region. *Acta Paediatr Oslo.* 2019;108(10):1871-8, doi: 10.1111/apa.14824.
477. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O. Enfermedad neumocócica en el adulto: niveles de riesgo y recomendaciones de vacunación. *Aten Primaria.* 2017;49(2):111-7, doi: 10.1016/j.aprim.2016.06.007.
478. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017;35(43):5776-85, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.005.
479. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172222, doi: 10.1371/journal.pone.0172222.
480. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. 2006.
481. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 2019.
482. Morales D, García-Cenoz M, Moreno L, Bernaldo E, Barricarte A, Castilla J. Meningococcal C conjugate vaccine: Impact of a vaccination program and long-term effectiveness in Navarra, Spain, 2000-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(10):639-44, doi: 10.1016/j.eimc.2015.11.020.

483. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153741, doi: 10.1542/peds.2015-3741.
484. Zhu S, Zeng F, Xia L, He H, Zhang J. Incidence rate of breakthrough varicella observed in healthy children after 1 or 2 doses of varicella vaccine: Results from a meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2018;46(1):e1-7, doi: 10.1016/j.ajic.2017.07.029.
485. García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2013;18(32):20552, doi: 10.2807/1560-7917.es2013.18.32.20552.
486. García Comas L, Latasa Zamalloa P, Alemán Vega G, Ordobás Gavín M, Arce Arnáez A, Rodero Garduño I, et al. Descenso de la incidencia de la varicela en la Comunidad de Madrid tras la vacunación infantil universal. Años 2001-2015. *Aten Primaria*. 2018;50(1):53-9, doi: 10.1016/j.aprim.2017.01.010.
487. Mariani, L, Vici, P, Suligoi, B, Checucco-Lisi, G, Drury, R. Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: a Systematic Review. *Adv Ther*. 2015;32:10-30, doi: 10.1007/s12325-015-0178-4.
488. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10197):497-509, doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
489. D'Addario M, Redmond S, Scott P, Egli-Gany D, Riveros-Balta AX, Henao Restrepo AM, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(22):2892-901, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.096.
490. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018;36(32):4806-15, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.057.
491. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garrity C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD013479, doi: 10.1002/14651858.CD013479.
492. World Health Organization. Monitoring and Surveillance of HPV Vaccination Programmes. [accedido 14 abril 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/hpv/monitor/en/>.
493. World Health Organization. Health products in the pipeline from discovery to market launch for all diseases. [accedido 14 abril 2020]. Disponible en: [http://www.who.int/research-observatory/monitoring/processes/health\\_products/en/](http://www.who.int/research-observatory/monitoring/processes/health_products/en/).
494. World Health Organization. Hepatitis C. [accedido 20 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
495. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España. Resultados del 2o Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
496. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *The Lancet*. 2015;385(9973):1124-35, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62401-6.
497. Tran TT. A review of standard and newer treatment strategies in hepatitis C. *Am J Manag Care*. 2012;18(sup 14):S340-349.
498. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-82, doi: 10.1056/NEJMoa020047.
499. PhRMA. A Decade of Innovation in Chronic Diseases. 2016.
500. Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, Sonderup MW, Cook NA, Waked I, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *Int J Gen Med*. 2017;10:39-52, doi: 10.2147/IJGM.S127689.
501. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. *The Lancet*. 2014;384(9956):1756-65, doi: [http://0-dx.doi.org.cisne.sim.ucm.es/10.1016/S0140-6736\(14\)61036-9](http://0-dx.doi.org.cisne.sim.ucm.es/10.1016/S0140-6736(14)61036-9).
502. Gaetano JN. Benefit–risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:37-45, doi: 10.2147/DHPS.S43304.
503. Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, Everson GJ, Dore GJ, Kwo P, 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. *Am Assoc Study Liver Dis*. Boston. Power Point presentation. 2014.
504. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-87, doi: 10.1056/NEJMoa1214853.
505. European Medicines Agency. News and Events. Two new combination therapies against chronic hepatitis C. [accedido 18 octubre 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/05/news\\_detail\\_002537.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/05/news_detail_002537.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
506. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. 2016.
507. European Medicines Agency. News and Events. Two new medicines recommended for the treatment of chronic hepatitis C. [accedido 18 octubre 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/06/news_detail_002768.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

508. 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.
509. Dietrich AJ, Tobin JN, Robinson CM, Cassells A, Greene MA, Dunn VH, et al. Telephone outreach to increase colon cancer screening in medicaid managed care organizations: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2013;11(4):335-43, doi: 10.1370/afm.1469.
510. 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. Boston; 2014.
511. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, 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*. 2014;384(9941):403-413.
512. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, 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*. 2014;384(9941):414-26, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60538-9.
513. 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. [accedido 19 julio 2016]. 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>.
514. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-88, doi: 10.1056/NEJMoa1402355.
515. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol*. 2017;66(6):1138-48, doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.028.
516. Food and Drug Administration. FDA approves Epclusa for treatment of chronic Hepatitis C virus infection. [accedido 18 octubre 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm508915.htm>.
517. Wyles D, Bräu N, Kottliil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, 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*. 2017;65(1):6-12, doi: 10.1093/cid/cix260.
518. Wilton J, Wong S, Yu A, Ramji A, Cook D, Butt ZA, et al. Real-world Effectiveness of Sofosbuvir/Velpatasvir for Treatment of Chronic Hepatitis C in British Columbia, Canada: A Population-Based Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(3):1-11, doi: 10.1093/ofid/ofaa055.
519. EMA. Maviret (glecaprevir/pibrentasvir). [accedido 25 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maviret>.
520. EMA. Vosevi (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevi). [accedido 25 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vosevi>.
521. 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.
522. Lampertico P, Carrión JA, Curry M, Turnes J, Cornberg M, Negro F, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;72(6):1112-21, doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.025.
523. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, Diago M, Cachero A, García-Samaniego J, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevi in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol*. 2019;71(4):666-72, doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.002.
524. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodríguez M, Turnes J, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1120-1127.e4, doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.042.
525. Rodríguez-Tajes S, Domínguez Á, Carrión JA, Buti M, Quer JC, Morillas RM, et al. Significant decrease in the prevalence of hepatitis C infection after the introduction of direct acting antivirals. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(9):1570-8, doi: 10.1111/jgh.14984.
526. AldAmiz-Echevarria T, Berenguer J, Gil Á, Garcia-Samaniego J, Márquez L, Calleja JL, et al. Real-world effectiveness of Sofosbuvir/Velpatasvir for Hepatitis C Virus Infection. Boston; 2020.
527. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Informe de situación del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C crónica presentado al Consejo Interterritorial del SNS. 2017:20.
528. Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. 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*. 2017;109(12):809-17, doi: 10.17235/reed.2017.5063/2017.
529. Juanbeltz R, Pérez-García A, Aguinaga A, Martínez-Baz I, Casado I, Burgui C, et al. Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: A population-based cohort study in Spain. *PLOS ONE*. 2018;13(12):e0208554, doi: 10.1371/journal.pone.0208554.
530. Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, Hansen BE, Lurie Y, Esteban JI, 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*. 2012;12:11, doi: 10.1186/1471-230X-12-11.



## REFERENCIAS

531. Younossi ZM, Stepanova M, Reddy R, Manns MP, Bourliere M, Gordon SC, et al. Viral eradication is required for sustained improvement of patient-reported outcomes in patients with hepatitis C. *Liver Int.* 2019;39(1):54-9, doi: 10.1111/liv.13900.
532. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al. Effects of Sofosbuvir-Based Treatment, With and Without Interferon, on Outcome and Productivity of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8):1349-1359. e13, doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.032.
533. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, Jacobson I, Zeuzem S, Sulkowski M, et al. Superiority of Interferon-Free Regimens for Chronic Hepatitis C. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(7), doi: 10.1097/MD.0000000000005914.
534. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales. [accedido 31 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.
535. Kyu HH, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018;392(10159):1859-922, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
536. PhRMA. Medicines in Development for Mental Illness. [accedido 2 abril 2020]. Disponible en: <https://www.phrma.org/Report/Medicines-in-Development-for-Mental-Illness-2019-Report>.
537. World Health Organization. Fact sheet – Mental health. [accedido 31 marzo 2020]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/fact-sheets/2019/fact-sheet-mental-health-2019>.
538. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España. 2017.
539. Hirschfeld RMA. The Epidemiology of Depression and the Evolution of Treatment. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(sup 1):5-9, doi: 10.4088/JCP.11096su1c.01.
540. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(1):85-102, doi: 10.1016/S0278-5846(02)00338-X.
541. von Wolff A, Hölzel LP, 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.* 2013;144(1–2):7-15, doi: 10.1016/j.jad.2012.06.007.
542. Kriston L, von Wolff A, Westphal A, Hölzel LP, Härter M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2014;31(8):621-30, doi: 10.1002/da.22236.
543. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* 2018;391(10128):1357-66, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
544. Lewis G, Duffy L, Ades A, Amos R, Araya R, Brabyn S, et al. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): a pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(11):903-14, doi: 10.1016/S2215-0366(19)30366-9.
545. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(10):616-30, doi: 10.1093/ijnp/pyz039.
546. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):428-38, doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172.
547. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2020;28(2):121-41, doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008.
548. Angermeyer MC, Holzinger A, Matschinger H, Stengler-Wenzke K. Depression and Quality of Life: Results of a Follow-Up Study. *Int J Soc Psychiatry.* 2002;48(3):189-99, doi: 10.1177/002076402128783235.
549. IsHak WW, Mirocha J, James D, Tobia G, Vilhauer J, Fakhry H, et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(1):51-60, doi: 10.1111/acps.12301.
550. Dzevlan A, Redzepagic R, Hadzisalihovic M, Curevac A, Masic E, Alisahovic-Gelo E, et al. Quality of Life Assessment in Antidepressant Treatment of Patients with Depression and/or Anxiety Disorder. *Mater Socio-Medica.* 2019;31(1):14-8, doi: 10.5455/msm.2019.31.14-18.
551. Nutt D, Argyropoulos S, Hood S, Potokar J. Generalized anxiety disorder: A comorbid disease. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(sup 2):S109-18, doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.04.003.
552. Wyrwich KW, Harnam N, Locklear JC, Svedsäter H, Revicki DA. Understanding the relationships between health outcomes in generalized anxiety disorder clinical trials. *Qual Life Res.* 2010;20(2):255-62, doi: 10.1007/s11136-010-9734-1.
553. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Matterna MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord.* 2012;140(2):103-12, doi: 10.1016/j.jad.2011.11.014.

554. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV). American Psychiatric Association; 1994.
555. Kapczinski F, dos Santos Souza JJ, Batista Miralha da Cunha AA, Schmitt RR. Antidepressants for generalised anxiety disorder (GAD). Chichester, UK: Cochrane Database of Systematic Reviews; 2003.
556. Wittchen H-U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety*. 2002;16(4):162-71, doi: 10.1002/da.10065.
557. Revicki DA, Brandenburg N, Matza L, Hornbrook MC, Feeny D. Health-related quality of life and utilities in primary-care patients with generalized anxiety disorder. *Qual Life Res*. 2008;17(10):1285-94, doi: 10.1007/s11136-008-9406-6.
558. 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. En: Selek S, editor. *Different Views of Anxiety Disorders*. InTech; 2011. doi: 10.5772/19801.
559. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders.
560. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10173):768-77, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31793-8.
561. Wilson H, Mannix S, Oko-osi H, Revicki DA. The Impact of Medication on Health-Related Quality of Life in Patients with Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs*. 2015;29(1):29-40, doi: 10.1007/s40263-014-0217-8.
562. Álvarez E, Olivares JM, Carrasco JL, López-Gómez V, Rejas J. Clinical and economic outcomes of adjunctive therapy with pregabalin or usual care in generalized anxiety disorder patients with partial response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Gen Psychiatry*. 2015;14(1):2, doi: 10.1186/s12991-014-0040-0.
563. Organización Mundial de la Salud. Esquizofrenia. [accedido 1 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
564. Consalud. En España hay unas 600.000 personas con esquizofrenia o trastornos asociados. [accedido 1 abril 2020]. Disponible en: [https://www.consalud.es/pacientes/en-espana-hay-unas-600-000-personas-con-esquizofrenia-o-trastornos-asociados\\_36884\\_102.html](https://www.consalud.es/pacientes/en-espana-hay-unas-600-000-personas-con-esquizofrenia-o-trastornos-asociados_36884_102.html).
565. Świtaj P, Anczewska M, Chrostek A, Sabariego C, Cieza A, Bickenbach J, et al. Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. *BMC Psychiatry*. 2012;12:193, doi: 10.1186/1471-244X-12-193.
566. Kane JM, Correll CU. Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(9):1115-24, doi: 10.4088/JCP.10r06264yel.
567. National Institute of Mental Health. Mental Health Medications. 2012.
568. Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry*. 2011;198(1):51-8, doi: 10.1192/bjp.bp.110.081513.
569. Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, Manning RA, Allen MH, Fishman RS, 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*. 2012;14(1):31-40, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00975.x.
570. Cruz MP. Aripiprazole Lauroxil (Aristada). *Pharm Ther*. 2016;41(9):556-9.
571. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10202):939-51, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
572. Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, Goff DC, Kane JM, Tamminga CA, et al. ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2016;79(12):952-61, doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.026.
573. Correll CU, Davis RE, Weingart M, Saillard J, O'Gorman C, Kane JM, et al. Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(4):349–358. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4379.
574. Brissos S, Dias VV, Carita AI, Martínez-Arán A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res*. 2008;160(1):55-62, doi: 10.1016/j.psychres.2007.04.010.
575. Yeh C-B, Huang Y-S, Tang C-S, Wang L-J, Chou W-J, Chou M-C, et al. Neurocognitive effects of aripiprazole in adolescents and young adults with schizophrenia. *Nord J Psychiatry*. 2014;68(3):219-24, doi: 10.3109/08039488.2013.799228.
576. Alonso J, Croudace T, Brown J, Gasquet I, Knapp MRJ, Suárez D, et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;12(4):536-43, doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00495.x.
577. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):892-909, doi: 10.4088/jcp.v63n1007.
578. Acosta FJ, Bosch E, Sarmiento G, Juanes N, Caballero-Hidalgo A, Mayans T. Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables. *Schizophr Res*. 2009;107(2-3):213-7, doi: 10.1016/j.schres.2008.09.007.

## REFERENCIAS

579. Hernández DOM, Martínez EOM, Izquierdo EYB. Trastorno Bipolar. Consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Revista Médica Electrónica*. 2019;41(2):467-482.
580. Gaceta Medica. Más de un millón de personas en España padecen trastorno bipolar. *Gac Médica*. 2018, Disponible en: <https://gaceta-medica.com/investigacion/mas-de-un-millon-de-personas-en-espana-padecen-trastorno-bipolar-fc1477777/>.
581. Janssen España. Trastorno Bipolar. [accedido 2 abril 2020]. Disponible en: <https://www.janssen.com/spain/salud/neurociencia/trastorno-bipolar>.
582. Prajapati AR, Wilson J, Song F, Maidment I. Second-generation antipsychotic long-acting injections in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2018;20(8):687-96, doi: 10.1111/bdi.12707.
583. Keramatian K, Chakrabarty T, Yatham LN. Long-Acting Injectable Second-Generation/Atypical Antipsychotics for the Management of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2019;33(5):431-56, doi: 10.1007/s40263-019-00629-z.
584. Oya K, Sakuma K, Esumi S, Hashimoto Y, Hatano M, Matsuda Y, et al. Efficacy and safety of lithium and lamotrigine for the maintenance treatment of clinically stable patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials with an enrichment design. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2019;39(3):241-6, doi: 10.1002/npr2.12056.
585. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(2):198-217, doi: 10.1038/s41380-018-0044-2.
586. Lorenzo-Luaces L, Amsterdam JD. Effects of venlafaxine versus lithium monotherapy on quality of life in bipolar II major depressive disorder: Findings from a double-blind randomized controlled trial. *Psychiatry Res*. 2018;259:455-9, doi: 10.1016/j.psychres.2017.11.025.
587. Peñas E. El Libro Blanco del Parkinson en España. Aproximación, análisis y propuesta de futuro. 2015.
588. Benito-Leon J. Epidemiology of Parkinson's disease in Spain and its contextualisation in the world. *Rev Neurol*. 2018;66(4):125-34.
589. Ministerio de Sanidad. Instituto de Información Sanitaria. Área de Inteligencia de Gestión. Mortalidad por causa de muerte. Portal Estadístico. [accedido 27 abril 2020]. Disponible en: <https://estadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=106>.
590. Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, Molinuevo JL. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology*. 1998;50(6 sup 6):S2-10; discussion S44-48, doi: 10.1212/wnl.50.6\_suppl\_6.s2.
591. Federación Española Parkinson. ¿Qué es el Parkinson? Causas, diagnóstico, evolución, síntomas y tratamiento. [accedido 15 octubre 2015]. Disponible en: <https://www.esparkinson.es/espacio-parkinson/conocer-la-enfermedad/>.
592. Mayo Clinic. Parkinson's disease - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic. [accedido 27 abril 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/parkinsons-disease/diagnosis-treatment/drc-20376062>.
593. 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*. 2006;63(12):1756-60, doi: 10.1001/archneur.63.12.1756.
594. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448-58, doi: 10.1002/mds.1090.
595. 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*. 2005;62(6):905-10, doi: 10.1001/archneur.62.6.905.
596. Clarke CE, 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*. 2009;15(10):728-41, doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.09.005.
597. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015;30(4):500-9, doi: 10.1002/mds.26123.
598. Starkstein SE, Brockman S, Hayhow BD. Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(6):468-72, doi: 10.1097/YCO.0b013e3283577ed1.
599. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(10):757-63, doi: 10.1056/NEJM199903113401003.
600. Fernandez HH, Okun MS, Rodriguez RL, Malaty IA, Romrell J, Sun A, et al. Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson disease but not through normalization of sleep architecture: results from a double-blind clinical-polysomnography study. *Int J Neurosci*. 2009;119(12):2196-205, doi: 10.3109/00207450903222758.
601. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9916):533-40, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62106-6.
602. Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007;22(10):1379-89; quiz 1523, doi: 10.1002/mds.21475.
603. Rodríguez-Violante M, Ospina-García N, Dávila-Avila NM, Cruz-Fino D, Cruz-Landero A de la, Cervantes-Arriaga A. Motor and non-motor wearing-off and its impact in the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):517-21, doi: 10.1590/0004-282X20180074.



604. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2014;29(2):229-37, doi: 10.1002/mds.25751.
605. Cattaneo C, Jost WH, Bonizzoni E. Long-Term Efficacy of Safinamide on Symptoms Severity and Quality of Life in Fluctuating Parkinson's Disease Patients. *J Park Dis.* 2020;10(1):89-97, doi: 10.3233/JPD-191765.
606. Takahashi M, Fujita M, Asai N, Saki M, Mori A. Safety and effectiveness of istradefylline in patients with Parkinson's disease: interim analysis of a post-marketing surveillance study in Japan. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(15):1635-42, doi: 10.1080/14656566.2018.1518433.
607. Ferreira JJ, Lees A, Rocha J-F, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):154-65, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00336-1.
608. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha J-F, McCrory M, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(2):197-206, doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4703.
609. Ferreira JJ, Lees A, Rocha J-F, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions. *Eur J Neurol.* 2019;26(7):953-60, doi: 10.1111/ene.13914.
610. WHO. Neurological disorders: public health challenges. Geneva: World Health Organization; 2006.
611. Pérez Carmona N, Fernández Jover E, Pérez Sempere Á. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol.* 2019;69(01):32, doi: 10.33588/rn.6901.2018477.
612. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269-85, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
613. Esclerosis Múltiple España. Día Mundial de la Esclerosis Múltiple 2019: cifras, reivindicaciones y actividades. *Escler Múltiple Esp.* 2019, Disponible en: <https://www.esclerosismultiple.com/dia-mundial-esclerosis-multiple-2019-cifras-reivindicaciones-actividades-programa/>.
614. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. 2007.
615. EMA. Betaferon (interferon beta-1b). [accedido 5 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betaferon>.
616. EMA. Ocrevus (ocrelizumab). [accedido 29 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>.
617. EMA. Zeposia (ozanimod). [accedido 5 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia>.
618. Mayzent: Pending EC decision. [accedido 18 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/mayzent>.
619. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;39(3):285-94, doi: 10.1002/ana.410390304.
620. Liu C, Blumhardt LD. 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.* 1999;67(4):451-6.
621. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *The Lancet.* 2003;361(9357):545–552.
622. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler.* 2000;6(4):255-66, doi: 10.1177/13524585000600407.
623. Mejuto B, Castellano P, Castro C, López LM. Assessment of the efficacy and safety of fampridine. *Farm Hosp.* 2017;41(2):283-91, doi: 10.7399/fh.2017.41.2.10615.
624. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(12):381-96, doi: 10.1177/1756285617722500.
625. Druart C, El Sankari S, van Pesch V. Long-term safety and real-world effectiveness of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2017;9:1-10, doi: 10.2147/PROM.S122401.
626. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401, doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
627. Barrero F, Mallada-Frechin J, Martínez-Ginés ML, Marzo ME, Meca-Lallana V, Izquierdo G, et al. Spanish real-world experience with fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: MS NEXT study. *PLOS ONE.* 2020;15(4):e0230846, doi: 10.1371/journal.pone.0230846.
628. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293–1303.

629. Boz C, Ozakbas S, Terzi M. Real world efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. [accedido 29 mayo 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200334/cavit.boz.real.world.efficacy.and.safety.of.teriflunomide.in.patients.with.html>.
630. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol*. 2013;260(9):2297-305, doi: 10.1007/s00415-013-6954-7.
631. Mirabella M, Prosperini L, Lucchini M, Boffa L, Borriello G, Buscarinu MC, et al. Safety and Efficacy of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis: An Italian, Multicenter, Real-World Study. *CNS Drugs*. 2018;32(10):963-70, doi: 10.1007/s40263-018-0543-3.
632. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1000–1009.
633. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910, doi: 10.1056/NEJMoa044397.
634. van Pesch V, Sindic CJ, Fernández O. Effectiveness and safety of natalizumab in real-world clinical practice: Review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;149:55-63, doi: 10.1016/j.clineuro.2016.07.001.
635. FDA. Supplement approval for natalizumab. [accedido 24 octubre 2017]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2006/125104s015ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2006/125104s015ltr.pdf).
636. FDA. Supplement approval Alemtuzumab for RRMS. [accedido 24 octubre 2017]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2014/103948orig1s5139ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/103948orig1s5139ltr.pdf).
637. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34, doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
638. FDA. Food and Drug Administration approves new drug to treat multiple sclerosis. [accedido 23 marzo 2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treat-multiple-sclerosis>.
639. EMA. Mayzent: Pending EC decision. [accedido 18 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/mayzent>.
640. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2018;391(10127):1263-73, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
641. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1021-33, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8.
642. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. - NCT02792231. [accedido 24 octubre 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792231>.
643. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M-E, de Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci*. 2017;7(7), doi: 10.3390/brainsci7070078.
644. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis -NCT02792218. [accedido 24 octubre 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792218>.
645. Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol*. 2007;62(4):335–346.
646. ClinicalTrials.gov. Search of: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation Studies. Multiple Sclerosis. List Results. [accedido 1 junio 2020]. Disponible en: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Multiple+Sclerosis&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Multiple+Sclerosis&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=).
647. Rheumatoid Arthritis Symptoms, Treatment, Diet, Medication. [accedido 14 septiembre 2015]. Disponible en: [http://www.medicinenet.com/rheumatoid\\_arthritis/article.htm](http://www.medicinenet.com/rheumatoid_arthritis/article.htm).
648. Muñetón GA, Quintana G. La epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol*. 2015;22(3):145-7, doi: 10.1016/j.rcreu.2015.09.001.
649. WHO. Chronic rheumatic conditions. [accedido 2 diciembre 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>.
650. RA Life Expectancy: Does Rheumatoid Arthritis Affect Life Span? - RheumatoidArthritis.org. <https://www.Rheumatoidarthritis.Org/>. [accedido 2 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.rheumatoidarthritis.org/ra/prognosis/life-expectancy/>.
651. Sociedad Española de Reumatología. Se ha presentado el Estudio EPISER 2016 en la sede del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019, Disponible en: <https://www.ser.es/se-ha-presentado-el-estudio-episer-2016-en-la-sede-del-ministerio-de-sanidad-consumo-y-bienestar-social/>.
652. Sociedad Española de Reumatología. Artritis Reumatoide. Dossier de Prensa. 2015.
653. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(sup 1):S1, doi: 10.1186/ar2666.

654. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):443-8, doi: 10.1038/nrrheum.2017.95.
655. American College of Rheumatology. Artritis Reumatoide. [accedido 26 octubre 2017]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Artritis-Reumatoide>.
656. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol*. 2016;32(sup C):29-33, doi: 10.1016/j.cbpa.2016.03.006.
657. EMA. Download medicine data. [accedido 4 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>.
658. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148(2):124–134.
659. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Vollenhoven R van, 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*. 2006;54(1):26-37, doi: 10.1002/art.21519.
660. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G-R, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):415-21, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021.
661. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, 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*. 2006;8(3):R66.
662. Kotak S, Mardekian J, Horowicz-Mehler N, Shah A, Burgess A, Kim J, 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; 18(6):817-23, doi: 10.1016/j.jval.2015.05.005.
663. FDA Humira (adalimumab), full prescribing information. [accedido 16 septiembre 2015]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2002/adalabb123102LB.htm#clin,%202002](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/adalabb123102LB.htm#clin,%202002).
664. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, 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*. 2008;372(9636):375-82.
665. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. 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*. 2016;353:1777, doi: 10.1136/bmj.i1777.
666. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018;57(8):1423-31, doi: 10.1093/rheumatology/key121.
667. Wu Z-P, Zhang P, Bai J-Z, Liang Y, He J-S, Wang J-C. Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2449-59, doi: 10.3892/etm.2018.6495.
668. McCarty D, Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(3):61-7, doi: 10.1177/1759720X17752037.
669. Hernandez BH. Eficacia de sarilumab en la artritis reumatoide. *Reum Clin Supl*. 2018;14(2):22-34.
670. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2018;391(10139):2503-12, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2.
671. Zhang Y, Lu N, Peloquin C, Dubreuil M, Neogi T, Aviña-Zubieta JA, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):408-13, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209058.
672. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35-45, doi: 10.1002/art.10697.
673. Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, 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*. 2006;22(1):185-98, doi: 10.1185/030079905X65510.
674. St. Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3432-43, doi: 10.1002/art.20568.
675. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, Alten RE, Koncz T, Zwillich SH, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016;2(2):e000308, doi: 10.1136/rmdopen-2016-000308.

## REFERENCIAS

676. Blanco FJ, Rubio-Romero E, Sanmartí R, Díaz-Torné C, Talavera P, Dunkel J, et al. Clinical, Patient-Reported, and Ultrasound Outcomes from an Open-Label, 12-week Observational Study of Certolizumab Pegol in Spanish Patients with Rheumatoid Arthritis with or without Prior Anti-TNF Exposure. *Reumatol Clínica*. 2018;16(5):345-52, doi: 10.1016/j.reuma.2018.07.009.
677. Marenco de la Fuente JL, Solís Díaz R. Antagonistas del TNF. Nuevos datos de eficacia. *Reumatol Clínica*. 2009;5:71-6, doi: 10.1016/j.reuma.2008.12.005.
678. Smolen JS, Han C, Van Der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):716-22, doi: 10.1002/art.21661.
679. Kaeley GS, MacCarter DK, Goyal JR, Liu S, Chen K, Griffith J, et al. Similar Improvements in Patient-Reported Outcomes Among Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Two Different Doses of Methotrexate in Combination with Adalimumab: Results From the MUSICA Trial. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):123-34, doi: 10.1007/s40744-018-0105-7.
680. Yelin E, Trupin L, Katz P, Lubeck D, Rush S, Wanke L. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3046-54, doi: 10.1002/art.11285.
681. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19, doi: 10.1056/NEJMoa1112072.
682. Augustyn, C, Walker, B, Goss, T. Recognizing the value of innovation in the treatment of rheumatoid arthritis. White Paper. Boston Healthcare; 2013.
683. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2017;389(10086):2338-48, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
684. ClinicalTrials.gov. Search of: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation Studies | Arthritis, Rheumatoid. [accedido 3 junio 2020]. Disponible en: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Arthritis%2C+Rheumatoid&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Arthritis%2C+Rheumatoid&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=).
685. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):685-704, doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.008.
686. Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE, et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *Am J Manag Care*. 2002;8(3):231-242.
687. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):685-704, doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.008.
688. NICE. The assessment and management of psoriasis. 2012.
689. World Health Organization. Global report on Psoriasis. 2016.
690. AlQassimi S, AlBrashdi S, Galadari H, Hashim MJ. Global burden of psoriasis - comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol*. 2020;59(5):566-71, doi: 10.1111/ijd.14864.
691. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of Psoriasis in Spain in the Age of Biologics. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2014;105(5):504-9, doi: 10.1016/j.adengl.2014.04.016.
692. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, 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*. 2013;104(8):694-709, doi: 10.1016/j.ad.2013.04.003.
693. Fernández-Torres RM, 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*. 2014;53(11):e507-11, doi: 10.1111/ijd.12294.
694. Galluzzo M, D'Adamio S, Silvaggio D, Lombardo P, Massaro A, Egan CG, et al. Ustekinumab treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: eight-year real-life experience. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(1):95-104, doi: 10.1080/14712598.2020.1684472.
695. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: Results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):887-9, doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.053.
696. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1627-32.
697. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CEM, Woolley JM, Lalla D, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1192-99.
698. Chan JJ, Gebauer K. Treatment of severe recalcitrant plaque psoriasis with single-dose intravenous tumour necrosis factor-alpha antibody (infliximab). *Australas J Dermatol*. 2003;44(2):116-120.
699. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, 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*. 2005;152(5):954-60, doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06510.x.
700. Del Alcázar E, Suárez-Pérez JA, Armesto S, Rivera R, Herrera-Acosta E, Herranz P, et al. Real-world effectiveness and safety of apremilast in psoriasis at 52 weeks: a retrospective, observational, multicenter study by the Spanish Psoriasis Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020;34(12):2821-9, doi: 10.1111/jdv.16439.

701. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(3):258-69, doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029.
702. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38, doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
703. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2015;386(9993):541-51, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8.
704. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):352-9, doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.095.
705. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, Wasfi Y, Randazzo B, Song M, et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2018;154(6):676-83, doi: 10.1001/jamadermatol.2018.0793.
706. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10091):276-88, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5.
707. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet Lond Engl.* 2018;392(10148):650-61, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6.
708. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol WJG.* 2006;12(30):4819-31, doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4819.
709. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(46):7227-36, doi: 10.3748/wjg.v11.i46.7227.
710. Cabré E, Domènech E, Rothfuss K, Stange E, Herrlinger K. Capítulo34. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica.* 2a edición; 2012.
711. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1228-33, doi: 10.1056/NEJM199011013231802.
712. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res GCR.* 2011;4(2):53-61.
713. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Bonovas S. Inflammatory bowel disease: estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(2):261-70, doi: 10.1111/apt.15542.
714. Puig L, Marsal S, Escobar C, Hinojosa J, Palau J, Arraiza A, et al. La prevalencia de diez enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas (IMID) en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2019;93, e201903012.
715. INE. Población residente por fecha, sexo y edad. [accedido 11 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=9663>.
716. Brunet E, Roig-Ramos C, Vela E, Clèries M, Melcarne L, Villòria A, et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. *Ann Med.* 2018;50(7):613-9, doi: 10.1080/07853890.2018.1523550.
717. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17-30, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
718. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Off Pract.* 2017;44(4):673-92, doi: 10.1016/j.pop.2017.07.010.
719. Kuhbacher T, Fölsch U. Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2007;13(8):1149-55, doi: 10.3748/wjg.v13.i8.1149.
720. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(5):341-8, doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.009.
721. Williams C, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(4):237-48, doi: 10.1177/1756283X11405250.
722. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012;5(2):113-23, doi: 10.1586/ecp.12.2.
723. Gallego EM, Sánchez FG, Martínez AH, González AP, Lucas LM, Carrasco CH, et al. Experiencia clínica en el tratamiento con mesalazina en monoterapia en los pacientes con colitis ulcerosa. *Enferm Inflammatoria Intest Al Día.* 2017;16(2):45-50, doi: 10.1016/j.eii.2016.10.002.
724. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041-8.



## REFERENCIAS

725. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103-10, doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.033.
726. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(8):e1-47, doi: 10.1016/j.gastrohep.2012.11.001.
727. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76, doi: 10.1056/NEJMoa050516.
728. Taxonera C, Rodríguez C, Bertolotti F, Menchén L, Arribas J, Sierra M, et al. Clinical Outcomes of Golimumab as First, Second or Third Anti-TNF Agent in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1394-402, doi: 10.1097/MIB.0000000000001144.
729. Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(11-12):1174-85, doi: 10.1111/apt.15005.
730. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The Effects of Infliximab Therapy on Health-Related Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):794-802, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01094.x.
731. Feagan BG, Patel H, Colombel J-F, Rubin DT, James A, Mody R, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):264-75, doi: 10.1111/apt.13852.
732. Vermeire S, Rutgeerts P. Novel Biological Strategies in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(sup 1):S44-51, doi: 10.1097/00054725-200402001-00010.
733. Hanauer SB. Turning traditional treatment strategies on their heads: Current evidence for «step-up» versus «top-down». *Rev Gastroenterol Disord*. 2007;7(sup 2):S17-22.
734. Löwenberg M, Peppelenbosch M, Hommes D. Biological Therapy in the Management of Recent-Onset Crohn's Disease: Why, When and How? *Drugs*. 2006;66(11):1431-9, doi: 10.2165/00003495-200666110-00002.
735. Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(4):409-18, doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03232.x.
736. De Vos M, Dhooghe B, Vermeire S, Louis E, Mana F, Elewaut A, et al. Efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate to severe inflammatory bowel disease who failed at least two TNF antagonists. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(3):439-45, doi: 10.1177/2050640617722310.
737. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):1048-64, doi: 10.1007/s00535-018-1480-0.
738. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Gutiérrez A, Antolín B, Huguet J m., et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):278-88, doi: 10.1111/apt.15371.
739. Casellas F, Herrera de Guise C, Robles V, Torrejón A, Navarro E, Borrue N. Normalización a largo plazo de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Crohn con terapia de mantenimiento con adalimumab. *Enferm Inflammatoria Intest Al Día*. 2015;14(1):5-10, doi: 10.1016/j.eii.2014.12.001.
740. Louis E, Löfberg R, Reinisch W, Comez A, Yang M, Pollack PF, et al. Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the CARE trial. *J Crohns Colitis*. 2013;7(1):34-43, doi: 10.1016/j.crohns.2012.02.017.
741. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao L-L, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(8):883-95, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy055.
742. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):954-76, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3.
743. Sociedad Española de Neurología. Nota de prensa. Día Mundial de Acción contra la Migraña. 2019, Disponible en: <http://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link278.pdf>.
744. Burk CT, Gilderman A, Salas J, Berenbeim D, Nichol MB. The Impact of an Over-the-Counter Migraine Medication Program on Quality of Life. *Headache J Head Face Pain*. 2003;43(3):191-201, doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03042.x.
745. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301–315.
746. Abel H. Migraine headaches: Diagnosis and management. *Optom - J Am Optom Assoc*. 2009;80(3):138-48, doi: 10.1016/j.optm.2008.06.008.
747. Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain*. 2018;19(1):82, doi: 10.1186/s10194-018-0907-6.

748. Stewart WF, Wood GC, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. *J Occup Environ Med*. 2010;52(1):8–14.
749. Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R, et al. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *Rev Clínica Esp*. 2007;207(4):190-3, doi: 10.1157/13101849.
750. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(12):1307-17, doi: 10.1080/14712598.2019.1671350.
751. Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología*. 2019, doi: 10.1016/j.nrl.2019.03.013.
752. Barrientos N, Chana P. Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine headaches: a preliminary study. *J Headache Pain*. 2003;4(3):146–151.
753. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache J Head Face Pain*. 2000;40(6):445–450.
754. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener H-C, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):996-1001, doi: 10.1136/jnnp-2013-307149.
755. Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Manack Adams A, Aurora SK. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):78, doi: 10.1186/s10194-017-0784-4.
756. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P, on behalf of the REPOSE Principal Investigators. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain*. 2019;20(1):26, doi: 10.1186/s10194-019-0976-1.
757. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M, Hernández-Beltrán N, Jurado-Cobo C, González-Oria C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):411-6, doi: 10.1111/ene.13523.
758. European Medicines Agency. Aimovig (erenumab) EPAR. Product information. [accedido 31 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>.
759. European Medicines Agency. Emgality (galcanezumab). EPAR. Product information. [accedido 31 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>.
760. European Medicines Agency. Ajovy (fremanezumab). EPAR. Product information. [accedido 15 junio 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>.
761. Urits I, Jones MR, Gress K, Charipova K, Fiocchi J, Kaye AD, et al. CGRP Antagonists for the Treatment of Chronic Migraines: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(5):29, doi: 10.1007/s11916-019-0768-y.
762. Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, Aurora SK, Láinez MJA. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *J Headache Pain*. 2018;19(1):121, doi: 10.1186/s10194-018-0951-2.
763. Garza I, Swanson JW. Prophylaxis of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(3):281-91.
764. Diener H-C, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol Lond*. 2007;6(12):1054-62.
765. Garcia-Monco JC, 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*. 2007;27(8):920-8, doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01367.x.
766. Chaushev N, Milanov I. Impact of migraine and migraine treatment on patient's capacity to work and quality of life. *J Clin Med*. 2009;2(3):26–31.
767. 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*. 2013;53(2):297-309, doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02279.x.
768. D'Amico D, Solari A, Usai S, Santoro P, Bernardoni P, Frediani F, et al. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicentre study. *Cephalalgia*. 2006;26(6):691–696.
769. Dodick DW, Silberstein S, Saper J, Freitag FG, Cady RK, Rapoport AM, et al. The Impact of Topiramate on Health-Related Quality of Life Indicators in Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2007;47(10):1398–1408.
770. Mushet GR, Miller D, Clements B, Pait G, Gutterman DL. Impact of Sumatriptan on Workplace Productivity, Nonwork Activities, and Health-Related Quality of Life Among Hospital Employees With Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 1996;36(3):137–143.
771. Santanello NC, Polis AB, Hartmaier SL, Kramer MS, Block GA, Silberstein SD. Improvement in migraine-specific quality of life in a clinical trial of rizatriptan. *Cephalalgia*. 1997;17(8):867–872.
772. 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*. 2005;45(7):883-90.



## REFERENCIAS

773. Bordini CA, da Silva HM, Garbelini RP, Teixeira SO, Speciali JG. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain*. 2005;6(5):387-391.
774. Syed YY. Sumatriptan/Naproxen Sodium: A Review in Migraine. *Drugs*. 2016;76(1):111-21, doi: 10.1007/s40265-015-0521-8.
775. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, Silberstein S, Stewart WF, Nilsen J, et al. Erenumab in chronic migraine. *Neurology*. 2019;92(19):e2250-60, doi: 10.1212/WNL.0000000000007452.
776. 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. *Off J Eur Communities*. 1999;2000(18):1-5.
777. EURORDIS Rare Diseases Europe. Rare diseases: a public health priority. [accedido 21 abril 2020]. Disponible en: <https://www.eurordis.org/content/public-health-priority>.
778. Ekins, Sean. Industrializing rare disease therapy discovery and development. *Nat Biotechnol*. 2017;35(2):117-8, doi: 10.1038/nbt.3787.
779. Hernández García C. Enfermedades raras en España: aspectos regulatorios. Libro blanco de las enfermedades raras en España. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2018. p. 218.
780. European Medicines Agency. Orphan designation: Overview. European Medicines Agency. [accedido 22 abril 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
781. Orphan designation: Overview. European Medicines Agency. [accedido 1 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
782. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Search Orphan Drug Designations and Approvals. 2020 March. Search Orphan Drug Designations and Approvals. [accedido 21 abril 2020]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/>.
783. European Medicines Agency. Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products. Year 2019. Amsterdam: EMA; 2020.
784. EMA - European Medicines Agency. Orphan Medicines Figures 2000-2019. 2020.
785. Evaluate Pharma. Orphan Drug Report. UK: Evaluate Ltd; 2019.
786. Mestre-Ferrandiz J, Sussex J. Assessment of the Impact of Orphan Medicinal Products (OMPs) on the European Economy and Society. *OHE Consult*. 2010.
787. Lichtenberg FR. 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*. 2013;14(1):41-56, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-011-0349-4>.
788. Chambers JD, Thorat T, Wilkinson CL, Salem M, Subedi P, Kamal-Bahl SJ, et al. Estimating Population Health Benefits Associated with Specialty and Traditional Drugs in the Year Following Product Approval. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(2):227-35, doi: 10.1007/s40258-016-0291-9.
789. Wilsdon, Tim, Pistollato, Michele, Lawlor, Ryan. An evaluation of the economic and societal impact of the orphan medicine regulation. London: Charles River Associates; 2017.
790. EURORDIS Rare Diseases Europe. Sobre las enfermedades raras. [accedido 31 agosto 2015]. Disponible en: <http://www.eurordis.org/es/enfermedades-raras>.
791. 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*. 2011;9(3):198-205.
792. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. *N Engl J Med*. 2010;363(21):1991-2003, doi: 10.1056/NEJMoa0909825.
793. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Enfermedades raras y medicamentos huérfanos. 2017.
794. Phillips MI, Lee JR. Recent orphan drugs that are first-in-class. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2014;2(8):759-63, doi: 10.1517/21678707.2014.931806.
795. Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):51, doi: 10.1186/s13023-018-0797-3.
796. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Spinraza. 2017.
797. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Defitelio. 2018.
798. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1010-20, doi: 10.1056/NEJMoa1501365.
799. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Novel Drug Approvals for 2017. FDA; 2017.
800. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1898-907, doi: 10.1056/NEJMoa1712649.

- 801.** Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):27-38, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.006.
- 802.** Wensink D, Wagenmakers MAEM, Barman-Aksözen J, Friesema ECH, Wilson JHP, van Rosmalen J, et al. Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphria in Clinical Practice. *JAMA Dermatol.* 2020;156(5):570-5, doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0352.
- 803.** PhRMA. The Biopharmaceutical Pipeline. 2017. [accedido 22 abril 2020]. Disponible en: <https://www.phrma.org/Report/The-Biopharmaceutical-Pipeline>.
- 804.** Food and Drug Administration. U.S: Department of Health and Human Services. FDA track: Office of Orphan Products Development (OOPD). FDA. [accedido 22 abril 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-track-agency-wide-program-performance/fda-track-office-special-medical-programs-dashboard>.
- 805.** Zori R, Ahring K, Burton B, Pastores GM, Rutsch F, Jha A, et al. Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2019;128(1-2):92-101, doi: 10.1016/j.ymgme.2019.07.018.
- 806.** Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, Covid-19 (Actualización: 4 de abril). 2020.
- 807.** Organización Mundial de la Salud. Coronavirus. [accedido 14 abril 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1).
- 808.** World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. WHO. [accedido 14 abril 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/).
- 809.** Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses.* 2019;11(1):59, doi: 10.3390/v11010059.
- 810.** Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92, doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- 811.** World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). [accedido 14 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
- 812.** World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51. Data as reported by national authorities 2020.
- 813.** BOE. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. 2020.
- 814.** Ministerio de Sanidad. Actuaciones de respuesta coordinada para el control de la transmisión de Covid-19. 2020.
- 815.** Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. [accedido 14 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline---covid-19>.
- 816.** WHO. Covid-19 weekly epidemiological update. Data as received by WHO from national authorities. 2020.
- 817.** Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- 818.** World Health Organization. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: WHO; 2003.
- 819.** Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. 2020;26(7):1470-7, doi: 10.3201/eid2607.200282.
- 820.** Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10223):497-506, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 821.** Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1757-61, doi: 10.1093/infdis/jiaa077.
- 822.** Ministerio de Sanidad. Actualización nº 282. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 31.12.2020.
- 823.** PhRMA. The biopharmaceutical industry is leading the way in developing new vaccines and treatments for Covid-19. 2020.
- 824.** Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The Covid-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(1):305-6, doi: 10.1038/d41573-020-00073-5.
- 825.** Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1969-1973, doi: 10.1056/NEJMp2005630.
- 826.** Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). CEPI's response to Covid-19. [accedido 22 junio 2020]. Disponible en: <https://cepi.net/COVAX/>.
- 827.** Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- 828.** Baden LR, Sahly HME, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;384(5):403-16, doi: 10.1056/NEJMoa2035389.

## REFERENCIAS

829. Food and Drug Administration. Veklury (Remdesivir) EUA Letter of Approval. 2020.

---

830. European Medicines Agency. Veklury (Remdesivir) - EPAR. 2020.

---

831. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37, doi: 10.1056/NEJMoa2015301.

---

832. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-57, doi: 10.1001/jama.2020.16349.

---

833. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26, doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

---

834. EMA - European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. 2020.

---

835. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

---

836. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;384(3):229-37, doi: 10.1056/NEJMoa2029849.

---

837. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

---

838. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;384(3):238-51, doi: 10.1056/NEJMoa2035002.

---

## 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.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data

## EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

Edition 2019

**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:**

- **Países:** 32 de los 53 países de Europa (incluye UE-27, excepto Luxemburgo, e incluye Islandia, Noruega, Rusia, Suiza, Turquía y Reino Unido).
- **Año de referencia:** 2017 (datos reales) y 2018 (datos estimados).
- **Fuentes de datos:** Eurostat, IQVIA, OCDE, OMS, ECDC, 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 35.300 millones de euros en 2018.
  - Es el sector más intensivo en I+D, invirtiendo un 15% de sus ventas, seguido del sector de equipamiento y hardware tecnológico, con el 8,7%.
  - Generó un 23,2% de las ventas del sector a nivel mundial.
  - Empleó de manera directa a más de 765.000 empleados, y de manera indirecta a alrededor de 3,0 millones de personas.
  - Con exportaciones por valor de 396.000 millones de euros e importaciones por valor de 295.000 millones, cuenta con una balanza comercial positiva muy superior a la de otros sectores de alta tecnología.
  - Entre 2014 y 2018 se han comercializado 125 nuevas moléculas.
  - En promedio, el gasto farmacéutico supone el 19,2% 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 un cada vez más costoso, pasando de 413 millones de dólares en la década de 1980 a 2.558 millones en los años 2000.
  - La competencia desde las economías de países emergentes es cada vez mayor.
  - La fragmentación del mercado resulta en un comercio paralelo por valor de 5.408 millones de euros en 2017.

**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.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

The economic and societal footprint of the pharmaceutical industry in Europe

## EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), PwC (PricewaterhouseCoopers)

*Edition 2019*

### OBJETIVO:

- Demostrar el impacto económico, sanitario y social de la industria farmacéutica en la Unión Europea, así como la importancia de los incentivos a la propiedad intelectual para la I+D.

### MÉTODO:

- **País:** Unión Europea.
- **Año de referencia:** 2006.
- **Fuentes de datos:** Eurostat, Agencia Europea de Medicamentos, Organización Mundial de la Salud, asociaciones miembros de EFPIA.
- **Variables:** valor añadido y empleo (directo, indirecto e inducido), distribución de empleo por género, ganancias en productividad laboral, ahorros en costes.
- **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:

- La industria farmacéutica es un activo clave de valor añadido para la economía, el sector sanitario y la sociedad de la Unión Europea:
  - Generó un valor añadido de 206.000 millones de euros, de los cuales 106.074 de manera indirecta o inducida (multiplicador de 1,06). En España, el total de valor añadido fue de 14.759 millones de euros, con un multiplicador de 2,09 (9.976 millones de euros se generaron de manera indirecta o inducida).
  - Por cada uno de los 642.000 empleos directos generados, se generaron 2,9 empleos adicionales en otros sectores, de manera indirecta e inducida. En España, para cada uno de los 41.000 empleos directos, se generaron 4 empleos más.
  - El 46% de los trabajadores del sector son mujeres, frente a entre el 15% y 30% en otros sectores, como el aeronáutico, el de automoción o el de telecomunicaciones.
  - Fue responsable del tratamiento de más de 650.000 personas con cáncer o VIH entre 2007 y 2017. Estos tratamientos generaron 27.000 millones de euros en productividad laboral, y 13.000 millones de euros en ahorros de costes.
  - El desmantelamiento del actual sistema de incentivos a la propiedad intelectual podría reducir en un 25% el total de la inversión en I+D de la industria en la región.

### CONCLUSIONES:

- La industria farmacéutica ha contribuido significativamente a la economía, la sociedad y el sector sanitario de la Unión Europea, de manera tanto directa (empleo, I+D) como indirecta (productividad, efecto inductor).

The Pharmaceutical Industry and Global Health. Facts and Figures 2017

## IFPMA –International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

Report 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: global.
- 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.



## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

## The Economic Impact of the U.S. Biopharmaceutical Industry: 2017 National and State Estimates

## PhRMA, TEconomy Partners

Report 2019

**OBJETIVO:**

- Estimar el tamaño y la estructura de la industria biofarmacéutica de Estados Unidos, así como su capacidad de innovación e impacto económico en la economía norteamericana.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos, incluyendo detalle por Estado.
- **Año de referencia:** 2017.
- **Fuentes de datos:** Departamento de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), Oficina de Estadísticas Laborales (*BLS, Bureau of Labor Statistics*), Encuesta de Población (CPS, *Current Population Survey*), *TEconomy Partners*, *IMPLAN model*, Oficina Norteamericana del censo (*US Bureau of the Census*).
- **Variables:** Impactos directos, indirectos e inducidos del empleo, salarios, valor añadido, producción, impuestos e I+D.

**RESULTADOS:**

- El impacto total de la industria biofarmacéutica sobre la economía norteamericana, considerando sus efectos directos, indirectos e inducidos es de 626.700 M\$ en valor añadido (3,2% del PIB) y 1.149.000 M\$ en producción (3,4% del total), con multiplicadores que oscilan entre 1,13 y 2,00. La productividad de esta industria es de 362.617\$ de valor añadido por empleado, lo que representa un importe 3,6 veces mayor a la media de la industria nacional.
- La industria biofarmacéutica emplea en total a 4 millones de personas (empleo directo de 811.000 personas, o un efecto multiplicador de 3,98), y genera un total de 308.800 M\$ en salarios y beneficios. El salario medio anual de cada persona empleada directamente por este sector es de 126.587\$, más del doble de la media nacional. El 37% de sus empleados tienen formación en ciencias, ingeniería, matemáticas o tecnología (cifra 6 veces mayor que la del sector privado del país).
- Esta industria es uno de los principales motores de la innovación industrial de EE.UU., con una cifra de inversión anual de 102.000 M\$ en I+D (de 2 a 4 veces superior a otras industrias, como la aeronáutica, la de semiconductores y la de automoción), y un total de 146.000 empleados dedicados a I+D, situándose en la primera posición en relación a otros sectores.
- Las empresas biofarmacéuticas norteamericanas invirtieron más de 15.000 M\$ en la realización de más de 4.500 estudios clínicos, con 920.000 participantes. Considerando el efecto arrastre, esto generó una actividad económica de alrededor de 42.000 M\$.

**CONCLUSIONES:**

- La industria biofarmacéutica de los Estados Unidos es uno de los principales motores de la innovación del país, con una extensa infraestructura de investigación, fabricación y distribución, que produce impactos sobre la economía nacional de mayores proporciones que el producido por otras industrias.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

## The Research-Based Pharmaceutical Industry as a Chance for the Business Location Germany

Nusser M &amp; 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.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

## The Biopharmaceutical Sector's Impact on the U.S. Economy: Analysis at the National, State and Local Levels

**Burns L, Eckstut M, Chang A, Blair E, et al.**

*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.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

Contribution of pharma-related businesses to the Scottish economy

**ABPI-Association of the British Pharmaceutical Industry**

*Update for ABPI Scotland, 2008*

**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.

## The 2019 EU Industrial R&amp;D Investment Scoreboard

**Hernández H, Grassano N, Tübke A, Amoroso S, et al.***European Commission Report 2019***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. Evaluar la tendencia producida durante la última década.

**MÉTODO:**

- **Año de referencia:** 2018. Evolución desde 2008.
- **Fuente de datos:** cuentas de resultado de las empresas.
- **Muestra de 2.500 empresas:** 551 empresas europeas (14 españolas), 769 de EEUU, 318 de Japón, 57 de China y 355 del resto del mundo (23 países).
- **Variables:** ventas, empleo, gasto en I+D, resultado de explotación, inversión de capital.
- **Análisis:** descriptivo comparativo.

**RESULTADOS:**

- En 2018, los 2.500 mayores inversores en I+D realizaron el 90% del gasto en I+D industrial a nivel mundial: 823.400 millones de euros, un 8,9% más que el año anterior. La intensidad en I+D fue del 4,0%. Dieron empleo a 55,6 millones de personas.
- Las 100 empresas top en I+D invirtieron el 52% del gasto en I+D total incluido en este scoreboard.
- De las 2.500 empresas top en I+D, 515 son biofarmacéuticas (y realizan un 20,7% del gasto total en I+D), lo que constituye el grupo más numeroso (incluye biotecnología, proveedores de asistencia sanitaria, equipamiento médico y medicamentos).
- 14 de las 50 (y 2 de las 10) empresas con mayor gasto en I+D son farmacéuticas, siendo 8 de ellas norteamericanas y 6 europeas.
- 5 de las 10 empresas más intensivas en I+D son biofarmacéuticas, con una inversión en I+D de más del 25% de sus ventas.
- El sector biofarmacéutico es el que mayor gasto en I+D realizó (153.800 M€ en 2018, un 18,7% del total), seguido del de hardware/equipos tecnológicos (15,5%) y del automovilístico (15,5%).
- El biofarmacéutico es también el sector más intensivo en I+D, al invertir el 15,4% de su cifra de negocios, seguido del de software/servicios informáticos (10,8%) y el de hardware/equipos tecnológicos (8,4%).

**CONCLUSIONES:**

- Las 2.500 empresas que más invierten en I+D representan el 90% de la inversión industrial a nivel mundial. El sector biofarmacéutico sigue siendo el más intensivo en innovación.

Despite high costs, specialty drugs may offer value for money comparable to that of traditional drugs

**Chambers J, Thorat T, Pyo J, Chenoweth M, et al.**

*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*, estudios coste-utilidad 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 las 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.

## National and International Tests of the New Drug Cost Offset Theory

## Santerre RE.

*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 sustitutos.

**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.



The impact of new drug launches on hospitalization in 2015 for 67 medical conditions in 15 OECD countries: a two-way fixed-effects analysis

**Lichtenberg FR.**

*Forum Health Econ Policy (2019)*

**OBJETIVO:**

- Reexaminar el impacto que ha tenido la innovación farmacéutica sobre las hospitalizaciones en distintos países desarrollados.

**MÉTODO:**

- **País:** 15 países de la OCDE.
- **periodo:** 1982-2015.
- **Muestras:** 67 patologías.
- **Fuentes de datos:** *IMS Health MIDAS, IMS Health New Product Focus, OECD Health Statistics, Theriaque, International Agency for Research on Cancer.*
- **Variables:** coste de hospitalizaciones en 2015; innovación farmacéutica medida como el número de nuevas entidades químicas comercializadas en el periodo 1982-2015 en cada país para cada patología analizada.
- **Análisis:** modelos de regresión de efectos fijos por país y patología, controlando la propensión promedio de la población de cada país a ser hospitalizada por cada patología. Se asume un retardo en el efecto de la innovación sobre las hospitalizaciones. Análisis por subgrupos temporales.

**RESULTADOS:**

- El número de altas hospitalarias producidas en 2015 está inversamente relacionado con el número de medicamentos lanzados en el periodo 1982-2000 y en el periodo 2001-2005, pero no con los lanzados entre 2006 y 2015.
- Un medicamento adicional comercializado en 2001-2005 para una determinada patología se asocia a una reducción del 10% en el número de altas hospitalarias por esa patología en 2015.
- Si no se hubieran comercializado nuevos fármacos después de 1981, el total de días de atención hospitalaria y de altas en 2015 habría sido un 163% y 91%, respectivamente, mayor de lo realmente producido.
- La reducción estimada en el gasto hospitalario de 2015 atribuible a los fármacos lanzados después de 1981 es 5,3 veces mayor que el gasto producido en 2015 en dichos fármacos.

**CONCLUSIONES:**

- La innovación farmacéutica ha tenido un efecto compensación sobre los costes hospitalarios en los países desarrollados analizados.

Are the benefits of newer drugs worth their cost? Evidence from the 1996 MEPS

## Lichtenberg FR.

*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.

## Benefits and costs of newer drugs: an update

Lichtenberg FR.

*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.

## The Impact of New Drugs on US Longevity and Medical Expenditure, 1990-2003: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data

**Lichtenberg FR.**

*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.

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.

## Prescription drug coverage and elderly Medicare spending

## Shang B &amp; Goldman DP.

*Geneva Pap Risk Insur - Issues Pract. (2010);35(4):539-67*

**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).

## Do Drugs Reduce Utilization of Other Healthcare Resources?

**Crémieux P, Ouellette 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.



## Is There a Link Between Pharmaceutical Consumption and Improved Health in OECD Countries?

**Miller RD, Jr & Frech HE.**

*Pharmacoeconomics (2000); 18 Suppl. 1: 33-45*

### 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.

## The Productivity of Pharmaceuticals in Improving Health: An Analysis of the OECD Health Data

**Shaw JW, Horrace WC, Vogel RJ.**

*Economics Working Paper (2002)*

### 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.

The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in Sweden, 1997-2010: evidence from longitudinal, disease-level data

**Lichtenberg FR & Petterson B.**

*CESIFO Working paper N° 3894 (2012)*

#### 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.

## The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in France, 2000–2009

**Lichtenberg FR.**

*Economics and Human Biology (2014) 13: 107-127*

### 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.

How many life-years have new drugs saved? A three-way fixed-effects analysis of 66 diseases in 27 countries, 2000–2013

## Lichtenberg FR.

*Int Health (2019) 11:403-416*

### GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- MORTALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA.

### OBJETIVO:

- Analizar el impacto que ha tenido la comercialización de nuevos fármacos sobre el número de años de vida perdidos debido a 66 patologías en 27 países.

### MÉTODO:

- **País:** 27 países, entre ellos España.
- **Periodo:** 2000-2013.
- **Muentes de datos:** IQVIA MIDAS, OECD Health Statistics, Theriaque, Mundial, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations.
- **Variables:** tasas estandarizadas de años de vida perdidos antes de los 65, 70, 75, 80 y 85 años; coste de hospitalizaciones en 2015; mortalidad prematura; innovación farmacéutica medida como el número de nuevas entidades químicas comercializadas en el periodo en cada país para cada patología analizada; ratio coste-efectividad incremental.
- **Análisis:** modelos de regresión de efectos fijos por país, patología y año, controlando por la mejora en la tasa de mortalidad prematura por cada patología en cada país. Análisis por subgrupos temporales.

### RESULTADOS:

- La tasa de mortalidad prematura (antes de los 5 años) por una patología está inversamente relacionada con el número de medicamentos lanzados para dicha patología en el país.
- Un medicamento comercializado entre 0 y 11 años antes de un momento dado se asocia a una reducción del 3% en la tasa de años de vida perdidos antes de los 85 en ese momento, mientras que para un periodo de 12 años o más, el efecto sería del 5,5%. Para otros subgrupos de edad, las estimaciones son similares en términos cualitativos, pero de mayor magnitud.
- Si no se hubieran comercializado nuevos fármacos después de 1981, el total de años de vida perdidos antes de los 85 en el año 2013 habría sido 2,16 veces mayor de lo que fue en realidad. Para los 22 países analizados, esto se traduce en una ganancia de 149 millones de años.
- El gasto en 2013 en fármacos lanzados después de 1981 es de 421,8 mil millones de dólares.
- El ratio coste-efectividad asociado al gasto farmacéutico post 1981 es de 2.837 dólares por año de vida ganado antes de los 85 años.

### CONCLUSIONES:

- La inversión en innovación farmacéutica ha sido una estrategia coste-efectiva en términos de años de vida ganados los países desarrollados analizados.

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.**

*Forum Health Econ Policy (2013);16(1):1-33*

**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.

The impact of pharmaceutical innovation on the burden of disease in Ireland, 2000–2015

**Lichtenberg FR.**

*J Public Health (2020) doi: 10.1093/pubmed/fdz183*

**OBJETIVO:**

- Analizar el impacto que ha tenido la innovación farmacéutica sobre la carga de la enfermedad en Irlanda.

**MÉTODO:**

- País: Irlanda.
- Periodo: 1983-2015.
- Fuentes de datos: IQVIA MIDAS, OECD Health Statistics, Theriaque.
- Variables: carga de la enfermedad medida como el número de años de vida potencial perdidos antes de los 70, 75 y 80 años y como el número de años de vida ajustados por discapacidad perdidos; innovación farmacéutica medida como el número de nuevas entidades químicas comercializadas; ratio coste-efectividad incremental.
- Análisis: modelos de regresión de efectos fijos por patología y año, controlando factores económicos y sociales (ingresos, nivel educativo, factores de riesgo, etc.).

**RESULTADOS:**

- Los medicamentos comercializados entre 1983 y 1997 se asocian con una reducción del 7,6% en el número de años de vida ajustados por discapacidad perdidos entre la población de 30-49 años, y del 30,7% en la población mayor de 69 años.
- Las nuevas entidades moleculares comercializadas entre 1983 y 1997 redujeron en 235.000 el número de años de vida ajustados por discapacidad en el año 2015.
- La inversión en medicamentos lanzados en el periodo analizado fue de 396 millones de dólares.
- En 2015, el ratio coste-efectividad asociado al gasto farmacéutico del periodo 1983-1997 es de 1.137 euros por año de vida ajustado por discapacidad ganado.

**CONCLUSIONES:**

- La inversión en innovación farmacéutica en Irlanda puede considerarse una estrategia coste-efectiva en términos de años de vida ajustados por discapacidad evitados.



How cost-effective are new cancer drugs in the U.S.?

## Lichtenberg FR.

*Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research (2020)*

doi: 10.1080/14737167.2020.170996

### GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- CÁNCER.

### OBJETIVO:

- Evaluar la relación coste-efectividad que han supuesto los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA en Estados Unidos durante el periodo 2000-2014.

### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo:** 2000-2014.
- **Fuentes de datos:** IMS Health, HCUPnet, National Cancer Institute, Compressed Mortality Database, SEER Research Data.
- **Variables:** mortalidad prematura; supervivencia a los 5 años; hospitalizaciones; innovación farmacéutica medida como el número de medicamentos oncológicos comercializadas por la FDA; ratio coste-efectividad incremental.
- **Análisis:** tres modelos de regresión de efectos fijos sobre los años de vida potencial perdidos antes de los 75 años, la tasa de supervivencia y los días de hospitalización.

### RESULTADOS:

- Los medicamentos oncológicos comercializados entre 2000 y 2014 se asocian con una reducción de 719.133 años de vida potencial perdidos (antes de los 75 años) en el año 2014.
- Los fármacos contra el cáncer aprobados en 1989-2005 han reducido el coste hospitalario de 2013 en 4.800 millones de dólares. Por su parte, en 2014, el coste social neto de los fármacos oncológicos aprobados después de 1999 es de 7.500 millones de dólares, teniendo en cuenta el menor gasto en fármacos más antiguos y en hospitalizaciones que se deriva de su uso.
- En el caso base, el coste por año de vida ganado en 2014 gracias a los medicamentos oncológicos aprobados en 2000-2014 se estima en 7.853 dólares.

### CONCLUSIONES:

- La inversión en innovación farmacéutica oncológica puede considerarse una estrategia coste-efectiva.

Have newer cardiovascular drugs reduced hospitalization? Evidence from longitudinal country-level data on 20 OECD countries, 1995-2003

**Lichtenberg FR.**

*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 de la 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*.
- **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.
- **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.

**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.

## AHORRO EN COSTES

## 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:

- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

### 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  $CHA_2DS_2-VASC \geq 2$ , 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.

The value of antihypertensive drugs: a perspective on medical innovation

**Cutler D, Long G, Berndt E, Royer J, et al.**

*Health Affairs (2007) 26(1): 97-110*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

**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.

## AHORRO EN COSTES

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, et al.**

*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
- **Periodo:** 1990-2000
- **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 analizado, 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 derivado de 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.

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, et al.**

*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  $3,18 \pm 2,3$  a  $1,24 \pm 1,5$ .
  - El número medio de corticosteroides consumidos disminuyó de  $3,08 \pm 2$  a  $1,16 \pm 1,1$ .
  - La función pulmonar media mejoró las cinco medidas utilizadas.
  - El número medio de admisiones hospitalarias se redujo de  $2,4 \pm 0,41$  a  $0,8 \pm 0,37$ . 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  $16,6 \pm 2,94$  días a  $5,3 \pm 2,6$  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.

Economic evaluation of a population strategy for the treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals

**Mar J, Ibarrodo O, Martínez-Baz I, Juanbeltz R, et al.**

*Rev Esp Enferm Dig (2018):110(10):621-628*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- HEPATITIS C.

**OBJETIVO:**

- Realizar una evaluación económica sobre los dos primeros años de la aplicación del plan estratégico de la Hepatitis C crónica en Navarra.

**MÉTODO:**

- **País:** España (Navarra).
- **Periodo:** 2015-2016.
- **Fuente de datos:** historias médicas de los pacientes recogidas por el servicio de farmacia; sistema sanitario navarro.
- **Variables:** costes y utilidades derivados del uso de distintas combinaciones de antivirales de acción directa.
- **Análisis:** modelo de simulación de eventos discretos realizado desde la perspectiva del sistema sanitario navarro. Horizonte temporal de la vida del paciente para la evaluación económica y de 30 años para el análisis de impacto presupuestario. Descuento temporal del 3% en los costes y la efectividad.

**RESULTADOS:**

- Población de estudio de 656 pacientes con hepatitis C crónica tratados en Navarra.
- Ratio de coste-efectividad promedio de los tratamientos de 5.346 euros/AVAC, siendo más eficiente cuanto mayor es el nivel de fibrosis: 9.898€/AVAC en estadios 0-1; 5.343€/AVAC en estadios 2-3; dominancia en estadio 4.
- En el grupo con descompensación, cirrosis y hepatocarcinoma pendiente de trasplante, se alcanza un ICER de 57.821 €/AVAC.
- Para el subgrupo analizado de 656 pacientes, el impacto presupuestario de la estrategia fue de 12,1 millones de euros, lográndose un ahorro neto a partir del tercer año gracias a la reducción en el precio de los distintos tratamientos y a una respuesta viral sostenida cercana al 100.

**CONCLUSIONES:**

- La implementación del plan estratégico de la hepatitis C en Navarra ha resultado coste-efectiva, gracias al efecto compensación producido sobre el gasto sanitario a largo plazo. A partir del tercer año se produce un ahorro neto de costes.



The impact of increased utilization of HIV drugs on longevity and medical expenditure: an assessment based on aggregate US time-series data

**Lichtenberg FR.**

*NBER (2006), Working Paper N° 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.

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);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.

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, Berardesca E, et al.**

*J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015);29(12):2411-6

#### GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- PSORIASIS.

#### OBJETIVO:

- Cuantificar el impacto de los agentes biológicos sobre los costes directos e indirectos en el tratamiento de la psoriasis 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.

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 cardíaco (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 evitados, 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.

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.

**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.

Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs?  
The case of diabetes

**Encinosa WE, Bernard D, Dor A.**

*NBER Working Paper (2010) N° 15691*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- DIABETES.

**OBJETIVO:**

- Estimar el impacto directo de la adherencia al tratamiento de la diabetes tipo 2 (DMT2) en 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.

Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain

**Aznar-Lou L, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, et al.**

*Br J Gen Pract. (2017);67(662):e614-622*

#### OBJETIVO:

- Estimar el impacto de la no adherencia inicial a la medicación (NAIM), en la utilización de los servicios sanitarios, días de absentismo y costes, tanto de manera global como por grupos específicos de fármacos.

#### MÉTODO:

- **País:** España (Cataluña).
- **Periodo:** 2012/2014.
- **Población de estudio:** pacientes mayores de 14 años, a los que se les prescribió en atención primaria un nuevo fármaco en una de las 13 categorías seleccionadas. Cohorte de 1,7 millones de personas.
- **Fuentes de datos:** sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC), Boletín Oficial del Estado (BOE), Instituto Nacional de Estadística (INE).
- 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:** Utilización y costes de servicios sanitarios, fármacos, pruebas de laboratorio y análisis clínicos. Estimaciones de pérdidas de productividad laboral. Adherencia inicial, medida a través de tres categorías (adherente, parcialmente adherente, no adherente), en los 2 meses siguientes a la fecha de prescripción.
- **Análisis:** Estudio longitudinal de cohorte, basado en registros de 3 años. Regresión lineal multivariante multinivel (paciente, médico y centro de atención primaria), ajustada por los costes incurridos en los 12 meses previos a la prescripción. Análisis de 3 subgrupos: medicamentos crónicos, analgésicos y penicilinas.

#### RESULTADOS:

- Los pacientes inicialmente adherentes hicieron un mayor uso de fármacos y algunos servicios sanitarios que los pacientes no adherentes o solo parcialmente adherentes inicialmente. Esto se tradujo en aumentos en los costes médicos promedio de entre 2 y 11 euros por paciente, y de entre 15 y 23 euros en los costes farmacológicos del paciente.
- En cambio, la pérdida de productividad de los pacientes inicialmente adherentes ha sido menor que los demás. Cada paciente inicialmente adherente presenta ganancias promedio de productividad de entre 81 y 245 euros en relación a pacientes parcialmente adherentes, y de entre 53 y 160 euros frente a pacientes no adherentes. En conjunto, se produce un efecto compensación, generando ahorros netos desde la perspectiva de la sociedad cuando se produce adherencia inicial al tratamiento.
- Las diferencias en costes entre pacientes adherentes y no adherentes son más acentuadas en los subgrupos de las penicilinas (230 euros) y analgésicos (167 euros), en comparación con los fármacos para enfermedades crónicas (11 euros).
- La NAIM al tratamiento se asocia a un impacto económico en Cataluña de entre 8 y 89 millones de euros.

#### CONCLUSIONES:

- En términos globales, la NAIM se traduce en una mayor carga económica a corto plazo para el sistema, en tanto que genera una mayor pérdida de productividad laboral. Las intervenciones para mejorar la adherencia inicial en atención primaria podrían reducir costes y mejorar los resultados en salud.



## Medication Adherence and Improved Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes

**Curtis S, Boye K, Lage M, Garcia-Perez LE.**

*Am J Manag Care (2017);23(7):e208-214*

### GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- DIABETES.

### OBJETIVO:

- Examinar la asociación entre la adherencia a agentes hipoglucemiantes y los resultados económicos y en salud para una población de adultos con diabetes tipo 2.

### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 2009-2014.
- **Población de estudio:** 228.074 pacientes entre 18 a 64 años, con diabetes tipo 2, a los que se les prescribieron agentes hipoglucemiantes como tratamiento, en el periodo entre julio de 2010 y julio de 2011, y que contaban con seguro médico durante el año anterior y los 3 años posteriores a la fecha de prescripción.
- **Fuentes de datos:** base de datos *MarketScan® Commercial Claims and Encounters*, de *Truven Health Analytics (IBM®)*.
- **Variables:** Costes médicos por todas las causas, nivel de utilización de recursos sanitarios para el cuidado agudo, frecuencia de complicaciones agudas. Los pacientes adherentes fueron definidos como aquellos con  $\geq 80\%$  de proporción de días cubiertos (PDC).
- **Análisis:** modelos lineales generales con distribución gamma y log link, para examinar los costes por todas las causas. Modelos en dos partes, para estimar los costes en cuidados agudos. La utilización de recursos fue calculada a través de la estimación de regresiones binomiales negativas de número de hospitalizaciones, ingresos en urgencias y duración media de hospitalización. Regresiones logísticas para estimar las probabilidades de hospitalización, ingresos en urgencias y complicaciones agudas

### RESULTADOS:

- Los costes de los cuidados agudos y las visitas médicas son entre un 10% y 48% inferiores por cada paciente adherente, en comparación con un paciente no adherente.
- Aplicado a la población y periodo analizado en este estudio, para cada 1% de mejora en la adherencia, se ahorrarían 5,7M\$ en cuidados agudos.
- La adherencia se asocia también a una menor probabilidad de hospitalización (22,71% vs. 17,65%), e ingresos de urgencia (45,61% vs. 38,47%), así como a un menor número anual de episodios de hospitalización (0,40 vs. 0,27), de urgencias (1,23 vs. 0,83), y de duración por episodio de hospitalización (2,16 vs. 1,25 días).
- Los pacientes adherentes presentan mayores costes de fármacos (14.816\$ vs. 9.390\$), lo que hace que la diferencia en costes totales entre pacientes adherentes vs. no adherentes no sea significativa (38.357\$ vs. 38.633\$;  $p=0,720$ ). Sin embargo, en el análisis utilizando la ratio de posesión de medicamento (MPR, por sus siglas en inglés) como medida de adherencia, los costes totales de los pacientes adherentes resultaron ser un 4% inferiores que los de los no adherentes, con significación estadística (39.852\$ vs. 39.282\$;  $p<0,001$ ).

### CONCLUSIONES:

- La adherencia a los agentes hipoglucemiantes se asocia a una reducción significativa en los costes de cuidados agudos y en la utilización de recursos sanitarios, que podrían impactar positivamente el bienestar de los pacientes.

## 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.

The effect of changes in drug utilization on labor supply and per capita output

**Lichtenberg FR.**

*NBER Working Paper (2002) 9139*

**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.

## Availability of New Drugs and Americans' Ability to Work

## Lichtenberg FR.

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.

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, et al.**

*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.

**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.

Impacto económico y sanitario de la utilización de vacuna antigripal adyuvada con MF59 en población mayor de 65 años en España

**Pérez-Rubio A & Eiros JM.**

*Rev Esp Quimioter. (2018);31(1):43-52*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- VACUNAS.

**OBJETIVO:**

- Valorar el impacto en el presupuesto tanto regional como nacional de las campañas de vacunación estacionales llevadas a cabo en España utilizando la vacuna adyuvada con MF59 comparada con una vacuna convencional en población mayor de 65 años.

**MÉTODO:**

- **País:** España.
- **Periodo de referencia:** 2016-2017.
- **Población de estudio:** Población total de mayores de 65 años.
- **Fuentes de datos:** Instituto Nacional de Estadística (INE, Población), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Cobertura Vacunal, costes de complicaciones por grupos relacionados de diagnóstico), Subsecretaría de Sanidad (Licitación, precios de las vacunas), literatura (casos de gripe, consultas médicas, complicaciones asociadas, costes de consultas médicas).
- **Variables:** Impacto presupuestario, casos de gripe evitados, complicaciones y costes evitados, rendimiento económico del programa de vacunación.
- **Análisis:** Realización de dos escenarios de impacto presupuestario, uno con el suministro de la vacuna sin adyuvante y otro con el suministro de la vacuna adyuvada con MF59. Perspectiva del sistema sanitario, en la que no se consideran los costes indirectos o pérdidas de productividad. Análisis de sensibilidad univariante, variando cobertura vacunal y costes contemplados.

**RESULTADOS:**

- El impacto presupuestario de utilizar la vacuna antigripal con MF59 en todos los mayores de 65 años asciende a 6.967.288 euros, evitando para el conjunto nacional un coste de más de 89 millones de euros, lo que supone un ahorro potencial de 82 millones de euros. Dicho de otra manera, se consiguen casi 13 euros de ahorro por cada euro invertido.
- Asimismo, la utilización de la vacuna adyuvada con MF59 evitaría 113 mil casos anuales de gripe, de los cuales 24 mil necesitarían ingreso hospitalario y 1.384 fallecerían.
- Todos los análisis de sensibilidad resultan en ahorros netos de costes. Según los resultados de la simulación de la variación de las tasas de cobertura (desde un 25% hasta un 75%) frente al caso base (de 55,5%), se producirían ahorros netos de entre 37 y 111 millones de euros, y una reducción del 25% en los costes sanitarios, situación que seguiría generando ahorros, en este caso de 60 millones de euros.

**CONCLUSIONES:**

- El uso de la vacuna antigripal con el adyuvante MF59 a todos los mayores de 65 años supondría un incremento de la eficiencia de los programas de vacunación actualmente planteados en todas las CCAA y en el conjunto del estado español.

## Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study

**Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R.**

*Lancet Glob Health (2014);2(7):406-414*

### GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- VACUNAS.

### OBJETIVO:

- Desarrollar y validar un modelo genérico simple para estimar los efectos económicos y en salud de la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) en mujeres de 179 países.

### MÉTODO:

- **País:** 179 países.
- **Periodo de referencia:** 2012-2013, con extrapolación de datos para reflejar los efectos en la vida del paciente.
- **Población de estudio:** niñas de de 12 años, cohorte de 58 millones de personas.
- **Fuente de datos:** bases de datos de la OMS, del Banco Mundial, de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, de las Naciones Unidas, y estudios científicos.
- **Variables:** número de casos de cáncer cervical, muertes y años vividos con discapacidad evitados durante toda la vida del paciente y relación coste-efectividad de la vacunación.
- **Análisis:** desarrollo de un modelo PRIME (*Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics*) en Microsoft Excel. Se asume la no existencia de cambios en el método de diagnóstico de los cánceres cervicales, y que las vacunas ofrecen protección para toda la vida. No se consideran efectos indirectos (como el efecto de protección de rebaño). Validación a través de la comparación de resultados PRIME con otros modelos de coste-efectividad.

### RESULTADOS:

- La vacunación de la muestra analizada evitaría 690.000 casos de cáncer cervical y 420.000 muertes a lo largo del tiempo, a un coste neto de 4 mil millones de dólares.
- Además, sería coste-efectiva en el 87% de los países (156 de 179), con una ratio coste-efectividad promedio de 13.563 US\$ por muerte evitada (IC95%: 7.901 US\$ - 19.225 US\$), y de 11.647 US\$ por año de vida vivido con discapacidad evitado (IC95%: 7.393 US\$ - 15.901 US\$).
- El 70% de los cánceres evitados, y el 75% de las muertes evitadas se producirían en países de ingresos bajos o medios-bajos.
- La introducción de la vacunación frente al VPH en países que actualmente no cuentan con la vacuna evitaría un 63% más casos de cáncer cervical que en países con dichos programas (promedio de 1.600 casos por 100.00 habitantes, vs. 980).
- En España, la cobertura universal de la vacuna frente al VPH (210 mil mujeres menores de 12 años) evitaría 1.250 casos de cáncer cervical y 426 muertes, a un coste de 86 millones US\$, resultando coste-efectiva, con una ratio de coste-efectividad de 33.800 US\$ por muerte evitada, y 31.800 US\$ por año de vida vivido con discapacidad evitado (umbral: PIB *per capita* de 32.400 US\$).

### CONCLUSIONES:

- La vacunación universal frente al VPH tiende a ser coste-efectiva en casi todos los países del mundo, evitando un número significativo de muertes, casos de cáncer cervical y años de vida vividos con discapacidad. Existen grandes disparidades entre países, y los países con más potencial de beneficiarse son los que todavía no han introducido el programa de vacunación.



Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain

**De La Fuente J, Hernandez J, San Martín M, Ramirez P, et al.**

*Hum Vaccin Immunother (2019);15(7-8):1949-1961*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- VACUNAS.

**OBJETIVO:**

- Estimar el impacto epidemiológico y la relación coste-efectividad de un programa de vacunación utilizando la vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (9vVPH), en comparación con el actual modelo de vacunación español, y en un escenario en el que se incluye la vacunación también a los varones menores de 12 años.

**MÉTODO:**

- **País:** España.
- **Periodo de referencia:** Horizonte temporal de 100 años.
- **Población de estudio:** Población de menores de 12 años.
- **Fuente de datos:** Instituto Nacional de Estadística (INE), publicaciones científicas, base de datos Oblikue, Ministerio de Sanidad, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, *European Cancer Registry Based Study on Survival and Care of Cancer Patients 5 (EUROCCARE-5)*, *Cancer Research UK, National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (NATSAL-3) in UK*, *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*.
- **Variables:** costes, años de vida ajustados por calidad, número de casos y tasas de incidencia de cáncer cervical, verrugas genitales y cáncer anal, muertes y tasas de mortalidad.
- **Análisis:** Modelo de transmisión dinámica que simula la progresión natural de las infecciones por VPH, aplicado al contexto español, para estimar los impactos asociados a diferentes estrategias de vacunación. Se usó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

**RESULTADOS:**

- La vacunación de niñas de 12 años o menos con 9vVPH sería coste-efectiva en relación al actual programa de vacunación con la 4vVPH en niñas: ratio de coste-efectividad incremental de 7.718 euros por año de vida ajustado por calidad ganado. De ser implementado, este programa evitaría 15.295 casos y 3.114 muertes por cáncer cervical, y 159.597 casos de neoplasia cervical intraepitelial (NCI 1-3) en un horizonte temporal de 100 años.
- En comparación con una vacunación con 4vVPH en niñas menores de 12 años, una vacunación con 9vVPH a niños y niñas menores de 12 años estaría asociada a reducciones del 28,5% en la incidencia de NCI 2-3 (evitando 132.492 casos), 17,1% en la incidencia (18.665 casos) y 14% en las tasas de mortalidad (3.834 casos) por cáncer cervical, y evitaría 804.853 casos de verrugas genitales, con una ratio de coste-efectividad incremental de 30.426 euros por año de vida ajustado por calidad.

**CONCLUSIONES:**

- La implementación de la vacunación 9vVPH en niñas de 12 años o menos sería coste-efectiva y podría proporcionar beneficios en salud en relación al actual programa con la vacuna 4vVPH. Además, un programa de vacunación con 9vVPH a niños y niñas podría reducir aún más la carga de enfermedades relacionadas con el VPH en ambos sexos en la población española.

Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle income countries, 2001–2020

**Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, et al.**

*Bull World Health Organ (2017);95:629–638*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- VACUNAS.

**OBJETIVO:**

- Estimar el impacto económico de una vacunación sobre 10 enfermedades prevenibles con vacunas entre 2001 y 2020.

**MÉTODO:**

- **País:** 73 países de ingresos medios y bajos.
- **Periodo de referencia:** 2001-2020.
- **Fuente de datos:** *WHO-CHOICE Project*; Naciones Unidas.
- **Variables:** en comparación con la no vacunación, se modelaron los costes de los tratamientos evitados, los costes de transporte, las pérdidas de productividad de los proveedores de salud y las pérdidas de productividad debido a la discapacidad y la muerte.
- **Análisis:** modelos de impacto sanitario para estimar el impacto económico de lograr las coberturas previstas de vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B, virus del papiloma humano, encefalitis japonesa, sarampión, *Neisseria meningitidis* serogrupo A, rotavirus, rubéola, *Streptococcus pneumoniae* y fiebre amarilla. Análisis de sensibilidad con simulaciones Monte Carlo.

**RESULTADOS:**

- En el conjunto de países analizados, la vacunación evitará en 2001-2020 más de 20 millones de muertes, 500 millones de casos de enfermedad, 9 millones de casos de discapacidad a largo plazo y 960 millones de años de vida ajustados por discapacidad.
- En el periodo 2001-2020, la vacunación en estos 73 países ahorrará un total de 350.000 millones de dólares en costes de enfermedades (IC95%: 260-460 millones).
- En estas dos décadas, las muertes y discapacidad evitadas gracias a las vacunas suministradas se traducirán en una ganancia de productividad laboral estimada en 330.000 millones y 9.000 millones de dólares, respectivamente.
- Durante la vida de las cohortes vacunadas, se estima que las mismas vacunaciones ahorrarán 5.000 millones en costes de tratamientos.
- El valor económico y social más amplio de estas vacunas se estima en 820.000 millones de dólares (IC95%: 560-1.200 millones) en el periodo 2001-2020, y de 600.000 millones de dólares (IC95%: 420-870 millones) en el periodo 2011-2020. Alrededor del 97% de este valor viene determinado por el valor de la mortalidad evitada.

**CONCLUSIONES:**

- La inmunización a través de las vacunas va más allá de la salud, al prevenir costes y aumentar potencialmente la productividad económica.

## 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 aquellos 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.

## RESULTADOS EN SALUD

Pharmaceutical innovation and the longevity of Australians: A first look

**Lichtenberg FR & Duflos G.**

*Adv Health Econ Health Serv Res (2008) 19, 95–117.*

**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, National Science Foundation, 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.
- Las estimaciones implican que, en ausencia de cualquier aumento en la antigüedad de los medicamentos, la edad media de muerte habría aumentado en sólo 0,7 años. El aumento de la antigüedad de los fármacos representa aproximadamente el 65% del aumento total en la edad promedio de muerte.
- 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 10.585\$.

**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.

## The impact of access to prescription drugs on disability in eleven European countries

**Lichtenberg FR.**

*Disability and Health Journal (2019)12(3): 375-386*

### OBJETIVO:

- Comprobar la hipótesis de que cuanto mayor es el número relativo de medicamentos lanzados para una enfermedad durante 1982-2015 en un país, menor es la discapacidad relativa en 2015 de los pacientes con esa enfermedad en ese país.

### MÉTODO:

- **País:** 11 países europeos (Alemania, Italia, Austria, España, Dinamarca, Suiza, Suecia, Francia, Bélgica, Grecia y Portugal).
- **Periodo de referencia:** 1982-2015.
- **Fuente de datos:** datos de discapacidad de la *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (6ª oleada); datos de comercialización de fármacos de *IMS Health New Product Focus*; base Thériaque para obtener la indicación de cada fármaco.
- **Variables:** número de medicamentos comercializados, por país y patología; discapacidad medida de distintas formas alternativas (número de limitaciones para las actividades cotidianas, índice CASP de calidad de vida y bienestar, prevalencia de personas con cualquier limitación).
- **Análisis:** Modelos de efectos fijos two-way (por país y patología) para distintas medidas de discapacidad. Se controló mediante el nivel promedio de discapacidad de cada país analizado en cada enfermedad en particular, así como por el número de pacientes con la enfermedad y su edad media.

### RESULTADOS:

- A mayor tamaño relativo del mercado (número de pacientes diagnosticados), mayor es el número relativo de medicamentos lanzados para una enfermedad en un país.
- La comercialización de fármacos en el periodo 1982-2015 redujo en un 27% la probabilidad de padecer cualquier limitación en 2015 y en 4,9 puntos porcentuales (de 21,8% a 16,9%) la probabilidad de padecer una limitación severa en 2015.
- Esto implica que los fármacos lanzados en el período redujeron en un 29% el número medio de limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria en 2015 de las personas con al menos una afección médica.
- También se produjo un pequeño aumento en el índice de calidad de vida y bienestar.

### CONCLUSIONES:

- En general, cuanto mayor sea el número de medicamentos lanzados en un país para una enfermedad durante el periodo 1982-2015, menor será la discapacidad promedio de los pacientes con esa enfermedad en ese país en 2015.

The effect of new drugs on mortality from rare diseases and HIV

**Lichtenberg FR.**

*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.

Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies

**Trickey A, May M, Vehreschild J, Obel N, et al.**

*Lancet HIV (2017);4(8):349-56*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- VIH/SIDA

**OBJETIVO:**

- Examinar los cambios en la supervivencia a 1, 2, y 3 años y la esperanza de vida de los pacientes con VIH que comenzaron la terapia antirretroviral combinada entre 1996 y 2013.

**MÉTODO:**

- **País:** Reino Unido.
- **Año de referencia:** 1996-2013.
- **Fuente de datos:** 18 bases de datos, 12 europeas, 4 de EE. UU y 2 de Canadá que recogen información sobre 88.504 pacientes con VIH.
- **Variables:** esperanza de vida, mortalidad por todas las causas, mortalidad producida por VIH, carga viral, recuento de linfocitos CD4 en el primer, segundo y tercer año tras el inicio de la terapia combinada.
- **Análisis:** modelos de Cox de 18 cohortes de pacientes para conocer los riesgos que afectan a la supervivencia de los pacientes tratados con antirretrovirales en 4 periodos: 1996-99, 2000-2003, 2004-2007, 2008-2010.

**RESULTADOS:**

- En 1996-99, la mayoría de los pacientes comenzaron un régimen de inhibidores de la proteasa, mientras que después del año 2000, los regímenes basados en el inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos fueron los más comunes.
- Los pacientes que comenzaron el tratamiento en 2008-2010 tuvieron una menor mortalidad por todas las causas, ya en el primer año de tratamiento, que los pacientes que comenzaron en 2000-2003 (HR 0,71; IC 95%: 0,61-0,83). La mortalidad por todas las causas también fue menor en el segundo y tercer año de tratamiento (HR 0,57; IC 95%: 0,49-0,67).
- Las tasas de mortalidad no relacionadas con el SIDA también fueron menores en el etapa más reciente que en el periodo 2000-2003, tanto en el primer año de tratamiento (HR 0,48; IC 95%: 0,34-0,67) como en el segundo y tercer año (HR 0,29; IC 95%: 0,21-0,40).
- En base a las tasas de mortalidad de los tres primeros años de tratamiento antirretroviral, la esperanza de vida de los pacientes se incrementó en ambos sexos durante el periodo analizado. Para un paciente promedio de 20 años que comenzaba el tratamiento antirretroviral, la edad de muerte esperada aumentó de 54,4 años en 1996-1999 a 64,0 años en 2008-2010 en hombres y de 58 a 66,6 años en mujeres, con un incremento medio por periodo de 3,3 y 2,8 años para hombres y mujeres, respectivamente.
- En base a las tasas de mortalidad del segundo y tercer año de tratamiento, la esperanza de vida aumentó aún más para este paciente tipo promedio: se incrementó en 3,7 años en hombres y 2,9 años en mujeres en cada periodo, pasando de 62,5 años en 1996-1999 a 73,1 años en 2008-10 en hombres y de 67,1 a 76,0 años en mujeres.

**CONCLUSIONES:**

- Incluso en la última era antirretroviral, la supervivencia durante los primeros 3 años de tratamiento puede continuar mejorando, probablemente gracias al desarrollo de fármacos menos tóxicos, una mejor adherencia y prevención y una mejor gestión de la comorbilidad.



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, López JC, et al.**

*AIDS (2013) 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.

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, Rodger A, et al.**

*Lancet HIV (2014) 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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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.

Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial

**Locke F, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, et al.**

*The Lancet. Oncology (2019);20(1):31-42*

#### GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- CÁNCER

#### OBJETIVO:

- Estudiar la efectividad y seguridad a largo plazo de axicabtagen ciloleucel en el linfoma refractario de células B grandes.

#### MÉTODO:

- **País:** EEUU e Israel.
- **Periodo de referencia:** 19 de mayo de 2015 al 15 de septiembre de 2016.
- **Tipo de estudio:** ensayo multicéntrico de fase 1–2 de un solo brazo (seguimiento a largo plazo del estudio ZUMA-1).
- **Muestra:** 119 pacientes mayores de 18 años, de los cuales 108 fueron tratados por vía intravenosa con axicabtagen ciloleucel.
- **Variables:** Las variables primarias fueron las siguientes. Para la Fase 1 (seguridad): incidencia de toxicidades limitantes de la dosis. Para la Fase 2 (eficacia): proporción de pacientes que lograron una tasa respuesta objetiva (ORR)(respuesta completa (CR)+ respuesta parcial (PR)).) Variables secundarias: supervivencia global (OS), supervivencia libre de progresión (PFS) y duración de la respuesta (DoR), incidencia de eventos adversos y concentraciones de células T CAR anti-CD19 en sangre.
- **Análisis:** El tiempo transcurrido hasta el evento de la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general se evaluaron con el método de Kaplan-Meier, y los IC del 95% para las respuestas se calcularon con el método de Clopper-Pearson. La mediana de seguimiento fue de 27,1 meses. Todo el análisis fue realizado por el equipo investigador y por un comité de revisión central independiente.

#### RESULTADOS:

- OOR del 83% en el equipo investigador (CR 58% + PR 25%) y 74% en el comité independiente (CR 54% + PR 20%).
- La mediana de duración de la respuesta fue de 11,1 meses (IC 95%: 4,2- no estimable) según la evaluación del investigador y no fue alcanzado por la revisión del comité de revisión central independiente.
- La mediana de supervivencia global no se alcanzó (12,8 – no estimable).
- La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,9 meses (IC 95%: 3,3–15,0).
- El 100 % de los pacientes mostraron eventos adversos, mientras que el 98% tuvieron efectos adversos graves de grado 3 o superior durante las fases 1 y 2. Los eventos neurológicos ocurrieron en un 32% de los pacientes mientras que el 11% padecieron síndrome de liberación de citoquinas. Después de los 12 primeros meses no se reportaron efectos adversos neurológicos o de liberación de citoquinas.

#### CONCLUSIONES:

- Los datos de seguimiento a 2 años de ZUMA-1 sugieren que axicabtagen ciloleucel puede inducir respuestas duraderas y una supervivencia global media de más de 2 años, y que tiene un perfil de seguridad manejable a largo plazo en pacientes con linfoma de células B grandes recidivantes o refractarios.

## Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

**Maude S, Laetsch T, Buechner J, Rives S, et al.**

*New England Journal of Medicine (2018);378(5):439-48*

### GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- CÁNCER

### OBJETIVO:

- Determinar la eficacia y seguridad de tisagenlecleucel en pacientes pediátricos y jóvenes hasta 21 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B en recaída o refractarios.

### MÉTODO:

- **País:** 11 países de América del Norte, Europa, Asia y Australia.
- **Periodo de referencia:** de abril de 2015 a abril de 2017.
- **Tipo de estudio:** ensayo multicéntrico, de fase 2 no aleatorizado de un solo brazo (Estudio ELIANA).
- **Muestra:** 92 pacientes de 3 a 21 años, de los cuales 75 fueron infundidos con tisagenlecleucel.
- **Variables primarias:** tasa de remisión general (ORR)
- **Variables secundarias:** tasa de remisión completa, tasa de remisión completa con recuperación hematológica incompleta, supervivencia libre de eventos (EFS), duración de la remisión, supervivencia global y seguridad.
- **Análisis:** evaluación de la eficacia en ORR a los 3 meses y estimación de curvas de Kaplan-Meier para estimar las distribuciones de supervivencia a los 6 y 12 meses.

### RESULTADOS:

- ORR del 81% (IC del 95%: 71% a 89%) a los 3 meses. El 60% alcanzaron la remisión completa, mientras que el 21% tuvieron respuesta incompleta.
- La tasa de supervivencia sin recaídas entre los pacientes con respuesta al tratamiento fue del 80% (IC del 95%: 65% a 89%) a los 6 meses y del 59% (IC del 95%: 41% a 73%) a los 12 meses. EFS del 73% (IC 95%: 60% a 82%) a los 6 meses y del 50% (IC 95%: 35% a 64%) a los 12 meses. La tasa de supervivencia global fue del 90% (IC del 95%: 81% a 95%) a los 6 meses y del 76% (IC del 95%: 63% a 86%) a los 12 meses después de la perfusión.
- Todos los pacientes tuvieron al menos un efecto adverso durante el tratamiento. El 88% de los pacientes tuvo algún efecto adverso de grado 3-4. Los eventos adversos de grado 3 o 4 que se sospechaban que estaban relacionados con tisagenlecleucel ocurrieron en el 73% de los pacientes. El síndrome de liberación de citoquinas ocurrió en el 77% de los pacientes. Los eventos neurológicos ocurrieron en el 40% de los pacientes.

### CONCLUSIONES:

- Tisagenlecleucel proporcionó una remisión duradera con persistencia a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B recidivante o refractaria, con efectos tóxicos transitorios de alto grado.

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:**

- Analizar 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.
- Período 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  $\chi^2$  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.

## 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, et al.**

*Value in Health (2015); 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.

## RESULTADOS EN SALUD

Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

**Soria J, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, et al.**

*New England Journal of Medicine (2018);378(2):113-25*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- CÁNCER

**OBJETIVO:**

- Determinar la eficacia y seguridad de osimertinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que presentan mutación del gen EGFR no tratado previamente en comparación con el tratamiento estándar.

**MÉTODO:**

- **País:** 29 países de América, Europa (entre ellos España), Asia y Oceanía.
- **Periodo de referencia:** diciembre 2014 hasta marzo 2016.
- **Tipo de estudio:** ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento estándar basado en inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) (estudio FLAURA).
- **Muestra:** 556 pacientes mayores de edad con mutación EGFR sin tratamiento previo.
- **Variables:** supervivencia libre de progresión (PFS) como variable primaria. Variables secundarias: supervivencia global, tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de respuesta completa, tasa de respuesta parcial o estable, duración de la respuesta, cambio en el tamaño de la lesión desde el momento basal y seguridad.
- **Análisis:** prueba de supervivencia de Mantel-Cox en función de la raza (asiática vs no asiática) y tipo de mutación (Ex19del vs. L858R).

**RESULTADOS:**

- La supervivencia libre de progresión de osimertinib fue de 18,9 meses (IC95%: 15,2 meses-21,4 meses) frente a 10,2 meses con el comparador (IC95%: 9,6 meses-11,1 meses). HR de 0,46 (IC95%: 0,37-0,57;  $p < 0,001$ ).
- La tasa de respuesta objetiva fue similar en ambos grupos, pero superior con osimertinib: 80% osimertinib y 76% en el grupo EGFR-TKI estándar (OR 1,27; IC95%: 0,85-1,90;  $p = 0,24$ ).
- La mediana de duración de la respuesta de osimertinib fue de 17,2 meses (IC 95%: 13,8 meses a 22,0 meses) frente a 8,5 meses (IC 95%: 7,3 meses a 9,8 meses) con EGFR-TKI estándar.
- En el momento del análisis, no se había alcanzado la medida de supervivencia global en ninguno de los grupos. La proporción de pacientes vivos a los 18 meses fue del 83% (IC 95%: 78% a 87%) en el grupo con osimertinib y del 71% (IC 95%: 65% a 76%) en el grupo de control.
- Los eventos adversos de grado 3 o superior fueron menos frecuentes con osimertinib que con EGFR-TKI estándar (34% frente a 45%).

**CONCLUSIONES:**

- Osimertinib mostró una eficacia superior a la de los EGFR-TKI estándar en el tratamiento de primera línea del CPCNP avanzado con mutación del EGFR, con un perfil de seguridad similar y tasas más bajas de eventos adversos graves.



## RESULTADOS EN SALUD

Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer

**Fizazi K, Shore N, Tammela T, Ulys A, et al.**

*New England Journal of Medicine (2019);380(13):1235-46*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- CÁNCER

**OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de darolutamida para retrasar la metástasis y la muerte en hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. Como objetivo exploratorio se evaluó la calidad de vida de los pacientes tratados.

**MÉTODO:**

- **Países:** 36 países de América, Europa (entre ellos, España), Asia y Oceanía.
- **Periodo:** septiembre de 2014 a marzo de 2018.
- **Tipo de estudio:** ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (estudio ARAMIS).
- **Muestra:** 1.509 pacientes mayores de 18 años con adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente resistente a la castración.
- **Variables:** supervivencia libre de metástasis como variable primaria. Supervivencia global, tiempo hasta progresión del dolor y tiempo hasta primer evento como variables secundarias. Supervivencia libre de progresión (PFS), progresión del antígeno prostático específico (PSA), calidad de vida y tiempo hasta el procedimiento invasivo como variables exploratorias.
- **Análisis:** el análisis de supervivencia libre de metástasis se llevó a cabo mediante la prueba Mantel-Cox. Para la supervivencia se utilizaron curvas de Kaplan-Meier. Para las variables de calidad de vida se utilizó un modelo de análisis de covarianza y los siguientes cuestionarios de medida de calidad de vida: cuestionario Euroqol de 5 dimensiones y 3 niveles (EQ-5D-3L), versión corta del Brief Pain Inventory (BPI-SF), cuestionario de evaluación funcional de la terapia del cáncer-próstata (FACT-P) y cuestionario de calidad de vida de la EORTC para Cáncer de Próstata (EORTC QLQ-PR25).

**RESULTADOS:**

- La mediana de supervivencia libre de metástasis con darolutamida fue de 40,4 meses frente 18,4 meses del grupo placebo, con un Hazard Ratio (HR) de 0,41 (IC95%: 0,34-0,50). Estos resultados fueron consistentes para todos los subgrupos estudiados.
- La supervivencia global fue mayor en el grupo de darolutamida que en el grupo placebo, con un HR de 0,71 (IC95%: 0,50-0,99) no alcanzándose la mediana en ninguno de los grupos. La mediana de tiempo hasta la progresión del dolor fue mayor en los pacientes con darolutamida (40,3 meses) que en el grupo placebo (25,4 meses) (HR de 0,65; IC95%: 0,53-0,79).
- La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 36,8 meses en el grupo de darolutamida y 14,8 meses en el grupo de placebo, con un HR de 0,38 (IC95%: 0,32-0,45). La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 33,2 meses con darolutamida y 7,3 meses con placebo, con un HR de 0,13 (IC95%: 0,11-0,16).
- Los datos reportados en calidad de vida por los pacientes fueron similares para darolutamida y placebo, no alcanzándose umbrales clínicamente significativos.

**CONCLUSIONES:**

- Darolutamida retrasa la aparición de metástasis y mejora la supervivencia general, la PFS y el tiempo hasta la progresión del dolor entre los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con un perfil de seguridad aceptable en comparación con placebo.

## RESULTADOS EN SALUD

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, et al.**

*Clin Genitourin Cancer (2014);12(2):124-9*

**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.
- **Fuente:** *Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Registry*.
- **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).

**RESULTADOS:**

- La supervivencia global en el periodo 2005-2008 (20 meses) fue significativamente mayor que en el periodo 2000-2003 (15 meses) ( $p < 0,001$ ).
- La mediana de supervivencia global aumentó desde los 15 meses en el periodo previo a 20 meses en el periodo de aplicación de la terapia dirigida.
- Las tasas de supervivencia a 3 años en los casos con enfermedad regional pasaron del 67,9% en 2000-2003 a 73,4% en 2005-2008.
- 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%) ( $p < 0,001$ ).
- En el análisis multivariante, el Hazard ratio del riesgo de muerte entre los dos periodos analizados fue de 1,16 (IC95%: 1,116-1,195;  $p=0,0001$ ).

**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.

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); 35(12):2902-9*

**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. En total, los ensayos analizados cubren a más de 90.000 pacientes.
- **Periodo de referencia:** hasta agosto de 2003.
- **Análisis:** 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. El efecto conjunto del tratamiento con estatinas sobre la incidencia se evaluó a través de modelos de regresión múltiple de efectos fijos. Los odds ratios se calcularon con el método de Mantel-Haenszel.

**RESULTADOS:**

- La reducción del riesgo relativo de ACV fue del 21% (OR: 0,79; IC95%: 0,73-0,85), sin heterogeneidad entre los ensayos. El análisis de sensibilidad no cambió los resultados.
- 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.

Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials

**Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, et al.**

*Lancet (2019);393(10170):407-415*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

**OBJETIVO:**

- Desarrollar un meta-análisis para comparar la eficacia y seguridad de la terapia con estatinas en personas de distintos grupos de edad.

**MÉTODO:**

- País: Global.
- Período de referencia: estudios publicados entre 1996 y 2017.
- Población de estudio: 186.854 personas, de las cuales 39.242 (21%) tenían 55 años o menos, y 14.483 (8%) más de 75 años.
- Fuente de datos: datos individuales de los pacientes de 28 ensayos clínicos.
- Variables: eventos vasculares mayores (por ejemplo, eventos coronarios mayores, accidentes cerebrovasculares, revascularizaciones coronarias), mortalidad por causas específicas, variaciones en los niveles de colesterol LDL.
- Análisis: meta-análisis de los 28 ensayos clínicos (23 frente a placebo y 5 comparando diferentes intensidades en el tratamiento con estatinas) controlados, aleatorizados, con al menos 1.000 participantes y 2 años de periodo de seguimiento. Análisis de 6 subgrupos de edad.

**RESULTADOS:**

- En general, por cada 1,0 mmol/L de reducción en los niveles de colesterol LDL obtenidos por el tratamiento con estatinas, se producen reducciones en el riesgo de eventos vasculares mayores (21%), eventos coronarios mayores (24%), y revascularizaciones coronarias (25%).
- A medida que avanza la edad, estos efectos se mantienen, excepto en relación a la reducción del riesgo de eventos coronarios mayores, que es significativamente menor en las personas mayores (18%-19% >70 años, frente a 23%-31% para los de <70 años).
- Las muertes por causas vasculares se reducen en un 12% por cada 1,0 mmol/L de reducción en el colesterol LDL, en todos los grupos de edad. Si se excluyen pacientes en diálisis o que hayan tenido un infarto de miocardio (para los que las estatinas solo son recomendables en combinación con otros tratamientos), estos efectos solo se mantienen en las personas mayores.

**CONCLUSIONES:**

- El uso de estatinas reduce el riesgo de eventos vasculares mayores, independientemente de la edad del paciente. La evidencia relacionada con el beneficio en el uso de las estatinas en atención primaria para personas mayores de 75 años es menos directa, especialmente en ausencia de un alto riesgo de eventos vasculares oclusivos.

## Association Between Chlorthalidone Treatment of Systolic Hypertension and Long-term Survival

**Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, Cosgrove NM, et al.**

*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.

## RESULTADOS EN SALUD

Trends in Stroke Rates, Risk, and Outcomes in the United States, 1988 to 2008

**Fang MC, Coca Perrailon M, Ghosh K, Cutler DM, et al.**

*Am J Med (2014); 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 ( $\geq 65$  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.

## RESULTADOS EN SALUD

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);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  $\geq$ 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.



## RESULTADOS EN SALUD

Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials

**Aroda V, Ahmann A, Cariou B, Chow F, et al.**

*Diabetes Metab (2019);45(5):409-418*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- DIABETES.

**OBJETIVO:**

- Detallar la eficacia, seguridad y efectos cardiovasculares del uso de una dosis semanal subcutánea de semaglutida para el tratamiento de la diabetes 2, basado en resultados de los ensayos SUSTAIN 1-7.

**MÉTODO:**

- **País:** Global.
- **Población de estudio:** Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados con diabetes 2. Total de 8.416 pacientes aleatorizados, de los cuales 8.026 (95%) han participado hasta el final del periodo de estudio.
- **Fuente de datos:** Ensayos clínicos SUSTAIN 1-7.
- **Variables:** Variaciones en los niveles de HbA1c, muerte por eventos cardiovasculares, episodios de infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares, control de peso.
- **Análisis:** Método: 7 estudios aleatorizados, multicéntricos, controlados, de los cuales, 4 son doble ciego y 3 con sobre abierto. Duración: 30 semanas (en 3 de los 7 ensayos), 40 semanas (en 1), 56 semanas (en 2) y 104 semanas (en el restante). Comparadores: placebo (en 3 de los 7 ensayos) medicamentos (3 de 7) y combinación de placebo y otro medicamento en el ensayo restante. Dosis: 0,5 mg o 1,0 mg, administración subcutánea.

**RESULTADOS:**

- Semaglutida demostró superioridad en el control glucémico y pérdida de peso en relación a todos los comparadores evaluados. En los ensayos SUSTAIN 1-5 y 7, el promedio de HbA1c en los pacientes tratados con semaglutida se redujo entre 1,2% y 1,8% en el periodo de estudio vs. entre -0,1% y -0,4% con placebo y -0,5% y 1,4% de los demás medicamentos comparados.
- Un número significativamente mayor de pacientes tratados con semaglutida alcanzaron niveles de HbA1c  $< 7,0\%$  sin ganancia de peso, ni presencia de hipoglucemia (47% - 74%) vs. pacientes con placebo (7%-19%) y otros comparadores (16%-58%).
- En el ensayo SUSTAIN-6, con pacientes con alto riesgo cardiovascular, el uso de este fármaco redujo en un 26% los episodios cardiovasculares (HR: 0,74, P > 0,001).

**CONCLUSIONES:**

- En un extenso programa de ensayos clínicos de fase 3, semaglutida demostró su eficacia y seguridad, con un mejor control glucémico y pérdidas de peso superiores a todos los comparadores evaluados. En el ensayo con pacientes con alto riesgo cardiovascular, este fármaco demostró superioridad en la reducción de eventos cardiovasculares adversos, en comparación con el cuidado habitual y placebo.

## RESULTADOS EN SALUD

Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD

**Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, et al.**

*New England Journal of Medicine (2018);378(18):1671-80*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

**OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación en triple terapia de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol (FF/UMEC/VI) frente a las combinaciones dobles de furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) y umeclidinio/vilanterol (UMEC/VI) para el tratamiento de la EPOC

**MÉTODO:**

- **Países:** 37 países de África, América, Asia, Europa (entre ellos, España) y Oceanía.
- **Periodo:** desde junio de 2014 hasta julio 2017.
- **Tipo de estudio:** ensayo multicéntrico, fase 3, aleatorizado, doble ciego con grupo paralelo de tres brazos (estudio IMPACT).
- **Muestra:** 10.355 pacientes mayores de 40 años con EPOC sintomática y con al menos una exacerbación moderada o grave en el último año.
- **Variable primaria:** exacerbaciones moderadas o graves durante el tratamiento. Como variables secundarias se valoraron el cambio desde el momento basal en el volumen espiratorio forzado mínimo en 1 segundo, la variación en la puntuación del cuestionario respiratorio de calidad de vida relacionada con la salud de San Jorge (SGRQ) y el tiempo hasta la primera exacerbación.
- **Análisis:** el análisis primario se llevó a cabo usando el modelo lineal generalizado, asumiendo una distribución binomial negativa. Para las comparaciones, se utilizó el método de Hochberg truncado.

**RESULTADOS:**

- La tasa de exacerbaciones moderadas o graves durante el tratamiento en los pacientes asignados a la terapia triple fue de 0,91/año, en comparación con 1,07/año entre los asignados al furoato de fluticasona/vilanterol, con una razón de riesgo con triple terapia de 0,85, (IC95%: 0,80 a 0,90) y 1,21 por año entre los asignados a umeclidinio/vilanterol con una razón de tasa con triple terapia de 0,75 (IC95%: 0,70 a 0,81).
- La razón de riesgo de exacerbaciones moderadas o graves, medido según tiempo hasta el primer evento, para la terapia triple frente el FF/VI fue de 0,85 (IC95%: 0,80 a 0,91), y la razón de riesgo para la terapia triple frente a UMEC/VI fue de 0,84 (IC95%: 0,78 a 0,91).
- La incidencia de eventos adversos durante el tratamiento que condujo a la interrupción del tratamiento del ensayo o la retirada del ensayo fue del 6% para la terapia triple, del 8% para el furoato de fluticasona-vilanterol y del 9% para el umeclidinio-vilanterol.

**CONCLUSIONES:**

- La triple terapia con furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol resultó en una tasa más baja de exacerbaciones de la EPOC moderada o grave que el furoato de fluticasona/vilanterol o umeclidinio/vilanterol en esta población. La triple terapia también resultó en una tasa más baja de hospitalización por EPOC que el umeclidinio/vilanterol.

Effect of  $\beta$  blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease:  
a retrospective cohort study

**Short P, Lipworth S, Elder D, Schembri S, et al.**

*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 cardíaca 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.

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, 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.

Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015

**Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J. Negreira S, et al.**

*PLoS One (2017);12(2):e0172222*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- VACUNAS.

**OBJETIVO:**

- Estimar el impacto de diferentes tipos de políticas relacionadas con la vacuna neumocócica conjugada (VCN-13) sobre las tasas de incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños menores de 15 años.

**MÉTODO:**

- País: España (Madrid).
- Periodo de referencia: 2012-2015.
- Población de estudio: Niños menores de 15 años.
- Fuente de datos: Instituto Nacional de Estadística (INE), *IMS Health*, vigilancia activa por parte de una red de pediatras, especialistas en enfermedades pediátricas infecciosas y microbiólogos de todos los hospitales públicos y privados de Madrid (27 hospitales).
- Variables: Tasas de cobertura vacunal, ratios de incidencia y tasas de incidencia para el total de episodios de ENI, así como los causadas por los serotipos VCN-13 y no VCN-13.
- Análisis: Estudio prospectivo, activo, de vigilancia (hospitalaria y poblacional). Estratificación por edad. Análisis de 4 periodos de acuerdo con diferentes políticas de vacunación vigentes.

**RESULTADOS:**

- Los niveles de cobertura vacunal llegaron al 95% en los periodos de políticas de financiación pública de la vacuna neumocócica, que se vieron reducidos al 67% en el periodo de políticas de financiación privada.
- Las tasas de incidencia de ENI se redujeron un 68% en el total del periodo analizado ( $p < 0,001$ ), debido a una reducción del 93% en la incidencia de ENI por serotipos VCN-13 ( $p < 0,001$ ), sin producirse variaciones significativas en las ENI por serotipos no VCN-13.
- Tras la retirada de la vacuna VCN-13 del programa de financiación pública, las tasas de reducción de las ENIs por serotipo VCN-13 se estancaron, excepto en niños de entre 24 y 59 meses (vacunados durante el periodo de financiación pública), en niños menores de 2 años (público objetivo del programa de vacunación) y en niños mayores de 5 años (inmunizados por la VCN-13).

**CONCLUSIONES:**

- Un programa basado 100% en la financiación pública de la vacuna neumocócica VCN-13 generó un aumento de las tasas de cobertura vacunal y reducciones considerables en la tasa de incidencia total de ENIs causadas por los serotipos VCN-13. Con la política privada de financiación de la vacuna disminuyó la cobertura y hubo un estancamiento en la reducción de las ENI, así como un debilitamiento de la inmunidad de rebaño.

## RESULTADOS EN SALUD

## 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, et al.

*Adv Ther (2015);32:10-30***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.
- **Análisis:** 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 (pasando del 11,5% en 2007 al 0,85% en 2011).
- **NUEVA ZELANDA:** Reducciones de hasta el 62,8% en mujeres menores de 20 años, pasando del 13,7% en 2007 al 5,1% en 2010.
- **ESTADOS UNIDOS:** Reducciones significativas en VG 4 años después de la introducción de la vacuna (48,7% en promedio). Entre la población de 19-26 años, la reducción fue del 20,7% en las mujeres y del 0,6% en los varones.
- **DINAMARCA:** reducciones significativas a lo largo del tiempo en el riesgo relativo de tener verrugas genitales respecto a la no vacunación (0,62 en las nacidas en 1989-1990 frente a 0,25, 0,22 y 0,12 de las nacidas en 1991-1992, 1993-1994 y 1995-1996, respectivamente).
- **ALEMANIA:** reducción de la incidencia de verrugas anogenitales en mujeres de 16 (47%), 17 (45%) y 18 (35%) años.
- **SUECIA:** reducciones en la incidencia de verrugas genitales en las mujeres de 15-25 años, especialmente entre las más jóvenes (>25%).

**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).

Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis

**Drolet M, Bénard E, Pérez N, Brisson M, et al.**

*Health Economics (2019), 18(5): 519-534*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- VACUNAS.

**OBJETIVO:**

- Realizar una revisión sistemática y desarrollar un meta-análisis para estimar el impacto poblacional y los efectos de inmunidad de rebaño de la implementación de la vacuna frente al Virus del Papiloma Humano (VPH) en niñas y mujeres, sobre infecciones, diagnósticos de verrugas anogenitales y neoplasias intraepiteliales cervicales de grado 2+ (NIC 2+).

**MÉTODO:**

- **País:** 14 países de ingresos altos.
- **Periodo de referencia:** Estudios publicados entre 2014 y 2018.
- **Población de estudio:** 60 millones de personas.
- **Fuente de datos:** 65 publicaciones científicas, de las cuales 23 estaban relacionadas con infecciones por VPH, 29 con verrugas anogenitales y 13 con NIC 2+.
- **Variables:** infecciones por VPH, diagnósticos de verrugas anogenitales y NIC 2+.
- **Análisis:** Revisión sistemática y meta-análisis de estudios que comparan la incidencia o prevalencia de al menos una de las 3 variables de estudio, de los periodos pre y post vacunales. Análisis de subgrupos por edad.

**RESULTADOS:**

- Tras un periodo de 5-8 años post vacunación, la prevalencia de los virus VPH16/18 se redujo un 83% en niñas de entre 13 y 19 años, y un 66% en mujeres de entre 20 y 24 años. La prevalencia de los virus VPH 31/33/35 disminuyó un 54% en niñas de entre 13 y 19 años.
- Las reducciones observadas en los diagnósticos de verrugas anogenitales fueron del 67% (niñas de 13-19 años), 54% (mujeres de 20-24 años), 31% (mujeres de 25-29 años), 48% (niños de 15-19 años) y 32% (hombres de 20-24 años).
- En un periodo de seguimiento de 5-9 años posterior a la vacunación, los diagnósticos de NIC 2+ se redujeron en un 51% en niñas de entre 15 y 19 años y en un 31% en mujeres de entre 20 y 24 años.

**CONCLUSIONES:**

- Los programas de vacunación contra el VPH tienen un impacto sustancial sobre las infecciones por VPH y los diagnósticos de NIC 2+ entre niñas y mujeres, y sobre el diagnóstico de verrugas anogenitales entre niñas, mujeres, niños y varones.



## RESULTADOS EN SALUD

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, et al.**

*The Lancet (2014);384(9956):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 12<sup>a</sup> 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 1<sup>a</sup>; 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.

## RESULTADOS EN SALUD

Real-world Effectiveness of Sofosbuvir/Velpatasvir for Treatment of Chronic Hepatitis C in British Columbia, Canada: A Population-Based Cohort Study

**Wilton J, Wong S, Yu A, Ramji A, et al.**

*Open Forum Infectious Diseases (2020);7(3):1-11*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- HEPATITIS C.

**OBJETIVO:**

- Evaluar la efectividad de la terapia sofosbuvir/velpatasvir para todos los genotipos del virus de la hepatitis C (VHC) con datos de la vida real.

**MÉTODO:**

- **País:** Canadá.
- **Periodo:** de julio 2016 hasta abril 2019.
- **Fuente de datos:** base de datos de *Cohort British Columbia Hepatitis Testers*.
- **Muestra:** se analizó a 3.911 individuos, de los cuales 2.821 cumplían los criterios de inclusión.
- **Variable:** respuesta viral sostenida después de 10 semanas.
- **Análisis:** se calculó la respuesta viral sostenida por genotipo y se realizó un análisis de regresión logística multivariable para las características de la población. Así mismo, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad en el que se incluyeron 293 individuos que no cumplían los criterios de inclusión.

**RESULTADOS:**

- La RVS general se logró en el 94,6% de los individuos analizados. La RVS en el genotipo 1 fue alcanzada por el 94,5% de los pacientes, mientras que el 96,4% y 93,7% de los participantes alcanzaron RVS en los genotipos 2 y 3, respectivamente.
- El 98% de los pacientes completaron el tratamiento y al 9,9% le fue administrado ribavirina.
- Las razones de no alcanzar la RVS fueron las siguientes: el 11,9% de los pacientes no completaron el tratamiento (por razones distintas a la muerte), el 4,6% de los pacientes murieron antes de finalizar el tratamiento o evaluar su RVS, el 39,7% de los individuos completaron el tratamiento, pero carecieron de una evaluación de RVS el 17,2% recayeron y el 26,5% no respondieron.
- En el análisis de sensibilidad, los resultados del modelo no cambiaron en gran medida cuando se modificó el régimen de tratamiento de sofosbuvir/velpatasvir a sofosbuvir/velpatasvir/ribavirina.

**CONCLUSIONES:**

- La terapia sofosbuvir/velpatasvir fue altamente efectiva con datos del mundo real, alcanzado una respuesta viral sostenida por encima del 94%.

Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis

**Lampertico P, Carrión JA, Curry M, Turnes J, et al.**

*Journal of Hepatology* (2020);72(6):1112-21

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- HEPATITIS C.

**OBJETIVO:**

- Comprobar la efectividad de glecaprevir/pibrentasvir con datos en vida real en el tratamiento de la hepatitis C en adultos.

**MÉTODO:**

- **Periodo:** publicaciones desde enero de 2017 hasta febrero de 2018 y presentaciones hasta abril de 2019.
- **Fuentes de datos:** BIOSIS, Derwent Drug File, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, Medline, Sci-Search y publicaciones de congresos.
- **Inclusión:** estudios y publicaciones con datos en vida real del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir frente al virus de la hepatitis C.
- **Variables:** respuesta viral sostenida a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento (RVS12).
- **Análisis:** meta-análisis y revisión sistemática. Se analizaron los datos de 12.531 adultos con infección crónica por VHC tratados con glecaprevir/pibrentasvir provenientes de 18 publicaciones. Se realizó un análisis de sensibilidad para comprobar los resultados obtenidos.

**RESULTADOS:**

- Las tasas promedio de RVS12 en los pacientes fueron del 96,7% (IC95%: 95,4 a 98,1).
- La RVS12 en pacientes sin cirrosis fue del 97,0% (IC95%: 94,3 a 99,7) y del 97,8% (IC95%: 96,4 a 99,2) en individuos con cirrosis compensada.
- En pacientes con alguna experiencia previa en el tratamiento del VHC, la RVS12 fue del 97,4% (IC95%: 95,5 a 99,3).
- Todos los subgrupos analizados (genotipo del VHC, estado de cirrosis, historial de tratamiento y más) mostraron RVS12 superiores al 95%.
- Se informaron efectos adversos en el 17,7% de los pacientes, de los cuales el 1% eran graves. El 0,6% de los individuos vieron interrumpido su tratamiento debido a los efectos adversos. El 0,2% de los pacientes reportaron eventos de descompensación hepática

**CONCLUSIONES:**

- La evidencia del mundo real indica que glecaprevir/pibrentasvir es un tratamiento bien tolerado y altamente efectivo en todos los genotipos del virus de la hepatitis C.

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, Hansen BE, et al.;**  
**DITTO-HCV Study Group**

*BMC Gastroenterol (2012);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.

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, et al.**

*Acta Psychiatr Scand (2015);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, bupirona 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.

Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions

**Ferreira J, Leesc A, Rochad J, Poewee W, et al.**

*Eur J Neurol (2019);26(7):953-960*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- ENFERMEDAD DE PARKINSON.

**OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia del inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (opicapona) como terapia adjunta a la levodopa, en una población de pacientes con enfermedad de Parkinson que participaron en dos ensayos pivotaes.

**MÉTODO:**

- **País:** Portugal.
- **Periodo de referencia:** 2011-2013 (BIPARK-1) y 2011-2012 (BIPARK 2).
- **Población de estudio:** 766 pacientes adultos (30-83 años) con enfermedad de Parkinson por al menos 3 años, con periodos *off* de  $\geq 1,5$  horas al día, y tratamiento con levodopa por al menos 1 año.
- **Fuente de datos:** Ensayos clínicos BIPARK-1 y BIPARK-2.
- **Variables:** reducciones absolutas de tiempo en los periodos *off*, incrementos absolutos de tiempo en el periodo *on*, y variaciones en las partes II y III de la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS).
- **Análisis:** Análisis agrupado de dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados frente a placebo, con la extensión del periodo de seguimiento por 1 año adicional, a través de la metodología de etiqueta abierta.

**RESULTADOS:**

- El tratamiento con opicapona combinada con levodopa redujo el tiempo en estado *off*, entre 92,9 y 119,9 minutos al día (para las dosis de 25mg y 50g, respectivamente), frente a la reducción promedio de solo 55,5 minutos en el grupo placebo, partiendo de tiempos base de entre 6,1 y 6,6 horas al día en periodos *off* (resultados 17% superiores al placebo).
- Además, el tratamiento incrementó los tiempos promedio en periodos *on* sin episodios de discinesias problemáticas, entre 43 y 65 minutos al día, frente a placebo.
- Los efectos positivos del tratamiento se mantuvieron en la fase *open-label* iniciada por protocolo al cabo de un año, aplicando la dosis de 25 mg. El grupo ya tratado en la fase doble ciego con opicapona 25mg obtuvo mejoras adicionales en los resultados tras un año de seguimiento (-19 minutos de tiempo en periodo *off*). El grupo tratado en la fase doble ciego con placebo obtuvo 51 minutos de reducciones en los tiempos *off*.

**CONCLUSIONES:**

- En este análisis agrupado de dos estudios clínicos, opicapona redujo la cantidad de tiempo de los periodos *off* y aumentó la cantidad de tiempo en los periodos *on* de los pacientes con enfermedad de Parkinson, sin aumentar la frecuencia de episodios de discinesia problemática.

## Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis

**O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C, Comi G, et al.***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:** 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* (EDSS5) 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.



## RESULTADOS EN SALUD

A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis

**Polman C, O'Connor P, Havdova E, Hutchinson M, et al.**

*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  $\chi^2$ , 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.

## Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, et al.

*New England Journal of Medicine (2017);376(3):221-34***GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- ESCLEROSOS MÚLTIPLE.

**OBJETIVO:**

- Investigar la eficacia y seguridad de ocrelizumab, en comparación con el interferón subcutáneo beta-1a, en pacientes con esclerosis múltiple recurrente.

**MÉTODO:**

- **Tipo de estudio:** dos ensayos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, doble simulación, con control activo y grupos paralelos (estudios OPERA I y OPERA II).
- **Países:** 36 (OPERA I) y 24 (OPERA II) países de América, Asia y Europa (entre ellos, España).
- **Periodo:** agosto 2011 hasta febrero 2013 (OPERA I) y septiembre 2011 hasta marzo 2013 (OPERA II).
- **Muestra:** 821 pacientes en OPERA I y 835 en OPERA II, con diagnóstico de esclerosis múltiple, al menos dos recaídas clínicas documentadas en los 2 años anteriores o una recaída clínica en el año anterior al examen de detección y sin empeoramiento neurológico durante al menos 30 días entre la detección y el inicio del estudio.
- **Variable primaria:** tasa de recaída anualizada. Variables secundarias: número medio total de lesiones potenciadoras de gadolinio identificadas por resonancia magnética, puntuación en el *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), en el *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) y en el componente físico de la Escala SF-36, entre otras.
- **Análisis:** la tasa anualizada de recaídas se analizó con el uso de una prueba de modelo binomial negativo para las diferencias de tratamiento entre el ocrelizumab y el interferón beta-1a.

**RESULTADOS:**

- La tasa anualizada de recaídas fue un 46% menor con ocrelizumab que con interferón beta-1a en el ensayo I (0,16 frente a 0,29), mientras que en el ensayo II la diferencia fue del 47% (0,16 frente a 0,29).
- El porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas fue significativamente menor con ocrelizumab que con interferón beta-1a (9,1% frente a 13,6%; hazard ratio de 0,60;  $p < 0,001$ ), al igual que a las 24 semanas (6,9% frente a 10,5%; HR de 0,60;  $p = 0,003$ ).
- El número medio de lesiones fue de 0,02 con ocrelizumab frente a 0,29 con interferón beta-1a en el ensayo I (un número de lesiones 94% menor con ocrelizumab) y 0,02 frente a 0,42 en el ensayo II (un número de lesiones 95% menor).
- El cambio en la puntuación en el MSFC favoreció significativamente a ocrelizumab sobre interferón beta-1a en el ensayo II (0,28 frente a 0,17) pero no en el ensayo I (0,21 frente a 0,17).
- Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 34,3% de los pacientes tratados con ocrelizumab. Se produjo una infección grave en el 1,3% de los pacientes tratados con ocrelizumab y en el 2,9% de los tratados con interferón beta-1a.

**CONCLUSIONES:**

- El tratamiento frente a la esclerosis múltiple con ocrelizumab se asoció con tasas más bajas de actividad y progresión de la enfermedad que el interferón beta-1a durante un período de 96 semanas.

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, et al.

*Arthritis Research & Therapy* 2006;8(3):R66

### 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  $\geq 67\%$  y que hay remisión funcional si FFbH  $\geq 83\%$ .
- **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  $\geq 67\%$ ) 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  $\geq 83\%$ ) 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.

## 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, et al.**

*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 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*; 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  $\chi^2$  *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%).

### CONCLUSIONES:

- En pacientes con artritis reumatoide moderada, el tratamiento con 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.

Clinical, Patient-Reported, and Ultrasound Outcomes from an Open-Label, 12-week Observational Study of Certolizumab Pegol in Spanish Patients with Rheumatoid Arthritis with or without Prior Anti-TNF

**Blanco FJ, Rubio-Romero E, Sanmartí R, Díaz-Torné C, et al.**

*Reumatología Clínica (2018);16(5):345-52*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- ARTRITIS REUMATOIDE.

**OBJETIVO:**

- Evaluar la efectividad y seguridad del certolizumab pegol en pacientes españoles con artritis reumatoide (AR).

**MÉTODO:**

- **País:** España
- **Periodo:** de enero de 2012 hasta marzo 2014.
- **Tipo de estudio:** ensayo postcomercialización, multicéntrico, prospectivo, observacional y abierto (estudio SONAR).
- **Muestra:** 77 pacientes mayores de edad, con AR activa de más de 3 meses de duración.
- **Variables:** como variable principal se utilizó el cambio desde el estado basal en el Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) en la semana 12. Las variables secundarias fueron el índice de actividad de la AR (DAS28), la evaluación del dolor por artritis del paciente (PtAAP-VAS) y el índice de calidad de vida SF-36.
- **Análisis:** se utilizó la prueba *t* pareada para medir los cambios medios de todas las variables del estudio

**RESULTADOS:**

- La reducción media en 12 semanas desde el momento basal fue de -0,6 puntos en el HAQ-DI y de -2,2 en el DAS28.
- La PtAAP-VAS disminuyó desde el inicio en -36,8 puntos y las mejoras en los componentes físico y mental del SF-36 fueron de 7,7 y 12,8 puntos, respectivamente.
- Los índices de señales de hipertrofia sinovial se redujeron de los 19,3 puntos en el estado basal a 12,3 (IC95%: 9,5 a 15,1) en la semana 12, mientras que el derrame en las articulaciones se redujo desde 14,3 en el inicio hasta 7,7 en la semana 12 (IC95%: 5,2 a 10,2). La señal *Power Doppler* disminuyó desde 8,9 hasta 4,6 (IC95%: 3,1 a 6,2) al final del periodo de estudio.
- 13 pacientes (un 16,9% del total) reportaron reacciones al tratamiento, de los cuales 8 tuvieron que suspender el tratamiento.

**CONCLUSIONES:**

- Los pacientes con AR tratados con certolizumab pegol durante 12 semanas mostraron mejoras en los resultados clínicos y notificados por el paciente.

## RESULTADOS EN SALUD

Recognizing the value of innovation in the treatment of rheumatoid arthritis

**Augustyn C, Walker B, Goss TF.**

*White Paper (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.

**RESULTADOS:**

- 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.

Real-world effectiveness and safety of apremilast in psoriasis at 52 weeks: a retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group

**Del Alcázar E, Suárez-Pérez JA, Armesto S, Rivera R, et al.**

*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2020);34(12):2821-9*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- PSORIASIS.

**OBJETIVO:**

- Evaluar la efectividad, la seguridad y la supervivencia del fármaco apremilast a las 52 semanas de tratamiento en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave o psoriasis palmoplantar en la práctica clínica habitual.

**MÉTODO:**

- **País:** España.
- **Periodo:** desde marzo 2016 hasta marzo 2018.
- **Tipo de estudio:** ensayo retrospectivo, observacional y multicéntrico.
- **Muestra:** 377 pacientes (292 con psoriasis en placas y 85 con psoriasis palmoplantar).
- **Variables:** Psoriasis Area and Severity Index (PASI), afectación del área de superficie corporal (BSA), puntuaciones de la evaluación global del médico (PGA) y puntuaciones del Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) a las 52 semanas de seguimiento.
- **Análisis:** las comparaciones entre grupos para las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson aplicada a las tablas de contingencia. Las puntuaciones medias de PASI, BSA, PGA y DLQI se analizaron mediante análisis de varianza con la posterior corrección de Bonferroni para la comparación por pares.

**RESULTADOS:**

- La puntuación media en el PASI fue de 10,7 (DE de 7,0) al inicio del estudio y de 3,0 (DE de 4,2) al final del tratamiento de 52 semanas.
- Después de 12 meses de tratamiento, el 73,6% de los pacientes tenía una puntuación PASI de 3 o menos. En términos de mejoría relativa en la semana 52, el 49,7% de los pacientes logró PASI-75 y el 26,5% logró PASI-90. La puntuación media de la evaluación global del médico para la psoriasis palmoplantar descendió de 4,2 (DE: 5,2) al inicio del estudio a 1,3 (DE: 1,3) en la semana 52.
- El BSA medio afectado disminuyó de 9,6 (DE: 7,6) al inicio a 3,1 (DE: 4,9) en la semana 12 y a 2,5 (DE: 5,3) en la semana 52. El promedio de PGA, a su vez, disminuyó de 4,5 (DE: 4,0) al inicio a 2,8 (DE: 2,9) en el mes 3 y 1,4 (DE: 1,6) en la semana 52.
- Las principales razones para la interrupción del tratamiento fueron la pérdida de eficacia (23,9%) y los eventos adversos (15,9%). El 47% de los pacientes experimentaron al menos un evento adverso.

**CONCLUSIONES:**

- Apremilast puede ser una alternativa adecuada para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave y la psoriasis palmoplantar.



## RESULTADOS EN SALUD

Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis

**Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, et al.**

*New England Journal of Medicine (2005);353(23):2462-76*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- COLITIS ULCEROSA.

**OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de infliximab en el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave.

**MÉTODO:**

- **Países:** 117 localizaciones en América, Asia, Europa (entre ellos, España) y Oceanía.
- **Periodo:** marzo de 2002 hasta marzo 2005.
- **Tipo de estudio:** dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ensayos ACT1 y ACT2).
- **Muestra:** 728 pacientes mayores de edad repartidos a partes iguales entre ambos estudios con colitis ulcerosa de moderada a grave.
- **Tratamiento:** se aleatorizó a los individuos en tres grupos en proporción 1:1:1 para recibir de manera intravenosa infliximab 5mg, infliximab 10mg y placebo.
- **Variables:** respuesta clínica alcanzada en la semana 8, curación de la mucosa intestinal y respuesta clínica en pacientes con enfermedad refractaria a los corticosteroides.
- **Análisis:** Para comparar los puntos finales dicotómicos entre las subpoblaciones se utilizó la prueba  $\chi^2$  Cochran-Mantel-Haenszel bilateral. Las comparaciones de seguridad se realizaron mediante el test de Fisher.

**RESULTADOS:**

- En el ACT1, el 69,4% de los pacientes del grupo 5mg y el 61,5% del grupo 10mg obtuvieron respuesta clínica en comparación con el 37,2% del grupo placebo. En el ACT2 estos resultados fueron del 64,5%, 69,2% y 29,3%, respectivamente.
- En el ACT1, el tratamiento con infliximab demostró una mejora del 160% en el porcentaje de pacientes en remisión en la semana 8 frente a placebo. En ACT2, infliximab mejoraba los resultados en un 461%, obteniendo remisión clínica en el 32% de los pacientes frente al 5,7% del grupo placebo.
- Las tasas de respuesta clínica fueron similares entre las subpoblaciones de pacientes que eran refractarios a los corticosteroides y los que no lo eran.
- En el ACT1, la proporción de pacientes con curación de la mucosa fue del 62,0% en infliximab 5mg y del 59,0% en 10mg, en comparación con el 33,9% del grupo placebo. En ACT2, los porcentajes fueron del 60,3%, 61,7% y 30,9%, respectivamente.
- En el ACT1, los eventos adversos graves fueron reportados por el 21,5% y el 23,8% de los pacientes del grupo infliximab 5mg y 10 mg, respectivamente. En el grupo placebo, esta proporción aumentó hasta el 25,6%. En el ACT2, estos porcentajes fueron del 10,7%, 9,2% y 19,5%, respectivamente.

**CONCLUSIONES:**

- El tratamiento con infliximab en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave fue superior al placebo para lograr la respuesta clínica, remisión y curación de la mucosa, así como para ahorrar costes en tratamientos con corticosteroides.

Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial

**Feagan BG, Patel H, Colombel J-F, Rubin DT, et al.**

*Alimentary Pharmacology & Therapeutics (2017);45(2):264-75*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- COLITIS ULCEROSA.

**OBJETIVO:**

- Evaluar los efectos de vedolizumab sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con colitis ulcerosa.

**MÉTODO:**

- **Países:** EEUU y Canadá.
- **Periodo:** enero 2009 hasta marzo 2012.
- **Tipo de estudio:** ensayo multicéntrico, fase 3, ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
- **Muestra:** 373 pacientes mayores de edad con colitis ulcerosa moderada o grave.
- **Tratamiento:** los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a tres grupos: placebo, vedolizumab 300mg cada 6 semanas y vedolizumab 300mg cada 8 semanas.
- **Variables:** Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) y los cuestionarios de medición de calidad de vida SF-36 y EQ-5D.
- **Análisis:** se utilizó un modelo de análisis de covarianza para calcular las diferencias medias entre los grupos de vedolizumab y placebo en los cambios desde el inicio hasta la semana 52 para los 3 instrumentos de medición de la CVRS.

**RESULTADOS:**

- En el test específico IBDQ, el grupo de vedolizumab cada 8 semanas mostró una diferencia respecto al estado basal de 48,4 puntos (error estándar: 3,4), mientras que para vedolizumab cada 4 semanas y placebo esa diferencia fue de 49,0 puntos (error estándar 3,3) y 27,3 puntos (error estándar: 3,3), respectivamente.
- Según el test general de calidad de vida EQ-5D VAS, los pacientes tratados con vedolizumab cada 8 semanas y cada 4 semanas obtenían unas diferencias frente a placebo de 9,3 puntos (IC95%: 4,6 a 14,0) y 9,7 puntos (IC95%: 5,0 a 14,4), respectivamente.
- En general, en comparación con los pacientes del grupo placebo, los pacientes tratados con vedolizumab tuvieron mejoras entre un 152% y un 201% mayores en las puntuaciones de IBDQ, escala analógica visual EQ - 5D y utilidad EQ - 5D.
- En comparación con placebo, una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab (en ambas dosis) lograron la remisión clínica, equivalente a una puntuación en IBDQ igual o superior a 170 puntos.

**CONCLUSIONES:**

- La terapia con vedolizumab se asoció con mejoras significativas en las medidas de CVRS en comparación con placebo.

Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease

**Louis E, Löfberg R, Reinisch W, Camez A, et al.**

*Journal of Crohn's and Colitis (2013);7(1):34-43*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- ENFERMEDAD DE CROHN.

**OBJETIVO:**

- Investigar el impacto del adalimumab en la productividad laboral, las actividades diarias y la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) moderada o grave.

**MÉTODO:**

- **Países:** 17 países europeos, entre ellos España.
- **Periodo:** diciembre de 2006 y julio de 2008.
- **Tipo de estudio:** ensayo multicéntrico, fase 3, abierto.
- **Muestra:** 945 pacientes mayores de edad con EC moderada o grave durante más de 4 meses.
- **Variables:** la calidad de vida se midió a partir de la versión corta del Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (SIBDQ) y el índice Harvey Bradshaw (HBI). La productividad se midió con el cuestionario de deterioro de la actividad de productividad del trabajo para EC (WPAI: EC). Se estimaron los ahorros de costes indirectos desde la perspectiva del empleador.
- **Análisis:** los cambios desde el estado basal se calcularon a través de pruebas t de Student pareadas.

**RESULTADOS:**

- La puntuación media reportada por los pacientes en el SIBDQ mostró mejoras significativas respecto al estado basal tanto en la semana 4 (12,1 puntos) como al finalizar el periodo de estudio (14,7 puntos).
- En la semana 20, el deterioro de la productividad laboral general se redujo en 21,4 puntos y el deterioro de las actividades diarias no laborales se redujo en 25,9 puntos.
- El ahorro de costes indirectos total estimado relacionado con la productividad a las 20 semanas fue de 3.070 euros por paciente en aquellos que no habían recibido tratamiento previo. En aquellos tratados anteriormente con cualquier fármaco anti-TNF, el ahorro fue de 2.059€ por paciente.
- El 6,0% y el 5,7% de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a efectos adversos y falta de eficacia, respectivamente

**CONCLUSIONES:**

- La terapia con adalimumab mejoró significativamente la productividad laboral y la calidad de vida específica de la enfermedad para los pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave.

## The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease

**Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, et al.**

*Journal of Crohn's and Colitis (2018);12(8):883-95*

### GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:

- ENFERMEDAD DE CROHN.

### OBJETIVO:

- Evaluar el efecto de ustekinumab sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave.

### MÉTODO:

- **Países:** 26 países de América, Asia, Europa (entre ellos, España) y Oceanía.
- **Tipo de estudio:** ensayos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (estudios UNITI-1 y UNITI-2).
- **Periodo:** junio 2011 hasta agosto 2016 (estudio UNITI-1) y junio 2011 hasta enero 2017 (estudio UNITI-2).
- **Muestra:** 1.368 pacientes mayores de edad con enfermedad de Crohn moderada o grave con respuesta inadecuada o intolerancia a los anti-TNF o al tratamiento habitual.
- **Tratamiento:** los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a tres grupos: placebo, ustekinumab 130mg (subcutáneo) y ustekinumab 6mg/kg (intravenoso).
- **Variables:** Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) y cuestionario de medición de calidad de vida SF-36 (componente físico -PCS- y mental -MCS) después de 8, 20 y 44 semanas de tratamiento.
- **Análisis:** se realizó análisis de covarianza en las puntuaciones normales de van der Waerden. Las proporciones de pacientes con resultados dicotómicos en IBDQ, PCS y MCS se compararon mediante una prueba de  $\chi^2$  de Cochran-Mantel-Haenszel.

### RESULTADOS:

- Teniendo en cuenta el cuestionario IBDQ, una mayor proporción de pacientes que recibieron ustekinumab 6mg/kg o 130mg tuvieron una mejora clínicamente significativa (de 16 puntos o más) frente a placebo (UNITI-1: 54,8% y 46,9% frente 36,5%, respectivamente; UNITI-2: 68,1% y 58,7% frente a 41,1%, respectivamente) a las 8 semanas de tratamiento.
- Con el SF-36 en UNITI-2, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa en el PCS (5 puntos o más) a las 8 semanas fue mayor para los grupos de ustekinumab 6mg y 130mg que para el grupo de placebo (49,2% y 44,0%, respectivamente, frente a 31,2%). También, se produjo una mejoría clínicamente significativa en el componente mental en los tratados con ustekinumab 6mg y 130mg (51,3% y 49,2% frente a 38,6% del grupo placebo). En UNITI-1, las puntuaciones fueron sólo significativamente mayores en el apartado MCS para el grupo de ustekinumab 6 mg/kg en comparación con el grupo de placebo (42,4% versus 30,0%).
- Las mejoras producidas se mantuvieron en la semana 44 de tratamiento: la proporción de pacientes con mejoras clínicas en la CVRS fue del 67,9% y del 61,3% para las dosis intravenosa y subcutánea de ustekinumab, mientras que fue del 50,4% en el grupo tratado con placebo. Por su parte, la proporción de pacientes con una mejora clínicamente relevante en la semana 44 fue del 67,9% en el grupo de ustekinumab cada 8 semanas y de 50,4% en el grupo placebo.

### CONCLUSIONES:

- El tratamiento con ustekinumab mejoró el estado de salud general y la CVRS específica de la enfermedad inflamatoria intestinal de los pacientes con EC activa de moderada a grave.

Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies

**Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, Aurora SK, et al.**

*Journal of Headache and Pain (2018);19(1):121*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- MIGRAÑA.

**OBJETIVO:**

- Evaluar el efecto después del tratamiento con galcanezumab en comparación con placebo en pacientes adultos con migraña episódica o crónica.

**MÉTODO:**

- **Países:** 14 países de América, Asia y Europa (entre ellos, España).
- **Tipo de estudios:** ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, (estudios EVOLVE-1, EVOLVE-2 y REGAIN).
- **Muestra:** 1.773 pacientes adultos con migraña episódica y 1.113 pacientes con migraña crónica.
- **Tratamiento:** los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:2 a tres grupos: galcanezumab 120mg, galcanezumab 240mg y placebo.
- **Variables:** tasas de respuesta  $\geq 50$ ,  $\geq 75$  y  $\geq 100\%$  durante los períodos de estudio de 6 meses (episódico) o de 3 meses (crónico); tasas de respuesta de cada mes, tanto para la migraña episódica como la crónica.
- **Análisis:** se utilizó un análisis de regresión logística para las comparaciones entre grupos de tratamiento.

**RESULTADOS:**

- En pacientes con migraña episódica, la respuesta  $\geq 50\%$  se mantuvo en el 41,5% y 41,1% de los pacientes tratados con galcanezumab 120 mg y 240 mg, respectivamente, durante al menos 3 meses consecutivos y en el 19,0% y 20,5%, respectivamente, durante al menos 6 meses consecutivos. La respuesta fue significativamente mayor que entre los pacientes tratados con placebo, con tasas del 21,4% y el 8,0% en  $\geq 3$  y 6 meses consecutivos, respectivamente.
- Aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con galcanezumab mantuvieron una respuesta  $\geq 75\%$  durante los 6 meses frente al 2% de los pacientes tratados con placebo.
- En pacientes con migraña crónica, el 29% de los pacientes tratados con galcanezumab mantuvieron una respuesta  $\geq 30\%$  a los 3 meses en comparación con el 16% de los pacientes con placebo, mientras que la respuesta  $\geq 50\%$  se mantuvo en el 16,8% y el 14,6% de los pacientes tratados con galcanezumab 120 mg y 240 mg, respectivamente, siendo mayor que en el grupo placebo (6,3%).

**CONCLUSIONES:**

- El tratamiento con galcanezumab 120 mg o 240 mg demostró una persistencia del efecto estadísticamente significativa y clínicamente significativa en pacientes con migraña episódica ( $\geq 3$  y 6 meses consecutivos) y en pacientes con migraña crónica (durante 3 meses).

Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine

**Bordini C, da Silva HM, Garbelini HP, Teixeira SO, et al.**

*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), neurolépticos (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 test 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.

## Erenumab in chronic migraine

**Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, Silberstein S, et al.***Neurology (2019);92(19):e2250-60***GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- MIGRAÑA.

**OBJETIVO:**

- Determinar el efecto de erenumab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido al receptor peptídico relacionado con el gen de la calcitonina, sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), el impacto del dolor de cabeza y la discapacidad en pacientes con migraña crónica.

**MÉTODO:**

- **Países:** 10 países de América y Europa.
- **Tipo de estudio:** ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.
- **Muestra:** 667 pacientes adultos con migraña crónica.
- **Tratamiento:** los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 3:2:2 a tres grupos: placebo, erenumab 70mg y erenumab 140mg.
- **Variables:** cuestionario de calidad de vida específico de la migraña (MSQ, restricción de funciones RFR y prevención de funciones RFP), impacto de la cefalea (HIT-6), la discapacidad relacionada con la migraña (MIDAS) y la interferencia del dolor (PROMIS).
- **Análisis:** Se realizaron análisis descriptivos que informaron el cambio desde el inicio y la proporción de pacientes que lograron cambios clínicamente relevantes. Las diferencias entre las puntuaciones de los test se evaluaron en función de un modelo lineal mixto generalizado y de un análisis del modelo de covarianza.

**RESULTADOS:**

- Se observaron mejoras respecto a placebo en todos los puntos finales analizados al mes 3.
- La mejora promedio en el MSQ-RFR fue de 17,7 puntos (IC95%: 14,9 a 20,6) para erenumab 70 mg y de 19,1 puntos (IC95%: 16,3 a 22,0) para erenumab 140 mg frente a 11,8 puntos (IC95%: 9,4, a 14,1) para placebo. Los cambios respectivos en el MSQ-RFP fueron 13,0 puntos (IC95%: 10,5 a 15,6) y 13,8 puntos (IC95%: 11,3 a 16,4) para erenumab 70 mg y 140mg, respectivamente, frente a 8,9 puntos de placebo (IC95%: 6,8 a 11,0).
- Los cambios medios desde el inicio en el mes 3 en el HIT-6 fueron de -5,6 (-6,5 a -4,6) tanto para 70 mg como para 140 mg frente a -3,1 (-3,9 a -2,3) para placebo.
- Los cambios desde el inicio en las puntuaciones totales MIDAS fueron de -19,4 puntos (-25,2 a -13,6) para 70 mg y -19,8 puntos (-25,6 a -14,0) para 140 mg frente a -7,5 puntos (-12,4 a -2,7) para placebo. Los cambios respectivos para el absentismo fueron -10,3 puntos (-13,6 a -6,9) y -10,2 (-13,6 a -6,8) frente a -5,2 (-8,0 a -2,4) y para el presentismo -9,3 puntos (-12,6 a -6,1) y -9,9 puntos (-13,2 a -6,7) frente a -1,9 puntos (-4,7 a 0,8).

**CONCLUSIONES:**

- El tratamiento con erenumab condujo a mejoras clínicamente relevantes y sostenidas en una variedad de medidas de la CVRS y la discapacidad en pacientes con migraña crónica.



The impact of new (orphan) drug approvals on premature mortality from rare diseases in the United States and France, 1999-2007

**Lichtenberg FR.**

*European 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.

## RESULTADOS EN SALUD

Estimating Population Health Benefits Associated with Specialty and Traditional Drugs in the Year Following Product Approval

**Chambers J, Thorat T, Wilkinson C, Salem M.**

*Appl Health Econ Health Policy (2017) Apr;15(2):227-235*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- ENFERMEDADES RARAS.

**OBJETIVO:**

- Estimar y comparar los resultados en salud asociados con la utilización de medicamentos especializados, en comparación con los medicamentos tradicionales, en el año posterior a su aprobación.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1999-2011.
- **Población de estudio:** 279 medicamentos aprobados por la FDA en el periodo de referencia. De estos, se han encontrado publicaciones reportando años de vida ajustados por calidad para 101 fármacos (56 especializados) y años de vida ganados para 50 fármacos (34 especializados).
- **Fuente de datos:** Publicaciones científicas (241 relacionadas con estimaciones de los años de vida ajustados por calidad, y 111 con estimaciones de años de vida ganados), Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Sociedades Científicas.
- **Variables:** Años de vida ajustados por calidad, años de vida ganados.
- **Análisis:** Categorización de fármacos especializados y tradicionales. Ponderación de los resultados en salud obtenidos para cada fármaco en el año posterior a su aprobación, multiplicando la ganancia en salud por el 10% de la prevalencia identificada. Tests Mann-Whitney U para comparar las ganancias en salud de ambos grupos de fármacos.

**RESULTADOS:**

- De media, los medicamentos especializados fueron indicados para enfermedades de menor prevalencia que los medicamentos tradicionales (1,1 millones vs. 14,3 millones de personas por enfermedad) ( $p < 0,0001$ ).
- Las ganancias promedio de años de vida ajustados por calidad estimadas a nivel poblacional, en el año posterior a la aprobación de un nuevo fármaco, fueron de 4.200 para los fármacos especializados, 6 veces por encima de la cifra para los fármacos tradicionales (694).
- En relación a los años de vida ganados, se estimaron ganancias de 7.250 para los fármacos especializados, y de 2.500 para los fármacos tradicionales.

**CONCLUSIONES:**

- Pese a ser a menudo indicados para enfermedades de menor prevalencia, los fármacos especializados tienden a ofrecer un mayor potencial de ganancias en salud, especialmente en términos de años de vida ajustados por calidad.

## RESULTADOS EN SALUD

An evaluation of the economic and societal impact of the orphan medicine regulation

**Wilsdon T, Pistollato M, Lawlor R.**

*Charles River Associates. Report 2017*

**GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- ENFERMEDADES RARAS.

**OBJETIVO:**

- Evaluar el impacto económico y social del Marco Regulatorio para Medicamentos Huérfanos (MMHH) en la Unión Europea, 17 años tras su introducción.

**MÉTODO:**

- **País:** Unión Europea.
- **Periodo de referencia:** 2000-2017.
- **Población de estudio:** Pacientes con enfermedades raras en la Unión Europea.
- **Fuente de datos:** Publicaciones científicas, literatura gris, artículos de debate, entrevistas a 14 stakeholders (pacientes, profesionales, centros de excelencia en investigación académica, industria, etc.).
- **Variables:** Impacto directo (número de medicamentos introducidos, ensayos clínicos, utilización de los protocolos del Marco Regulatorio), impacto social (calidad de vida, papel del paciente, de los profesionales, impacto sobre la eficiencia), impacto económico (investigación y desarrollo, crecimiento económico y de empleo, productividad).
- **Análisis:** Desarrollo de indicadores cuantitativos y cualitativos, a partir del análisis de la literatura y entrevistas.

**RESULTADOS:**

- El número de medicamentos aprobados aumentó en 16 veces tras el Marco Regulatorio (pasando de 8 previo a la introducción de la ley a 133 en mayo de 2017).
- Entre 2002 y 2012, casi la mitad (44%) de las designaciones de MMHH fueron para enfermedades sin tratamientos o métodos de diagnóstico previos.
- El número de ensayos clínicos para el desarrollo de MMHH aumentó un 19% en el periodo comprendido entre 2009 y 2017 (2.553 vs. 3.010), mientras que el número total de ensayos clínicos en Europa disminuyó en un 24% en ese mismo periodo.
- Ha aumentado significativamente el uso de la asistencia en protocolos, pasando de 4 en 2001 a 126 en 2016.
- Entre 2000 y 2010, se estima que 7 millones de pacientes europeos se han beneficiado de la introducción de los MMHH.
- La calidad y esperanza de vida de los pacientes con EERR aumentó significativamente tras la introducción del Marco Regulatorio, según resultados de los 12 estudios que analizaron MMHH aprobados entre 2015 y 2017.
- Entre 2002 y 2012, el 50% de las solicitudes para designaciones de MMHH fueron presentadas por PYMES. Estas 252 PYMES son responsables de la creación de 8.739 empleos.

**CONCLUSIONES:**

- La introducción del Marco Regulatorio para MMHH ha tenido considerables impactos directos (aprobaciones, ensayos clínicos), sociales (calidad de vida, esperanza de vida) y económicos (creación de empleo) en la Unión Europea.

## Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

**Polack F, Thomas S, Kitchin N, Absalon J, et al.***New England Journal of Medicine (2020); 383:2603-2615***GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- COVID-19.

**OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de dos dosis de la vacuna BNT162b2, frente a placebo, sobre el Covid-19.

**MÉTODO:**

- **Países:** Estados Unidos, Argentina, Alemania, Brasil, Sudáfrica y Turquía.
- **Periodo de referencia:** julio-noviembre 2020.
- **Población de estudio:** 43.448 personas mayores de 16 años recibieron las inyecciones (21.720 recibieron la vacuna y 21.728 placebo). Edad mediana de 52 años.
- **Diseño:** ensayo pivotal, multinacional, controlado por placebo, ciego y aleatorizado 1:1. Dos dosis de la vacuna, separadas por 21 días.
- **Variables:** eficacia confirmada de la vacuna (eliminación de evidencia virológica o serológica del SARS-CoV-2 tras 7 días de la segunda dosis); eficacia de la vacuna frente al Covid-19 severo (fallo respiratorio, shock, disfunción aguda renal, hepática o neurológica, admisión en UCI, o muerte). Seguridad y presencia de eventos adversos graves.

**RESULTADOS:**

- La vacuna muestra una eficacia del 95% (IC95%: 90,3-97,6%). Entre los 36.523 participantes sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2, se produjeron 8 casos de Covid-19 en los siguientes 7 días tras la segunda dosis de la vacuna, frente a los 162 del grupo placebo.
- Los resultados de eficacia fueron consistentes en los distintos subgrupos definidos por edad, sexo, raza, etnia, obesidad y presencia de comorbilidades.
- Entre la primera y la segunda dosis, la eficacia de la vacuna fue del 52% (IC95%: 29,5-68,4%) (39 casos en el grupo de tratamiento y 82 en el de control).
- El perfil de seguridad de la vacuna se caracteriza por dolor a corto plazo de leve a moderado en el sitio de la inyección, fatiga y dolor de cabeza.
- La incidencia de eventos adversos graves fue baja (4 eventos: lesión del hombro relacionada con la administración de la vacuna, linfadenopatía axilar derecha, arritmia ventricular paroxística y parestesia de la pierna derecha) y similar a la del grupo placebo

**CONCLUSIONES:**

- El régimen de dos dosis de la vacuna de Pfizer (Comirnaty) confirió una protección del 95% contra el Covid-19 en personas de 16 años o más. La seguridad durante durante la mediana de seguimiento de 2 meses fue similar a la de otras vacunas virales.

## Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report

**Horby P, Lim W, Emberson R, Mafham M, et al.***N Engl J Med (2020);10.1056/NEJMoa2021436***GRUPO TERAPÉUTICO / ÁMBITO DE LA SALUD:**

- COVID-19.

**OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia de dexametasona en pacientes hospitalizados con Covid-19, en relación a la mortalidad a 28 días.

**MÉTODO:**

- **País:** Reino Unido.
- **Periodo de referencia:** mayo-junio 2020.
- **Población de estudio:** 6.425 pacientes hospitalizados con Covid-19 (2.104 tratados con dexametasona, 4.321 con tratamiento habitual) estudio RECOVERY.
- **Variables:** tasa de mortalidad a 28 días, tiempo hasta el alta hospitalaria, porcentaje de pacientes con ventilación mecánica.
- **Análisis:** Estudio controlado, a sobreabierto, aleatorizado. Asignación 2:1 al tratamiento habitual solo o en combinación con 6mg diarios (orales o intravenosos) de dexametasona, durante 10 días.

**RESULTADOS:**

- En total, durante los primeros 28 días tras el inicio del estudio, murieron 482 pacientes (22,9%) en el grupo con dexametasona y 1.110 (25,7%) en el grupo con tratamiento habitual. Los pacientes tratados con dexametasona presentaron un riesgo 17% menor de mortalidad en relación al grupo con tratamiento habitual.
- La mortalidad entre los grupos varía en función del tratamiento respiratorio recibido en el momento del inicio del estudio. Los pacientes del grupo de dexametasona y con ventilación mecánica presentaron un riesgo de mortalidad un 36% inferior al comparador, y los pacientes con tratamiento de oxígeno, pero sin ventilación mecánica, un 18% inferior.
- Los pacientes tratados con dexametasona que no recibían ningún tipo de tratamiento respiratorio en el inicio del estudio presentaron un riesgo 19% mayor de mortalidad, en comparación con los pacientes del grupo con tratamiento habitual.

**CONCLUSIONES:**

- En pacientes hospitalizados con Covid-19, el uso de la dexametasona resultó en una menor mortalidad a 28 días entre aquellos que recibían tratamiento con ventilación mecánica u oxígeno en el inicio del estudio, pero no entre aquellos que no recibían ningún tipo de tratamiento respiratorio.

Con el apoyo de:

**farmaindustria**