

# Perspectivas de futuro de la atención oncológica

Josep M. Borràs Andrés

Profesor Agregado del Departamento de Ciencias Clínicas  
 Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Universidad de Barcelona  
 Director del Plan Director de Oncología  
 Departamento de Salud. Generalidad de Cataluña

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología que puede considerarse un laboratorio de los retos que debe afrontar la atención sanitaria en los próximos años. Entre los más destacados se encuentran la necesidad de coordinar profesionales de diversas especialidades médicas para garantizar una buena atención, la integración de la investigación traslacional y clínica en la atención sanitaria. Es un desarrollo clave para entender el rol de la investigación clínica en la atención oncológica; de hecho, en Oncología se defiende desde hace años que para algunos pacientes participar en un ensayo clínico es su mejor opción terapéutica (1). Otro ejemplo es el impacto del cambio de concepto que supone la terapia personalizada basada en marcadores de respuesta terapéutica. Para finalizar con esta lista limitada de características que pueden singularizar el papel innovador de la atención oncológica en el sistema sanitario, cabe mencionar el rol de los grupos de ayuda mutua.

Además de estas características, el aspecto más relevante es la repercusión del cáncer en la salud de la comunidad. Una idea de lo que supone en términos de riesgo se desprende de los datos siguientes: uno de cada tres ciudadanos de España será diagnosticado de cáncer en un momento de su vida y, en la actualidad, ya es la primera causa de mortalidad entre los hombres y la segunda entre las mujeres. Por otro lado, el impacto del cáncer en la percepción de la población como enfermedad de pronóstico fatal está cambiando de forma paralela a la mejora de los resultados terapéuticos, la difusión de los avances de la Oncología y de la investigación preclínica y clínica. Esta mejora de la percepción del pronóstico del cáncer es coherente con la evolución de la supervivencia en la población, como muestran los recientes resultados del proyecto EUROCARE (2).

Este capítulo se centra en los aspectos determinantes de la calidad de la atención oncológica, los desafíos que pueden plantearse en el futuro inmediato, y finaliza con unas consideraciones sobre el problema de la sos-

tenibilidad del sistema analizada en el contexto del sistema sanitario público.

## CALIDAD DE LA ATENCIÓN ONCOLÓGICA

La primera pregunta que se debe plantear es cómo definir una atención oncológica de calidad. En un trabajo muy relevante que trataba de analizar cuáles eran los parámetros de calidad del sistema sanitario, el *Institute of Medicine* planteó una serie de criterios para definir la calidad de la atención oncológica (3), que se presentan en la **Tabla I** de forma resumida. Cabe destacar la cooperación

**Tabla I. Criterios de la calidad asistencial en Oncología**

- Atención sanitaria coordinada por un profesional sanitario, persona responsable
- Accesibilidad
- Atención multidisciplinaria transparente para los enfermos: se les deben explicar los cambios entre distintos especialistas, así como la responsabilidad de cada tratamiento y del conjunto
- Información disponible sobre la enfermedad
- Disponibilidad de apoyo psicosocial
- Protocolos existentes para el manejo de los problemas clínicos comunes
- Atención integral disponible en todos los servicios: desde la prevención al seguimiento postratamiento y la paliación
- Evaluación de los procesos asistenciales y de sus resultados clínicos para garantizar una buena calidad asistencial
- Rendición de cuentas de los resultados obtenidos con la atención oncológica
- Coste predeterminado aceptable

*Modificado de Hewitt y Simone (3).*

entre especialidades y entre niveles asistenciales, que es el signo distintivo del trabajo interdisciplinario y que debe ser explicada (de forma transparente) al paciente. Asimismo, debe quedar clara la responsabilidad de cada especialista en el tratamiento y el paciente ha de ser capaz de identificar un médico responsable de su tratamiento, que debe coordinar éste.

El principal problema que plantea la atención oncológica actual es la coordinación de los tratamientos quirúrgico, médico y radioterápico de manera comprensible para el paciente y efectiva clínicamente, sin tiempos perdidos por el camino entre pruebas diagnósticas o tratamientos. Existen evidencias suficientes que demuestran la mejora del pronóstico clínico de los pacientes como resultado de la atención multidisciplinaria organizada, aunque suscita retos organizativos y dificultades en la propia evaluación de los resultados (4, 5).

Un aspecto que cobra mayor relevancia con el paso del tiempo es la necesidad de evaluar los resultados terapéuticos y dar cuenta de ellos a la sociedad. El progresivo cambio del rol médico, de una situación paternalista en la que se suponía que se hacían bien las cosas por el mero hecho de la profesionalidad a una mayor relación entre iguales en la que el paciente puede opinar y decidir su grado de implicación en la decisión terapéutica (6), requiere que la bondad de los resultados de la acción médica sea documentada y explicada al paciente y a la sociedad, que en definitiva financia la sanidad. La publicación de los resultados clínicos, de esta manera accesibles a la población general, ha ganado en popularidad en los últimos años, aunque se debe mencionar que no ha demostrado los resultados esperados en cuanto a mejora de la capacidad de elección de los pacientes (7); en algunos casos es, incluso, contraproducente, por lo que no se considera una opción prioritaria. La manera de comunicar los resultados obtenidos por parte de los servicios de atención oncológica a la sociedad debe ser motivo de reflexión, ya que no es fácil tener en cuenta los diferentes factores que pueden influir en ellos.

## ASPECTOS RELEVANTES DE LA ATENCIÓN ONCOLÓGICA DEL FUTURO

La planificación de la atención oncológica en los próximos años requiere que se identifiquen algunos aspectos clave que determinarán las opciones reales de que se dispone y los problemas que se deben afrontar. Entre ellos, nos parecen más relevantes: el número de nuevos casos esperables en los próximos años, el rol de las estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer, los cambios que puede suponer la medicina individualizada en el marco de la medicina basada en la evidencia plasmados en guías de práctica clínica, y el rol de los profesionales en este contexto de cambios.

## ¿Más casos de cáncer?

El número de casos de cáncer en los próximos años dependerá de la tendencia en la incidencia y de los factores de riesgo que contribuyen a explicarla, de los cambios demográficos (dado que el cáncer tiene una fuerte relación con la edad), del impacto de las medidas preventivas y de las modificaciones que pueden introducir los cambios diagnósticos o terapéuticos. De forma muy resumida y sobre la base de los análisis efectuados con datos de los registros de incidencia y mortalidad catalanes (8), se puede prever: un aumento muy notable en el número de casos de cáncer, del orden del 35% entre los años 2005 y 2015. El principal factor que puede explicar este aumento es el envejecimiento de la población, junto con el crecimiento del número de habitantes. De hecho, España es el país que mayor proporción de mayores de 65 años tendrá en el año 2050 (del 17% actual al 35%) según las estimaciones europeas de Eurostat. Esta tendencia tiene una consecuencia directa sobre el número de casos nuevos y también permite destacar el envejecimiento de la misma población de pacientes, con una edad media que tiende a aumentar.

La evolución de los **tumores colorrectales, de pulmón, de mama y de próstata** determinará en gran medida el volumen global del cáncer en España, dado el porcentaje de estos diagnósticos. Los datos de las tendencias recientes permiten prever que el cáncer de pulmón se estabilizará o bajará en los hombres y aumentará en las mujeres (desde niveles de incidencia muy bajos); el cáncer colorrectal aumentará de forma significativa, guiado en buena parte por el impacto del envejecimiento de la población, como sucederá con el cáncer de mama (9). La mayor incertidumbre se encuentra en la previsión del cáncer de próstata, puesto que su aumento reciente se explica en gran parte por el efecto prevalencia de la difusión de la prueba de PSA (antígeno específico de la próstata) en España. En otros países, una vez pasado este efecto, su incidencia se ha estabilizado (10). Otros tumores relevantes serán el de estómago, cuya incidencia continúa en descenso; y los hematológicos, cuya evolución no será distinta de la que han experimentado en los últimos años.

La mayor prevalencia de **comorbilidad** en los pacientes diagnosticados de cáncer en edades avanzadas es un factor que influye de forma determinante sobre los tratamientos que reciben estos pacientes (11) y debe considerarse en las proyecciones de utilización de tratamientos en el futuro.

La repercusión de las **medidas preventivas** en la incidencia del cáncer no puede considerarse a corto plazo. Por ejemplo, el descenso de la prevalencia del consumo de tabaco iniciada en los hombres hace 20 años se está traduciendo ahora en una estabilización y en un descenso de la incidencia de cáncer pulmón, mientras que el aumento del consumo de tabaco en las mujeres (12) empieza a traducirse en un incremento de la incidencia y de

la mortalidad. La misma vacuna contra la infección del virus del papiloma humano sólo tendrá una traducción en la incidencia de este tumor en unos 20 años, asumiendo que sea efectiva (13). Por lo tanto, la tendencia principal en los próximos años será una continuidad de las recientemente observadas con los cambios más relevantes respecto de los cambios demográficos, la reducción del consumo de tabaco en los hombres y su evolución futura en las mujeres como aspectos esenciales, dado que es el factor de riesgo con mayor impacto en la incidencia (14).

Los cambios en las **técnicas diagnósticas** modifican la incidencia del cáncer y el estadio de su presentación en el momento del diagnóstico. El ejemplo más obvio es el aumento del cáncer de próstata tras la difusión de la prueba de PSA, pero otros menos evidentes son los derivados del TAC y de la resonancia magnética, y su impacto sobre el diagnóstico de tumores como los cerebrales, los renales o los de páncreas (15). Las técnicas moleculares han modificado también los criterios de estadificación en diferentes tumores, como los linfomas, y pueden servir para evaluar de forma distinta el pronóstico del paciente y su tratamiento. Estos aspectos deberán tenerse en cuenta en el análisis de las tendencias futuras de supervivencia (16).

La **supervivencia** es la principal medida de resultado clínico en Oncología. Los datos disponibles permiten establecer con claridad que aumenta de forma significativa en los países europeos, incluida España, pero que la variabilidad entre países es notable; existe un margen de mejora significativo en la supervivencia del cáncer en España en comparación con los que presentan mejores cifras en Europa (17). Estas disparidades pueden atribuirse a diferencias en el estadio en el momento del diagnóstico, a la calidad del tratamiento y a su eficacia. Sin embargo, los tumores en los que las diferencias entre países son menores son aquellos en los cuales el tratamiento es efectivo, como es el caso de los tumores testiculares o del linfoma de Hodgkin, mientras que las disparidades son más relevantes en tumores como el colorrectal, en el que existen medidas de cribado efectivas y la posibilidad de realizar un diagnóstico rápido y de calidad ante la presencia de síntomas, que se puede traducir en estadios más precoces en el momento del diagnóstico (18).

En resumen, cabe esperar que en los próximos años crezca el número absoluto de casos de cáncer, con mención especial del envejecimiento de los pacientes, que obliga a adaptar las estrategias terapéuticas tanto por la comorbilidad como por las preferencias de los mismos pacientes. Otro aspecto relevante es que existen diferencias de supervivencia significativas entre los países europeos que, aunque muestran una tendencia a reducirse, son un indicador claro del margen de mejora diagnóstico y terapéutico que se puede conseguir aplicando lo que ya se conoce como efectivo en la práctica clínica. Finalmente, la mejora de la supervivencia de los pacientes hace surgir nuevos

retos sanitarios, como el que plantean las necesidades médicas y psicosociales de los supervivientes a largo plazo, que crecerán en relevancia en los próximos años (19).

## ¿Cambia el perfil de los pacientes?

Uno de los aspectos de la atención oncológica que presentan mayores signos de cambio es el correspondiente al perfil de los pacientes en dos ámbitos radicalmente diferentes: las características del tumor diagnosticado y sus implicaciones terapéuticas y, en otro ámbito muy distinto, su participación en la decisión terapéutica.

En el primer caso, se constata que el estadio de presentación en el momento del diagnóstico se modifica, en general, en la dirección de mayor frecuencia de los estadios iniciales; y, lo que es más relevante, cambia el tratamiento que se aplica (20, 21). La estrategia terapéutica que se sigue en la práctica no sólo depende de las características del tumor, sino que está influida por otras variables como la edad o la comorbilidad.

La perspectiva de los pacientes está en un proceso de cambio significativo en España, similar al observado en otros países europeos. En un artículo que resume diversos estudios, Jovell presenta las principales conclusiones sobre lo que quieren los enfermos oncológicos (22): acceso más rápido y equitativo a los servicios sanitarios, personalización de la atención sanitaria, más tiempo de visita médica, mayor capacidad de elección de profesionales y de centros médicos, disponibilidad de información y más implicación en la toma de decisiones compartidas.

Por otro lado, el nuevo modelo de enfermo que se debe esperar en el futuro inmediato se caracteriza por que su nivel educativo es mayor, tiene acceso a Internet (que le facilita mayor información sobre la salud), incorpora la cultura de los derechos del consumidor, es más probable que forme parte de una asociación de ayuda mutua, busca activamente estrategias de autocuidado, percibe la salud como un bien individual que debe defender (que le garantiza derechos como enfermo) y quiere participar más en las decisiones sanitarias. Estos planteamientos son coherentes con los desarrollos europeos y con lo que se desprende de la **Tabla II**, que resume las demandas de los pacientes a partir de una revisión exhaustiva de la literatura médica europea (23).

Un aspecto que cabe destacar por su relevancia, a veces comparable a un iceberg, es la utilización de terapias alternativas y/o complementarias, sobre las cuales los pacientes quieren disponer de información fiable. Ello supone que se debe establecer un marco de relación profesional sanitario-paciente que promueva hablar con franqueza del tema y que el médico no lo contemple como una amenaza o como algo que debe despreciar. La prevalencia de su uso en Europa es importante (en torno al 35% de los pacientes con cáncer declaran haberlas utilizado), y su frecuencia es mayor en las mujeres, en los jó-

venes y en los pacientes con un elevado nivel educativo (24), lo cual rompe con algunas de las ideas preconcebidas. A este respecto, la variedad de terapias es notable. En la encuesta europea se identificaron 58, lo cual da una idea de la magnitud y de la diversidad de los productos y de las terapias implicados. El principal motivo declarado por los pacientes es que creen que refuerzan su capacidad de luchar contra el cáncer.

Motivos distintos a los propios de la evidencia científica o de la investigación clínica pueden generar las demandas de los pacientes. El acceso a los tratamientos en fase experimental, aunque la evidencia de su eficacia en ese momento sea inexistente, es un fenómeno cada vez más frecuente que plantea cuestiones éticas a los profesionales y a las organizaciones sanitarias. A pesar de que se suelen recordar las historias con éxito, también puede ser interesante mencionar las que no lo tuvieron, ya que deben ser motivo de reflexión por sus consecuencias (25).

La experiencia vivida con la quimioterapia en dosis elevadas en el cáncer de mama es un buen ejemplo de ello, teniendo en cuenta la cantidad de mujeres y de países afectados. Basándose en estudios clínicos en fase II, una coalición de asociaciones de pacientes, clínicos con interés, liderazgo en el desarrollo e intereses económicos exigió el acceso a este tratamiento. Esta exigencia imposibilitó que se reclutaran pacientes en los ensayos en fase III americanos, y hasta la publicación de un ensayo holandés no se pudieron demostrar claramente la ineficacia de esta estrategia y su toxicidad. Dicha experiencia influyó considerablemente en el desarrollo de

una *evidence based advocacy* (26), cuyos principios se presentan en la **Tabla III**.

Considero que deberíamos aprender de esta historia y evitar crear nuevas expectativas en los pacientes a partir de tratamientos de eficacia no probada que luego se demuestran excesivas. Hay que tener en cuenta que los pacientes son, precisamente, la parte vulnerable y manipulable de este asunto. En efecto, es difícil hacer comprender a un paciente sin expectativas de tratamiento con intención curativa que debe esperar a que un nuevo ensayo clínico termine de ser publicado para acceder a un tratamiento, cuando legítimamente puede pensar que no tendrá tiempo de beneficiarse del mismo. Sin embargo, se debe recordar que el objetivo de un ensayo clínico es evaluar la eficacia de un tratamiento y, sólo de forma secundaria, se puede concebir como un instrumento para facilitar el acceso a nuevos fármacos de los que no se conocen los efectos adversos ni su eficacia de forma suficiente, por el mismo hecho de estar en fase de investigación clínica.

No entenderlo así retrasa el conocimiento científico y expone a los pacientes a riesgos innecesarios, como se demostró con la quimioterapia de alta tasa de dosis en el cáncer de mama. Dicho de otra manera, lo nuevo no es necesariamente lo mejor y los principales avances reales hoy en día se deben conseguir aplicando lo que se sabe que es efectivo con una elevada calidad.

**Tabla II.** Demandas de los pacientes

- Apoyo práctico: saber cómo les afecta el cáncer a su vida y cómo afrontar los problemas relacionados con la enfermedad
- Apoyo emocional facilitado por todos los profesionales
- Ser considerados personas enfermas, no un número
- Poder decidir qué grado de participación tienen en la decisión terapéutica
- Tratamiento cerca de casa, en el caso de que la calidad asistencial sea similar
- Menor tiempo de espera en el diagnóstico, en el tratamiento y en el seguimiento
- Seguimiento: planificado y centrado en sus necesidades, y que evite las repeticiones innecesarias
- Tratamientos complementarios: recibir información y tener acceso
- Atención sanitaria competente y especializada
- Servicios “hosteleros” de calidad

Fuente: Manchester Centre for Healthcare Management (23).

**Tabla III.** Algunas lecciones aprendidas de la historia de las innovaciones terapéuticas a partir del ejemplo de la quimioterapia en altas dosis en el cáncer de mama

- Las innovaciones no son necesariamente mejores que el tratamiento aprobado para una indicación específica
- Más no es necesariamente mejor
- Los ensayos clínicos en fase II sin grupo control concurrente corren el riesgo de presentar numerosos sesgos
- Los resultados esperanzadores influyen a los médicos, como a todo el mundo, aunque después pueden no confirmarse
- La influencia de los grupos de ayuda mutua debe emplearse con prudencia
- Cuando no existen ensayos clínicos bien diseñados, todo el mundo pierde
- Se debe distinguir entre activistas que persiguen acceder de forma rápida a nuevos fármacos en fase de investigación y activistas por una Oncología basada en la evidencia

Fuente: M. Mayer (26).

## ¿Cambia el rol de los profesionales?

Los criterios que se han mencionado al inicio de este capítulo sobre la calidad de la atención oncológica, junto con los cambios en el rol de los pacientes, tienen necesariamente consecuencias sobre el rol de los profesionales en el sistema sanitario y en la organización de las instituciones hospitalarias. Si se quiere llevar a cabo de forma apropiada, el tratamiento multidisciplinario requiere, entre otros, los siguientes cambios:

- Crear un comité de tumores con la participación de los especialistas implicados en el diagnóstico y en el tratamiento del tumor, que se reúna periódicamente para discutir los nuevos casos que se presenten en el centro.
- Definir un protocolo que tenga en cuenta los distintos tratamientos para cada tipo de tumor, su secuencia y los intervalos de tiempo aceptable, de forma que en el comité sólo se discutan las singularidades de los casos clínicos presentados.
- Determinar el grado de responsabilidad que se adquiere sobre cada tratamiento en el marco de una propuesta terapéutica multidisciplinaria. No se debe olvidar que decidir conjuntamente un tratamiento no limita la responsabilidad directa del médico sobre la parte del mismo que él efectúa y, por otro lado, debe existir un responsable identificable por el paciente del conjunto del proceso asistencial.
- Teniendo en cuenta la complejidad de la “navegación” del paciente por los tratamientos implicados, servicios asistenciales, pruebas y, en muchos casos, distintos centros hospitalarios a lo largo del proceso terapéutico, debe evaluarse la conveniencia de crear la figura de un gestor del caso que guíe al paciente durante todo su proceso asistencial y que sea su referente para las múltiples dudas que le surjan en el tiempo que transcurre el proceso asistencial (27). También puede ser enormemente útil facilitar información contrastada sobre aspectos habitualmente poco considerados por los médicos, como la dieta, los cuidados básicos o las terapias alternativas.

Este conjunto de cambios, que forman parte de la perspectiva multidisciplinaria, son un objetivo que debe implantarse en España promovido por la estrategia contra el cáncer del Ministerio de Sanidad y Consumo, aprobada por el Consejo Interterritorial (28).

El proceso se debe llevar a cabo en el contexto del cambio de rol de los pacientes que se ha comentado antes y de un cuestionamiento significativo de la autoridad profesional. Un primer ejemplo es el creciente número de segundas opiniones en Oncología, que ha obligado a regular el acceso a las mismas en distintas comunidades autónomas. Un segundo ejemplo son los problemas de

cumplimiento de la medicación oncológica observados en distintas localizaciones tumorales (29, 30). Este conjunto de ejemplos son una muestra del cambio de rol que los profesionales deben plantearse para afrontar las evoluciones de los pacientes y que debe conducir a un nuevo tipo de relación entre el profesional y el paciente (31).

## ¿Cuál será el rol de las distintas estrategias terapéuticas?

La terapia oncológica está inmersa en un proceso de innovación continuado que, con grados de beneficio variables según cada innovación, tiene como consecuencia mejoras en el pronóstico y en la calidad de vida del paciente. Se pueden diferenciar tres componentes de mejoras en el pronóstico: en el primer grupo, los avances reales con impacto en la supervivencia a largo plazo de los pacientes, que pueden medirse a través de los cambios en la supervivencia a cinco años; en el segundo grupo, los avances reales que mejoran en algunas semanas o meses la supervivencia de un paciente y que, por tanto, deben medirse en progresos en la mediana de meses de supervivencia tras el diagnóstico; y el tercer grupo, los progresos que se producen en áreas más difusas (y difíciles de evaluar de forma consensuada), como la calidad de vida, la conveniencia del paciente, o bien los progresos que únicamente afectan a grupos muy específicos de pacientes, como la segunda línea de quimioterapia en tumores raros. Existe un cuarto grupo que no comentaré, a saber, los no avances o los fracasos en la terapia oncológica, uno de cuyos últimos episodios son las dosis elevadas de quimioterapia en el cáncer de mama.

Entre los avances de los últimos años, los más frecuentes son los del tercer grupo, seguidos de los del segundo; sólo existe alguno que claramente se pueda considerar del primer grupo, como es el caso de imatinib en la leucemia mieloide crónica. Por consiguiente, se está viviendo un momento en el que los fundamentos del tratamiento están cambiando (medicina personalizada o individualizada, fármacos diseñados para dianas terapéuticas específicas, entre otros), pero su impacto en la supervivencia a cinco años todavía está pendiente de una valoración específica que permita distinguir las mejoras en el diagnóstico y avanzar el estudio de las mejoras terapéuticas con impacto en la supervivencia.

Un aspecto clave, sobre todo cuando se habla de Farmacogenómica en Oncología, es no olvidar que continuarán siendo relevantes en la terapia de los pacientes con cáncer las estrategias terapéuticas esenciales como la cirugía, que evoluciona hacia la extirpación más precisa del tumor y hacia la mayor preservación posible del órgano. Un ejemplo de sus avances más recientes es la introducción de las técnicas de laparoscopia en la cirugía oncológica o las oportunidades que ofrece la combinación de la cirugía con las nuevas técnicas de imagen. Por otro lado, los avances en radioterapia también son de

gran relevancia para mejorar la calidad de vida del paciente como consecuencia de la mayor precisión conseguida mediante la combinación con tecnologías de diagnóstico por la imagen; por tanto, la eficacia de la radioterapia continuará siendo elevada en combinación con otras terapias en el tratamiento de la enfermedad local y en la prevención de la recidiva (32).

Es esencial recordar que la gran mayoría de los nuevos tratamientos farmacológicos introducidos son complementarios y no sustitutivos de los existentes, por lo que se deben centrar los esfuerzos en aplicar bien lo que ya se sabe que es efectivo y esperar que la investigación continúe aportando nuevas opciones efectivas para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados de cáncer. En este sentido, no parece que en los próximos años vaya a cambiar de manera notable el rol de las estrategias terapéuticas en Oncología, sino que los avances continuarán en todas ellas de forma paralela. Desde una perspectiva de planificación de los servicios sanitarios, esto se debe traducir en mantener el énfasis en las distintas estrategias combinadas y aplicadas de forma efectiva y coordinada, así como en la evaluación de los resultados en la práctica clínica, hecho desgraciadamente poco frecuente en España.

### ¿Guías de práctica clínica versus medicina individualizada?

El desarrollo de la Farmacogenómica en la Oncología se ha asociado con frecuencia a la personalización de los tratamientos. Se ha de considerar cómo combinar esta perspectiva con las guías de práctica clínica que se están proponiendo en los planes de cáncer que se desarrollan en todos los países.

Las guías de práctica clínica habitualmente contemplan las diferentes estrategias terapéuticas que disponen de evidencia científica sólida y evaluada mediante criterios de calidad conocidos. La dificultad que generalmente se plantea es cómo afrontar las denominadas zonas grises, ámbitos en los que no existe evidencia pero sí consenso sobre cuál es la opción aceptada (33). Se puede añadir otra crítica frecuente, aquella que las define como una manera de practicar la medicina rígida, que no considera la singularidad de cada caso clínico. Finalmente, también se ha referido que son un instrumento de contención de costes, no de mejora de la calidad asistencial.

Considero que todas estas críticas no tienen un fundamento sólido, siempre que las guías incluyan las distintas opciones con evidencia suficiente que permita aplicar el juicio clínico en el caso concreto (34), que es la manera en que un médico debe aplicar los conocimientos de la Medicina. Un razonamiento similar se puede aplicar al problema planteado en la medicina personalizada: se deberán conocer los criterios bajo los cuales se puede aplicar un tratamiento de efectividad demostrada en la práctica clínica, ya sea para un paciente, ya sea para un grupo de pacientes, establecidos con un marcador de pronóstico o de respues-

ta terapéutica. Y estos criterios son los que deben recoger las guías. El problema quizás se encuentre en cómo demostrar y evaluar la evidencia para este tipo de tratamientos individualizados, aspectos metodológicos que no se han resuelto bien en la práctica clínica (35) y que no son atribuibles a las guías de práctica clínica. De hecho, el *Institute of Medicine* está promoviendo las guías como una parte esencial de su estrategia para centrar la atención médica en lo que es efectivo para el paciente (36).

En resumen, no considero que exista contradicción alguna entre la necesidad de conocer cuál es el tratamiento acordado que un sistema sanitario debe ofrecer a los pacientes con cáncer, que es lo que recogen las guías de práctica clínica, con un fundamento claro y metodológicamente reproducible, y el desarrollo de la medicina individualizada. El problema está más en el tipo de evidencia que puede servir para demostrar este tipo de tratamientos y en la validez de los marcadores que deben utilizarse para establecer la personalización terapéutica.

## LA EQUIDAD COMO VALOR FUNDAMENTAL EN EL SISTEMA SANITARIO EN EL MARCO DE UNA ATENCIÓN MÉDICA INDIVIDUALIZADA

La equidad en el acceso a los tratamientos debe ser un valor fundamental en el momento de planificar los servicios sanitarios e introducir las innovaciones terapéuticas. Garantizar la igualdad de acceso en caso de igual necesidad ha de ser un principio básico en un sistema sanitario público como es el español. El problema es cómo se puede garantizar. Tres aspectos son relevantes:

- Clarificar cuál es el tratamiento óptimo al que se debe tener acceso.
- Establecer medidas que eviten que la distancia o los factores relacionados con el acceso al hospital influyan sobre la decisión terapéutica.
- Evaluar los resultados clínicos para garantizar que la calidad de los tratamientos sea similar.

Defender la equidad en el acceso no debe ser motivo para evitar las innovaciones terapéuticas y organizativas que, por su propia naturaleza, no pueden introducirse de forma igualitaria.

Una manera de explicitar el tratamiento al que los pacientes deben tener acceso garantizado en el marco de un sistema sanitario público son las guías de práctica clínica actualizadas periódicamente y evaluadas. Por otro lado, la posible asociación entre la distancia respecto del centro hospitalario o el lugar de residencia y el tipo de tratamiento recibido o su calidad, así como la variabilidad en la práctica clínica y los resultados clínicos, deben ser objeto de evaluación sistemática y periódica en cada territorio. No pasa inadvertido que evaluar o auditar es una práctica poco frecuente en España,

pero no hay mejor manera de aprender y de continuar avanzando hacia lo que no deja de ser un objetivo que está continuamente en movimiento, a saber, la equidad de acceso y de resultados.

Un aspecto específico en la práctica relacionado con la equidad de acceso a los tratamientos es la utilización desigual según los hospitales y los profesionales de los fármacos en fase de investigación clínica en una indicación (por ejemplo, en el tratamiento adyuvante), pero que han sido aprobados para otra (por ejemplo, en el tratamiento del cáncer metastásico); ello promueve el uso *off-label* y, por tanto, no autorizado en este supuesto. Muchos oncólogos lo considerarían un uso razonable (en todo caso, únicamente pendiente de la finalización del periodo de evaluación de los resultados), pero en sentido estricto no debería efectuarse fuera del protocolo de investigación.

Lo relevante aquí es que su utilización depende mucho de los criterios de gestión de cada hospital o de las expectativas profesionales respecto de la eficacia previsible del fármaco una vez finalizado el ensayo clínico. Esto plantea problemas que deben abordarse en el marco de la política y de la gestión sanitaria (37), ya que indudablemente crea inequidades y confusión en los pacientes, que perciben que la administración de un fármaco no depende de criterios médicos y es hospital-dependiente.

Un problema adicional es el debate social que debería plantearse sobre el acceso a estos fármacos en la sanidad privada, cuando no se han considerado indicados o coste-efectivos en el sistema sanitario público. Un punto que debería analizarse es el resultado clínico de los tratamientos efectuados, lo cual podría contribuir a mejorar la información sobre la efectividad de estas indicaciones en el sector privado.

## IMPACTO ECONÓMICO DE LOS NUEVOS FÁRMACOS: COSTE-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

Todos los avances recientes del diagnóstico y del tratamiento oncológicos se caracterizan por un denominador común: un coste comparativamente muy elevado respecto de los existentes. Frente a esta situación, cada vez con más frecuencia los países introducen evaluaciones económicas, en general análisis de coste-efectividad, para determinar si vale la pena financiar públicamente el nuevo tratamiento. El caso del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en el Reino Unido es paradigmático por lo que ha supuesto de referente, tanto para criticarlo como para tomarlo de ejemplo de cómo se pueden hacer las cosas (38). De hecho, la polémica ha sido notable cuando el NICE ha dictaminado que algunos fármacos oncológicos no eran coste-efectivos y, por tanto, no debían ser financiados por el *National Health Service* (NHS), cuando otros países europeos los financiaban pú-

blicamente. Un aspecto muy criticado ha sido el punto de corte de la razón coste-efectividad para decidir que una terapia es coste-efectiva, debate que no se comentará en este capítulo para centrarse en el sistema de financiación de los fármacos.

Existen evidencias de que el tipo de financiación de los nuevos fármacos influye sobre su velocidad de adopción (39, 40), y ello puede crear desigualdades en su uso dentro de un mismo país y entre fármacos, según sea el mecanismo de financiación y la presencia de un fondo de financiación específico para el fármaco, diferenciado de la financiación del hospital (41). Los sistemas de financiación de los fármacos se dividen, en lo que es relevante para esta discusión, entre los que incluyen el coste de los fármacos en el precio pagado por el tratamiento global (ya sea en el presupuesto asignado al hospital, ya sea en el precio pagado por el alta) y los que separan la financiación del coste del fármaco del resto de la actividad asistencial mediante un fondo para fármacos de coste elevado (existente en varias comunidades autónomas o en países como Francia).

En el primer caso, el coste de la innovación debe ser asumido por el hospital y favorece la aplicación de criterios restrictivos para introducir un fármaco de alto coste en el hospital, así como un mayor riesgo de variabilidad en las decisiones terapéuticas entre hospitales. En cambio, la creación de un fondo específico de financiación evita el riesgo económico para el hospital, lo transfiere al financiador público y limita la responsabilidad del hospital en el momento de garantizar el buen uso del fármaco. Por tanto, el comportamiento de los diferentes actores implicados no es indiferente respecto del sistema de financiación.

Para complicarlo un poco más, en diferentes sistemas sanitarios, incluyendo el de varias comunidades autónomas españolas, los fármacos de coste elevado administrados en el hospital de día se financian por un mecanismo de fondo específico, mientras que, si el paciente está hospitalizado, el coste del fármaco se incluye en la tarifa pagada por la hospitalización. Por consiguiente, no sólo es relevante el mecanismo de la financiación pública, sino también si se debe financiar desde el presupuesto hospitalario o desde un fondo específico, y si existe variación del mecanismo de financiación según el lugar de la administración del fármaco. Todos estos aspectos adquieren una complejidad adicional en el caso de la quimioterapia oral, que puede distribuirse mediante oficina de farmacia y, por lo tanto, tiene un marco de financiación distinto (42).

El efecto de los nuevos fármacos sobre el presupuesto anual es creciente, muy por encima del crecimiento de la economía o del presupuesto hospitalario global, lo que causa que su impacto presupuestario sea enormemente significativo. Los fármacos oncológicos son un ámbito singular, dado el volumen de nuevos fármacos desarro-

llados mediante biotecnología. Asimismo, ha sido un área de elevada inversión en I+D por parte de la industria (43), lo que hace prever que esta tendencia continuará en los próximos años.

En este contexto, no sorprende que diferentes sistemas sanitarios se planteen mecanismos de evaluación económica para valorar si el gasto en estos fármacos es coste-efectivo. Ello ha generado preocupación en los sectores implicados, porque se están cambiando las reglas clásicas de financiación, que se basaban en que, una vez que el fármaco era aprobado por la agencia reguladora, su financiación pública era una consecuencia lógica. El NICE, junto con un número creciente de países, ha introducido los citados criterios de evaluación económica o de modificación de precios si el tratamiento se aprueba para más indicaciones de las iniciales.

Está claro que el problema de fondo es el coste creciente a un ritmo que, a corto o medio plazo, será difícil de financiar si no se recortan las prestaciones o se amplía el presupuesto sanitario hasta porcentajes de PIB mucho más elevados, y el criterio para decidir qué hacer depende del país y del debate social generado. No hay duda de que la población valora el tratamiento del cáncer como muy relevante entre los distintos problemas de salud. Pero los beneficios de varios de los fármacos introducidos no suponen cambios radicales en el pronóstico de los pacientes, sino avances significativos frente a los cuales es legítimo preguntarse si vale la pena el coste que se debe pagar.

Un ejemplo del coste que suponen estos fármacos lo ofrece el cáncer colorrectal, en el que el tratamiento adyuvante clásico de la década de 1990 costaba mensualmente 36 euros, mientras que los aceptados en la actualidad cuestan 1.382 euros. El impacto en el presupuesto supone un coste incremental de 18,3 millones de euros en Cataluña. En el caso del cáncer metastásico, el impacto presupuestario puede implicar un coste incremental de 27,9 millones de euros en Cataluña (44); otros autores encuentran cifras equiparables (45). Por otro lado, cabe ponerlo en relación con las ganancias en términos de meses de vida obtenidos, que se sitúan en torno a cuatro meses más por cada avance terapéutico (46).

Por consiguiente, es indudable el impacto que tienen dichos tratamientos en el presupuesto sanitario dedicado a Oncología. Deben considerarse también a la luz de lo que aportan para el conjunto de los pacientes afectados del tumor específico y los costes que suponen, de forma similar a como se está debatiendo en otros países. El problema es cómo se efectúa este debate en España y cómo se deciden entre las diferentes comunidades autónomas, cuyos intereses a veces no coinciden, los criterios para financiar los nuevos tratamientos. Lo que parece inevitable es que se debata y se decida cómo hacer sostenible este crecimiento.

## ¿SERÁ SOSTENIBLE EL SISTEMA SANITARIO?

Como se ha comentado, la hipótesis más razonable es que se introduzcan un número importante de nuevos fármacos a un coste elevado en relación con el tratamiento anterior de comparación y cuyos beneficios terapéuticos puede que no sean muy notables en términos de supervivencia. Ello abrirá un debate sobre si es sostenible el crecimiento del presupuesto que se debe dedicar a financiarlos y sobre si es compatible con las prioridades existentes en otros ámbitos de la Medicina, como la patología cardiovascular o neurológica.

A este respecto, existen diversas opciones para hacer frente al problema, tal y como se plantean en diferentes países europeos:

- **Financiar el tratamiento nuevo a costa del paciente:** generaría un sistema sanitario de doble acceso, esto es, quien pueda pagar dispondrá del tratamiento y quien no pueda recibirá el tratamiento clásico. El caso más reciente de evaluación de esta opción se está planteando en el marco del sistema sanitario inglés (47).
- **Financiar sólo las indicaciones aprobadas de forma estricta, a partir del criterio aprobado de indicación del fármaco basado en la evidencia científica:** esta opción, en teoría la más razonable y basada en la evidencia, requiere un sistema de información eficaz, así como voluntad y el criterio consistente frente a las zonas grises de las indicaciones terapéuticas, por parte de los gestores de los centros y de los responsables clínicos. Éstos han de garantizar que frente a casos iguales se aplique el mismo criterio y se reduzca al mínimo la variabilidad en la práctica clínica. El principal problema se encuentra en el manejo de los fármacos *off-label* en la práctica clínica, problema muy frecuente y que puede estar sujeto a distintas interpretaciones según los hospitales y los profesionales.
- **Complementar la opción anterior con evaluaciones de coste-efectividad y modificaciones del precio si cambian las indicaciones, aparecen nuevos fármacos para la misma indicación o se introducen genéricos:** en el modelo del NICE, cuando la razón coste-efectividad supera un determinado valor prefijado y conocido, el fármaco en cuestión no es financiado por el NHS.
- **Compartir riesgos entre la industria (que paga el fármaco si no es efectivo en un paciente durante el tiempo necesario para demostrar la ineficacia) y el sistema sanitario (que paga el fármaco si es eficaz en el paciente) (48):** es la opción iniciada de forma más reciente. La discusión principal consiste en cómo

se define y evalúa la respuesta terapéutica en cada paciente y para cada fármaco, aunque difícilmente puede ser una opción válida para un número elevado de fármacos. Los sistemas de información para garantizar su cumplimiento deben ser fiables y contener información clínica con objeto de valorar la respuesta terapéutica, lo que orienta a que se aplique a un número de fármacos reducido (49).

Los tres últimos puntos combinados pueden servir para garantizar un sistema que promueva el acceso a los tratamientos de eficacia probada y coste-eficaces a los pacientes que se pueden beneficiar de forma más efectiva. En la práctica de la gestión sanitaria, el problema está en valorar si es posible restringir las indicaciones de fármacos (incluyendo los *off-label*) para segundas líneas o posteriores, en las cuales la evidencia es menor o a veces limitada a experiencias personales de difícil contraste empírico, así como para los tumores de baja frecuencia (como los pediátricos, de gran relevancia social), y que esto se lleve a cabo garantizando la equidad de acceso para todos los pacientes afectados por la misma patología.

En el Reino Unido, el debate sobre la posibilidad de permitir que los fármacos considerados no coste-efectivos por el NICE sean administrados por parte de un hospital público o privado, y financiados por el propio paciente, es un buen ejemplo de lo que pueden suponer estas tres opciones consideradas de forma conjunta desde un punto de vista ético y de política sanitaria (50-52).

En resumen, no existen soluciones fáciles para un problema que afrontan todos los sistemas sanitarios y para el que no hay una solución clara que establezca un equilibrio entre la necesidad de ofrecer el mejor tratamiento disponible y el impacto económico en el sistema sanitario de financiación pública.

## A MODO DE CONCLUSIONES

Para terminar, es conveniente recordar que lo mejor que se puede hacer ahora por los pacientes que están siendo diagnosticados de cáncer es aplicar con la calidad necesaria los tratamientos de que se dispone en la actualidad y de forma que se garantice la equidad en el acceso y, en igual situación clínica, la equidad en los resultados.

Los principios que han de guiar cualquier solución de sostenibilidad en Oncología deben tener en cuenta que:

- El primer tratamiento es el principal determinante de la respuesta a la terapia e implica, en la mayoría de los casos, la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, además de un buen diagnóstico; todo ello de manera coordinada. Ninguna estrategia terapéutica por sí misma soluciona un problema en la calidad de la práctica clínica de otra.
- La equidad de acceso al tratamiento debe ser un criterio básico en un sistema sanitario público.
- Todo sistema sanitario debe decidir cómo y qué tratamientos innovadores financiar, pero los criterios deben conocerse y no generar problemas de financiación en otros ámbitos médicos.
- La discusión caso por caso debe complementarse con medidas que garanticen la consistencia entre los diferentes actores del sistema sanitario: a igual necesidad, igual acceso y tratamiento basado en guías de práctica clínica que se apoyen en la evidencia.
- Evaluar los resultados clínicos en cada centro sanitario y en el sistema sanitario en su conjunto, a partir de registros hospitalarios y poblacionales, debe ser un objetivo esencial para situar la discusión, no en lo que se puede avanzar en la teoría, sino en qué resultados se están obteniendo en la práctica asistencial y poder compararla con la de otros centros y países.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence W. Improving clinical treatment by expanding clinical trials. *CA Cancer J Clin* 1990; 40: 69-70.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, *et al.* Recent cancer survival in Europe: a 2000-2002 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-96.
3. Hewitt M, Simone J (eds.). *Ensuring quality of cancer care*. Washington DC: National Academy Press 1999.
4. Gouveia J, Coleman MP, Haward R, Zanetti R, Hakama M, Borràs JM, Primic-Zakelij M, de Koning HJ, Travado L. Improving cancer control in the European Union: conclusions from the Lisbon roundtable under the Portuguese EU presidency, 2007. *Eur J Cancer* 2008 (in press).
5. Haward RA. The Calman-Hine report: a personal retrospective on the UK's first comprehensive policy on cancer services. *Lancet Oncol* 2006; 7: 336-46.
6. Coulter A. Partnership with patients: the pros and cons of shared clinical decision-making. *J Health Serv Res Policy* 1997; 2: 112-21.
7. Marshall M, Shekelle P, Brook R, Leatherman S. *Dying to know: public release of information about quality of health care*. London: Nuffield Institute 2000.
8. Borràs JM, Gispert R, Izquierdo A (coords.). *El impacto del cáncer en Cataluña*. *Med Clin* 2008 (Supl.) (en prensa).
9. Clèries R, Ribes J, Esteban L, Martínez JM, Borràs JM. Trime trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol* 2006; 17: 1783-91.
10. Lilja H, Ulmert D, Vichers A. Prostate specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nature Rev Cancer* 2008; 8: 269-78.

11. Lemmens VEPP, van Halteren AH, Janssen-Heijnen MLG, *et al.* Adjuvant treatment for elderly patients with stage III colon cancer in the southern Netherlands is affected by socioeconomic status, gender and comorbidity. *Ann Oncol* 2005; 16: 767-72.
12. Borràs JM, Fernández E, Schiaffino A, Borrell C, La Vecchia C. Patterns of smoking initiation in Catalonia (Spain) from 1948 to 1992. *Am J Public Health* 2000; 90: 1459-62.
13. Bosch FX, Castellsague X, de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008; 98: 15-21.
14. Soerjomataram I, de Vries E, Pukkala E, Coebergh JWW. Excess of cancers in Europe: a study of eleven major cancers amenable to lifestyle change. *Int J Cancer* 2007; 120: 1336-43.
15. Coebergh JWW, van der Heijden LH, Janssen-Heijnen MLG (eds.). *Cancer incidence and survival*. Eindhoven: Eindhoven Cancer Registry 2002.
16. Christensen D. The Will Rogers phenomenon: roping the effect of a new cancer staging system. *JNCI* 2003; 95: 1105-6.
17. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, *et al.* Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancers since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008 (in press).
18. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J, Faivre J. Improvement in colorectal cancer survival: a population based study. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2297-303.
19. Aziz NM. Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities. *Acta Oncol* 2007; 46: 417-32.
20. Faivre J, Lemmens VEPP, Quipourt V, Bouvier AM. Management and survival of colorectal cancer in the elderly: an overview of population-based studies. *Eur J cancer* 2007; 43: 2279-84.
21. Janssen-Heijnen MLG, Maas HAAM, Houterman S, Lemmens VEPP, Rutten HJT, Coebergh JWW. Comorbidity in older surgical patients: influence on patient care and outcomes. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2179-93.
22. Jovell A. La historia natural de la profesión médica vista por un paciente. *Monografías Humanitas: Humanidades médicas* 2004; 7: 23-33 (disponible en [www.fundacionmbm.org](http://www.fundacionmbm.org); acceso el 2 de septiembre de 2008).
23. Boyd A. Management and organisation of cancer treatment services. Manchester: Manchester Centre for Healthcare Management 2003 (disponible en [www.mbs.ac.uk/research/publicpolicy/previous-projects.aspx](http://www.mbs.ac.uk/research/publicpolicy/previous-projects.aspx)).
24. Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, *et al.* Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: an European survey. *Ann Oncol* 2005; 16: 655-63.
25. Rettig R. *False hope: Bone marrow transplantation for breast cancer*. New York: Oxford University Press 2007.
26. Mayer M. From access to evidence: and advocates journey. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3881-4.
27. Dohan D, Schrag D. Using navigators to improve care of underserved patients: current practices and approaches. *Cancer* 2005; 104: 845-55.
28. *Estrategia contra el Cáncer*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2006.
29. Partridge A, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *JNCI* 2002; 94: 652-61.
30. Borràs JM, Sánchez-Hernández A, Navarro M, *et al.* Compliance, satisfaction and quality of life of patients with CRC receiving home chemotherapy or outpatient treatment: a randomized control trial. *BMJ* 2001; 322: 826-32.
31. Say R, Thompson RT. The importance of patient preferences in treatment decisions: challenges for doctors. *BMJ* 2003; 327: 542-5.
32. Sikora K. Drugs for cancer. En: Coleman M, Alexe DM, Albrecht T, McKee M (eds.). *Responding to the challenge of cancer in Europe*. Ljubljana: Institute of Public Health of the Republic of Slovenia 2008: 93-112 (Disponible en [www.wbo.dk/observatory](http://www.wbo.dk/observatory)).
33. Straus SE, Sackett DL. Applying evidence to the individual patient. *Ann Oncol* 1999; 10: 29-32.
34. Downie R. *Clinical judgement*. Oxford: Oxford University Press 2000.
35. Ransohoff DF. How to improve reliability and efficiency of research about molecular makers: role of phases, guidelines and study design. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 1205-19.
36. Eden J, Wheatley B, McNeil B, Sox H (eds.). *Knowing what works in health care: a roadmap for the nation*. Washington: National Academy Press 2008.
37. Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology. *Ann Oncol* 2007; 18: 1923-5.
38. Rawlins M. Paying for modern cancer care: a global perspective. *Lancet Oncol* 2007; 8: 749-51.
39. Groot MT, Huijgens PC, Uyl-de Groot CA. Introduction of expensive pharmaceuticals in haemato-oncology in the Netherlands and throughout Europe. *EJHP* 2006; 12: 30-6.
40. Nierengarten MB. Cost of care tough issues facing oncology. *Lancet Oncol* 2008; 9: 420.
41. Niezen MGH, Stolk EA, Steenhoek A, Uyl-de Groot CA. Inequalities in oncology care: economic consequences of high cost drugs. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2887-92.
42. NCCN Task Force Report: oral chemotherapy. *JNCCN* 2008; 6 (Suppl. 3): S1-S14.
43. DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007; 25: 209-16.
44. Corral MJ, Clopes A, Navarro M, Germà JR, Borràs JM. Impacto presupuestario de los nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 134-6.
45. Meropol NJ, Schulman K. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol* 2007; 25: 180-6.
46. Schrag D. The price tag on progress: chemotherapy for colorectal cancer. *NEJM* 2004; 351: 317-9.
47. Finlay F. Drugs for cancer and copayments. *BMJ* 2008; 337: a527.
48. Jack A. No cure no cost. *BMJ* 2007; 335: 122-3.
49. House of Commons Health Committee. National Institute for Health and Clinical Excellence Report. London: The Stationery Office Limited 2007 (disponible en <http://www.publications.parliament.uk>).
50. Donaldson C. Top-ups for cancer drugs: can we kill the zombie for good? *BMJ* 2008; 337: a578.
51. Kmietowicz Z. Professors call for review of way cancer drugs in NHS are rationed. *BMJ* 2008; 337: a1450.
52. Editorial. Welcome clinical leadership at NICE. *Lancet* 2008; 372: 601.