



REIAL ACADÈMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



DISCURS

LLEGIT EN L'ACTE D'INGRÉS DE L'ACADÈMICA CORRESPONENT
IL·LUSTRE SRA. DRA. FINA LLADÓS CANELA
CELEBRAT EL DIA 16 DE SETEMBRE DE 2026

BARCELONA
2026

PRESENTACIÓ A CÀRREC DE L'ACADÈMIC NUMERARI
EXCEL·LENTÍSSIM SR. DR. EMILI ESTEVE SALA

LA INNOVACIÓ TERAPÈUTICA EN ONCOLOGIA

**Del descobriment científic a la governança del valor
Com ens hem de preparar pel futur?**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent

Il·lustre Sra. Dra. Fina Lladós Canela

Celebrat el dia 16 de setembre de 2026

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Emili Esteve Sala

Barcelona
2026

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les publicacions,
de les quals és responsable l'autor.*



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Amb la col·laboració del Departament
de Salut de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-15720-2026
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Emili Esteve Sala

**Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

Voldria en primer lloc expressar el meu agraïment a la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per confiar-me la tasca de presentar a la Fina Lladós Canela en aquest acte de recepció com a acadèmica corresponent. És un honor per mi fer-ho donada la seva trajectòria acadèmica, científica i professional i estic especialment orgullós de que sigui ella la primera persona que tinc l'honor de presentar a la Acadèmia. De fet, els puc assegurar que he triat molt be i tinc el ple convenciment d'haver encertat.

Fina Lladós Canela va néixer a Calaf. Al mes de juny de 1970. I no va néixer sola. L'acompanyà la seva bessona Rosa Maria, aquí present. Suposo que des de la infància aquesta relació ha estat determinant pel talant conciliador i de treball en equip que tan bé caracteritza a la Fina.

Rosa Maria diu d'ella: *Fina és la lluita per un propòsit. Un propòsit que comença amb la pèrdua de la nostra mare: Posar la recerca al servei de la societat. La serenor, humilitat, sentit comú, lleialtat i treball són els seus fonaments. Ferma en principis i valors: la família com a pilar essencial, generosa, honesta. Quan fa falta és allà i fa que les coses complexes esdevinguin senzilles per difícils que semblin. No es pot conèixer a la Fina sense la seva curiositat, el buscar preguntes per obtenir les respostes adequades. El saber escoltar, donar el*

consell encertat... Posa amor en tot allò que fa, s'encomana i fa que el seu esperit incansable de superació acabi sent una força per tots. Un orgull per tota la família, especialment per la mare Calamanda i el pare Salvador des d'allà on vigilen i donen aixopluc i per a mi, estimada bessona, la persona més especial.

Fina va estudiar l'EGB a les Dominiques de Calaf, el COU a l'Institut Pius Font i Quer de Manresa i la carrera de Farmàcia a la Universitat de Barcelona. La residència d'estudiants de les bessones a Barcelona: el col·legi major Penyafort- Montserrat i també on van conèixer als seus respectius marits. Tot ben a prop de la Facultat de farmàcia!!!

En la seva adolescència es va produir la desgràcia de la pèrdua de la seva mare per culpa del càncer i això va marcar-la d'una manera determinant. Ella ha dit, anys després i públicament, que aleshores volia posar tots els seus esforços en ajudar a que nous tractaments poguessin estar a l'abast dels pacients. I les paraules son ara més entenedores que mai, ja que, efectivament, la seva trajectòria professional ha estat una contribució directament relacionada amb la cura dels malalts amb nous medicaments.

Fina obtingué la llicenciatura en Farmàcia per la Universitat de Barcelona (1988–1993), el post grau en medicina de la Indústria farmacèutica per la Universitat Autònoma de Barcelona. També té el Màster de la Indústria Farmacèutica atorgat pel Centre Superior d'Estudis de la Indústria Farmacèutica (CESIF) i el programa de Desenvolupament Directiu (PDD) –del IESE Business School, de la Universitat de Navarra, així com diversos cursos a la EORTC (European Research Organization Treatment of Cancer)

La seva activitat professional a l'indústria farmacèutica és molt destacada, començant a Roche dos anys com experta associada de Recerca Clínica, a l'Àrea oncologia i malalties infeccioses. Dos anys més a l'àrea de oncologia de Sanofi-Aventis com a Monitor Mèdic, per passar a Amgen, el laboratori que ara presideix. Va començar a Amgen com Coordinadora Clínica d'assajos a l'àrea de nefrologia, Directora Mèdica de la Unitat de Nefrologia i Medicina General, Directora de la Unitat de Nefrologia, Directora de màrqueting, Directora de la Unitat d'Oncologia i Hematologia.

Com és habitual a les empreses internacionals, les estratègies es decideixen a les cases centrals. La casa central d'Europa d'Amgen es a Suïssa, de manera que la Fina va sortir a l'estranger per ocupar el càrrec de responsable europeu de tota l'àrea d'oncologia de la companyia.

La seva trajectòria ascendent la retornà a Barcelona, ja com a Directora General d'Amgen Iberia (2017 – Actualitat), ocupant una de les Vicepresidències de la companyia des de 2023.

En l'actualitat és la responsable de la direcció de la companyia a Espanya i Portugal. Actualment liderant un equip de 350 persones, en les àrees de Recerca i desenvolupament, comercial i d'accés de la innovació al sistema sanitari espanyol, i representa a Amgen a fòrums europeus i institucionals. Forma part del Comité Executiu de la Companyia a la regió Europa, Midde East Africa i Llatino Amèrica. El fet de que parli català, castellà, anglès i francès és certament una bona ajuda en el complex escenari internacional en el que es mou.

En definitiva, Fina és una professional amb més de 30 anys d'experiència a la indústria farmacèutica i biotecnològica, amb un recorregut ampli que inclou la recerca clínica, el desenvolupament de medicaments, amb càrrecs de direcció científica i el lideratge en posicions executives a nivell nacional e internacional.

La seva tasca professional ha pogut compaginar-la amb la docència, i el desenvolupament de tasca docent i de divulgació científica centrada en l'àmbit de la indústria farmacèutica i en particular a l'àrea de la Biotecnologia on ha estat involucrada en els darrers anys.

Professora al Màster en Indústria Farmacèutica i Biotecnològica de Talento EPHOS, impartint sessions sobre els fàrmacs de síntesi biotecnològica i el paper de la indústria biotecnològica en el present i futur de les teràpies personalitzades.

Professora col·laboradora al Màster en Medicina de la Indústria Farmacèutica per metges a la Universitat de UCAM, centrant-se en la transferència de coneixement entre recerca, desenvolupament i pràctica mèdica especialment en l'àrea de la Biotecnologia.

Col·laboradora docent a l'IESE Business School, participant en el Programa de MBA d'IESE Business School i en sessions de formació executiva sobre gestió de la innovació, lideratge inclusiu i transformació del sector salut.

Membre d' IESE Health Care Advisory Committee en la contribució de programes de formació per futurs líders del sector salut.

Mentora activa en programes de desenvolupament de talent i lideratge femení dins del sector farmacèutic i biotecnològic en diferents institucions com IESE i la Càmera de Comerç Americana.

La seva participació en programes de recerca clínica i desenvolupament de nous fàrmacs en oncologia, nefrologia i hematologia li ha permès tenir un recull de publicacions i també ha contribuït a l'elaboració d'un llibre dedicat a la recerca clínica.

La seva tasca professional també ha pogut compaginar-la, encara que sembli increïble, amb la responsabilitat de ser la presidenta de Farma-indústria en el període d'octubre 2024-octubre 2026, presidència de la que puc parlar-ne en primera persona. Fina va ser escollida Presidenta de l' Associació ara farà dos anys i ha sabut consolidar la unitat interna i també la bona imatge a fora de casa, sense imposicions, amb intel·ligència emocional i ben natural.

Ha representat a Farmaindustria en reunions amb les principals autoritats de l'Estat i de les Comunitats autònomes, polítiques i tècniques. I també amb els joves, el col·lectiu femení, els estudiants, els empleats, els empresaris, els responsables d' institucions financeres, els investigadors, les autoritats acadèmiques i de recerca, els representants de pacients i els dels professionals sanitaris i no segueixo perquè la llista seria massa llarga.

És cert que les circumstàncies i el període que ens toca viure poden influir, però quan d'altres presidents de companyies es manifesten expressament a favor de la gestió de la Fina, la lectura dels que tenim el privilegi de ser, sobretot, observadors, és inequívoca. En aquest mesos, la Fina ha fet molt bona feina a Farmaindustria i el que ha estat membre de la Junta Directiva de l' Associació sap el difícil que

a vegades pot ser això.

La tasca de representació i col·laboració s'esten també a nombroses institucions del sector científic, econòmic i empresarial: Membre del Patronat del Parc Científic de Barcelona (PCB). Patrona de Biocat, entitat de referència en biotecnologia i ciències de la vida a Catalunya. Membre de la Junta Directiva d'ASEBIO (Associació Espanyola de Bioempreses). Membre de la Junta Directiva de la Cambra de Comerç Americana a Espanya (AmC-hamSpain), on exerceix com a Coordinadora de l'Àrea de Salut. Aquestes responsabilitats reflecteixen el compromís amb la promoció de la recerca, la innovació i la col·laboració publico-privada en salut, així com el paper en la integració entre ciència, empresa i societat.

Per acabar aquest resum de mèrits vull referir-me al seu marit Josep i als seus dos fills Martí i Abril. Estic segur que avui serà un dia que recordareu, probablement no pas pel contingut de l'exposició que ara escoltarem, que segur també, sinó pel pas que en breu donarà la veritable protagonista d'aquest acte.

Excel·lentíssims i Il·lustres Acadèmics, estic convençut que Fina Lladós Canela compta amb mèrits més que suficients per a ser admesa com a membre d'aquesta Reial Acadèmia i que la seva incorporació hi aportarà coneixement, compromís i dinamisme.

Per tot això, prego a l'Excel·lentíssim Sr. President que, en finalitzar el discurs que ens llegirà a continuació la Sra Fina Lladós, titulat: **LA INNOVACIÓ TERAPÈUTICA EN ONCOLOGIA: del descobriment científic a la governança del valor. Com ens hem de preparar pel futur?** li faci entrega dels atributs que la confirmen com a Acadèmica Corresponent d'aquesta Reial Corporació.

Moltes gràcies per la seva atenció. He dit.

LA INNOVACIÓ TERAPÈUTICA EN ONCOLOGIA

**Del descobriment científic a la governança del valor
Com ens hem de preparar pel futur?**

Preàmbul

**Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Senyores i Senyors,**

Permeteu-me que les meves primeres paraules siguin de sincer agraïment. Rebre la confiança d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya constitueix un dels honors més grans de la meua vida professional. M'incorporo a aquesta institució amb emoció, amb humilitat i amb un profund sentit de responsabilitat, conscient del prestigi de tots aquells que m'han precedit i del compromís que representa formar part d'una corporació dedicada des de fa més d'un segle al progrés de les ciències farmacèutiques, biomèdiques i de la salut del nostre país. Vull expressar el meu agraïment al President, a la Junta de Govern i als acadèmics que han avalat la meua candidatura, i en especial al doctor Emili Esteve per haver sigut ell el que em va proposar com acadèmica i per les seves aportacions mentres escrivia aquesta Memòria.

Quan arribes a un moment com aquest és inevitable mirar enrere. El meu recorregut personal i professional ha estat marcat per una convicció que va néixer molt aviat. La pèrdua de la meua mare a causa d'un càncer em va fer comprendre, des de ben jove, que darrere de cada malaltia hi ha persones, famílies i esperances. Aquella experiència va orientar la meua vocació cap a la farmàcia, la recerca i el desenvolupament de nous medicaments, amb el desig que els avenços científics poguessin oferir a altres famílies oportunitats que nosaltres no vam tenir. Amb els anys he entès que aquest propòsit ha estat el fil conductor de tota la meua trajectòria.

Però res del que he fet hauria estat possible sense les persones que m'han acompanyat, especialment, la meua família. Al meu marit, Josep, per encoratjar-me constantment i dir-me: qui podria fer-ho mi-

llor que tu!, i per compartir amb serenitat i orgull les exigències d'una professió apassionant però també molt intensa. Als nostres fills, Martí i Abril, perquè són el meu principal motiu de vida, un orgull per mi, perquè m'heu fet entendre amb el vostre saber fer, que el que fem només té sentit quan ho fas per un bé superior i quan et fa sentir feliç, que tenir un propòsit a la vida mou muntanyes i està per damunt dels esforços, dedicació, moments d'èxit i també de fracàs, i a vegades també amb sacrifici de menys temps dedicat a la família. A la meua germana bessona, Rosa Maria, pel vincle únic que ens uneix des del primer dia de la nostra vida. A la meua germana gran M Antònia, que desde prou jove, va haver d'assumir la responsabilitat de mare, sense haver-ho escollit. I als meus pares, molt especialment a la meua mare, que avui és present en el meu record amb una emoció especial. Perquè ells em van imprimir els valor de la humilitat, l'esforç i la importància de la família.

També voldria expressar el meu agraïment als nombrosos companys i amics amb qui he compartit més de trenta anys de trajectòria a la indústria farmacèutica. He tingut el privilegi de treballar amb equips extraordinaris. De manera molt especial, vull agrair la confiança i el compromís dels equips d'Amgen, amb qui comparteixo cada dia la convicció que la innovació només adquireix el seu veritable valor quan arriba als pacients. Igualment, vull reconèixer la tasca de totes les persones que formen part de Farmaindustria que també han contribuït a la construcció d'informació que hi ha en aquesta Memòria. Exercir-ne la presidència, és un privilegi que m'ha permès conèixer encara millor la qualitat humana i professional de persones que treballen incansablement per impulsar la recerca biomèdica, reforçar la col·laboració amb les institucions, contribuir al progrés del nostre sistema sanitari i del nostre país.

El tema que avui he escollit és una continuació natural d'aquest recorregut. En els darrers quinze anys, l'oncologia ha viscut una transformació científica extraordinària. La immunoteràpia, les teràpies dirigides, les teràpies cel·lulars, els anticossos conjugats, la medicina de precisió i els nous biomarcadors han canviat la història natural de molts tumors i han ofert anys de vida i esperança a milers de pacients. Tanmateix, aquests avenços també ens interpel·len. la nostra responsabilitat col·lectiva. Res acaba amb el descobriment d'un nou

tractament. Comença quan aconseguim que aquesta innovació arribi de manera ràpida, i equitativa a les persones que la necessiten i se'n mesurin els beneficis que aporten.

Estic convençuda que aquesta és una responsabilitat de tots. La indústria farmacèutica té el deure de continuar investigant amb rigor, transparència i compromís social. I els sistemes sanitaris també han d'evolucionar per incorporar la innovació amb agilitat i per avaluar-ne el valor d'una manera més completa. L'eficàcia i la seguretat continuaran sent els fonaments de qualsevol decisió, però el veritable impacte d'una innovació també s'ha de mesurar en els anys de vida que aporta, en la qualitat de vida que preserva, en l'autonomia que retorna als pacients i els seus familiars, en el coneixement que genera i en el valor que crea per la societat. Aquesta és la reflexió que m'agradaria compartir avui amb tots vostès, amb l'esperança que contribueixi, encara que sigui modestament, al debat de com podem seguir construint un sistema sanitari capaç de transformar els grans avenços científics en beneficis per la societat.

Moltes gràcies.

Índex

LA INNOVACIÓ TERAPÈUTICA EN ONCOLOGIA	
Del descobriment científic a la governança del valor	21
Pròleg	21
Més enllà de la innovació	22
Una pregunta diferent	22
Quin valor aporta aquest nou medicament?	22
La revolució científica	23
De la quimioteràpia empírica a la medicina de precisió	23
De la quimioteràpia empírica a la medicina de precisió	23
La transformació més profunda de la història de l'oncologia moderna	23
On s'ha originat el tumor?	24
1.1. Quinze anys que han canviat la història de l'oncologia	24
1.2 La revolució no és quantitativa. És qualitativa	25
Com intervenir exactament sobre el mecanisme biològic responsable del tumor.	26
La fi de la innovació lineal	27
1.3 La revolució genòmica: quan el càncer deixa de definir-se per l'òrgan on neix	27
Del Projecte Genoma Humà a la medicina de precisió	27
El final del tumor únic	28
La medicina de precisió no és un tractament. És una manera de pensar.	28
La primera conseqüència sistèmica	29
1.4 Les teràpies dirigides: el primer triomf de la biologia molecular	29
HER ₂ : el gran transformador de l'evolució del càncer de mama	29
El càncer de pulmó:	30
La medicina companion	31
El primer aprenentatge de la medicina de precisió	31
1.5 La immunoteràpia: quan la resposta estava dins del pacient.	31
Del melanoma a tota l'oncologia	32
La irrupció dels llargs supervivents	33
Una revolució que s'estén	33
El primer gran canvi institucional	34
1.6 Els anticossos conjugats: la convergència entre la precisió i la potència terapèutica	34

Quatre innovacions en un únic medicament	34
Del trastuzumab deruxtecan a una nova generació de tractaments..	35
L'expansió del patrimoni terapèutic	35
Quan la innovació accelera la innovació	35
1.7 Les teràpies cel·lulars: quan el medicament passa a ser una cèl·lula viva	36
Del laboratori a l'organisme	36
El primer gran èxit en hematologia.....	36
Quan la innovació obliga a reinventar el sistema	37
L'oncologia entra a l'era de les plataformes	37
1.8 Una revolució també diagnòstica	37
1.9. La revolució de les dades: quan cada pacient contribueix a generar coneixement	39
1.10. La convergència de les innovacions: l'aparició d'un nou paradigma assistencial	40
1.11. De la revolució científica a la transformació de la pràctica clínica	42
Quan la innovació modifica la història natural de les malalties...	44
Quan la innovació canvia la història natural de la malaltia	44
Mesurant la revolució	44
Què ha canviat realment durant els darrers quinze anys?	44
Què explica aquesta millora?	45
2.1. El melanoma metastàtic: la primera demostració que era possible canviar la història natural d'un tumor	45
2.2. El càncer de mama HER ₂ positiu: la construcció progressiva d'un nou patrimoni terapèutic	47
2.3. El càncer de pulmó: quan una malaltia es converteix en moltes malalties	49
2.4. La leucèmia mieloide crònica: la primera demostració que una malaltia mortal podia convertir-se en una malaltia crònica...	52
2.5. El mieloma múltiple: quan la supervivència depèn del nombre d'oportunitats terapèutiques	53
2.6. El càncer colorectal metastàtic: la supervivència com a resultat d'una trajectòria terapèutica	56
2.7. Una nova història natural del càncer	58
La construcció del valor	60
Del valor incremental al valor terapèutic acumulatiu	60
Quan la innovació genera valor: de la supervivència al	

benefici global per al pacient	60
3.1. Quan la supervivència deixa de ser suficient.....	62
3.2. L'evolució del concepte de valor en oncologia	63
3.3. La paradoxa de l'èxit: quan els sistemes d'avaluació deixen de descriure la realitat clínica	65
Quin d'aquests tractaments és responsable de la supervivència final de la pacient?	65
De la fotografia a la pel·lícula	66
3.4. El valor terapèutic acumulatiu: una conseqüència de la revolució biomèdica	67
3.5. Quan la innovació genera coneixement.....	68
3.6. Els límits dels models tradicionals d'avaluació.....	70
3.7. Quan el coneixement evoluciona més ràpidament que les institucions	71
3.8. El valor com a propietat emergent del sistema.....	73
El patrimoni terapèutic i el patrimoni de coneixement	76
El patrimoni terapèutic: una nova manera d'entendre el progrés biomèdic	76
4.1. Del patrimoni terapèutic al patrimoni de coneixement	77
Quan la innovació genera coneixement.....	80
La innovació com a repte de governança.....	80
El sistema sanitari com a organització que aprèn.....	82
Les primeres respostes internacionals: quan els sistemes sanitaris comencen a aprendre	82
6.1. La convergència dels sistemes internacionals: sis principis emergents de la nova governança	84
Principis d'una nova governança	86
7.1. Primer principi: el valor com a finalitat del sistema.....	87
7.2. Segon principi: les dades i el coneixement com a infraestructura estratègica del sistema sanitari	88
7.3. Tercer principi: la governança adaptativa.....	89
7.4. Quart principi: la innovació és ecosistèmica	89
7.5. Cinquè principi: el sistema sanitari com a organització capaç d'aprendre	91
7.6. De la teoria a la pràctica: un model per interpretar la innovació biomèdica	92
7.7. El valor com a procés i no com a resultat.....	93
7.8. El temps com a dimensió estructural del valor.....	93

7.9. Les funcions de la governança en la medicina del coneixement	94
7.10. Els actors de la innovació: d'un sistema fragmentat a una comunitat de valor	95
7.11. La governança com a propietat emergent dels sistemes sanitaris	96
7.12. Una teoria integrada de la innovació biomèdica	96
Arquitectura analítica i memòria institucional	97
Una arquitectura per analitzar la innovació biomèdica	97
Del model conceptual al model analític	97
8.1. Una governança orientada al cicle de vida de la innovació...	97
8.2. La memòria institucional: conservar el coneixement per generar valor futur	98
8.3. La intel·ligència institucional: la nova frontera dels sistemes sanitaris	98
8.4. La qualitat de la decisió en un sistema orientat al valor	99
El Sistema Nacional de Salut orientat al coneixement	100
Implicacions per al Sistema Nacional de Salut	100
De la teoria a la transformació institucional	100
9.1. Un Sistema Nacional de Salut orientat al coneixement.....	101
9.2. Del sistema que aprèn al sistema que anticipa	101
9.3. La capacitat de generar valor com a indicador de maduresa dels sistemes sanitaris	102
9.4. La maduresa en governança: una nova manera d'avaluar els sistemes sanitaris	102
La medicina del coneixement com a bé públic	104
Governar el coneixement	104
Una nova responsabilitat dels sistemes sanitaris	104
10.1. La medicina del coneixement	105
10.2. La innovació biomèdica com a bé públic	106
10.3. Innovació biomèdica i teoria de la innovació: un diàleg necessari.....	108
10.4. Un canvi de paradigma en la governança de la innovació biomèdica.....	110
10.5. La missió dels sistemes sanitaris en l'economia del coneixement.....	111
Proposta Temporal de Canvis	114
El valor social com a finalitat del sistema.....	114

10.6. El valor social de la innovació biomèdica	115
10.7. Una arquitectura de governança per al Sistema Nacional de Salut.....	117
El valor social i la corresponsabilitat en la innovació	119
Una nova arquitectura per a la governança de la innovació biomèdica.....	119
La síntesi del model	119
Del valor individual al capital de coneixement sanitari.....	120
11.1. Els principis d'una governança orientada al coneixement ..	120
11.2. La responsabilitat institucional davant la innovació biomèdica.....	122
Consideracions finals: cap a un nou Marc d'Avaluació del Valor	124
Governança de la Innovació Biomèdica	124
12.1. El medicament com a vehicle de transferència del coneixement científic	125
12.2. La indústria farmacèutica com a soci estratègic del sistema d'innovació	126
12.3. La innovació biomèdica com a política d'Estat	128
12.4. La corresponsabilitat en la generació de valor	129
“Si acceptéssim aquesta teoria, què hauríem de fer de manera diferent?”	131
12.5. Una agenda per a la transformació	131
Primera prioritat. Construir una infraestructura nacional del coneixement	131
Segona prioritat. Mesurar sistemàticament els resultats	131
Tercera prioritat. Reavaluar quan aparegui nou coneixement.....	131
Quarta prioritat. Considerar el medicament com una plataforma de coneixement	132
Cinquena prioritat. Situar el pacient al centre del procés de coneixement	132
12.6. L'avaluació de la innovació biomèdica en la medicina del coneixement.....	132
12.7. Cap a un nou model d'avaluació del valor.....	134
Conclusions	136
Referències bibliogràfiques	139

LA INNOVACIÓ TERAPEÙTICA EN ONCOLOGIA

Del descobriment científic a la governança del valor

Pròleg

«La gran revolució de la medicina del segle XXI no serà només descobrir nous tractaments. Serà aprendre a transformar el coneixement en valor per a les persones.»

Hi ha moments en la història de la medicina en què el progrés deixa de ser una successió de descobriments i es converteix en un canvi de paradigma. No es tracta simplement d'incorporar nous coneixements, sinó de modificar la manera mateixa d'entendre la malaltia, la salut i la relació entre la ciència i la societat. Durant bona part del segle XX, la innovació biomèdica avançava de manera relativament lineal. El desenvolupament dels antibiòtics, la consolidació de la cirurgia moderna, l'expansió dels programes de vacunació o la irrupció dels tractaments cardiovasculars van transformar profundament l'esperança de vida de la població, però ho van fer en un context en què la velocitat del coneixement encara era compatible amb la capacitat institucional d'assimilar-lo.

La medicina de precisió ha deixat de ser una promesa per convertir-se en una realitat clínica. Els biomarcadors moleculars condicionen decisions terapèutiques quotidianes. La intel·ligència artificial comença a transformar la interpretació diagnòstica, mentre que les dades generades durant la pràctica clínica esdevenen una nova font de coneixement.

Els grans reptes que avui afronta l'oncologia seran, probablement, els mateixos que afectaran progressivament la resta de disciplines: la incorporació de la medicina personalitzada, la necessitat d'integrar biomarcadors, la utilització de dades de vida real, la irrupció de la intel·ligència artificial, l'avaluació de teràpies d'elevada complexitat i la construcció de nous models de finançament orientats als resultats.

Més enllà de la innovació

Existeix una tendència gairebé inevitable quan es parla d'innovació biomèdica: concentrar tota l'atenció en el descobriment científic. Un descobriment no modifica la vida de cap pacient mentre roman dins d'un laboratori. Una publicació científica no canvia la supervivència d'una població. Entre el coneixement i la salut existeix una infraestructura extraordinàriament complexa formada per reguladors, organismes d'avaluació, professionals sanitaris, hospitals, sistemes d'informació, administracions públiques, indústria farmacèutica i, sobretot, pacients.

Quan aquesta infraestructura funciona adequadament, la innovació es transforma en salut.

Una pregunta diferent

Durant molts anys, la política farmacèutica ha intentat respondre una pregunta aparentment senzilla:

Quin valor aporta aquest nou medicament?

Era una pregunta adequada per a una època en què les innovacions apareixien de manera relativament esporàdica i podien ser analitzades gairebé de forma independent. Quan una pacient amb càncer de mama HER2 positiu viu deu anys més gràcies a una seqüència de diagnòstics moleculars, cirurgia, radioteràpia, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, trastuzumab deruxtecan i noves tècniques de seguiment, quin d'aquests elements explica realment la seva supervivència? Quan un pacient amb melanoma metastàtic es converteix en un supervivent a llarg termini gràcies a la immunoteràpia, als nous criteris radiològics, al maneig dels efectes immunomediats i a la incorporació posterior d'altres estratègies terapèutiques, on comença i on acaba el valor de cadascuna d'aquestes innovacions?

PART I

La revolució científica

La primera part reconstrueix la transformació científica que ha convertit l'oncologia en el laboratori on s'observa, gairebé en temps real, el futur de tota la medicina: del pas de la quimioteràpia empírica a la medicina de precisió fins a la manera com successives innovacions han modificat la història natural de malalties considerades incurables.

CAPÍTOL 1

De la quimioteràpia empírica a la medicina de precisió

De la quimioteràpia empírica a la medicina de precisió La transformació més profunda de la història de l'oncologia moderna

Quan els historiadors de la medicina analitzin les primeres dècades del segle XXI, probablement identificaran un període especialment singular. No serà només per la velocitat dels descobriments científics ni pel nombre de nous medicaments aprovats. El que farà d'aquests anys una etapa excepcional serà haver modificat la manera mateixa d'entendre una malaltia que durant més d'un segle havia estat definida gairebé exclusivament per la seva localització anatòmica. L'any 2010, un oncòleg podia exercir tota la seva activitat clínica basant-se fonamentalment en tres grans eines terapèutiques: la cirurgia, la radioteràpia i la quimioteràpia.

Actualment, abans d'iniciar un tractament és habitual determinar el perfil molecular del tumor, identificar biomarcadors predictius de resposta, discutir el cas en comitès multidisciplinaris, integrar informació procedent de plataformes genòmiques i seleccionar, entre diverses alternatives terapèutiques, aquella que ofereix una probabilitat més elevada de benefici per a un pacient concret. En molts casos, la decisió terapèutica ja no depèn únicament del tipus de tumor o del seu estadi clínic, sinó també de les alteracions moleculars que impulsen

el seu creixement, de les característiques del sistema immunitari del pacient i, cada vegada més, de l'anàlisi integrada de grans volums de dades clíniques.

On s'ha originat el tumor?

Avui aquesta pregunta continua essent necessària, però ja no és suficient. **Quins mecanismes biològics expliquen el comportament d'aquest tumor i quina és la millor manera d'intervenir-hi?** El càncer deixa de ser classificat exclusivament segons l'òrgan on apareix i passa a definir-se també per la seva identitat molecular. Dues neoplàsies originades al mateix òrgan poden respondre de manera completament diferent als tractaments disponibles, mentre que tumors desenvolupats en teixits diferents poden compartir la mateixa alteració biològica i beneficiar-se d'una estratègia terapèutica comuna.

Per primera vegada en la història de l'oncologia, la biologia comença a tenir més pes que l'anatomia. A aquestes s'hi van afegir, gairebé sense interrupció, els anticossos conjugats, les teràpies cel·lulars, la biòpsia líquida, els radiofàrmacs, la intel·ligència artificial i la medicina basada en dades massives. S'ha convertit en un ecosistema d'innovació contínua. Per primera vegada, els sistemes sanitaris han de gestionar una disciplina en què el coneixement evoluciona més ràpidament que els mecanismes tradicionals encarregats d'avaluar-lo, incorporar-lo i finançar-lo.

Perquè només entenent la naturalesa d'aquesta revolució científica serà possible entendre, més endavant, per què també ha de transformar-se la manera d'avaluar el valor de la innovació i de governar-la.

1.1. Quinze anys que han canviat la història de l'oncologia

Mesurar una revolució científica no és senzill. Això és precisament el que ha succeït en oncologia entre 2010 i 2025. També s'han multiplicat les plataformes terapèutiques, els biomarcadors moleculars, les opcions diagnòstiques, les línies de tractament i les indicacions autoritzades. Entre 1995 i 2000 l'Agència Europea del Medicament (EMA) aprovava, de mitjana, un nou medicament oncològic l'any.

Entre 2001 i 2011 la mitjana es va situar al voltant de quatre aprovacions anuals. A partir de 2012 el ritme es va accelerar fins a aproximadament deu noves aprovacions per any i, entre 2021 i 2024, la mitjana va arribar a catorze nous medicaments anuals. En total, des de la creació del procediment centralitzat europeu, s'han autoritzat 194 nous medicaments contra el càncer i més de 300 noves indicacions terapèutiques, la majoria corresponents a teràpies dirigides i immunoteràpies. ([EFPIA](<https://www.efpia.eu/media/nbbbsbhp/ihe-comparator-report-on-cancer-in-europe-2025.pdf>)) L'any 2010 un oncòleg treballava habitualment amb quatre o cinc grans plataformes terapèutiques: cirurgia, radioteràpia, quimioteràpia, hormonoteràpia i un nombre limitat de teràpies dirigides.

L'any 2025 el panorama és completament diferent. A aquestes estratègies s'hi han afegit els inhibidors de tirosina cinasa de nova generació, la immunoteràpia, els inhibidors de PARP, els anticossos conjugats (ADC), els anticossos biespecífics (BiTE), les teràpies cel·lulars CAR-T, els radiofàrmacs dirigits i els primers tractaments tumor-agnòstics, entre d'altres. HER₂, EGFR o BCR-ABL constituïen alguns dels exemples més coneguts. Avui, la pràctica clínica incorpora més de seixanta biomarcadors moleculars amb utilitat demostrada, i aquesta xifra continua augmentant cada any.

En nombrosos tumors avançats, l'any 2010 era habitual disposar de dues o tres línies de tractament. Actualment, en alguns tumors com el càncer de mama HER₂ positiu, el mieloma múltiple o determinats subgrups de càncer de pulmó, els pacients poden recórrer successivament a vuit, deu o fins i tot més estratègies terapèutiques diferents. La innovació oncològica ja representa aproximadament una tercera part de tots els nous medicaments autoritzats anualment per l'EMA. En altres paraules, un de cada tres nous medicaments que arriben avui al mercat europeu està destinat al tractament del càncer. ([European Medicines Agency (EMA)] (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/cancer-medicines>))

1.2. La revolució no és quantitativa. És qualitativa.

Quan s'analitza l'evolució de la innovació oncològica és fàcil deixar-se impressionar pel nombre de medicaments aprovats. La trans-

formació més profunda no ha estat l'aparició d'un nombre més gran de tractaments. Ha estat la diversificació de les maneres d'actuar sobre el càncer. Durant bona part del segle XX, la majoria dels tractaments sistèmics compartien una mateixa lògica: destruir les cèl·lules tumorals aprofitant la seva elevada capacitat proliferativa.

Les cèl·lules normals amb una elevada taxa de divisió també resultaven afectades.

Com intervenir exactament sobre el mecanisme biològic responsable del tumor.

És un canvi conceptual extraordinari. Cada nova plataforma terapèutica respon a una pregunta biològica diferent. Les teràpies dirigides bloquegen alteracions moleculars específiques. La immunoteràpia reactiva la resposta immune.

Les CAR-T converteixen els limfòcits del pacient en un medicament viu.

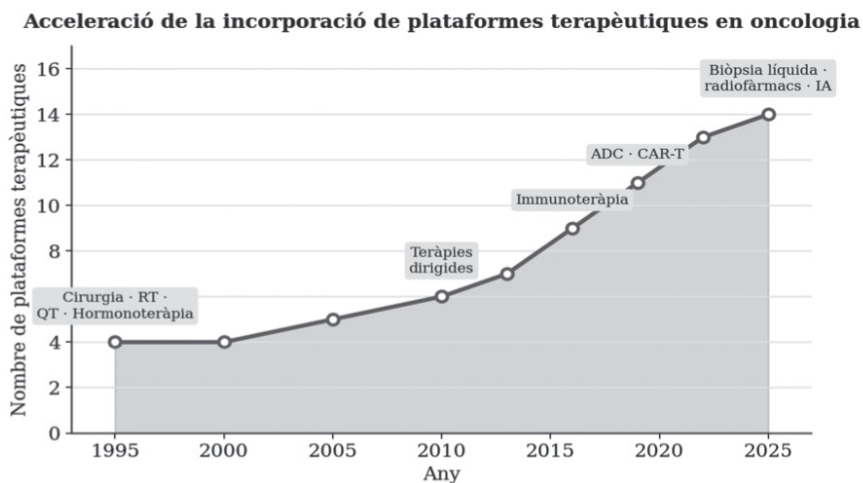


Figura 1. Evolució aproximada del nombre de plataformes terapèutiques incorporades a la pràctica clínica oncològica. A partir de 2010 s'accelera la incorporació de plataformes moleculars i immunològiques.
Adaptat de dades EMA, AEMPS i ESMO.

La fi de la innovació lineal

Aquest procés té una conseqüència que sovint passa desapercebuda. L'oncologia contemporània funciona d'una manera radicalment diferent. Les innovacions gairebé mai substitueixen completament les precedents. Això és especialment visible en el càncer de mama HER₂ positiu.

L'arribada de trastuzumab no va eliminar la quimioteràpia. L'aparició de pertuzumab no va substituir trastuzumab. Posteriorment T-DM₁ tampoc va eliminar els tractaments previs. Trastuzumab deruxtecan ha ampliat encara més aquestes opcions.

El patrimoni terapèutic disponible per a una pacient diagnosticada avui és immensament superior al que existia fa quinze anys. La innovació no genera únicament nous medicaments.

1.3. La revolució genòmica: quan el càncer deixa de definir-se per l'òrgan on neix

Durant més d'un segle, la classificació dels tumors va respondre a una lògica aparentment indiscutible. Els assaigs clínics, les especialitats hospitalàries, les guies terapèutiques i fins i tot l'organització dels serveis d'oncologia es van desenvolupar sobre aquesta base. Dues pacients amb un càncer de mama aparentment idèntic podien presentar evolucions completament diferents. Dos pacients amb un adenocarcinoma de pulmó, tractats de la mateixa manera, podien obtenir respostes radicalment oposades.

Durant dècades, aquestes diferències s'atribuïen a l'agressivitat del tumor, a l'edat, a l'estat general del pacient o, simplement, a la variabilitat biològica.

Del Projecte Genoma Humà a la medicina de precisió

La publicació del primer esborrany del Projecte Genoma Humà l'any 2001 va representar un punt d'inflexió per a tota la biomedicina. Per primera vegada era possible plantejar-se la caracterització sistemàtica de les alteracions genètiques responsables de les malalties. El

desenvolupament de les tecnologies de seqüenciació massiva (Next Generation Sequencing, NGS)²⁰ va reduir el cost de llegir un genoma humà des de prop de **100 milions de dòlars l'any 2001 fins a menys de 1.000 dòlars dues dècades més tard**. Aquesta reducció exponencial va convertir una tecnologia reservada a la recerca en una eina progressivament incorporada a la pràctica clínica.

Projectes internacionals com **The Cancer Genome Atlas (TCGA)** o **International Cancer Genome Consortium (ICGC)** van demostrar que darrere d'un mateix diagnòstic anatomopatològic coexistien múltiples malalties molecularment diferents.

El final del tumor únic

Un dels primers exemples paradigmàtics va ser el càncer de pulmó. A començaments de la dècada del 2000, el carcinoma de pulmó no microcític es tractava pràcticament com una única malaltia. La major part dels pacients rebien esquemes similars de quimioteràpia, independentment de la biologia del tumor. L'estudi molecular permet identificar alteracions en **EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, NTRK, HER₂, KRAS G₁₂C** i altres dianes accionables.

Cadascuna d'aquestes alteracions defineix un subgrup de pacients amb característiques biològiques pròpies i amb opcions terapèutiques específiques.

La medicina de precisió no és un tractament. És una manera de pensar.

És habitual identificar la medicina de precisió amb l'aparició de nous fàrmacs dirigits contra dianes moleculars. La medicina de precisió no és una família de medicaments. Durant dècades, els oncòlegs disposaven d'un nombre limitat de tractaments que aplicaven a grans grups de pacients. Primer s'estudia detalladament la biologia del tumor.

Després se selecciona el tractament més adequat per a aquell perfil molecular concret. Hi intervenen anatomopatòlegs, biòlegs moleculars, genetistes, bioinformàtics, farmacòlegs clínics i, cada vegada més, sistemes d'anàlisi basats en intel·ligència artificial.

La primera conseqüència sistèmica

La incorporació de la genòmica va tenir una conseqüència que, en aquell moment, va passar gairebé desapercebuda. Cada nou biomarcador implicava una nova infraestructura diagnòstica. Cada nova diàna terapèutica exigia laboratoris acreditats, tècniques de seqüenciació, controls de qualitat, circuits logístics i professionals altament especialitzats. Per primera vegada, el valor d'un medicament depenia també de l'existència d'un sistema capaç d'identificar correctament els pacients que se'n podien beneficiar.

Perquè, a partir d'aquest moment, cada gran innovació terapèutica anirà acompanyada d'una transformació equivalent en el diagnòstic, en l'organització assistencial i en els sistemes d'avaluació.

1.4. Les teràpies dirigides: el primer triomf de la biologia molecular

La genòmica va respondre una pregunta que havia desconcertat els oncòlegs durant dècades: per què tumors aparentment iguals evolucionaven de manera tan diferent? La resposta va arribar quan es va comprendre que el càncer no era una malaltia única, sinó la conseqüència de múltiples alteracions moleculars capaces d'activar de manera anòmla els mecanismes que regulen el creixement, la supervivència i la proliferació cel·lular. Identificar aquestes alteracions era només el primer pas. El repte següent consistia a convertir-les en dianes terapèutiques.

Per primera vegada es desenvolupaven fàrmacs dissenyats específicament per bloquejar una alteració molecular responsable del creixement tumoral

HER₂: el gran transformador de l'evolució del càncer de mama

Pocs exemples il·lustren millor aquesta transformació que el càncer de mama HER₂ positiu. Quan es va demostrar que aproximadament un 20% dels tumors de mama sobreexpressaven el receptor HER₂, aquesta alteració s'associava a una malaltia especialment agressiva,

amb elevades taxes de recaiguda i una supervivència significativament inferior a la de la resta de tumors de mama. L'estudi publicat al *New England Journal of Medicine* l'any 2001 va demostrar que l'addició d'aquest anticòs monoclonal a la quimioteràpia modificava profundament el pronòstic d'aquestes pacients. Aquell treball no només va introduir un nou medicament.

Durant els vint anys següents, aquesta primera innovació va donar lloc a una autèntica família terapèutica. Posteriorment trastuzumab emtansina (T-DM₁). L'aspecte més rellevant d'aquesta evolució no és l'existència de diversos fàrmacs anti-HER₂.

Construcció progressiva del patrimoni terapèutic en el càncer de mama HER2+

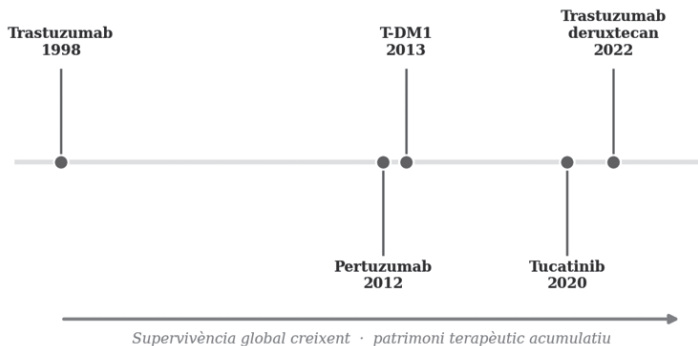


Figura 2. Construcció progressiva del patrimoni terapèutic en el càncer de mama HER₂ positiu. Cada innovació amplia les opcions terapèutiques sense substituir completament les anteriors.

El càncer de pulmó:

Si el càncer de mama HER₂ positiu representa l'èxit d'una única diana molecular, el càncer de pulmó simbolitza una transformació encara més profunda. Durant dècades es parlava del carcinoma de pulmó no microcític com si fos una única entitat clínica. La identificació successiva d'alteracions en **EGFR**, **ALK**, **ROS1**, **RET**, **MET**, **BRAF**, **NTRK**, **HER₂** o **KRAS G₁₂C** ha convertit un diagnòstic aparentment homogeni en un conjunt de malalties que comparteixen un mateix òrgan d'origen però no necessàriament la mateixa biologia. L'estudi FLAURA va de-

mostrar que els pacients amb mutacions d'EGFR tractats amb osimertinib aconseguien una supervivència global mediana de **38,6 mesos**, enfront dels **31,8 mesos** observats amb inhibidors de primera generació.

La medicina companion

Aquesta evolució va introduir un concepte completament nou en la pràctica clínica: el **companion diagnostic**. Un tractament ja no podia prescriure's simplement perquè un pacient presentava un determinat tipus de tumor. Era imprescindible demostrar prèviament que aquell tumor expressava la diana terapèutica corresponent. Aquest serà un element fonamental per entendre, més endavant, per què l'avaluació de la innovació ja no pot limitar-se a analitzar únicament el medicament.

El primer aprenentatge de la medicina de precisió

La primera gran lliçó de les teràpies dirigides és aparentment senzilla, però les seves implicacions són profundes. El valor d'un tractament no depèn exclusivament del fàrmac. Depèn també de la capacitat del sistema sanitari per identificar els pacients adequats en el moment adequat. Aquesta observació modificarà progressivament tota la cadena de valor de la innovació biomèdica.

1.5. La immunoteràpia: quan la resposta estava dins del pacient

Durant bona part del segle XX, totes les estratègies terapèutiques compartien una mateixa premissa. Les primeres teràpies dirigides bloquejaven les alteracions moleculars responsables del seu creixement. La immunoteràpia va capgirar completament aquesta manera de pensar. Passava a ser el sistema immunitari del pacient.

Des dels anys setanta existia la convicció que el sistema immunitari havia de ser capaç de reconèixer les cèl·lules tumorals com a anormals. Per què el sistema immunitari no eliminava espontàniament els tumors? Per què alguns pacients presentaven regressions inesperades mentre que la majoria no responien? Per què el mateix sistema immunitari que combatia eficaçment virus i bacteris semblava incapaç de controlar el desenvolupament del càncer?

El descobriment de CTLA-4 i, posteriorment, de PD-1 i PD-L1 va demostrar que moltes cèl·lules tumorals eren capaces d'utilitzar aquests mecanismes per escapar del sistema immunitari. L'any 2018, Allison i Honjo van rebre el Premi Nobel de Medicina pel descobriment dels mecanismes de regulació negativa del sistema immunitari.

Del melanoma a tota l'oncologia

El primer gran escenari on aquesta teoria va demostrar el seu potencial va ser el melanoma metastàtic. La supervivència global mitjana difícilment superava els nou mesos. Però el veritable punt d'inflexió va arribar amb els inhibidors de PD-1. Els estudis CheckMate i KEYNOTE van demostrar una cosa que fins aquell moment semblava gairebé impossible.

Les dades publicades amb el seguiment a llarg termini de l'estudi CheckMate-067 mostren que aproximadament la meitat dels pacients tractats amb la combinació de nivolumab i ipilimumab continuaven vius als deu anys.

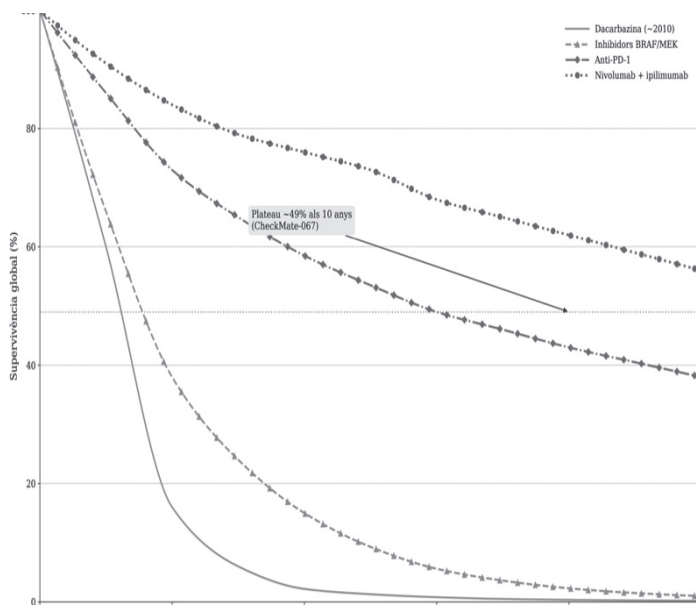


Figura 3. Evolució de la supervivència en el melanoma metastàtic (2010–2025) segons l'estratègia terapèutica, amb l'aparició del «plateau» de llargs supervivents observat a l'estudi CheckMate-067.

Període	Estratègia predominant	Supervivència aproximada a 5 anys
2010	Quimioteràpia	5–10 %
2013	Ipilimumab	15–20 %
2016	Anti-PD-1	35–40 %
2025	Nivolumab + Ipilimumab	50–55 %

Font: adaptat dels estudis CheckMate-067 i de les dades resumides al manuscrit.

La irrupció dels llargs supervivents

Aquest fenomen va introduir un concepte completament nou en oncologia. Durant dècades, la supervivència havia estat concebuda com una variable contínua. La immunoteràpia va demostrar que, en un subgrup de pacients, era possible modificar completament la trajectòria natural de la malaltia. Per primera vegada, el sistema immunitari mantenia una mena de memòria funcional davant del tumor.

La supervivència mediana continuava essent important. Començaven a aparèixer corbes de supervivència amb una característica fins aleshores excepcional. Una part dels pacients deixava pràcticament de morir per la seva malaltia durant molts anys. Aquest fenomen, conegut com **plateau de supervivència**, constitueix una de les signatures estadístiques de la immunoteràpia.

Una revolució que s'estén

El melanoma només va ser el començament. En pocs anys, els inhibidors de PD-1 i PD-L1 es van incorporar al tractament del càncer de pulmó, carcinoma renal, bufeta, cap i coll, fetge, endometri, esòfag, tumors amb inestabilitat de microsatèl·lits i moltes altres neoplàsies. Poques plataformes terapèutiques han experimentat una expansió tan ràpida. Més enllà del nombre d'indicacions, el que resulta especialment interessant és que la immunoteràpia no va substituir les estratègies anteriors.

La innovació continuava construint-se de manera acumulativa. Sense saber-ho encara, l'oncologia estava començant a generar una característica que, el progrés ja no depenia de grans descobriments aïllats.

El primer gran canvi institucional

La immunoteràpia també va obligar a transformar els sistemes sanitaris. La innovació deixava novament de ser només farmacològica. Cada nou tractament començava a modificar l'organització del sistema sanitari. Les grans innovacions biomèdiques no transformen únicament la vida dels pacients.

La innovació no és la suma de fàrmacs; és la construcció progressiva d'un ecosistema terapèutic.

1.6. Els anticossos conjugats: la convergència entre la precisió i la potència terapèutica

Si la medicina de precisió va demostrar que era possible seleccionar el tractament adequat per al pacient adequat, i la immunoteràpia va evidenciar que el sistema immunitari podia convertir-se en una arma terapèutica extraordinàriament eficaç, la següent gran innovació va consistir a integrar diferents estratègies en una única plataforma. Aquesta és, probablement, la característica més distintiva de la innovació biomèdica contemporània. Les grans plataformes ja no evolucionen de manera independent. Els anticossos conjugats (Antibody Drug Conjugates, ADC) constitueixen l'exemple més elegant d'aquesta convergència.

Els ADC no són simplement un sistema intel·ligent de transport. Representen la integració de dècades de coneixement acumulat en immunologia, biologia molecular, química farmacèutica i farmacologia clínica.

Quatre innovacions en un únic medicament

La sofisticació dels ADC s'entén millor quan s'analitza la seva arquitectura. La primera és la identificació d'una diana molecular adequada. L'eficàcia dels ADC no depèn de cap d'aquests components de manera individual. Aquest fet constitueix una característica cada vegada més freqüent de la innovació biomèdica moderna.

Del trastuzumab deruxtecan a una nova generació de tractaments

Durant els primers anys, els ADC van ser considerats una tecnologia prometedora però limitada a situacions molt específiques. L'estudi **DESTINY-Breast0₃** va demostrar que trastuzumab deruxtecan superava clarament trastuzumab emtansina en supervivència lliure de progressió en pacients amb càncer de mama HER₂ positiu metastàtic, redefinint l'estàndard terapèutic internacional. Posteriorment, el desenvolupament de trastuzumab deruxtecan en tumors **HER₂-low** va ampliar encara més el concepte tradicional de biomarcador, mostrant que una expressió baixa de HER₂ també podia tenir rellevància terapèutica. Per primera vegada, una categoria considerada històricament “negativa” deixava d'existir.

L'expansió del patrimoni terapèutic

L'any 2000, una pacient amb càncer de mama HER₂ metastàtica disposava essencialment de quimioteràpia i d'una esperança de vida limitada. L'any 2025, aquesta mateixa pacient pot beneficiar-se d'una seqüència terapèutica que inclou trastuzumab, pertuzumab, T-DM₁, trastuzumab deruxtecan, tucatinib i altres estratègies en desenvolupament.

Depèn del patrimoni terapèutic acumulat al llarg de dues dècades d'innovació continuada.

Quan la innovació accelera la innovació

Existeix una segona característica especialment interessant. Les noves plataformes no només milloren els resultats clínics. Aquest fenomen explica per què el ritme de desenvolupament científic observat entre 2020 i 2025 és molt superior al registrat durant qualsevol període anterior de la història de l'oncologia. Assistim a un sistema capaç de multiplicar la seva pròpia capacitat d'innovació.

El valor d'una innovació no depèn només del benefici que genera avui, sinó també de la seva capacitat per fer possibles les innovacions de demà.

1.7. Les teràpies cel·lulars: quan el medicament passa a ser una cèl·lula viva

Hi ha poques innovacions capaces de modificar no només una disciplina, sinó també la definició mateixa del que entenem per medicament. Durant més d'un segle, la indústria farmacèutica ha desenvolupat medicaments seguint un model relativament estable. Una molècula era descoberta, sintetitzada, fabricada industrialment, distribuïda i administrada a milions de pacients de manera pràcticament idèntica. La innovació consistia a modificar la composició química del fàrmac o el seu mecanisme d'acció, però el concepte de medicament romania inalterable.

Per primera vegada, el medicament deixava de ser una substància química o biològica produïda en sèrie.

Del laboratori a l'organisme

El principi de les CAR-T és extraordinàriament sofisticat. Els limfòcits T del pacient són extrets mitjançant un procediment d'afèresi. Posteriorment, en un laboratori especialitzat, aquestes cèl·lules són modificades genèticament perquè expressin un receptor artificial — el **Chimeric Antigen Receptor (CAR)**— capaç de reconèixer una proteïna específica present a la superfície de les cèl·lules tumorals. Després de l'expansió cel·lular, els limfòcits modificats són reinfundits al pacient.

A partir d'aquest moment, aquestes cèl·lules actuen com un medicament viu. El medicament ja no actua únicament sobre l'organisme.

El primer gran èxit en hematologia

Les primeres indicacions aprovades es van centrar en neoplàsies hematològiques d'elevada agressivitat i amb molt poques alternatives terapèutiques. Pacients amb limfoma difús de cèl·lules B grans refractari. En molts d'aquests casos, la supervivència esperada després del fracàs de les línies convencionals era extraordinàriament limitada. Les primeres dades van sorprendre fins i tot els investigadors.

En pacients sense alternatives terapèutiques es van observar taxes de resposta completa superiors al 40% i, encara més important, una proporció significativa mantenia aquestes respostes durant anys.

Quan la innovació obliga a reinventar el sistema

Les CAR-T van posar de manifest una realitat que fins aquell moment només s'intuïa. Hi ha innovacions que no poden incorporar-se simplement comprant un medicament. Necessiten construir un sistema complet al seu voltant. Per administrar una CAR-T no n'hi ha prou amb disposar del producte.

És probablement la primera vegada que el cost organitzatiu de la innovació adquireix una magnitud comparable al cost del propi tractament. La innovació deixa definitivament de ser un assumpte exclusivament farmacològic. Aquest fet tindrà conseqüències molt importants com ha estat l'experiència espanyola amb el **Pla Nacional CAR-T**.

L'oncologia entra a l'era de les plataformes

Si observem conjuntament tot el que ha succeït des de 2010, apareix un patró extraordinàriament consistent. A primera vista podria semblar una simple successió cronològica de descobriments. Cada nova plataforma modifica les possibilitats de totes les anteriors. Els biomarcadors permeten seleccionar millor els candidats a immunoteràpia.

Els ADC amplien les opcions després de les teràpies dirigides. Les CAR-T ocupen espais terapèutics on fins fa poc no existien alternatives. La revolució científica no pot mesurar-se únicament comptant medicaments nous. Cal mesurar-la observant com augmenta la capacitat del sistema per oferir noves oportunitats terapèutiques als pacients.

1.8. Una revolució també diagnòstica

Durant gran part del segle XX el diagnòstic oncològic perseguia fonamentalment tres objectius: confirmar la presència de la neoplàsia, determinar-ne l'origen anatòmic i establir-ne l'extensió mitjançant la classificació de l'estadi de la malaltia.

Tanmateix, la incorporació progressiva dels biomarcadors moleculars ha ampliat profundament aquesta visió. Però aquesta és només la meitat de la història. De fet, la medicina de precisió no comença amb el tractament. Continua en el laboratori de biologia molecular. Culmina en els comitès moleculars on es decideix quina és la millor estratègia per a cada pacient. La innovació terapèutica i la innovació diagnòstica han evolucionat de manera inseparable.

La presa de decisions terapèutiques exigeix també caracteritzar-ne les alteracions genòmiques, identificar dianes terapèutiques accionables, determinar la probabilitat de resposta a la immunoteràpia i, en determinats casos, comprendre l'evolució molecular del tumor al llarg del temps. La decisió final ja no depèn únicament de l'estudi histològic. A començaments de la dècada passada, el nombre de biomarcadors utilitzats rutinàriament en oncologia era reduït i se centrava principalment en alteracions com HER₂ en càncer de mama, EGFR en càncer de pulmó o BCR-ABL en leucèmia mieloide crònica. Quinze anys més tard, la pràctica clínica incorpora de manera habitual desenes de biomarcadors amb implicacions diagnòstiques, pronòstiques o predictives, i aquesta llista continua ampliant-se cada any.

L'increment no és només quantitatiu; és també qualitatiu, perquè aquests biomarcadors condicionen cada vegada més la seqüència terapèutica completa del pacient. Les tècniques de seqüenciació massiva (NGS) han deixat de ser eines exclusivament investigadores per incorporar-se progressivament a la pràctica clínica. Aquest procés s'ha vist reforçat per l'aparició dels **comitès multidisciplinaris** que integren la informació clínica, anatomopatològica i molecular per seleccionar l'estratègia terapèutica més adequada. L'anàlisi d'ADN tumoral circulant (ctDNA) permet detectar alteracions moleculars sense necessitat de repetir procediments invasius i ofereix la possibilitat de monitoritzar l'evolució clonal del tumor al llarg del tractament.

Les primeres dades dels estudis DYNAMIC en càncer colorectal han demostrat que l'estratificació basada en ctDNA permet reduir l'administració innecessària de quimioteràpia adjuvant sense comprometre els resultats oncològics, obrint la porta a una nova manera de personalitzar el tractament basada no només en les característiques inicials del tumor, sinó també en la seva evolució molecular.¹² Cada nou bio-

marcador, cada nova plataforma de seqüenciació i cada nova tècnica de monitorització amplien la capacitat del sistema sanitari per generar valor clínic. En aquest sentit, la innovació diagnòstica deixa de ser un element auxiliar de la innovació terapèutica.

Sense biomarcadors no hi ha medicina de precisió. Progressivament hauran d'aprendre a incorporar ecosistemes d'innovació formats per fàrmacs, biomarcadors, dades, algorismes, infraestructures diagnòstiques i equips multidisciplinaris. Aquesta evolució representa un dels canvis més profunds de la medicina contemporània i constitueix el primer indici que la governança de la innovació no podrà continuar fonamentant-se exclusivament en l'avaluació de productes individuals.

1.9. La revolució de les dades: quan cada pacient contribueix a generar coneixement

Un dels canvis menys visibles, però probablement més transcendents de l'oncologia contemporània, no ha estat l'aparició d'un nou tractament ni el descobriment d'un nou biomarcador. Ha estat la transformació de la pròpia pràctica clínica en una font permanent de coneixement. Durant bona part del segle XX existia una separació relativament clara entre l'activitat assistencial i la recerca. Els grans avenços científics procedien fonamentalment dels assaigs clínics.

La generalització de la història clínica electrònica, la incorporació sistemàtica dels registres poblacionals, la disponibilitat de dades moleculars, la recollida estructurada dels resultats reportats pels pacients (*Patient Reported Outcomes*, **PROs**) i la capacitat d'integrar grans volums d'informació han convertit l'activitat assistencial en un espai de generació contínua de coneixement. Els assaigs clínics continuen constituint el nivell més alt d'evidència per demostrar l'eficàcia d'un tractament, però inevitablement es desenvolupen en poblacions seleccionades, sota criteris estrictes d'inclusió i exclusió i en entorns altament controlats.

Els pacients presenten edats més avançades, comorbiditats, fragilitat, tractaments concomitants i una diversitat biològica que difícilment pot reproduir-se íntegrament en un estudi registrat. Les dades de vida real (*Real-World Data*, **RWD**) permeten observar aquesta realitat

amb una amplitud fins fa poc impossible. Quan aquestes dades són analitzades mitjançant metodologies robustes, donen lloc a la denominada **Real-World Evidence (RWE)**, una font de coneixement que complementa, però no substitueix, l'evidència procedent dels assaigs clínics. Tant la **Food and Drug Administration (FDA)** com l'**European Medicines Agency (EMA)** han desenvolupat estratègies específiques per incorporar progressivament l'evidència del món real als processos reguladors i a les reavaluacions postautorització.

Aquest moviment reflecteix una idea fonamental: el valor d'un medicament no queda completament definit en el moment de la seva aprovació. Continua evolucionant a mesura que augmenta l'experiència clínica, apareixen noves indicacions, s'identifiquen nous biomarcadors i s'acumulen dades de pràctica real^{26,32}. L'autorització permet iniciar una nova etapa de generació de coneixement, en la qual cada pacient contribueix, de manera indirecta, a millorar les decisions futures. Plataformes com **CancerLinQ**, impulsada per l'American Society of Clinical Oncology, o **Flatiron Health**, als Estats Units, han demostrat que és possible integrar dades procedents de centenars de milers de pacients per generar evidència aplicable a la pràctica clínica gairebé en temps real.

Aquestes iniciatives no substitueixen els assaigs clínics; els complementen, aportant informació sobre efectivitat, seguretat, qualitat de vida i utilització dels recursos en contextos assistencials molt diversos^{14,18}. Si cada pacient contribueix a generar coneixement, també contribueix a incrementar el valor del sistema sanitari. La medicina deixa progressivament de basar-se exclusivament en l'evidència produïda abans de l'autorització d'un medicament i incorpora un segon nivell de coneixement generat durant tota la seva vida útil.

1.10. La convergència de les innovacions: l'aparició d'un nou paradigma assistencial

Quan les diferents transformacions descrites en els apartats anteriors s'analitzen de manera aïllada, és fàcil interpretar-les com una successió de descobriments independents. La genòmica identifica noves alteracions moleculars; les teràpies dirigides desenvolupen fàrmacs contra aquestes dianes; la immunoteràpia reactiva el sistema immu-

nitari; els anticossos conjugats incrementen la selectivitat dels tractaments; les teràpies cel·lulars introdueixen una nova categoria de medicaments i la revolució diagnòstica permet caracteritzar cada vegada millor els tumors. Progressa mitjançant ecosistemes d'innovació en què cada nou avenç incrementa el valor potencial dels anteriors i prepara el desenvolupament dels següents.

Aquesta característica constitueix probablement la principal diferència entre la revolució biomèdica actual i les grans innovacions del segle XX. La incorporació dels biomarcadors moleculars n'és un bon exemple. Amb el temps, els mateixos biomarcadors han començat a utilitzar-se per estratificar el risc, seleccionar candidats a immunoteràpia, monitoritzar la resposta mitjançant ADN tumoral circulant i identificar mecanismes de resistència adquirida. La mateixa tecnologia genera aplicacions successives que amplien progressivament el seu valor clínic.

Poc després van començar a combinar-se amb quimioteràpia, radioteràpia, inhibidors de VEGF, teràpies dirigides i, més recentment, amb anticossos conjugats. Actualment, nombroses estratègies integren simultàniament biomarcadors moleculars, immunoteràpia, tractaments dirigits, anticossos conjugats i tècniques avançades de monitorització.

Aquest canvi també modifica la manera com interpretem l'èxit científic. Durant molts anys, l'impacte d'una innovació es mesurava principalment pel benefici atribuïble al nou tractament. El desenvolupament d'un biomarcador pot incrementar el rendiment de diversos medicaments. Una plataforma diagnòstica pot permetre identificar nous subgrups de pacients.

El valor deixa de concentrar-se en un únic element i es distribueix progressivament entre tots els components de l'ecosistema. No obstant això, la pràctica clínica evoluciona cap a models en què el resultat observat depèn de la interacció entre múltiples innovacions desenvolupades en moments diferents i, sovint, per institucions i companyies diferents. Aquesta discrepància entre la naturalesa de la innovació i la naturalesa dels sistemes encarregats d'avaluar-la constitueix una de les principals tensions que afronten avui els sistemes sanitaris. Tota aquesta extraordinària revolució científica ha modificat realment la

vida dels pacients?

Només si aquesta resposta és afirmativa tindrà sentit plantejar posteriorment una nova manera d'avaluar el valor de la innovació.

1.11. De la revolució científica a la transformació de la pràctica clínica

Quan s'observa retrospectivament l'evolució de l'oncologia durant els darrers quinze anys, resulta evident que el progrés no ha consistit únicament en la incorporació d'un nombre creixent de medicaments innovadors. La transformació ha afectat simultàniament totes les dimensions del procés assistencial: la manera de diagnosticar, de classificar les malalties, de seleccionar els tractaments, de monitoritzar-ne la resposta i, fins i tot, de generar coneixement a partir de la pràctica clínica. Durant bona part del segle XX, les innovacions podien interpretar-se com a avenços independents que s'incorporaven progressivament a una estructura assistencial relativament estable.

L'aparició dels antibiòtics, de la diàlisi, dels trasplantaments o dels primers tractaments antihipertensius va modificar profundament el pronòstic de moltes malalties, però no va alterar substancialment l'arquitectura del sistema sanitari. La innovació modifica simultàniament els tractaments, els diagnòstics, l'organització hospitalària, la formació dels professionals, la infraestructura tecnològica, els sistemes d'informació i els processos d'avaluació. Cada nova plataforma terapèutica obliga a desenvolupar noves competències, nous circuits assistencials i noves formes de coordinació entre especialitats. La innovació deixa de ser un element que s'incorpora al sistema; passa a transformar el sistema mateix.

Avui aquests centres incorporen plataformes de seqüenciació genòmica, laboratoris de biologia molecular, unitats de teràpies avançades, comitès moleculars, sistemes digitals de monitorització, registres clínics interoperables i equips multidisciplinaris formats per professionals que, fins fa pocs anys, pràcticament no participaven en la presa de decisions oncològiques. La innovació ha deixat de ser una activitat perifèrica per convertir-se en l'eix estructurador de l'assistència. Els assaigs aleatoritzats continuen constituint el patró de referència per

demostrar l'eficàcia d'una intervenció, però conviuen cada vegada més amb estudis adaptatius, assaigs *basket*, estudis *umbrella* i plataformes basades en biomarcadors.

Aquesta evolució reflecteix una realitat fonamental: quan els tumors es defineixen per la seva biologia i no únicament per la seva localització anatòmica, també els models d'investigació han d'adaptar-se a aquesta nova manera d'entendre la malaltia¹ Segons dades de **PubMed**, les publicacions relacionades amb immunoteràpia, medicina de precisió i biomarcadors moleculars han experimentat un creixement exponencial durant la darrera dècada. Paral·lelament, els congressos internacionals de referència —ASCO, ESMO o AACR— han incrementat de manera sostinguda el nombre de comunicacions dedicades a teràpies dirigides, biòpsia líquida, intel·ligència artificial i dades de vida real, reflectint la consolidació d'aquestes àrees com a principals motors de la innovació oncològica^{6,25}.

El nombre de designacions de **Breakthrough Therapy** concedides per la FDA i de **PRiority MEDicines (PRIME)** per l'EMA en l'àmbit oncològic ha augmentat de manera notable durant els darrers anys, fet que posa de manifest no només l'acceleració del desenvolupament científic, sinó també la necessitat d'adaptar els procediments regulatoris a una innovació cada vegada més disruptiva¹². El desenvolupament de noves plataformes terapèutiques, l'expansió dels biomarcadors o la sofisticació dels processos diagnòstics només adquireixen valor quan es tradueixen en una millora real dels resultats en salut. Només així podrem determinar si la revolució científica descrita fins ara ha estat capaç de generar un valor clínic real i quantificable, condició indispensable per plantejar, més endavant, una nova manera d'avaluar i governar la innovació biomèdica.

CAPÍTOL 2

Quan la innovació modifica la història natural de les malalties

Quan la innovació canvia la història natural de la malaltia

Mesurant la revolució

La història de la medicina acostuma a recordar els grans descobriments científics. La seva transcendència depèn de la capacitat de modificar la història natural de les malalties i de transformar la vida dels pacients. No analitzarem la innovació des del punt de vista tecnològic.

Què ha canviat realment durant els darrers quinze anys?

La resposta exigeix anar molt més enllà del nombre de medicaments aprovats o del volum d'inversió en recerca. Per primera vegada en la història de l'oncologia contemporània és possible demostrar, amb dades poblacionals i amb els seguiments a llarg termini dels principals assaigs clínics, que nombrosos tumors han modificat de manera substancial la seva història natural. Ni tan sols a una única plataforma terapèutica. És el resultat de múltiples innovacions successives que han anat ampliant les oportunitats terapèutiques disponibles per als pacients.

Evolució aproximada de la supervivència en alguns dels principals tumors (2010–2025)

Tumor	Situació aproximada el 2010	Situació actual
Melanoma metastàtic	SG inferior a 1 any	Prop del 50% de supervivència a 10 anys en un subgrup de pacients amb nivolumab + ipilimumab
Càncer de mama HER ₂ +	SG al voltant de 3 anys	Supervivències superiors als 6 anys en moltes pacients
Càncer de pulmó EGFR	SG aproximada de 24 mesos	Prop de 39 mesos amb osimertinib
Leucèmia mieloide crònica	Malaltia potencialment mortal	Esperança de vida pròxima a la població general
Mieloma múltiple	SG aproximada de 4–5 anys	Més de 10 anys en moltes sèries contemporànies

Fonts: estudis FLAURA, CLEOPATRA, DESTINY-Breast03, IRIS, Check-Mate-067, registres poblacionals SEER i EUROCARE.^{4,5,9,17,23,29}

Què explica aquesta millora?

La supervivència actual és també conseqüència d'un millor diagnòstic, d'una selecció més precisa dels pacients, d'una organització assistencial més eficient, d'una millor gestió dels efectes adversos i d'una successió de tractaments que actuen de manera complementària al llarg de tota la trajectòria de la malaltia. Cada un d'ells explica una manera diferent de generar progrés. I, al mateix temps, tots comparteixen una característica comuna.

Un nou mecanisme d'acció només adquireix rellevància quan aconsegueix augmentar la supervivència, reduir la discapacitat o millorar la qualitat de vida dels pacients. Existeix una tendència gairebé inevitable a identificar la innovació amb el nombre de nous medicaments aprovats o amb la rapidesa amb què apareixen noves plataformes terapèutiques. Aquests indicadors són importants perquè reflecteixen l'esforç investigador desenvolupat durant les darreres dècades, però no constitueixen el millor indicador del progrés clínic. El veritable criteri d'èxit és la capacitat d'aquestes innovacions per alterar el pronòstic dels pacients.

Per primera vegada disposem de seguiments superiors a deu anys en nombrosos assaigs clínics, registres poblacionals d'alta qualitat i una quantitat creixent de dades procedents de la pràctica clínica real. Aquesta informació permet reconstruir amb una precisió sense precedents l'evolució de la supervivència en els principals tumors i analitzar fins a quin punt la revolució científica descrita al capítol anterior s'ha traduït en un benefici clínic objectivable. Tanmateix, malgrat aquestes diferències, l'anàlisi conjunta de l'evidència mostra un patró comú: la supervivència ha augmentat de manera sostinguda en la majoria de les neoplàsies on s'han incorporat successivament diverses innovacions terapèutiques.

2.1. El melanoma metastàtic: la primera demostració que era possible canviar la història natural d'un tumor

La malaltia més significativa de simbolitzar la transformació de l'oncologia durant els darrers quinze anys, probablement escolliríem el melanoma metastàtic. No perquè sigui el tumor més freqüent ni el

que genera un major impacte epidemiològic, sinó perquè constitueix el primer exemple en què una innovació terapèutica va modificar de manera radical la història natural d'una neoplàsia avançada. El melanoma representa, en aquest sentit, molt més que un èxit clínic; representa la demostració que la entendre biologia del càncer ha convertit un procés pràcticament letal en una malaltia susceptible de control prolongat en una proporció significativa de pacients.

A començaments de la dècada del 2010, el panorama terapèutic era molt diferent de l'actual. Les taxes de resposta eren modestes, la supervivència global mediana se situava habitualment entre vuit i deu mesos i la supervivència a cinc anys era inferior al 10%. La pràctica clínica estava dominada per una percepció àmpliament compartida entre els oncòlegs: una vegada apareixien metàstasis a distància, les possibilitats de modificar substancialment el curs de la malaltia eren molt limitades.⁵ D'una banda, la identificació de mutacions activadores en el gen **BRAF**, presents aproximadament en la meitat dels melanomes cutanis, va permetre desenvolupar inhibidors específics capaços de bloquejar aquesta via de senyalització.

Els estudis amb vemurafenib i, posteriorment, amb les combinacions d'inhibidors de BRAF i MEK van demostrar respostes ràpides i molt superiors a les observades amb la quimioteràpia convencional⁵. Tanmateix, malgrat aquests resultats, la majoria dels tumors desenvolupaven mecanismes de resistència i acabaven progressant després d'un període relativament limitat de control. L'estudi CheckMate-067³⁴, amb un seguiment superior als deu anys, constitueix probablement una de les publicacions més influents de l'oncologia contemporània. Els resultats mostren que aproximadament la meitat dels pacients tractats amb la combinació de nivolumab i ipilimumab continuaven vius deu anys després de l'inici del tractament, una situació que hauria estat pràcticament inimaginable només una dècada abans. Aquesta dada no representa únicament un increment quantitatiu de la supervivència; representa un canvi qualitatiu en la manera d'entendre la malaltia.

La supervivència mediana continua essent una variable molt útil, però deixa de descriure adequadament tota la realitat clínica quan una part dels pacients experimenta beneficis sostinguts durant una dècada o més.

Les teràpies dirigides han millorat el pronòstic dels tumors amb mutació de BRAF; la immunoteràpia ha modificat profundament l'evolució dels pacients candidats als inhibidors de PD-1 i CTLA-4; els avenços en el diagnòstic precoç, la cirurgia de les metastasis seleccionades, la radioteràpia estereotàctica i el maneig de les toxicitats immunomediades han contribuït també a incrementar la supervivència. El melanoma no constitueix una excepció; representa el primer exemple d'un patró que es repetirà posteriorment en el càncer de pulmó, en el càncer de mama HER₂ positiu, en el mieloma múltiple i en altres neoplàsies que han experimentat una intensa activitat innovadora.

Va demostrar que el sistema immunitari podia convertir-se en un aliat terapèutic extraordinàriament eficaç, va accelerar el desenvolupament d'inhibidors de PD-1 i PD-L1 en nombrosos tumors sòlids i va modificar profundament les prioritats de la recerca oncològica internacional. Evolució de la supervivència en el melanoma metastàssic (2010–2025).

2.2. El càncer de mama HER₂ positiu: la construcció progressiva d'un nou patrimoni terapèutic

Si el melanoma representa la demostració que la immunoteràpia podia modificar profundament la història natural d'una malaltia metastàtica, el càncer de mama HER₂ positiu constitueix probablement el millor exemple de com la innovació biomèdica es construeix de manera progressiva al llarg del temps. Abans de la introducció de trastuzumab, els tumors HER₂ positius representaven aproximadament un 15-20% dels càncers de mama i es caracteritzaven per un comportament especialment agressiu. La sobreexpressió del receptor HER₂ s'associava a taxes més elevades de recaiguda, una major capacitat metastàtica i una supervivència significativament inferior a la dels tumors HER₂ negatius.

La situació va canviar radicalment amb la publicació, l'any 2001, de l'estudi liderat per Dennis Slamon, que demostrava que l'addició de trastuzumab a la quimioteràpia millorava de manera significativa tant la taxa de resposta com la supervivència global de les pacients amb malaltia metastàtica. Aquell treball va tenir molta transcendència perquè va demostrar, per primera vegada en un tumor sòlid, que la

identificació d'una alteració molecular podia conduir al desenvolupament d'un tractament específic capaç de modificar el pronòstic de la malaltia²⁴. La incorporació de pertuzumab va demostrar que el doble bloqueig del receptor HER₂ aconseguia una inhibició més completa de la via de senyalització i es traduïa en un increment substancial de la supervivència global.

L'estudi CLEOPATRA va comunicar una supervivència mediana de **56,5 mesos**, en comparació amb els **40,8 mesos** observats amb trastuzumab i docetaxel, és a dir, un guany superior als quinze mesos en primera línia metastàtica⁴. Aquest resultat, per si mateix, hauria justificat considerar el doble bloqueig HER₂ com una de les grans innovacions de l'oncologia moderna. Poc després es va incorporar trastuzumab emtansina (T-DM1), el primer anticòs conjugat desenvolupat en aquest context, que va permetre mantenir el bloqueig de HER₂ al mateix temps que transportava selectivament una càrrega citotòxica fins a les cèl·lules tumorals.

L'estudi EMILIA va consolidar aquesta estratègia com a nou estàndard terapèutic després de la progressió a trastuzumab i pertuzumab³³. Els resultats de DESTINY-Breast0₃ van mostrar una reducció del risc de progressió respecte a T-DM1, redefinint novament l'algoritme terapèutic. Va demostrar que la mateixa plataforma tecnològica podia actuar també en tumors amb baixa expressió de HER₂, modificant un concepte biològic que semblava plenament consolidat. La categoria HER₂-low, considerada durant anys una simple variant sense implicacions terapèutiques, es convertia en una nova oportunitat de tractament⁷.

Una pacient diagnosticada avui de càncer de mama HER₂ positiu no es beneficia exclusivament del tractament més recent. Les pacients diagnosticades de malaltia metastàtica l'any 2000 disposaven d'un nombre molt limitat d'alternatives terapèutiques. Des d'una perspectiva científica, el càncer de mama HER₂ positiu constitueix també un exemple d'aprenentatge acumulatiu. Cada nova generació de tractaments ha aportat coneixement addicional sobre la biologia del receptor HER₂, sobre els mecanismes de resistència, sobre les combinacions més eficaces i sobre la manera òptima de seqüenciar les diferents alternatives disponibles.

Quan una innovació genera coneixement que permet desenvolupar innovacions posteriors, el seu impacte transcendeix clarament el benefici clínic inicial. El primer anti-HER₂ no només va millorar la supervivència de les pacients tractades amb aquell medicament; va crear les condicions científiques perquè, anys després, poguessin desenvolupar-se els anticossos conjugats, els inhibidors selectius de tirosina cinasa i noves estratègies terapèutiques. El valor de la innovació biomèdica no resideix exclusivament en el benefici directe que aporta a una generació concreta de pacients. El càncer de mama HER₂ positiu constitueix, probablement, el millor exemple d'aquest procés de construcció progressiva de la innovació.

Evolució del patrimoni terapèutic en el càncer de mama HER₂ positiu (2000–2025).

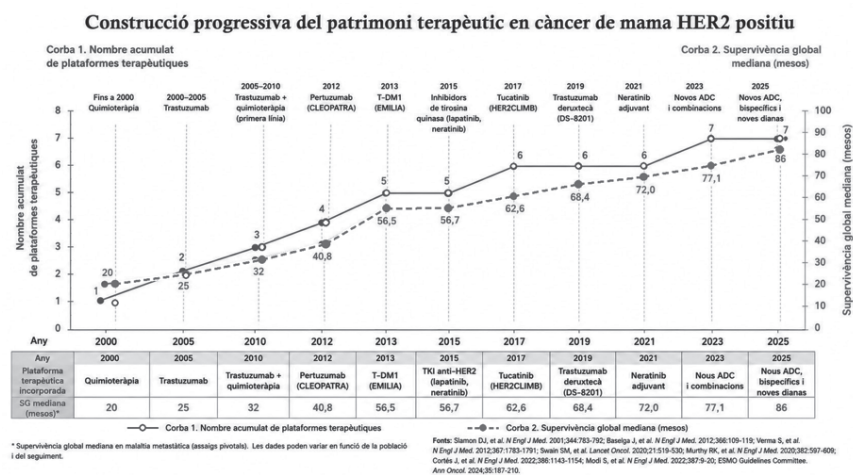


Figura 4. Construcció del patrimoni terapèutic del càncer de mama en el període 2000-2025

2.3. El càncer de pulmó: quan una malaltia es converteix en moltes malalties

Durant dècades va ser considerat una única entitat clínica diferenciada principalment en dos grans grups histològics: carcinoma de pulmó de cèl·lula petita i carcinoma de pulmó no microcític. Aquesta classificació, basada en criteris anatomopatològics, va orientar durant molts anys tant el desenvolupament dels assaigs clínics com les decisions

terapèutiques. Malgrat les diferències histològiques, la major part dels pacients amb malaltia avançada rebien esquemes similars de quimioteràpia basada en platins i la supervivència global continuava essent molt limitada, rarament superior a un any en absència d'alteracions moleculars conegudes.

La situació va començar a canviar quan els primers estudis genòmics van demostrar que sota la denominació de carcinoma de pulmó no microcític coexistien múltiples malalties molecularment diferents. La identificació de mutacions activadores d'**EGFR**, inicialment descrites en un subgrup reduït de pacients, va representar el primer pas d'una transformació que posteriorment s'ampliaria amb el descobriment de reordenaments en **ALK**, **ROS1**, **RET**, alteracions en **MET**, mutacions de **BRAF V600E**, **KRAS G₁₂C**, **HER₂** i fusions de **NTRK**, entre d'altres. Cada una d'aquestes alteracions deixava de ser una simple curiositat biològica per convertir-se en una oportunitat terapèutica.

Els tractaments deixaven de seleccionar-se exclusivament segons l'òrgan d'origen del tumor i començaven a adaptar-se al mecanisme molecular responsable del seu creixement. El desenvolupament successiu de gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib i altres inhibidors específics va demostrar que la identificació d'una alteració molecular no només permetia augmentar les taxes de resposta, sinó també prolongar de manera significativa la supervivència dels pacients. L'estudi FLAURA constitueix probablement el millor exemple d'aquesta evolució. Amb un seguiment prolongat, els pacients tractats amb osimertinib van assolir una supervivència global mediana de **38,6 mesos**, davant dels **31,8 mesos** observats amb inhibidors d'EGFR de primera generació, consolidant aquest fàrmac com a nou estàndard terapèutic²⁹.

Fa només quinze anys, una supervivència superior als tres anys en malaltia metastàtica constituïa una situació excepcional. La incorporació de la immunoteràpia ha modificat també el pronòstic dels pacients sense alteracions moleculars accionables. L'estudi KEYNOTE-024 va demostrar que pembrolizumab, administrat en primera línia als pacients amb elevada expressió de PD-L1, pràcticament duplicava la supervivència a cinc anys respecte a la quimioteràpia convencional, passant aproximadament del 16% al 32%². L'aspecte més interessant d'aquesta evolució és que les dues revolucions —la medicina de pre-

cisió i la immunoteràpia— no competeixen entre elles.

Les recomanacions actuals de l'ESMO, de l'IASLC i del NCCN inclouen la determinació sistemàtica dels principals biomarcadors accionables en tots els pacients amb adenocarcinoma avançat, fet que ha convertit la seqüenciació massiva en una eina pràcticament indispensable de la pràctica clínica²⁰. El carcinoma de pulmó no microcític continua existint com a categoria anatomopatològica, però des del punt de vista terapèutic representa avui un conjunt de subgrups moleculars amb comportaments biològics, pronòstics i opcions de tractament profundament diferents. Si les malalties deixen de definir-se exclusivament pel seu origen anatómic i passen a caracteritzar-se també pels mecanismes moleculars que les impulsen, els sistemes encarregats d'avaluar la innovació hauran d'incorporar aquesta nova realitat.

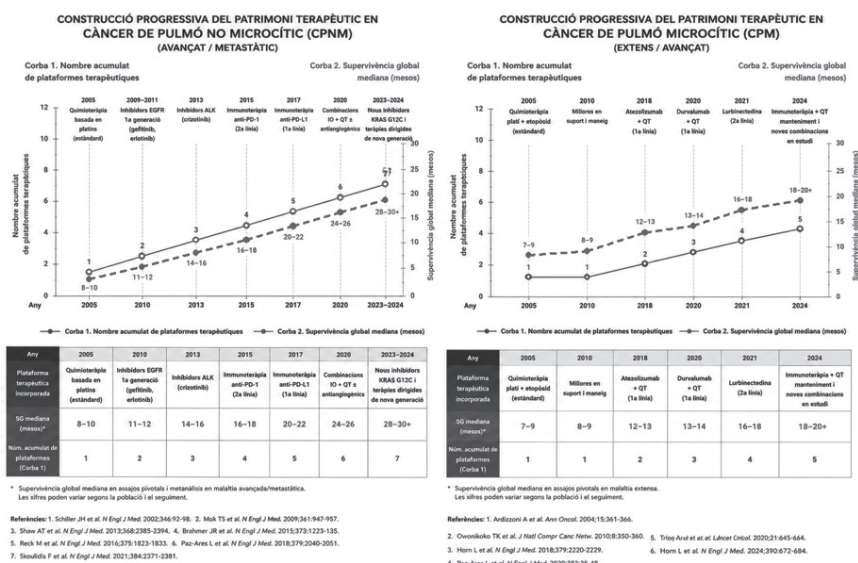


Figura 5. Construcció del patrimoni terapèutic del càncer de pulmó el període 2000-2025

I, en conseqüència, el valor de la innovació deixa de residir únicament en el fàrmac. Comença a dependre també de la capacitat del sistema sanitari per identificar correctament els pacients que se'n poden beneficiar.

2.4. La leucèmia mieloide crònica: la primera demostració que una malaltia mortal podia convertir-se en una malaltia crònica

Si el melanoma simbolitza la revolució immunològica i el càncer de pulmó representa la consolidació de la medicina de precisió en tumors sòlids, la leucèmia mieloide crònica ocupa un lloc molt particular en la història de l'oncologia. Molt abans que es desenvolupessin les grans plataformes terapèutiques que avui caracteritzen la medicina de precisió, aquesta malaltia va demostrar que la identificació d'una alteració molecular específica podia transformar completament el seu pronòstic. La història de la leucèmia mieloide crònica és, en realitat, la història del primer gran èxit de la biologia molecular aplicada a la clínica.

La identificació del cromosoma Filadèlfia l'any 1960 i la posterior descripció del gen de fusió **BCR-ABL**₁ van proporcionar una explicació molt precisa del desenvolupament de la malaltia. Durant dècades aquest coneixement va tenir un interès principalment científic. La situació va canviar radicalment amb el desenvolupament d'imatinib, el primer inhibidor selectiu de BCR-ABL. Els resultats de l'estudi IRIS, publicats a començaments de la dècada del 2000 i ampliat posteriorment amb seguiments superiors a deu anys, és un dels exemples més contundents del potencial de la medicina de precisió.

La supervivència global dels pacients tractats amb imatinib superava el 80% als deu anys i, en moltes sèries contemporànies, l'esperança de vida dels pacients que aconsegueixen una resposta molecular profunda s'aproxima a la de la població general de la mateixa edat¹⁷. Aquest fet representa una situació molt excepcional en oncologia. No es tracta simplement d'allargar la supervivència; es tracta de modificar completament la història natural de la malaltia. Cada nova generació d'inhibidors ha incrementat la profunditat de les respostes moleculars, ha reduït el risc de progressió i ha permès plantejar objectius fins fa poc impensables, com la suspensió del tractament en pacients amb resposta molecular sostinguda.

La possibilitat d'interrompre el tractament sense pèrdua del control de la malaltia representa una nova dimensió del progrés terapèutic. La

innovació deixa de mesurar-se únicament en termes de supervivència i incorpora objectius com la reducció de la toxicitat acumulada, la qualitat de vida o la disminució de la càrrega terapèutica. El desenvolupament dels inhibidors de BCR-ABL no només va transformar una malaltia concreta. Va demostrar que era possible identificar una alteració molecular, desenvolupar un tractament específic, monitoritzar la resposta mitjançant tècniques moleculars d'alta sensibilitat i adaptar el tractament segons l'evolució biològica del pacient.

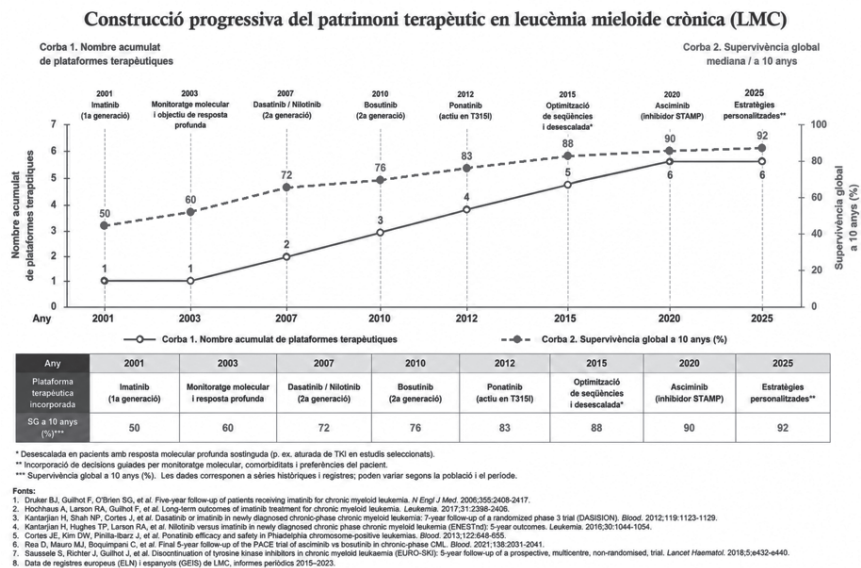


Figura 6. Construcció del patrimoni terapèutic de la leucèmia mieloide crònica el període 2000-2025

Aquest cas també posa de manifest que la innovació biomèdica genera beneficis que van més enllà de la supervivència.

2.5. El mieloma múltiple: quan la supervivència depèn del nombre d'oportunitats terapèutiques

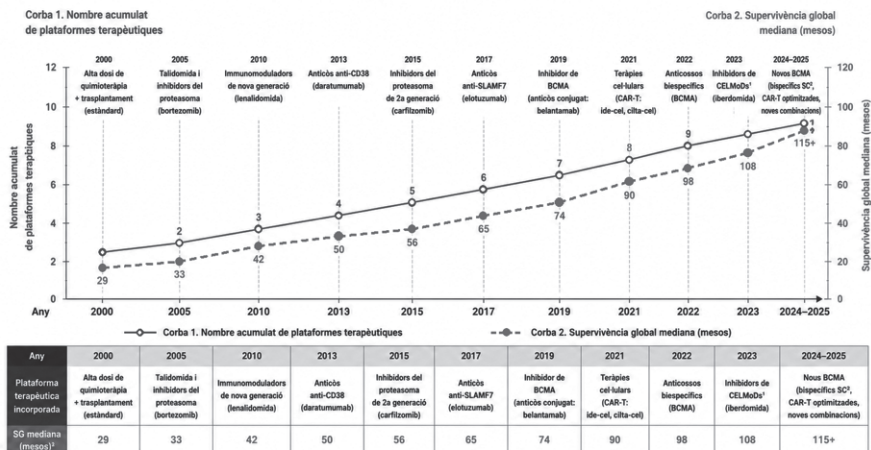
A diferència del melanoma, on la irrupció de la immunoteràpia va produir un canvi molt ràpid del pronòstic, o de la leucèmia mieloide crònica, en què una única alteració molecular va permetre desenvolupar un tractament extraordinàriament eficaç, el progrés en mieloma s'ha construït d'una manera molt diferent. La millora de la supervi-

vència no és conseqüència d'una innovació concreta. És el resultat de la incorporació progressiva de múltiples plataformes terapèutiques que, successivament, han anat ampliant les opcions disponibles per als pacients.

Els esquemes basats en melfalà i prednisona constituïen el tractament estàndard per a la majoria dels pacients i la supervivència global rarament superava els tres anys. Posteriorment, els anticossos biespecífics dirigits contra BCMA o GPRC₅D i, finalment, les teràpies CAR-T han modificat també el pronòstic dels pacients amb malaltia molt avançada, oferint respostes profundes fins i tot després del fracàs de múltiples línies de tractament ^{8,19,21}. Cada nova plataforma amplia les possibilitats de seqüenciació terapèutica i incrementa el nombre d'oportunitats disponibles al llarg de l'evolució de la malaltia. Mentre que a finals del segle XX la majoria dels pacients disposaven de dues o tres alternatives terapèutiques, avui és habitual que un mateix pacient rebi, de manera successiva, immunomoduladors, inhibidors del proteasoma, anticossos monoclonals, anticossos biespecífics i teràpies cel·lulars.

La supervivència deixa així de dependre de l'eficàcia d'un tractament concret i passa a estar condicionada pel conjunt d'opcions terapèutiques disponibles al llarg de tota la trajectòria clínica. Diversos registres internacionals mostren que la supervivència global mediana del mieloma múltiple pràcticament s'ha duplicat en les darreres dues dècades, especialment en els pacients més joves i candidats a tractaments intensius. En moltes sèries contemporànies, la supervivència global supera ja els deu anys, una situació difícilment imaginable a començaments dels anys noranta¹⁹. Aquest increment no és atribuïble a un únic fàrmac ni a una única tecnologia.

Construcció progressiva del patrimoni terapèutic en mieloma múltiple



¹ CELMoD: Cereblon E3 Ligase Modulador.

² Administració subcutània.

³ Supervivència global mediana des del diagnòstic en pacients elegibles per a tractament en estudis clínics representatius. Les dades poden variar segons la població i el període.

Font: 1. Barrio S, et al. *N Engl J Med*. 2006;355:1002-1010. 2. Palumbo A, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1759-1769. 3. Kumar SK, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1769-1780. 4. Dimopoulos MA, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-1331. 5. Moreau P, et al. *N Engl J Med*. 2016;374:1621-1634. 6. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Oncol*. 2018;19:1437-1449. 7. Lonial S, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:621-631. 8. Mikhael J, et al. *Lancet Oncol*. 2019;20:207-221. 9. Usmani SZ, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:705-716. 10. Moreau P, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:704-715. 11. Mateos MV, et al. *N Engl J Med*. 2022;386:1225-1236. 12. San-Miguel JF, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e825-e837.

Figura 7. Construcció del patrimoni terapèutic del càncer del mieloma múltiple el període 2000-2025

Tradicionalment, els assaigs clínics avaluaven el benefici d'un nou tractament comparant-lo amb l'estàndard disponible en aquell moment. L'objectiu dels nous assaigs ja no consisteix únicament a demostrar la superioritat d'un tractament respecte a un comparador. En altres paraules, la innovació deixa de valorar-se exclusivament per l'efecte immediat sobre la supervivència lliure de progressió i comença a interpretar-se dins d'una estratègia global de control prolongat de la malaltia.

La figura representarà una línia temporal amb les principals plataformes incorporades successivament: trasplantament autòleg, immunomoduladors, inhibidors del proteasoma, anticòs monoclonals, anticòs bispecífics i CAR-T, mostrant paral·lelament l'increment aproximat del nombre de línies terapèutiques disponibles i l'evolució de la supervivència global.

2.6. El càncer colorectal metastàtic: la supervivència com a resultat d'una trajectòria terapèutica

El càncer colorectal metastàtic ocupa una posició singular dins de l'oncologia contemporània. Probablement és el millor model per comprendre com es construeix el progrés clínic en la medicina del segle XXI. La seva evolució il·lustra una característica: la supervivència ja no depèn d'una única innovació, sinó de la successió ordenada de múltiples intervencions que actuen al llarg de tota la història natural de la malaltia. Poc després es va incorporar oxaliplatí i la combinació d'ambdós fàrmacs amb fluoropirimidines va donar lloc als esquemes FOLFIRI i FOLFOX, que durant molts anys han constituït la base del tractament sistèmic^{2,31}.

Aquest primer progrés, tot i ser clínicament important, no explicaria per si sol l'evolució posterior de la supervivència. La transformació va continuar amb la incorporació dels anticossos dirigits contra el factor de creixement endotelial vascular (VEGF), principalment bevacizumab, i, posteriorment, dels anticossos anti-EGFR cetuximab i panitumumab en pacients amb tumors RAS nadius. La identificació dels gens **KRAS** i **NRAS** com a biomarcadors predictius va modificar profundament la selecció dels tractaments i va demostrar, una vegada més, que el valor d'una innovació depenia també de la capacitat del sistema per identificar els pacients adequats.

Els tumors amb mutació **BRAF V600E**, inicialment associats a un pronòstic especialment desfavorable, van començar a disposar de combinacions específiques basades en inhibidors de BRAF associats a anticossos anti-EGFR. Els tumors amb amplificació d'**HER₂** es van convertir en candidats a tractaments dirigits inicialment desenvolupats en càncer de mama. Paral·lelament, els tumors amb inestabilitat de microsatèl·lits (MSI-H/dMMR) van demostrar una sensibilitat extraordinària a la immunoteràpia, modificant completament l'algoritme terapèutic d'aquest subgrup de pacients³¹. La supervivència observada en un pacient diagnosticat avui de càncer colorectal metastàtic és conseqüència de totes aquestes innovacions successives.

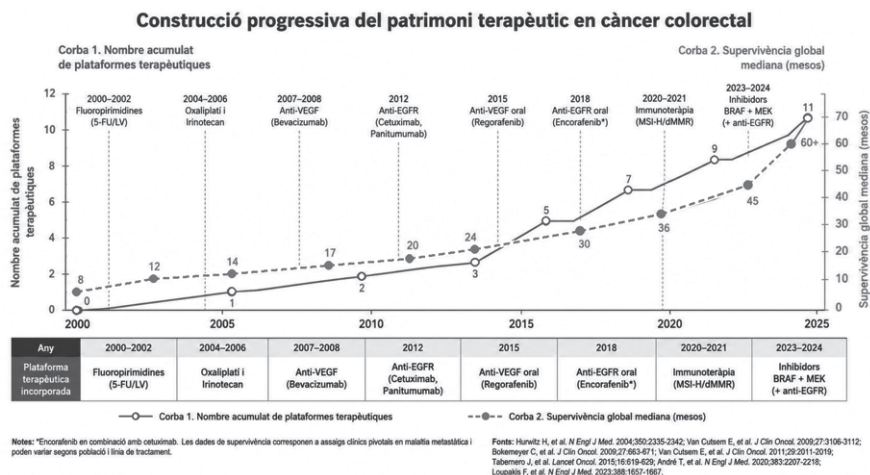


Figura 8. Construcció del patrimoni terapèutic del càncer colorectal el període 2000-2025

El pacient pot iniciar el tractament amb una combinació basada en oxaliplatí, continuar amb irinotecan, incorporar un antiangiogènec si és RAS mutat, beneficiar-se d'un anti-EGFR si presenta un tumor RAS nadiu, accedir a immunoteràpia si presenta inestabilitat de microsatèl·lits o rebre tractaments específics segons l'evolució molecular de la malaltia. La supervivència ja no és atribuïble a una única intervenció terapèutica. Aquesta trajectòria integra el diagnòstic molecular inicial, la selecció dels biomarcadors, la cirurgia quan és possible, les diferents línies de tractament sistèmic, el seguiment radiològic, el maneig de les toxicitats, la detecció precoç de la progressió i la incorporació progressiva de noves alternatives terapèutiques.

L'anàlisi de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) permet detectar malaltia residual mínima després de la cirurgia, identificar precoçment recaigudes i monitoritzar l'aparició de nous mecanismes de resistència. Els estudis DYNAMIC han demostrat que aquesta informació pot utilitzar-se per seleccionar millor els pacients candidats a quimioteràpia adjuvant i evitar tractaments innecessaris sense comprometre els resultats oncològics³¹. Aquest fet representa un nou canvi de paradigma. Si el resultat clínic és conseqüència d'una trajectòria completa, té sentit continuar avaluant cada innovació de manera completament independent?

2.7. Una nova història natural del càncer

L'anàlisi dels principals tumors permet extreure una primera conclusió de gran transcendència. L'objectiu principal consistia a prolongar modestament la supervivència, alleujar els símptomes i mantenir la qualitat de vida durant el màxim temps possible. En nombroses neoplàsies, la supervivència ja no es mesura en mesos sinó en anys, i en alguns casos és possible parlar de control prolongat de la malaltia o, fins i tot, de curació funcional en pacients amb malaltia inicialment avançada. El desenvolupament dels inhibidors de BCR-ABL ha convertit una malaltia potencialment mortal en una patologia de llarga supervivència amb una esperança de vida molt propera a la de la població general.

El melanoma metastàtic ha demostrat que la immunoteràpia pot generar supervivents a molt llarg termini. El càncer de mama HER₂ positiu ha passat de ser un subtipus d'elevada agressivitat a convertir-se en un model de control sostingut gràcies a la incorporació successiva de múltiples línies terapèutiques. El càncer de pulmó ha deixat de ser una única malaltia per fragmentar-se en nombroses entitats moleculars tractables. El mieloma múltiple ha duplicat la supervivència mitjana mitjançant la incorporació progressiva de plataformes terapèutiques complementàries.

I el càncer colorectal ha mostrat que la combinació racional de biomarcadors, cirurgia i tractaments sistèmics permet prolongar de manera sostinguda la supervivència de molts pacients. Les innovacions biomèdiques contemporànies no només modifiquen el pronòstic immediat dels pacients; modifiquen també la manera com evoluciona la malaltia al llarg del temps. El càncer deixa progressivament de comportar-se com una successió d'esdeveniments clínics per convertir-se en un procés cada vegada més modulable mitjançant intervencions terapèutiques successives. Una supervivència més prolongada comporta un augment del nombre de pacients que conviuen durant anys amb la seva malaltia, la necessitat d'un seguiment més llarg, l'aparició de nous efectes adversos tardans, una major importància de la qualitat de vida i una creixent necessitat de coordinació entre diferents nivells assistencials.

La innovació genera així una paradoxa aparent: **com més eficaços són els tractaments, més complex esdevé el sistema encarregat de gestionar-los**. Els itineraris assistencials incorporen successivament diagnòstic molecular, cirurgia, radioteràpia, tractaments sistèmics, monitorització amb biomarcadors, rehabilitació, seguiment prolongat i, en nombrosos casos, noves línies terapèutiques després de cada progressió. El pacient deixa de recórrer un procés lineal i passa a seguir una trajectòria clínica dinàmica, adaptativa i profundament personalitzada. A partir del capítol següent analitzarem les conseqüències d'aquesta revolució sobre la manera d'entendre el valor de la innovació biomèdica.

Es tractarà, primer, d'entendre per què els conceptes tradicionals de valor comencen a resultar insuficients davant una realitat clínica que ha evolucionat molt més ràpidament que els sistemes encarregats d'interpretar-la.

PART II

La construcció del valor

La segona part mostra per què els conceptes tradicionals de valor resulten insuficients davant una realitat clínica que evoluciona més ràpidament que els sistemes encarregats d'interpretar-la, i introdueix les nocions de valor terapèutic acumulatiu, patrimoni terapèutic i patrimoni de coneixement.

CAPÍTOL 3

Del valor incremental al valor terapèutic acumulatiu

Quan la innovació genera valor: de la supervivència al benefici global per al pacient

Durant els darrers quinze anys, la innovació terapèutica ha modificat profundament la història natural de nombroses neoplàsies. Aquest fet és objectivable mitjançant múltiples indicadors clínics: augment de la supervivència global, prolongació de la supervivència lliure de progressió, increment de les taxes de resposta completa, aparició de supervivents a llarg termini i cronificació d'algunes malalties que fins fa poc mantenien un pronòstic molt desfavorable. Si durant bona part del segle XX el principal objectiu dels tractaments oncològics consistia a prolongar la vida dels pacients, avui aquesta finalitat continua essent essencial però ja no és suficient.

L'augment sostingut de la supervivència ha modificat també les necessitats dels pacients, les expectatives dels professionals i les responsabilitats dels sistemes sanitaris. Durant dècades, la supervivència global ha estat considerada el principal indicador d'eficàcia dels tractaments oncològics i continua considerant-se la variable més robusta des del punt de vista clínic. Els supervivents de melanoma tractats amb immunoteràpia, els pacients amb leucèmia mieloide crònica en resposta molecular profunda o moltes dones amb càncer de mama HER₂ positiu metastàtic constitueixen avui una població creixent amb necessitats assistencials molt diferents de les que caracteritzaven l'oncologia de finals del segle XX.

Aquesta evolució ha impulsat el desenvolupament de programes específics de supervivència, unitats dedicades al seguiment dels efectes tardans del tractament i estratègies de rehabilitació funcional que fins fa pocs anys ocupaven un paper molt secundari dins de l'assistència oncològica³. Paral·lelament, la incorporació sistemàtica dels **Patient Reported Outcomes (PROs)** ha modificat la manera d'avaluar els tractaments. Històricament, la major part dels assaigs clínics descriu en els resultats mitjançant variables objectives com la supervivència, la resposta radiològica o la toxicitat observada pels professionals.

La percepció de la fatiga, el dolor, la funció física, l'estat emocional o la capacitat per mantenir una activitat quotidiana normal només poden ser valorats adequadament pel mateix pacient. L'estudi publicat per Ethan Basch i col·laboradors va demostrar que la incorporació sistemàtica dels PROs durant el seguiment dels pacients amb càncer avançat no només millorava la qualitat de vida, sinó que també s'associava a una prolongació significativa de la supervivència global³. Aquest resultat va modificar la percepció del paper dels resultats reportats pels pacients. La disminució de les hospitalitzacions associades a la toxicitat de molts tractaments dirigits, l'augment dels tractaments orals administrats al domicili, la monitorització remota dels efectes adversos i la progressiva digitalització del seguiment clínic han modificat la relació tradicional entre el pacient i l'hospital.

Aquest procés, accelerat després de la pandèmia de COVID-19, ha impulsat nous models assistencials basats en la telemedicina, la coordinació entre nivells assistencials i la participació activa del pacient en el control de la seva pròpia malaltia. Els beneficis de la innovació biomèdica s'estenen molt més enllà del resultat clínic immediat. Quan un pacient aconsegueix mantenir una activitat laboral, quan disminueix la necessitat de cures informals, quan s'eviten hospitalitzacions repetides o quan es redueix la discapacitat derivada de la malaltia, el sistema sanitari genera un valor que transcendeix clarament l'àmbit estrictament mèdic.

Aquest valor continua sent conseqüència de la innovació terapèutica, però es manifesta en dimensions socials i econòmiques que tradicionalment han estat poc visibles en els processos convencionals d'avaluació. **En altres paraules, ha arribat el moment de passar**

de l'anàlisi dels resultats clínics a la reflexió sobre el valor que aquests resultats generen per als pacients, per als sistemes sanitaris i per a la societat en el seu conjunt. No és el valor acumulatiu.

3.1. Quan la supervivència deixa de ser suficient

L'augment de la supervivència constitueix, probablement, la manifestació més visible del progrés oncològic. Durant moltes dècades, l'objectiu fonamental de la investigació clínica consistia a demostrar que un nou medicament era capaç d'allargar la supervivència global o, quan aquesta variable no era fàcilment mesurable, la supervivència lliure de progressió. No obstant això, a mesura que la supervivència ha augmentat i els pacients conviuen durant períodes cada vegada més prolongats amb la seva malaltia, han aparegut noves dimensions del benefici que no poden resumir-se exclusivament en el nombre d'anys de vida guanyats.

Quan la supervivència mitjana d'un pacient amb melanoma metastàtic era inferior a un any, la principal preocupació consistia, lògicament, a prolongar la vida el màxim temps possible. Formen part del resultat global de la innovació i, en molts casos, condicionen tant el benestar dels pacients com la sostenibilitat dels sistemes sanitaris. La mateixa situació pot observar-se en el càncer de mama HER₂ positiu. Aquest conjunt de necessitats posa de manifest que la innovació biomèdica genera un benefici molt més ampli del que tradicionalment han recollit els assaigs clínics.

La incorporació dels **Patient Reported Outcomes (PROs)** ha representat un dels avenços metodològics més importants de l'oncologia contemporània. Instruments com l'**EORTC QLQ-C30**, desenvolupat per l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer, o el **FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General)** permeten quantificar de manera estandarditzada dimensions tan diverses com la capacitat funcional, el benestar emocional, el dolor, la fatiga, la participació social o la percepció global de salut^{1,3}. A diferència de les variables clíniques tradicionals, aquestes eines situen el pacient al centre del procés d'avaluació i reconeixen que el resultat d'un tractament només pot considerar-se complet quan incorpora també la perspectiva de la persona que el rep.

La importància dels PROs transcendeix la qualitat de vida. Diversos estudis han demostrat que la seva incorporació sistemàtica durant el seguiment dels pacients permet detectar precoçment complicacions, reduir les visites a urgències, disminuir els ingressos hospitalaris i, en determinades situacions, prolongar la supervivència. L'assaig publicat per Basch i col·laboradors va demostrar que el monitoratge electrònic dels símptomes reportats pels pacients amb càncer avançat millorava significativament la supervivència global respecte al seguiment convencional³. Aquest resultat és especialment interessant perquè mostra que l'experiència subjectiva del pacient no constitueix únicament una variable de qualitat assistencial, sinó també un element capaç d'influir directament sobre els resultats clínics.

La innovació terapèutica també ha modificat la relació entre la malaltia i la societat. Aquestes aproximacions parteixen d'una idea comuna: el benefici d'un tractament no s'esgota en el moment en què finalitza l'assaig clínic. Un pacient que sobreviu gràcies a una innovació terapèutica pot beneficiar-se, anys més tard, de nous tractaments encara inexistents en el moment de la seva primera intervenció. La supervivència addicional genera així una oportunitat d'accedir a innovacions futures, incrementant el valor global del tractament inicial.

Aquest fenomen ha estat àmpliament desenvolupat per ISPOR en el marc dels nous models de **Broader Value** i constitueix una de les aportacions metodològiques més rellevants de la darrera dècada¹⁵. Aquesta qüestió constitueix el nucli dels apartats següents i marcarà el pas definitiu des de l'anàlisi dels resultats clínics cap a la construcció d'un nou marc conceptual del valor de la innovació biomèdica.

3.2. L'evolució del concepte de valor en oncologia

La idea de valor no és nova en medicina. Des de l'aparició dels primers sistemes moderns d'avaluació de tecnologies sanitàries, la necessitat de relacionar els beneficis clínics d'una intervenció amb els recursos necessaris per obtenir-los ha constituït un dels pilars de la presa de decisions públiques. Aquest procés va donar lloc al desenvolupament de l'avaluació econòmica en salut i, posteriorment, dels actuals sistemes d'**Health Technology Assessment (HTA)**. La incorporació progressiva dels estudis de cost-efectivitat, dels costos per

any de vida guanyat i, més endavant, dels anys de vida ajustats per qualitat (**Quality Adjusted Life Years, QALY** o **AVAC**) va representar un avenç extraordinari.

Per primera vegada, es va disposar d'instruments objectius per comparar intervencions molt diferents utilitzant un llenguatge comú basat en els resultats en salut¹². Les innovacions apareixien de manera relativament gradual, les alternatives terapèutiques eren limitades i la major part dels beneficis clínics podien atribuir-se de manera relativament directa al tractament avaluat. En aquest context, estimar el cost per any de vida guanyat o el cost per AVAC proporcionava una aproximació útil per orientar les decisions de finançament. No perquè els principis de l'avaluació econòmica hagin deixat de ser vàlids, sinó perquè la naturalesa de la innovació ha canviat profundament.

La supervivència d'una pacient amb càncer de mama HER₂ positiu no depèn exclusivament de trastuzumab, ni únicament de pertuzumab, ni tampoc de trastuzumab deruxtecan. Depèn de la seqüència completa de tractaments, del diagnòstic molecular inicial, del seguiment clínic i de la incorporació successiva de noves alternatives quan la malaltia progressa. Durant bona part del segle XX era raonable preguntar-se quin benefici aportava un nou medicament respecte al tractament estàndard disponible. L'**ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)** va representar un avenç molt important en establir una metodologia estandarditzada per classificar la magnitud del benefici clínic dels nous tractaments oncològics⁶. Poc després, l'**ASCO Value Framework** va incorporar també la toxicitat i alguns elements relacionats amb la qualitat de vida^{3,15}. Posteriorment, diferents grups metodològics vinculats a **ISPOR** van començar a desenvolupar una visió progressivament més àmplia del valor, incorporant dimensions com la productivitat recuperada, la càrrega dels cuidadors, el **Value of Hope**, el **Real Option Value** o la contribució de la innovació al coneixement científic futur¹⁵.

Totes reconeixen, implícitament, que el benefici dels medicaments innovadors no pot reduir-se exclusivament a la variable clínica utilitzada en l'assaig pivotal. El valor és progressivament més ampli, més dinàmic i més dependent del context assistencial on la innovació s'incorpora. Aquesta evolució conceptual és especialment evident en

oncologia perquè és l'àrea terapèutica on els canvis científics s'han produït amb més intensitat. No obstant això, fins i tot aquests marcs continuen centrant-se fonamentalment en el valor generat per una tecnologia individual.

Aquesta aproximació és metodològicament coherent perquè els processos reguladors i d'avaluació continuen desenvolupant-se mediacament per medicament. Tanmateix, la pràctica clínica mostra una realitat diferent. Es tracta de preguntar-nos si aquests models, desenvolupats en un context d'innovació relativament lineal, continuen descrivint adequadament una realitat clínica caracteritzada per l'existència de múltiples plataformes terapèutiques, biomarcadors, tecnologies diagnòstiques i sistemes d'aprenentatge continu.

3.3. La paradoxa de l'èxit: quan els sistemes d'avaluació deixen de descriure la realitat clínica

Les transformacions descrites fins aquest punt condueixen a una paradoxa. Com més eficaç esdevé la innovació biomèdica, més difícil resulta descriure adequadament el valor que genera. Quan una innovació aconseguia augmentar la supervivència respecte a l'estàndard disponible, el benefici clínic era relativament fàcil d'identificar i de quantificar. El nou tractament substituïa parcialment l'anterior i el seu valor podia estimar-se comparant directament els resultats obtinguts en els dos grups de pacients.

Considerem una pacient diagnosticada l'any 2025 d'un càncer de mama HER₂ positiu metastàtic. La seva supervivència al llarg dels anys podrà dependre de múltiples decisions successives: la determinació inicial de l'estat HER₂, la utilització de trastuzumab en primera línia, la incorporació posterior de pertuzumab, l'administració de trastuzumab emtansina després de la progressió, l'accés a trastuzumab deruxtecan en fases més avançades de la malaltia, la monitorització de la resposta, el maneig de les toxicitats i, eventualment, la incorporació de noves innovacions que encara no existeixen en el moment del diagnòstic.

Quin d'aquests tractaments és responsable de la supervivència final de la pacient?

Cap d'aquestes intervencions explica, per si sola, el resultat observat. Al mateix temps, eliminar-ne qualsevol modificaria previsiblement tota la trajectòria clínica posterior. Els beneficis terapèutics deixen progressivament de ser independents.

Cada innovació incrementa el rendiment potencial de les anteriors i amplia les possibilitats de les que apareixeran posteriorment. Pot observar-se també en el melanoma, on la immunoteràpia conviu amb els inhibidors de BRAF i MEK; en el càncer de pulmó, on la seqüenciació molecular condiciona l'elecció dels tractaments dirigits i de la immunoteràpia; en el mieloma múltiple, on cada nova plataforma amplia el nombre de línies terapèutiques disponibles; i en el càncer colorectal, on biomarcadors, cirurgia, tractaments sistèmics i monitorització molecular formen part d'una mateixa trajectòria assistencial. Durant dècades, l'objecte principal d'avaluació ha estat el medicament individual.

No obstant això, la pràctica clínica mostra que el pacient no experimenta els beneficis dels tractaments de manera aïllada. L'objecte principal de la medicina continua essent el pacient. Però l'objecte principal de la innovació ja no és únicament el medicament. Sinó perquè posa de manifest que aquests models descriuen només una part del fenomen que avui observem a la pràctica clínica.

De la fotografia a la pel·lícula

Una analogia pot ajudar a comprendre aquest canvi. Els sistemes tradicionals d'avaluació funcionen de manera molt similar a una fotografia. Capturen amb gran precisió un instant concret. Descriuen el benefici observat en el moment en què un nou tractament és comparat amb el millor estàndard disponible.

La realitat clínica actual s'assembla molt més a una pel·lícula. El resultat final només pot entendre's observant tota la seqüència. Explica també per què la mateixa innovació pot generar un valor molt superior anys després de la seva aprovació inicial, quan apareixen nous biomarcadors, noves combinacions o noves indicacions. I explica, sobretot, per què la innovació biomèdica del segle XXI exigeix una manera diferent d'entendre el valor.

3.4. El valor terapèutic acumulatiu: una conseqüència de la revolució biomèdica

Els capítols precedents han descrit, de manera successiva, la transformació científica de l'oncologia, l'evolució dels principals tumors i la modificació dels resultats en salut observada durant els darrers quinze anys. Els pacients amb mieloma múltiple no prolonguen la seva supervivència per l'existència d'un únic fàrmac innovador, sinó perquè poden beneficiar-se successivament d'immunomoduladors, inhibidors del proteasoma, anticossos monoclonals, anticossos biespecífics i teràpies CAR-T. De la mateixa manera, el control actual del càncer colorectal metastàtic és inseparable de la incorporació progressiva de biomarcadors moleculars, cirurgia d'alta complexitat, tractaments sistèmics, monitorització amb ADN tumoral circulant i estratègies terapèutiques adaptades a cada perfil biològic.

Aquest és el valor que habitualment estimen els assaigs clínics i els processos convencionals d'avaluació. En aquest segon nivell, el tractament no només aporta el seu efecte directe; també incrementa l'eficàcia potencial de les innovacions posteriors, amplia les oportunitats terapèutiques disponibles i contribueix a construir un patrimoni clínic que beneficia tant els pacients actuals com els futurs. Des d'aquesta perspectiva, es pot parlar del **valor terapèutic acumulatiu** com el conjunt de beneficis clínics que deriven de la incorporació successiva de múltiples innovacions al llarg d'una mateixa trajectòria assistencial i que no poden explicar-se adequadament mitjançant l'anàlisi independent de cadascuna d'elles.

En tots els tumors analitzats, el progrés no es produeix mitjançant la substitució completa d'un tractament per un altre, sinó per l'ampliació progressiva del patrimoni terapèutic disponible. Cada nova plataforma afegeix una nova oportunitat clínica, amplia les opcions de seqüenciació i incrementa la probabilitat que el pacient pugui beneficiar-se de futures innovacions.

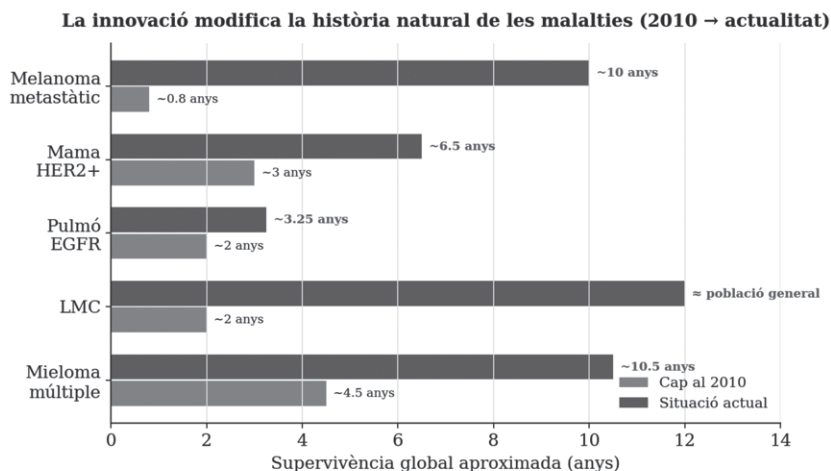


Figura 9. Transformació de la història natural de cinc tumors representatius (situació aproximada el 2010 enfront de l'actualitat). Fonts: FLAURA, CLEOPATRA, DESTINY-Breast03, IRIS, CheckMate-067 i registres poblacionals.

Aquesta representació permet visualitzar un aspecte especialment rellevant. Les corbes no progressen de manera paral·lela perquè la innovació no actua igual en tots els tumors. El melanoma experimenta una ruptura molt brusca amb la immunoteràpia. La leucèmia mieloide crònica mostra una transformació gairebé completa després de la incorporació dels inhibidors de BCR-ABL.

El càncer de mama HER₂ positiu evoluciona de manera sostinguda mitjançant successives plataformes dirigides. La innovació biomèdica del segle XXI no consisteix únicament a descobrir nous medicaments.

3.5. Quan la innovació genera coneixement

Hi ha una característica de la innovació biomèdica que rarament apareix reflectida en els processos convencionals d'avaluació i, constitueix una de les principals fonts del seu valor. Els nous tractaments no només generen beneficis clínics directes per als pacients que els reben. La història del càncer de mama HER2 positiu n'és un exemple. El desenvolupament de trastuzumab no va limitar-se a millorar el pronòstic de les pacients tractades amb aquell medicament.

Va demostrar que el receptor HER₂ constituïa una diana terapèutica clínicament rellevant i va impulsar una intensa activitat investigadora orientada a comprendre millor aquesta via de senyalització. Aquest coneixement va permetre desenvolupar posteriorment pertuzumab, trastuzumab emtansina, trastuzumab deruxtecan, tucatinib i altres tractaments dirigits que difícilment haurien estat possibles sense l'experiència acumulada amb el primer anti-HER₂. El valor inicial de trastuzumab, per tant, no es limita al benefici observat en els assaigs clínics que van conduir a la seva aprovació. Els primers estudis amb ipilimumab van demostrar que el bloqueig dels punts de control immunitari podia generar respostes prolongades en un nombre limitat de pacients.

Aquella observació va estimular una intensa activitat investigadora que va conduir al desenvolupament dels inhibidors de PD-1 i PD-L1, a la identificació de nous biomarcadors predictius de resposta, a l'estudi dels mecanismes de resistència i a la combinació de la immunoteràpia amb quimioteràpia, radioteràpia, antiangiogènics o anticossos conjugats. L'existència de plataformes de seqüenciació massiva, grans bases de dades moleculars, registres clínics interoperables i assaigs adaptatius ha incrementat notablement la capacitat de generar nou coneixement a partir de la pràctica assistencial. També modifica la naturalesa del valor generat pels medicaments innovadors.

Aquest model ajuda a explicar per què algunes innovacions continuen incrementant el seu valor molt després de la seva comercialització. Quan va ser autoritzat inicialment per al tractament del melanoma avançat, el seu valor clínic es limitava a aquesta indicació concreta. Paral·lelament, els estudis de vida real van permetre caracteritzar millor els perfils de resposta, identificar factors predictius de benefici i desenvolupar estratègies de combinació amb altres plataformes terapèutiques. El benefici clínic immediat d'una innovació correspon al seu **valor directe**, és a dir, al resultat que pot demostrar-se mitjançant els assaigs clínics que en sustenten l'autorització.

Paral·lelament existeix un **valor evolutiu**, que es construeix al llarg del temps mitjançant la generació de nou coneixement, l'ampliació de les indicacions, la identificació de biomarcadors, la millora de les combinacions terapèutiques i l'acumulació d'evidència en condicions reals de

pràctica clínica. Ambdues dimensions formen part del valor global de la innovació, encara que evolucionen amb ritmes diferents i requereixen metodologies específiques per ser adequadament avaluades.

3.6. Els límits dels models tradicionals d'avaluació

L'evolució de l'oncologia durant les darreres dues dècades ha posat de manifest una situació que pot semblar paradoxal. Mai havíem disposat d'una evidència tan sòlida sobre el benefici clínic de moltes innovacions terapèutiques i, a la vegada, mai havia estat tan difícil interpretar adequadament el valor global que aquestes innovacions generen. Al contrari, és precisament conseqüència de l'enorme quantitat de coneixement acumulat.

Els nous medicaments apareixien de manera esporàdica, substituïen progressivament els tractaments previs i el seu impacte clínic podia estimar-se comparant-los directament amb l'alternativa disponible en aquell moment. Aquest esquema va permetre construir una arquitectura metodològica prou sòlida basada en assaigs clínics aleatoritzats, anàlisis de cost-efectivitat i processos d'avaluació successius que han contribuït a millorar la qualitat de les decisions públiques. No obstant això, la realitat clínica que avui observem és molt diferent. Els biomarcadors redefeixen contínuament les poblacions candidates al tractament.

Les dades de vida real amplien el coneixement disponible després de l'autorització. I la mateixa innovació continua transformant-se durant tota la seva vida útil. Quan una agència d'avaluació analitza un nou medicament, disposa habitualment dels resultats d'un o diversos assaigs pivotals. Aquests estudis permeten estimar amb gran precisió el benefici clínic observat en una població molt ben definida i sota unes condicions experimentals controlades.

Durant els anys següents apareixeran nous estudis, noves indicacions, dades procedents de la pràctica clínica real, noves combinacions terapèutiques i, en molts casos, nous biomarcadors que modificaran substancialment la posició clínica del mateix medicament. Pembrolizumab, trastuzumab o els inhibidors de PARP constitueixen exemples especialment il·lustratius d'aquesta evolució.

Aquesta observació té una conseqüència metodològica especialment rellevant. Si el coneixement evoluciona contínuament, l'avaluació també hauria d'evolucionar. No es tracta de repetir indefinidament les mateixes anàlisis, sinó d'incorporar progressivament la nova informació generada durant la utilització clínica del medicament. El **Cancer Drugs Fund** al Regne Unit incorpora mecanismes de reavaluació basats en dades addicionals generades després de l'accés inicial.

La nova regulació europea d'**Health Technology Assessment**, aplicable des de 2025, reforça la cooperació entre estats membres i promou una utilització més eficient de l'evidència clínica comuna. Tot apunta en una mateixa direcció: els sistemes d'avaluació evolucionen gradualment des d'un model basat en decisions puntuals cap a un model orientat a l'aprenentatge continu^{12,14,18}. Els assaigs clínics continuaran essent el principal nivell d'evidència per demostrar l'eficàcia d'una innovació. El valor deixa de considerar-se una propietat completament definida en el moment de la incorporació del medicament.

Passa a interpretar-se com una característica que evoluciona a mesura que augmenta l'experiència clínica i s'acumula nou coneixement.

3.7. Quan el coneixement evoluciona més ràpidament que les institucions

Tota revolució científica acaba plantejant un repte institucional. La innovació biomèdica contemporània no constitueix una excepció. La diferència és que, per primera vegada, la velocitat amb què evoluciona el coneixement supera clarament la capacitat dels sistemes sanitaris per adaptar-s'hi. Institucions com l'Agència Europea del Medicament (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) o, en el nostre entorn, l'Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) i la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS), han desenvolupat durant les darreres dècades procediments que han permès incorporar centenars de medicaments innovadors mantenint uns estàndards molt elevats de qualitat metodològica.

Les institucions actuals van ser concebudes per gestionar una innovació essencialment lineal. El desenvolupament d'un medicament culminava amb la seva autorització, la seva avaluació i la seva incorporació progressiva a la pràctica clínica. El coneixement continuava evolucionant, però ho feia a una velocitat compatible amb els cicles tradicionals de revisió. Cada any apareixen noves dianes terapèutiques, nous biomarcadors, noves indicacions, noves plataformes diagnòstiques i noves combinacions que alteren parcialment el significat clínic de les innovacions prèvies.

El sistema continua funcionant amb una arquitectura dissenyada per gestionar innovacions discretes, mentre que la realitat evoluciona com un flux continu de coneixement. Aquest canvi és especialment visible quan s'analitza el cicle de vida dels medicaments innovadors. Fa només unes dècades, la major part de l'evidència rellevant estava disponible en el moment de la comercialització. Durant els anys següents apareixen nous estudis, s'amplien les indicacions, es desenvolupen biomarcadors predictius, es publiquen dades procedents de la pràctica clínica i es redefineix progressivament la posició terapèutica del mateix medicament.

L'European Medicines Agency ha impulsat iniciatives com **DARWIN EU**[®] per facilitar la utilització de dades de vida real en la presa de decisions reguladores⁴³. La FDA ha desenvolupat un programa específic sobre **Real-World Evidence** orientat a integrar l'evidència procedent de la pràctica clínica en els processos d'autorització i revaluació^{26,32}. Paral·lelament, la nova regulació europea d'Health Technology Assessment promou una cooperació molt més estreta entre els estats membres amb l'objectiu de reduir duplicacions i aprofitar millor el coneixement disponible¹². Aquest conjunt d'iniciatives mostra una direcció comuna: els sistemes d'avaluació evolucionen progressivament des d'un model basat en decisions puntuals cap a un model basat en l'actualització permanent del coneixement.

La medicina de precisió, en canvi, obliga a interpretar el valor com una propietat dinàmica, influïda per l'evolució del coneixement, per la disponibilitat de noves tecnologies i per la capacitat del sistema sanitari per aprendre de la seva pròpia experiència. Tradicionalment, el clínic aplicava el coneixement generat per la investigació. Cada

pacient tractat, cada biomarcador determinat, cada resultat registrat i cada efecte advers notificat amplien la informació disponible per als pacients futurs. La pregunta és com aquest benefici evoluciona al llarg del temps i com el sistema és capaç d'adaptar les seves decisions a mesura que apareix nova evidència.

Representació de la transformació conceptual.

Model predominant (1990–2010)	Model emergent (2010–actualitat)
Coneixement relativament estable	Coneixement en evolució contínua
Innovació puntual	Innovació permanent
Decisió única	Decisions adaptatives
Revisió ocasional	Aprenentatge continu
Evidència preautorització	Evidència durant tot el cicle de vida

Aquesta evolució permet formular una observació especialment rellevant. El principal repte dels sistemes sanitaris del segle XXI no consisteix únicament a finançar la innovació. Consisteix a desenvolupar institucions capaces d'evolucionar al mateix ritme que el coneixement científic. **Les agències d'avaluació haruien de deixar progressivament de ser productores d'informes per convertir-se en plataformes de generació de coneixement.**

És precisament aquesta transformació la que marca el pas definitiu des de l'avaluació de tecnologies sanitàries cap a la governança de la innovació biomèdica. Significa crear les condicions perquè el coneixement generat per aquests tractaments continuï augmentant el valor que retornen als pacients i a la societat.

3.8. El valor com a propietat emergent del sistema

Durant molts anys, la relació entre innovació i valor semblava relativament senzilla. Un nou medicament era capaç d'augmentar la supervivència o de reduir la toxicitat respecte al tractament disponible i aquest benefici podia atribuir-se, amb una aproximació raonable, al propi fàrmac. La innovació i el valor mantenien una relació pràcticament lineal: a una nova tecnologia corresponia un nou benefici clínic, i aquest benefici constituïa el principal objecte dels processos d'avaluació. Els exemples analitzats als capítols anteriors mostren que el benefici observat en els pacients no pot explicar-se adequadament

mitjançant una única intervenció terapèutica.

Les millores de supervivència en el melanoma depenen de la immuno-teràpia, però també del millor coneixement de la biologia tumoral, de la identificació de biomarcadors, del maneig precoç de les toxicitats immunomediades i de la incorporació de noves estratègies terapèutiques després de la progressió. El mateix fenomen pot observar-se en el càncer de mama HER₂ positiu, en el càncer de pulmó o en el mieloma múltiple. El valor deixa progressivament de ser una propietat exclusiva del medicament i passa a convertir-se en una propietat emergent del sistema assistencial. **El medicament continua essent l'element central del procés terapèutic, però el seu potencial només es materialitza plenament quan interactua amb un conjunt d'infraestructures científiques, diagnòstiques i organitzatives capaces de transformar el coneixement en benefici clínic.**

L'existència d'una teràpia dirigida contra una determinada alteració molecular només genera valor si el sistema sanitari és capaç d'identificar els pacients que presenten aquella alteració. Sense laboratoris acreditats, sense estàndards analítics, sense equips de biologia molecular i sense professionals formats en la interpretació dels resultats, el medicament manté intacte el seu potencial farmacològic però el seu valor clínic disminueix considerablement. El mateix pot afirmar-se respecte a les teràpies CAR-T. El valor que finalment arriba al pacient és inseparable de tota aquesta infraestructura.

És el resultat d'una organització capaç d'integrar coneixement, tecnologia, dades, biomarcadors i experiència clínica dins d'un mateix procés assistencial. Les dades de vida real redefeixen el posicionament clínic dels medicaments.

Aquest model permet interpretar també una altra característica de la innovació contemporània: la seva extraordinària capacitat per generar sinergies. Un nou biomarcador no només incrementa l'eficàcia del tractament per al qual va ser desenvolupat; pot facilitar també el desenvolupament de futurs medicaments dirigits contra la mateixa alteració molecular. Una plataforma de dades creada inicialment per monitoritzar els resultats d'una determinada patologia pot utilitzar-se posteriorment per avaluar nombroses innovacions diferents. Si el va-

lor emergeix progressivament de la interacció entre múltiples components del sistema, la governança de la innovació no pot limitar-se exclusivament a gestionar medicaments i a més amb un sistema que no avalua de manera transversal el que aporta aquella innovació.

Ha d'aprendre també a gestionar infraestructures de coneixement, xarxes de dades, biomarcadors, plataformes digitals i mecanismes de cooperació científica. Aquesta evolució explica per què els països que lideren la innovació biomèdica no destaquen únicament pel nombre de medicaments desenvolupats. Destaquen també per la qualitat dels seus registres clínics, per la integració de les seves dades, per la rapidesa amb què incorporen biomarcadors, per la seva participació en assaigs clínics internacionals, incorporar els nous medicaments de manera ràpida i per la capacitat de transformar la pràctica clínica quotidiana en una font permanent de coneixement. El valor ja no és únicament el resultat de la innovació.

CAPÍTOL 4

El patrimoni terapèutic i el patrimoni de coneixement

El patrimoni terapèutic: una nova manera d'entendre el progrés biomèdic

Quan s'analitza retrospectivament l'evolució de l'oncologia durant les darreres dues dècades, apareix una característica comuna que difícilment pot explicar-se mitjançant els models tradicionals d'innovació. Cada nou tractament no només aporta un benefici clínic als pacients que el reben. Amplia també la capacitat del sistema sanitari per generar beneficis futurs. La innovació biomèdica deixa un llegat.

En altres, en la identificació de biomarcadors que permeten seleccionar millor els pacients. En altres ocasions, el llegat és organitzatiu: xarxes assistencials, laboratoris de diagnòstic molecular, registres clínics o sistemes digitals que continuen generant valor molt després que la innovació inicial hagi estat incorporada. Aquest conjunt d'actius constitueix el que podria anomenar-se **patrimoni terapèutic**. Entenem per patrimoni terapèutic el conjunt de coneixements, tecnologies, infraestructures, capacitats assistencials i oportunitats terapèutiques acumulades al llarg del temps gràcies a la incorporació successiva d'innovacions biomèdiques i que incrementen la capacitat futura del sistema sanitari per generar salut.

En primer lloc, el patrimoni terapèutic és acumulatiu. Forma part del coneixement col·lectiu del sistema sanitari. Quan trastuzumab va demostrar l'eficàcia del bloqueig de HER₂, el seu principal benefici era clínic. No obstant això, aquella innovació va generar també un coneixement extraordinari sobre la biologia del receptor HER₂, va impulsar el desenvolupament de proves diagnòstiques específiques, va estimular noves línies de recerca i va facilitar l'aparició de tota una família de tractaments anti-HER₂.

Cada nova innovació desenvolupada en aquest camp es construeix, en part, sobre aquell coneixement inicial. Els primers inhibidors de CTLA-₄ i PD-₁ no només van millorar la supervivència dels pacients amb melanoma. Van demostrar que el sistema immunitari podia

convertir-se en un objectiu terapèutic central, van impulsar el desenvolupament de nous biomarcadors immunològics, van modificar els criteris radiològics de resposta, van generar protocols específics per al maneig de toxicitats immunomediades i van estimular centenars d'assaigs clínics en pràcticament tots els tumors sòlids.

La idea de patrimoni terapèutic permet interpretar també una altra característica de la innovació contemporània. Les plataformes desenvolupades per fabricar CAR-T estan contribuint avui al desenvolupament de noves teràpies cel·lulars en tumors sòlids. El patrimoni generat per una innovació continua produint beneficis molt després que el seu objectiu inicial hagi estat assolit. El patrimoni terapèutic posa de manifest que una part del valor es manifesta en més o menys mesura de manera diferida, distribuïda i compartida.

El patrimoni generat es converteix en una infraestructura de coneixement que continua produint valor durant molts anys. Aquest concepte resulta especialment útil perquè connecta de manera natural la innovació científica amb la governança. Si els sistemes sanitaris acumulen progressivament un patrimoni terapèutic, la seva funció no consisteix únicament a incorporar noves tecnologies.

4.1. Del patrimoni terapèutic al patrimoni de coneixement

La història de la medicina pot interpretar-se com una successió de descobriments científics. Les grans transformacions no es produeixen únicament perquè apareixen nous tractaments, sinó perquè cada innovació modifica la capacitat del sistema per generar nou coneixement. Aquesta característica és especialment visible en oncologia, on el desenvolupament d'una plataforma terapèutica acostuma a donar lloc, gairebé immediatament, a noves preguntes científiques, nous biomarcadors, noves estratègies diagnòstiques i nous mecanismes d'acció. El desenvolupament dels inhibidors de BCR-ABL no només va transformar la leucèmia mieloide crònica; va demostrar que una alteració molecular podia convertir-se en una diana terapèutica i va estimular la recerca de mecanismes equivalents en nombrosos tumors sòlids.

La identificació de HER₂ va conduir a una nova família de tractaments, però també va impulsar el desenvolupament dels primers pro-

grames sistemàtics de diagnòstic molecular. La immunoteràpia va modificar el tractament del melanoma, però al mateix temps va generar una nova disciplina dedicada a comprendre la interacció entre el sistema immunitari i el microambient tumoral. En tots aquests exemples, el coneixement produït supera àmpliament el benefici clínic inicial. La Identificació de HER₂ correspon al patrimoni terapèutic, entès com el conjunt de tecnologies, plataformes i capacitats assistencials disponibles per tractar els pacients. La immunoteràpia correspondria al patrimoni de coneixement, és a dir, al conjunt de descobriments, dades, biomarcadors, algorismes, metodologies i experiència acumulada que fan possible l'aparició de noves innovacions, en aquest cas ampliant-ho al tractament del melanoma. El patrimoni terapèutic genera dades; aquestes dades amplien el patrimoni de coneixement; i aquest nou coneixement permet desenvolupar tecnologies que, al seu torn, incrementen el patrimoni terapèutic. Tradicionalment, una inversió en innovació es justificava principalment pel benefici clínic dels tractaments resultants. Les metodologies d'anàlisi bioinformàtica creades per interpretar dades moleculars en oncologia s'apliquen progressivament a altres especialitats mèdiques.

Diversos autors han posat de manifest que els principals actius de les organitzacions contemporànies no són exclusivament els seus recursos físics, sinó la seva capacitat d'aprendre, generar informació útil i transformar aquesta informació en noves oportunitats de desenvolupament.¹¹ En l'àmbit sanitari, aquesta idea adquireix una dimensió particular. Cada nova evidència modifica directament la qualitat de les decisions clíniques i, en conseqüència, els resultats en salut dels pacients. La recollida sistemàtica de dades, la integració de registres clínics, la monitorització dels resultats reportats pels pacients, la utilització de plataformes digitals i la participació en xarxes cooperatives de recerca converteixen l'activitat assistencial quotidiana en una font permanent d'aprenentatge.

Institucions com el Memòrial Sloan Kettering Cancer Center, el MD Anderson Cancer Center, el Dana-Farber Cancer Institute, l'Institut Gustave Roussy o el Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO) desenvolupen simultàniament activitat assistencial, investigació translacional, seqüenciació molecular, assaigs clínics primerencs, plataformes de dades i programes d'intel·ligència artificial. Si el coneixement

constitueix un patrimoni estratègic dels sistemes sanitaris, la seva governança no pot limitar-se a gestionar medicaments, pressupostos o infraestructures físiques.

Aquest model permet entendre per què els sistemes sanitaris més avançats estan invertint de manera creixent en interoperabilitat de dades, registres clínics, plataformes digitals i intel·ligència artificial. Representen la construcció d'una infraestructura destinada a preservar i ampliar el patrimoni de coneixement del sistema.

CAPÍTOL 5

Quan la innovació genera coneixement

La innovació com a repte de governança

Les tensions que avui experimenten els sistemes sanitaris davant la innovació biomèdica no són conseqüència només de l'increment dels costos. Deriva del fet que la naturalesa mateixa de la innovació ha canviat més ràpidament que les estructures institucionals encarregades d'incorporar-la, avaluar-la i gestionar-la. Durant bona part del segle XX, el desenvolupament farmacèutic seguia una seqüència relativament estable. La investigació conduïa a un nou medicament; aquest era avaluat mitjançant assaigs clínics, autoritzat per les autoritats reguladores, incorporat progressivament a la pràctica clínica i, finalment, substituït parcialment per una nova generació terapèutica quan aquesta demostrava un benefici superior.

Els cicles d'innovació eren relativament llargs i els sistemes sanitaris disposaven de temps suficient per adaptar els seus procediments, actualitzar les guies clíniques i reorganitzar els recursos assistencials. Ara, cada any s'incorporen noves plataformes terapèutiques, nous biomarcadors, noves indicacions i nous mecanismes diagnòstics que modifiquen parcialment el coneixement disponible. Cada nou tractament pot analitzar-se amb el temps necessari, valorar-se dins del context clínic existent i incorporar-se al sistema. Els biomarcadors redefiniran les poblacions candidates, les dades de vida real modificaran les estimacions inicials d'efectivitat, les noves combinacions alteraran les seqüències terapèutiques i els resultats observats en la pràctica clínica completaran progressivament la informació procedent dels assaigs pivotals.

El coneixement deixa de ser un requisit previ a la decisió i es converteix en un procés que acompanya tota la vida del medicament.

Model predominant (1990–2010)	Model actual
Descobriments → Desenvolupament → Autorització → Incorporació	Descobriments → Desenvolupament → Autorització → Incorporació → Dades → Nou coneixement → Reavaluació → Noves indicacions
Cicle lineal	Cicle continu
Coneixement principalment preautorització	Coneixement durant tot el cicle de vida
Decisió estable	Decisió adaptativa

Aquest canvi també modifica profundament la naturalesa de la incertesa. Tradicionalment, la incertesa es considerava una limitació transitòria que disminuïa progressivament a mesura que es desenvolupaven els assaigs clínics. La incertesa forma part de la innovació mateixa. Quan un medicament és autoritzat, moltes de les preguntes més rellevants encara no tenen una resposta definitiva.

No coneixem completament la durada del benefici en poblacions àmplies, ignorem quina serà la millor seqüència terapèutica, desconeixem quins biomarcadors apareixeran en el futur i no podem anticipar totes les combinacions que es desenvoluparan durant els anys següents. Es converteix en una característica estructural de la innovació. Els **Managed Entry Agreements**, els mecanismes d'accés condicionat, el **Cancer Drugs Fund** britànic o les plataformes de generació de dades de vida real no representen únicament instruments administratius. La seva funció principal no és reduir la incertesa abans de prendre una decisió, sinó gestionar-la de manera intel·ligent mentre el coneixement continua evolucionant i els pacients poden tenir accés a les teràpies de manera ràpida^{10,11}.

Des d'aquesta perspectiva, la governança de la innovació adquireix una dimensió diferent. Governar ja no significa únicament decidir si un medicament ha de finançar-se o no. Significa crear un sistema capaç d'incorporar coneixement de manera progressiva, adaptar les decisions a mesura que aquest coneixement augmenta i garantir que les innovacions generin el màxim benefici possible per als pacients amb un procés àgil i dinàmic. Consisteix també a facilitar que aquesta innovació continuï produint valor durant tota la seva trajectòria assistencial.

Aquest canvi de perspectiva constitueix, probablement, un dels principals reptes de la política farmacèutica del segle XXI. La qüestió és com han d'evolucionar els processos d'avaluació perquè continuïn essent útils en un context caracteritzat per l'aprenentatge continu, les dades de vida real i la construcció progressiva de patrimoni terapèutic. Si la innovació ha canviat, si el coneixement evoluciona permanentment i si el valor es construeix al llarg de tota la trajectòria terapèutica, les institucions encarregades de gestionar aquest procés també hauran d'evolucionar. Es converteix en una infraestructura essencial del sistema d'innovació biomèdica.

PART III

La governança de la innovació

La tercera part proposa una serie de consideracions per modificar la governança actual tenint en compte les evidències de l'evolució de les teràpies oncològiques assumint que els sistemes d'avaluació actuals han quedat obsolets

CAPÍTOL 6

El sistema sanitari com a organització que aprèn

Les primeres respostes internacionals: quan els sistemes sanitaris comencen a aprendre

Les transformacions descrites als capítols precedents no constitueixen una interpretació teòrica de l'evolució de la innovació biomèdica. Encara que aquestes iniciatives han sorgit en contextos institucionals molt diversos i responen a necessitats inicialment diferents, comparteixen una característica comuna: totes intenten reduir la distància existent entre la rapidesa amb què evoluciona el coneixement científic i la capacitat dels sistemes sanitaris per incorporar-lo a la pràctica clínica. No existeix encara un model consolidat de governança de la innovació biomèdica, però sí que és possible observar, tot i que encara de manera tímida, una convergència progressiva cap a sistemes basats en l'aprenentatge continu, la reavaluació, la utilització de dades de vida real i la gestió adaptativa de la incertesa.

El **Cancer Drugs Fund (CDF)** desenvolupat al Regne Unit constitueix probablement un dels exemples més representatius d'aquesta evolució. La seva creació va respondre inicialment a la necessitat de facilitar l'accés precoç a determinats medicaments oncològics que presentaven un benefici clínic prometedori però sobre els quals persistia un grau considerable d'incertesa. Els medicaments podien incorporar-se de manera temporal mentre es recollien dades addicionals

capaces de reduir la incertesa inicial¹. El tractament és incorporat sota determinades condicions, es monitoritzen els resultats obtinguts en pràctica clínica i, una vegada acumulada suficient evidència, es reavalua la decisió inicial.

El sistema aprèn mentre utilitza la innovació. La mateixa lògica inspira els **Managed Entry Agreements (MEA)** desenvolupats progressivament en nombrosos països europeus. La incertesa deixa de considerar-se un obstacle insuperable i passa a gestionar-se mitjançant acords que permeten incorporar la innovació mentre augmenta el coneixement disponible¹⁰. Tant el sistema sanitari com el desenvolupador del tractament comparteixen l'interès a comprendre millor el comportament real de la innovació, identificar els pacients que obtenen més benefici i reduir progressivament la incertesa inicial.

Plataformes com **CancerLinQ**, impulsada per l'American Society of Clinical Oncology, o **Flatiron Health**, als Estats Units, integren informació procedent de centenars de milers de pacients i permeten analitzar patrons de resposta, toxicitats, seqüències terapèutiques i resultats clínics en condicions de pràctica habitual²⁴. Aquestes iniciatives no substitueixen els assaigs clínics aleatoritzats. El seu principal valor consisteix a demostrar que és possible transformar l'activitat assistencial quotidiana en un procés sistemàtic de generació de coneixement. La pràctica clínica deixa de ser el punt final de la innovació.

La informació procedent de la pràctica clínica alimenta nous processos d'aprenentatge; aquest coneixement modifica les recomanacions assistencials i les noves decisions tornen a generar informació addicional, establint un cicle permanent de millora contínua^{11,14}.

L'element més interessant d'aquestes iniciatives és que han estat desenvolupades de manera independent i en contextos molt diferents. El Cancer Drugs Fund respon a l'organització específica del National Health Service britànic. DARWIN EU® és una iniciativa reguladora europea, impulsada per l'**Agència Europea del Medicament (EMA)** i la **Xarxa Europea de Regulació de Medicaments** per generar **evidència en vida real (Real-World Evidence, RWE)** que preten complementar els resultats dels assaigs clínics i doni suport a les decisions reguladores al llarg de tot el cicle de vida dels medicaments. Tanma-

teix, totes aquestes experiències convergeixen progressivament cap a una mateixa idea: la innovació biomèdica exigeix institucions capaces d'aprendre de manera contínua.

Diferents sistemes sanitaris estan desenvolupant, des de perspectives diverses, mecanismes destinats a gestionar una innovació que evoluciona molt més ràpidament que els models tradicionals d'avaluació. No obstant, cap d'aquestes iniciatives constitueix, per si sola, un nou model de governança.

6.1. La convergència dels sistemes internacionals: sis principis emergents de la nova governança

L'anàlisi comparada de les principals iniciatives desenvolupades durant els darrers anys permet identificar un fenomen especialment rellevant. La primera característica comuna és el reconeixement implícit que el valor d'una innovació no queda definitivament establert en el moment de la seva autorització. Tant el **Cancer Drugs Fund** com els diferents models de **Managed Entry Agreements** parteixen del mateix principi: el coneixement continua evolucionant després de la incorporació del medicament i, en conseqüència, també ha d'evolucionar la manera com aquest medicament és avaluat. El valor deixa de considerar-se una propietat fixa i esdevé una característica dinàmica que augmenta o disminueix a mesura que apareix nova evidència.

Els projectes **CancerLinQ**, **Flatiron Health**, **Genomics England**, **DARWINEU**[®] o els diferents programes de **Learning Health Systems** comparteixen la mateixa idea fonamental: la pràctica clínica no constitueix únicament l'espai on s'aplica el coneixement existent, sinó també el principal mecanisme per generar nou coneixement. Les aportacions metodològiques desenvolupades per **ISPOR** durant els darrers anys han posat de manifest que el benefici dels medicaments innovadors transcendeix clarament els indicadors clínics tradicionals. La supervivència i la qualitat de vida continuen essent dimensions essencials, però s'hi afegeixen progressivament la productivitat recuperada, la reducció de la càrrega dels cuidadors, el valor associat a l'esperança de benefici futur (*Value of Hope*), el **Real Option Value** i la contribució de la innovació al desenvolupament de nous coneixements.

Aquesta ampliació no substitueix els criteris tradicionals; els complementa i permet descriure amb més fidelitat el retorn global de la innovació biomèdica. Iniciatives com el **Biomarkers Consortium**, la **Innovative Health Initiative (IHI)** o **TransCelerate BioPharma** mostren que la innovació biomèdica contemporània depèn cada vegada menys d'una única organització. La innovació deixa de ser exclusivament el resultat del desenvolupament d'un medicament i passa a dependre també de la qualitat de les infraestructures compartides que sostenen tot el sistema. Les companyies farmacèutiques continuen competint intensament en el desenvolupament de nous tractaments, però cooperen cada vegada més en aquells àmbits que constitueixen infraestructures comunes de coneixement, com ara la validació de biomarcadors, la definició d'estàndards metodològics o la construcció de plataformes compartides de dades.

Aquesta forma de cooperació precompetitiva no redueix la innovació; al contrari, incrementa l'eficiència global del sistema i accelera l'arribada de noves alternatives terapèutiques als pacients. La taula recull aquests sis exemples d'evidències internacionals emergents.

Principis emergents	Evidències internacionals
Valor dinàmic	Cancer Drugs Fund, Managed Entry Agreements
Sistema que aprèn	CancerLinQ, Flatiron, Learning Health Systems
Valor multidimensional	ISPOR Value Flower, Value Frameworks
Innovació ecosistèmica	Innovative Health Initiative, Biomarkers Consortium
Coopetició	Biomarkers Consortium, TransCelerate
Governança adaptativa	DARWIN EU®, HTA europeu, NICE

L'aspecte més rellevant d'aquesta síntesi és que cap d'aquestes evidències internacionals emergents ha estat formulat per una única institució ni deriva d'una reforma concreta dels sistemes sanitaris. Aquesta coincidència suggereix que no ens trobem davant d'iniciatives aïllades, sinó davant d'una transformació estructural de la manera com les societats avançades gestionen la innovació biomèdica. **Es tracta d'identificar el patró comú que ja és visible en l'evolució dels sistemes més avançats i sintetitzar-lo en un model conceptual únic e integrat que permeti orientar la governança futura de la innovació biomèdica.**

CAPÍTOL 7

Principis d'una nova governança

Les experiències analitzades al capítol anterior comparteixen una característica especialment significativa. El **Cancer Drugs Fund** incorpora mecanismes de reavaluació; els **Managed Entry Agreements** introdueixen instruments per gestionar la incertesa; els **Learning Health Systems** transformen la pràctica clínica en un procés continu d'aprenentatge; **DARWIN EU®** facilita la utilització de dades de vida real; **ISPOR** amplia progressivament el concepte de valor, mentre que iniciatives com el **Biomarkers Consortium** o la **Innovative Health Initiative** impulsen nous models de cooperació científica. Progressivament abandonen una concepció estàtica de la innovació i adopten una aproximació molt més dinàmica, basada en l'aprenentatge continu, la utilització sistemàtica de dades, la gestió adaptativa de la incertesa i la generació sostinguda de valor.



Figura 10. *Arquitectura conceptual d'un nou Marc de governança quan: la innovació genera coneixement, el coneixement construeix patrimoni terapèutic, aquest incrementa el valor retornat i alimenta un sistema sanitari capaç d'aprendre.*

L'element més rellevant d'aquest model és que no estableix una seqüència lineal d'esdeveniments. El sistema sanitari deixa així d'actu-

ar com un receptor passiu d'innovacions externes i es converteix en un actor capaç de generar coneixement i d'incrementar progressivament el valor de les innovacions que incorpora.

7.1. Primer principi: el valor com a finalitat del sistema

Una de les característiques més singulars dels sistemes sanitaris contemporanis és que, malgrat l'extraordinària sofisticació tecnològica que han assolit, la seva arquitectura institucional continua organitzant-se principalment al voltant dels recursos que gestionen i no dels resultats que produeixen. **Quan la salut es converteix en l'objectiu central, la innovació deixa de representar un fi en si mateixa i passa a ser un instrument per assolir un resultat superior:** més supervivència, millor qualitat de vida, més autonomia funcional, més equitat i una major capacitat del sistema per continuar produint coneixement útil.

Tradicionalment, el valor clínic s'ha identificat principalment amb la magnitud del benefici observat en un assaig clínic. El desenvolupament del **Value-Based Healthcare**, impulsat per Michael Porter, va posar de manifest que la qualitat dels sistemes sanitaris no hauria de mesurar-se exclusivament pels recursos consumits ni pel nombre de procediments realitzats, sinó pels resultats obtinguts en relació amb els pacients²². La proposta desenvolupada en aquesta memòria comparteix aquest principi, però amplia el seu àmbit d'aplicació. Incorpora també el coneixement generat, el patrimoni terapèutic acumulat i la capacitat del sistema per continuar aprenent de la innovació que incorpora.

Quan una innovació permet desenvolupar nous biomarcadors, generar noves indicacions o construir plataformes tecnològiques que facilitaran futurs descobriments, està produint un valor que transcendeix clarament el pacient individual.

Model predominant	Marc Barcelona
Recursos	Valor
Productes	Resultats
Processos	Impacte
Despesa	Inversió
Decisió puntual	Aprenentatge continu

L'adopció d'aquest primer principi no implica modificar els criteris d'eficàcia, seguretat o qualitat metodològica que continuen sustentant l'avaluació de tecnologies sanitàries. Si la finalitat del sistema és generar valor, la seva principal matèria primera deixa de ser el medicament i passa a ser el coneixement.

7.2. Segon principi: les dades i el coneixement com a infraestructura estratègica del sistema sanitari

Una de les transformacions més profundes experimentades pels sistemes sanitaris durant les darreres dues dècades ha passat pràcticament desapercebuda per al debat públic. La incorporació sistemàtica de biomarcadors moleculars, la generalització de la història clínica electrònica, el desenvolupament dels registres clínics, l'expansió de la seqüenciació massiva i la capacitat de processar grans volums d'informació han convertit les dades en un recurs estratègic. Les dades anatomopatològiques tradicionals s'integren amb la seqüenciació genòmica, els perfils transcriptòmics, els estudis immunològics, les imatges digitals, els resultats reportats pels pacients, les dades farmacoterapèutiques i els registres longitudinals de seguiment.

La consolidació d'aquest nou model ha impulsat el desenvolupament de grans infraestructures de dades biomèdiques. **Genomics England**, el programa **All of Us** impulsat pels National Institutes of Health, les plataformes escandinaves basades en registres poblacionals, **Cancer-LinQ**, **Flatiron Health**, **DARWIN EU®** o els programes europeus d'espai europeu de dades sanitàries (**European Health Data Space**) constitueixen exemples especialment representatius d'aquesta evolució. Encara que les seves característiques organitzatives són molt diferents, totes comparteixen una mateixa idea: el coneixement biomèdic esdevé una infraestructura estratègica comparable, en importància, a qualsevol hospital o centre de recerca.

Els sistemes capaços d'integrar les seves dades poden identificar més ràpidament els pacients candidats a una determinada innovació, monitoritzar els resultats obtinguts en pràctica clínica, detectar diferències territorials en l'accés als tractaments, avaluar l'impacte real de les polítiques sanitàries i generar evidència útil per orientar futures decisions. Fins fa pocs anys, la major part dels processos d'avaluació

depenien gairebé exclusivament dels assaigs clínics registrals. Aquest segon principi completa el primer. Si la finalitat del sistema és generar valor, la principal infraestructura necessària per assolir aquest objectiu és el coneixement.

7.3. Tercer principi: la governança adaptativa

Una de les conseqüències més profundes de la revolució biomèdica contemporània és que les decisions deixen progressivament de poder considerar-se definitives. Les dades procedents de la pràctica clínica poden confirmar o matisar els resultats observats als assaigs pivotals. Paral·lelament, els estudis de vida real van aportar informació sobre la durada de la resposta, la qualitat de vida, la utilització en poblacions més fràgils i la seva combinació amb altres plataformes terapèutiques. L'aparició d'una nova indicació, la identificació d'un biomarcador amb capacitat per modificar substancialment la població candidata, la disponibilitat de dades de vida real que difereixin significativament dels resultats inicials, l'aparició d'una nova plataforma terapèutica o l'existència de diferències territorials importants en els resultats constitueixen exemples d'esdeveniments capaços de justificar una revisió estructurada del coneixement disponible.

Aquest model presenta una segona característica especialment interessant. Tant el **Cancer Drugs Fund** com els **Managed Entry Agreements**, les plataformes de dades de vida real o el nou Reglament Europeu d'HTA comparteixen una mateixa filosofia: les decisions poden evolucionar perquè el coneixement també evoluciona. Aquest capítol és important perquè introdueix una idea que pràcticament no apareix en la literatura d'HTA: **el valor és una propietat de l'ecosistema i no únicament del producte**.

7.4. Quart principi: la innovació és ecosistèmica

Una de les característiques més rellevants de la innovació biomèdica contemporània és que deixa progressivament de poder interpretar-se com el resultat de l'activitat d'un únic actor. El desenvolupament d'una innovació terapèutica depèn avui de la interacció permanent entre investigació bàsica, biologia molecular, bioinformàtica, plataformes diagnòstiques, infraestructures digitals, registres clínics, xar-

xes cooperatives, organismes reguladors, indústria farmacèutica, hospitals i, finalment, dels mateixos pacients que contribueixen amb les seves dades a ampliar el coneixement disponible. La fa més eficient, perquè evita duplicacions, accelera la generació d'evidència i incrementa el valor potencial de totes les innovacions posteriors.

Hauria de valorar també les activitats que incrementen el patrimoni compartit de coneixement: la generació de dades de vida real, la participació en registres interoperables, la validació de biomarcadors, la contribució a plataformes digitals o la construcció d'infraestructures científiques que beneficiaran múltiples innovacions futures.

Aquest quart principi modifica també la manera d'entendre la responsabilitat institucional. **Aquesta idea és fonamental com ho és l'alineació dels incentius, perquè només quan tots els actors comparteixen l'objectiu de maximitzar el valor retornat als pacients és possible consolidar un sistema sanitari orientat a l'aprenentatge continu i a la innovació sostenible.** Les decisions reguladores, els mecanismes de finançament, els criteris d'avaluació i els models de compra pública no només determinen quins medicaments arriben als pacients; també orienten el tipus d'innovació que el sistema incentiva, la manera com es genera el coneixement i la naturalesa de les relacions entre investigadors, indústria, professionals i administracions.

Depèn també dels biomarcadors, de la qualitat de les dades, de la interoperabilitat dels sistemes d'informació, de la participació en registres clínics, de la producció d'evidència postautorització i de la capacitat per construir infraestructures compartides de coneixement. Si el desenvolupament d'un biomarcador validat permet incrementar l'eficàcia de múltiples tractaments, si una plataforma de dades de vida real millora simultàniament la qualitat de nombroses decisions terapèutiques o si una infraestructura de seqüenciació molecular accelera el desenvolupament de futures innovacions, resulta raonable considerar que aquestes activitats constitueixen també una forma de creació de valor.

La participació de la indústria farmacèutica en consorcis pre-competitius, el desenvolupament compartit de biomarcadors, la construcció de plataformes digitals comunes i la generació d'evi-

dència en pràctica clínica han deixat de considerar-se activitats complementàries per convertir-se en elements estratègics de la innovació biomèdica. Les noves indicacions, els estudis de vida real, els biomarcadors, les combinacions terapèutiques i la participació en grans plataformes de dades incrementen progressivament el coneixement disponible i, amb ell, el valor clínic de la innovació. La qualitat de la informació registrada, la participació en estudis cooperatius, la notificació sistemàtica dels resultats i la integració dels pacients en programes de seguiment longitudinal es converteixen en activitats essencials per a la producció de coneixement.

Les dades reportades pels pacients, la seva participació en registres clínics, la contribució a biobancs, la utilització de plataformes digitals de seguiment i la seva implicació en el disseny de la recerca clínica converteixen el pacient en un actor actiu del procés de generació de coneixement.

Quan aquests incentius convergeixen, el sistema genera un cercle virtuós en què la innovació produeix coneixement, el coneixement incrementa el valor i aquest valor alimenta noves innovacions. El valor constitueix la finalitat del sistema; les dades i el coneixement en representen la infraestructura; **la governança adaptativa proporciona el mecanisme d'aprenentatge; la innovació ecosistèmica descriu la naturalesa del procés i l'alineació dels incentius garanteix que tots els actors avancin en una mateixa direcció.**

7.5. Cinquè principi: el sistema sanitari com a organització capaç d'aprendre

Hi ha una idea que apareix de manera recurrent al llarg de tota la literatura internacional analitzada en aquesta memòria. La disponibilitat de dades digitals, la seqüenciació molecular, els registres clínics, els resultats reportats pels pacients i la capacitat d'integrar informació procedent de milions d'actes assistencials han convertit la pràctica clínica en una font contínua de coneixement. Històricament, els assaigs clínics constituïen pràcticament l'únic mecanisme estructurat de generació de coneixement. Els registres longitudinals, les plataformes de dades de vida real, els estudis observacionals d'alta qualitat metodològica, la intel·ligència artificial aplicada a la identificació de patrons clínics i la

integració sistemàtica dels PROs amplien extraordinàriament la capacitat dels sistemes sanitaris per generar nou coneixement.

Dos hospitals poden obtenir resultats clínics similars en un moment determinat, però diferir profundament en la velocitat amb què adopten nous biomarcadors, integren dades de vida real o adapten els seus protocols a les noves evidències.

Els cinc principis desenvolupats fins aquest punt descriuen, conjuntament, una arquitectura coherent de governança. El sistema sanitari orienta totes les seves decisions cap a la generació de valor; considera les dades i el coneixement una infraestructura estratègica; adapta les seves decisions a mesura que evoluciona l'evidència; reconeix la naturalesa ecosistèmica de la innovació; alinea els incentius dels diferents actors i es transforma progressivament en una organització capaç d'aprendre. La innovació biomèdica deixa de gestionar-se mitjançant una successió de processos independents i passa a interpretar-se com un sistema complex en què coneixement, valor, dades, innovació i governança evolucionen conjuntament.

En resum, els cinc principis desenvolupats fins aquest punt descriuen, conjuntament, una arquitectura coherent de governança. El sistema sanitari hauria d'orientar totes les seves decisions cap a la generació de valor; considerar les dades i el coneixement una infraestructura estratègica; adaptar les seves decisions a mesura que evoluciona l'evidència; hauria de reconèixer la naturalesa ecosistèmica de la innovació; alinear els incentius dels diferents actors i transformar progressivament en una organització capaç d'aprendre. **Sense governança adaptativa disminueix el valor retornat per la innovació.** La innovació biomèdica deixa de gestionar-se mitjançant una successió de processos independents i passa a interpretar-se com un sistema complex en què coneixement, valor, dades, innovació i governança evolucionen conjuntament.

7.6. De la teoria a la pràctica: un model per interpretar la innovació biomèdica

Les teories científiques adquireixen la seva utilitat quan permeten interpretar la realitat d'una manera més completa que els models previs. La revolució científica ha modificat la història natural de nombroses

malalties; aquesta transformació ha generat un patrimoni terapèutic i un patrimoni de coneixement cada vegada més extensos; els sistemes sanitaris han començat a evolucionar cap a organitzacions capaces d'aprendre, i les experiències internacionals mostren una convergència progressiva cap a models basats en dades, reavaluació i aprenentatge continu.

Aquest model permet interpretar amb més precisió moltes de les situacions analitzades al llarg de la memòria. El valor d'una innovació no es limita al resultat directe observat en els primers assaigs clínics. Paral·lelament, el desenvolupament de nous anti-HER₂ amplia el patrimoni terapèutic disponible per al conjunt de pacients. Les plataformes diagnòstiques creades per identificar l'expressió de HER₂ constitueixen una part del patrimoni de coneixement, mentre que la prolongació de la supervivència, la reducció de la discapacitat i la reincorporació de moltes pacients a la vida activa contribueixen al valor social global.

7.7. El valor com a procés i no com a resultat

Una de les conseqüències més importants del model desenvolupat en aquesta memòria és que obliga a abandonar una concepció estàtica del valor. Posteriorment apareixen els assaigs clínics, l'autorització reguladora, la incorporació a la pràctica clínica, la generació d'evidència en vida real, la identificació de nous biomarcadors, l'ampliació de les indicacions, les combinacions terapèutiques, la producció de noves dades i, finalment, la consolidació d'un patrimoni de coneixement que farà possibles innovacions futures. Històricament, els estudis pivotals s'han considerat el principal instrument per determinar el valor d'un nou tractament.

Tanmateix, des de la perspectiva desenvolupada en aquesta memòria, els assaigs clínics representen sobretot el moment inicial d'un procés molt més ampli.

7.8. El temps com a dimensió estructural del valor

Una de les conseqüències més importants del model desenvolupat en aquesta memòria és la necessitat d'incorporar el temps com una dimensió estructural de la innovació biomèdica. Quan trastuzumab va

ser autoritzat per al tractament del càncer de mama HER2 positiu, el seu valor clínic podia estimar-se a partir dels resultats dels assaigs disponibles en aquell moment. Ha fet possible el desenvolupament d'una família completa de tractaments anti-HER2, ha impulsat la validació de nous biomarcadors, ha modificat la classificació biològica dels tumors de mama i ha contribuït decisivament a construir una de les plataformes terapèutiques més sòlides de tota l'oncologia moderna.

Els primers inhibidors d'EGFR van demostrar que era possible bloquejar selectivament una alteració molecular concreta. Els estudis de deu anys de CheckMate-067 en melanoma, els seguiments prolongats de l'estudi IRIS en leucèmia mieloide crònica o les actualitzacions successives de CLEOPATRA en càncer de mama HER₂ positiu mostren que una part molt significativa del valor clínic només es fa visible amb el pas del temps.⁴ Aquest fet reforça la necessitat d'incorporar una perspectiva longitudinal tant a la recerca com als processos d'avaluació. El cas dels tumors amb baixa expressió de HER₂ és especialment il·lustratiu.

Aquest plantejament permet formular una observació que tindrà una importància central en els capítols següents.

7.9. Les funcions de la governança en la medicina del coneixement

L'evolució descrita als capítols precedents obliga també a replantejar una qüestió fonamental: quina és, en realitat, la funció dels sistemes encarregats de governar la innovació biomèdica? Els assaigs clínics aleatoritzats, la revisió metodològica, l'avaluació de la qualitat de l'evidència i l'anàlisi del perfil benefici-risc continuaran constituint el fonament de qualsevol decisió responsable. La disponibilitat de noves dades, l'aparició de biomarcadors, la publicació de nous assaigs clínics o la modificació de les seqüències terapèutiques poden alterar substancialment el valor observat d'una innovació. Cada innovació genera dades, experiència clínica, biomarcadors, algorismes i infraestructures que constitueixen un patrimoni col·lectiu del sistema sanitari.

Les decisions individuals continuaran essent necessàries, però han d'integrar-se dins d'una visió de llarg termini que prioritzi

aquelles innovacions capaces d'ampliar el patrimoni terapèutic, reforçar el patrimoni de coneixement i incrementar progressivament el valor retornat als pacients.

Funció	Finalitat
Validació científica	Garantir eficàcia i seguretat
Avaluació inicial	Estimar el valor clínic i econòmic
Generació de coneixement	Produir evidència durant la pràctica clínica
Reavaluació adaptativa	Actualitzar les decisions segons la nova evidència
Conservació del patrimoni	Preservar dades, biomarcadors i coneixement
Orientació estratègica	Incrementar la capacitat innovadora del sistema

La regulació, l'avaluació i el finançament continuen essent imprescindibles, però passen a integrar-se dins d'un procés molt més ampli que inclou la producció sistemàtica de coneixement, la reavaluació adaptativa i la construcció progressiva del patrimoni científic del sistema sanitari.

7.10. Els actors de la innovació: d'un sistema fragmentat a una comunitat de valor

Una de les característiques més visibles dels sistemes sanitaris contemporanis és l'elevat grau d'especialització dels seus actors. La complexitat creixent dels tractaments, la incorporació sistemàtica de biomarcadors, la necessitat de compartir dades, la generació contínua d'evidència en pràctica clínica i la construcció d'infraestructures digitals comunes fan que les fronteres funcionals entre institucions siguin cada vegada més permeables. Continuen essent responsables de valorar críticament l'evidència disponible, però aquesta funció s'estén ara a la interpretació de les dades de vida real, a la monitorització dels resultats observats durant la utilització clínica i a la identificació precoç de situacions que justifiquin una reavaluació.

Cada pacient atès genera informació clínica, molecular i funcional que, degudament integrada, contribueix a ampliar el patrimoni científic del sistema. La qualitat del registre clínic, la incorporació dels resultats reportats pels pacients, la participació en estudis cooperatius i la contribució a registres longitudinals formen part de la seva activitat científica habitual. Les dades generades pels pacients, la seva

participació en programes de seguiment, la incorporació sistemàtica dels PROs, la implicació en el disseny dels assaigs clínics i la seva contribució als biobancs converteixen el pacient en un participant actiu del procés de generació de coneixement.

Aquest model no pretén diluir les responsabilitats individuals ni eliminar la independència dels diferents actors. Si el valor és la finalitat, el coneixement és la infraestructura, la governança és adaptativa, la innovació és ecosistèmica, els incentius estan alineats i els actors formen una comunitat de valor, és possible integrar tots aquests principis en una arquitectura única de governança.

7.11. La governança com a propietat emergent dels sistemes sanitaris

Durant bona part del desenvolupament de les polítiques sanitàries modernes, la governança s'ha interpretat principalment com un conjunt de normes, procediments i institucions destinades a regular el funcionament del sistema. Igual que el valor no és atribuïble exclusivament al medicament, la governança tampoc no pot identificar-se exclusivament amb els organismes encarregats de regular o avaluar la innovació. El valor, el coneixement i la governança emergeixen de la qualitat de les interaccions entre els diferents actors del sistema.

Aquest canvi conceptual modifica també la manera d'entendre les reformes dels sistemes sanitaris. La interoperabilitat de les dades, la integració dels biomarcadors, la consolidació de registres nacionals, la generació sistemàtica de resultats reportats pels pacients i la construcció de plataformes compartides de coneixement representen, des d'aquesta perspectiva, actuacions amb un potencial transformador superior al que podria obtenir-se mitjançant reformes estrictament organitzatives.

7.12. Una teoria integrada de la innovació biomèdica

Els diferents conceptes desenvolupats al llarg d'aquesta memòria poden sintetitzar-se ara en una única proposició científica. **Aquest procés produeix un patrimoni terapèutic i un patrimoni de coneixement que incrementen la capacitat futura del sistema sanitari per generar salut.**

CAPÍTOL 8

Arquitectura analítica i memòria institucional

Una arquitectura per analitzar la innovació biomèdica

Del model conceptual al model analític

Una teoria científica només adquireix tota la seva utilitat quan permet observar la realitat de manera sistemàtica. Posteriorment adquireixen protagonisme aspectes relacionats amb la construcció del patrimoni terapèutic, la reutilització del coneixement generat i l'impacte global sobre el sistema sanitari. Inclou la solidesa de la base biològica, la qualitat de l'evidència preclínica, la comprensió dels mecanismes moleculars i la consistència de les hipòtesis que sustenten la innovació. Aquí s'integren els resultats dels assaigs clínics, la magnitud del benefici terapèutic, la seguretat, la qualitat metodològica de l'evidència i les variables clíniques utilitzades habitualment pels organismes reguladors i les agències d'avaluació.

Aquesta representació presenta una característica especialment important. El coneixement científic continua essent present quan apareix el valor clínic. El valor clínic es manté quan la innovació genera patrimoni terapèutic.

8.1. Una governança orientada al cicle de vida de la innovació

Una de les principals limitacions dels models tradicionals d'avaluació deriva del fet que la major part de les decisions es concentren al començament del cicle de vida d'una innovació. Les primeres aprovacions es van limitar a un nombre reduït de pacients amb mutacions de **BRCA₁** i **BRCA₂**. El valor inicial observat als primers assaigs només representava una part del valor que aquests tractaments generarien durant els anys següents. Els inhibidors de PD-1, els anti-HER2, les teràpies dirigides contra EGFR, els inhibidors de BTK o les CAR-T han experimentat una expansió progressiva del seu camp d'aplicació, de la seva base de coneixement i de les seves possibilitats terapèutiques.

Aquest model permet interpretar també una qüestió que sovint genera debat en política farmacèutica: la incertesa inicial. Aquesta idea representa, probablement, una de les diferències més importants entre la governança desenvolupada durant el segle XX i la que exigiran els sistemes sanitaris del segle XXI.

8.2. La memòria institucional: conservar el coneixement per generar valor futur

La medicina moderna ha dedicat una atenció extraordinària a la generació de coneixement, però considerablement menys a la seva conservació. Cada any es publiquen milers d'articles científics, s'inicien centenars d'assaigs clínics, es validen nous biomarcadors i s'incorporen noves plataformes terapèutiques. En tots aquests casos, el valor generat per la innovació no depèn exclusivament del medicament, sinó també de la capacitat del sistema per transformar l'experiència acumulada en coneixement estructurat.

La consolidació d'aquesta memòria institucional requereix diversos elements que han anat apareixent de manera recurrent al llarg de la present memòria. La interoperabilitat, la qualitat metodològica, la governança de les dades i la reutilització del coneixement deixen així de ser qüestions tècniques per convertir-se en elements centrals de l'estratègia sanitària. La innovació genera coneixement; el coneixement construeix patrimoni; el patrimoni necessita memòria institucional; i aquesta memòria constitueix el mecanisme que permet al sistema sanitari aprendre de manera permanent.

8.3. La intel·ligència institucional: la nova frontera dels sistemes sanitaris

Al llarg de la història de la medicina, la qualitat dels sistemes sanitaris ha estat estretament vinculada als recursos de què disposaven. La revolució biomèdica del segle XXI no elimina aquesta relació, però hi afegeix una dimensió completament nova. El sistema incrementa progressivament la seva capacitat de resposta no perquè canviïn els seus recursos materials, sinó perquè augmenta la seva intel·ligència col·lectiva^{14,16}. Per contra, un sistema capaç d'integrar informació pro-

cedent de diferents fonts, detectar patrons rellevants i incorporar-los ràpidament a la pràctica clínica transforma les dades en coneixement i aquest coneixement en salut.

Aquest model permet interpretar des d'una perspectiva diferent algunes de les inversions més importants que els sistemes sanitaris estan desenvolupant actualment. La intel·ligència institucional emergeix del patrimoni terapèutic, del patrimoni de coneixement, de la memòria institucional, de la governança adaptativa i de la capacitat dels diferents actors per compartir informació i aprendre conjuntament.

8.4. La qualitat de la decisió en un sistema orientat al valor

Durant molts anys, la qualitat d'una decisió en política sanitària s'ha identificat principalment amb el rigor metodològic del procés que la sustentava. No obstant això, la innovació biomèdica del segle XXI introdueix una nova exigència. La decisió inicial continua essent imprescindible perquè permet garantir l'accés dels pacients a la innovació, però el seu valor augmenta quan el sistema és capaç d'incorporar sistemàticament la nova evidència que es genera durant la pràctica clínica.

Aquest canvi conceptual té també una conseqüència especialment rellevant sobre la confiança social. Els capítols precedents han definit el valor, el patrimoni terapèutic, el patrimoni de coneixement, la memòria institucional, la intel·ligència institucional i la governança adaptativa.

CAPÍTOL 9

El Sistema Nacional de Salut orientat al coneixement

Implicacions per al Sistema Nacional de Salut

De la teoria a la transformació institucional

La teoria desenvolupada als capítols precedents no pretén descriure un model ideal desvinculat de la realitat dels sistemes sanitaris. La incorporació sistemàtica de biomarcadors moleculars, l'expansió de les teràpies avançades, la necessitat d'integrar dades de vida real, el desenvolupament de plataformes digitals i la progressiva personalització dels tractaments exigeixen mecanismes de coordinació molt més sofisticats que els necessaris en etapes anteriors. Consisteix també a assegurar que aquesta innovació generi tot el valor potencial que és capaç d'oferir als pacients i al conjunt del sistema. La xarxa hospitalària, l'elevat nivell dels professionals, la qualitat de la recerca clínica, el desenvolupament dels instituts d'investigació sanitària, la participació en assaigs internacionals, l'experiència acumulada en programes com el Pla Nacional de Teràpies Avançades o la consolidació de les estratègies de medicina personalitzada constitueixen actius extraordinaris.

Model predominant	Model orientat al coneixement
Medicament	Trajectòria assistencial
Històries clíniques	Infraestructura nacional de dades
Biomarcadors locals	Xarxa integrada de biomarcadors
Registres independents	Memòria institucional compartida
Avaluació inicial	Governança adaptativa

Aquest procés requereix també una evolució cultural. La incorporació progressiva de dades interoperables, la consolidació de xarxes nacionals de biomarcadors, el desenvolupament de registres orientats als resultats, la integració sistemàtica dels PROs i la creació de mecanismes estables de reavaluació constitueixen exemples d'actuacions capaces d'incrementar substancialment la capacitat del sistema per generar valor sense alterar els seus principis fonamentals d'universalitat, equitat i cohesió. El repte principal consisteix a integrar-los dins

d'una arquitectura comuna orientada a l'aprenentatge continu i a la governança del valor.

9.1. Un Sistema Nacional de Salut orientat al coneixement

El desenvolupament de la medicina de precisió obliga a reconsiderar una qüestió fonamental: quin és l'actiu estratègic més important d'un sistema sanitari avançat? En un sistema orientat al coneixement, les dades deixen de ser un subproducte de l'activitat clínica i passen a considerar-se una infraestructura estratègica. Els biomarcadors moleculars, les plataformes de seqüenciació, els registres de teràpies avançades o les dades procedents dels resultats reportats pels pacients només despleguen tot el seu potencial quan poden analitzar-se sobre poblacions àmplies i representatives. En un sistema orientat al coneixement, l'equitat implica també garantir que tots els pacients tinguin accés a la mateixa qualitat diagnòstica, als mateixos biomarcadors, a la mateixa capacitat de seqüenciació molecular, als mateixos estàndards de monitorització i a les mateixes oportunitats de contribuir al coneixement col·lectiu.

Depèn també de la capacitat del sistema per compartir coneixement, dades i experiència clínica entre tots els seus components.

Aquest model no requereix substituir les estructures existents ni alterar els principis organitzatius del Sistema Nacional de Salut.

9.2. Del sistema que aprèn al sistema que anticipa

La idea de *Learning Health System* ha representat una de les aportacions més influents de la política sanitària contemporània. El seu principi fonamental és senzill: cada pacient, cada decisió clínica i cada resultat assistencial constitueixen una oportunitat perquè el sistema aprengui i millori les decisions futures. L'arribada de les primeres teràpies CAR-T va obligar molts països a desenvolupar, en molt poc temps, centres acreditats, unitats d'afèresi, circuits logístics, protocols de farmacovigilància i equips multidisciplinaris.

Etapa	Funció principal
Sistema assistencial	Tractar malalties
Sistema que avalua	Incorporar innovacions amb rigor
Sistema que aprèn	Generar coneixement a partir de la pràctica clínica
Sistema que anticipa	Preparar la incorporació de les innovacions futures

Aquest plantejament no implica que els sistemes sanitaris hagin de convertir-se en organitzacions dedicades exclusivament a la prospectiva. La innovació biomèdica genera coneixement; el coneixement construeix patrimoni; el patrimoni permet aprendre; i l'aprenentatge proporciona la capacitat d'anticipar les necessitats futures del sistema.

9.3. La capacitat de generar valor com a indicador de maduresa dels sistemes sanitaris

La qualitat d'un sistema sanitari s'ha mesurat tradicionalment mitjançant indicadors relacionats amb els seus recursos, la seva activitat o els seus resultats. Progressivament, la qualitat d'un sistema sanitari dependrà també de la seva capacitat per transformar la innovació en valor sostingut. Les innovacions apareixen de manera contínua, els biomarcadors redefeixen les poblacions candidates als tractaments, les dades de vida real modifiquen la comprensió del benefici clínic i les plataformes digitals generen coneixement a una velocitat sense precedents. Les teràpies CAR-T requereixen infraestructures assistencials, logístiques i professionals altament especialitzades.

Aquest model presenta una característica especialment interessant. Alguns desenvolupen ràpidament infraestructures digitals, mecanismes de reavaluació i plataformes de dades; altres continuen organitzats principalment al voltant de processos administratius concebuts per gestionar una innovació molt més estable. Es converteix en la capacitat del sistema per incrementar contínuament el valor que retorna als pacients.

9.4. La maduresa en governança: una nova manera d'avaluar els sistemes sanitaris

Els sistemes sanitaris acostumen a ser avaluats mitjançant indicadors que descriuen la seva activitat, els seus recursos o els seus resultats.

L'aparició de la medicina de precisió, la generalització dels biomarcadors moleculars, la consolidació de les dades de vida real i la irrupció de les teràpies avançades han introduït una nova dimensió que fins ara havia rebut poca atenció: la qualitat de la governança. **Ens referim a la capacitat global del sistema per transformar coneixement en decisions i decisions en valor. Un sistema madur és aquell que aprèn ràpidament, que comparteix coneixement entre institucions, que incorpora la nova evidència de manera estructurada i que és capaç de transformar aquesta informació en beneficis tangibles per als pacients.**

El sistema ha de ser capaç de captar informació rellevant sobre els resultats clínics, les característiques moleculars dels tumors, les experiències dels pacients i la utilització real de les innovacions.

Aquest model permet també reinterpretar el concepte de resiliència. La pandèmia de COVID-19 va posar de manifest la importància d'aquesta capacitat.

CAPÍTOL 10

La medicina del coneixement com a bé públic

Governar el coneixement

Una nova responsabilitat dels sistemes sanitaris

Les grans transformacions de la medicina acostumen a descriure's mitjançant els descobriments que les han fet possibles. La introducció dels antibiòtics, el desenvolupament dels trasplantaments, la seqüenciació del genoma humà o la irrupció de la immunoteràpia constitueixen fites que han modificat profundament la pràctica clínica. La seva transcendència està determinada també per la capacitat de les institucions per adaptar-se als nous coneixements que aquestes tecnologies generen. La revolució científica descrita al llarg d'aquesta memòria ha incrementat extraordinàriament la complexitat del sistema.

Mai no havíem disposat de tants biomarcadors, de tantes plataformes terapèutiques, de tanta informació molecular ni de tanta evidència clínica. Paradoxalment, aquesta abundància de coneixement converteix la governança en una funció molt més exigent que en qualsevol altre moment de la història de la medicina. La dificultat ja no consisteix únicament a generar coneixement. Consisteix a evitar que aquest coneixement quedi fragmentat, desconnectat o infrautilitzat.

Tradicionalment, la seva funció principal consistia a garantir la seguretat dels medicaments, assegurar una avaluació rigorosa i facilitar un accés equitatiu als tractaments. Tanmateix, el desenvolupament de la medicina de precisió incorpora una responsabilitat addicional: preservar el coneixement col·lectiu generat pel sistema sanitari i transformar-lo en un actiu permanent al servei dels pacients. La idea és especialment rellevant perquè el coneixement biomèdic presenta una característica que el diferencia de la major part dels recursos materials. Cada nova evidència amplia el valor de les evidències prèvies.

Cada nova dada clínica incrementa la utilitat dels registres existents. Un sistema només serà realment sostenible si és capaç de conservar i ampliar el coneixement que produeix. El seu llegat continua viu dins

del patrimoni terapèutic i científic del sistema sanitari. Encara que noves plataformes terapèutiques hagin modificat la seva posició dins dels algoritmes clínics, el coneixement que va generar continua sustentant bona part de la recerca actual sobre HER₂.

De manera semblant, les primeres experiències amb immunoteràpia continuen condicionant avui el desenvolupament de nous inhibidors immunològics, de combinacions terapèutiques i de biomarcadors predictius.

Aquesta evolució modifica també la manera d'entendre la responsabilitat científica dels sistemes sanitaris. Han d'assumir un paper actiu en la construcció del coneixement que determinarà les innovacions futures. Afecta el conjunt del sistema sanitari, perquè tota activitat assistencial genera informació susceptible de contribuir al progrés científic. **Igual que la universalitat, l'equitat o la qualitat assistencial, la preservació del coneixement passa a formar part de les responsabilitats essencials del sistema sanitari.**

10.1. La medicina del coneixement

Quan els historiadors de la medicina analitzen les grans transformacions que han modificat la pràctica clínica durant els darrers dos segles, acostumen a identificar tres grans etapes. La primera va estar dominada per la medicina anatomoclínica, que va permetre relacionar els signes clínics amb les lesions anatòmiques i va establir les bases del diagnòstic modern. La segona va correspondre a la medicina biològica, impulsada per la microbiologia, la farmacologia i el desenvolupament dels grans tractaments del segle XX. La tercera, que encara estem vivint, està marcada per la irrupció de la biologia molecular, la genòmica, les dades massives i la medicina de precisió.

Durant la medicina anatomoclínica, el coneixement depenia principalment de l'observació sistemàtica dels pacients. El coneixement deixa de generar-se exclusivament als laboratoris o als assaigs clínics i passa a produir-se també durant la pràctica assistencial quotidiana. Cada pacient aporta informació molecular, clínica, radiològica, funcional i epidemiològica que, degudament integrada, modifica la comprensió de la malaltia. Cada tractament administrat amplia el co-

neixement sobre biomarcadors, mecanismes de resistència, toxicitats o seqüències terapèutiques.

El sistema sanitari deixa de ser únicament el lloc on s'aplica el coneixement. Els assaigs clínics continuen essent imprescindibles, però conviuen amb registres de pràctica clínica, plataformes de dades, bio-bancs, sistemes de monitorització remota i algorismes d'aprenentatge automàtic que generen coneixement de manera permanent. La qualitat del registre clínic, la precisió del diagnòstic molecular, la notificació sistemàtica dels efectes adversos o la incorporació dels resultats reportats pels pacients deixen de ser activitats complementàries. Avui qualsevol hospital que disposi d'una infraestructura adequada de dades, d'una cultura orientada a la qualitat i d'una metodologia rigorosa pot contribuir significativament a ampliar el coneixement col·lectiu.

La innovació deixa d'estar concentrada en determinades institucions i passa a distribuir-se progressivament per tot el sistema sanitari.

Etapla	Principal font de coneixement
Medicina anatomoclínica	Observació clínica
Medicina biològica	Investigació experimental
Medicina basada en l'evidència	Assaigs clínics
Medicina del coneixement	Assistència + dades + recerca integrada

Aquest canvi també obliga a reinterpretar la funció dels sistemes públics de salut. Tanmateix, la medicina del coneixement incorpora una segona responsabilitat de gran transcendència: preservar i ampliar el patrimoni científic generat per la pròpia activitat assistencial. El sistema sanitari deixa de ser únicament un prestador de serveis. **Es converteix en una infraestructura nacional de coneixement.**

La innovació deixa d'identificar-se exclusivament amb el desenvolupament de nous medicaments. Es converteix en la capacitat col·lectiva de transformar experiència clínica en coneixement, coneixement en decisions i decisions en una millora sostinguda dels resultats en salut.

10.2. La innovació biomèdica com a bé públic

Una de les conseqüències menys analitzades de la revolució biomèdi-

ca contemporània és la transformació progressiva del coneixement científic en un autèntic bé públic. Els medicaments continuen essent desenvolupats per empreses, protegits per drets de propietat intel·lectual i sotmesos als mecanismes habituals de regulació i mercat. Tanmateix, el coneixement que aquests medicaments generen, els biomarcadors que permeten utilitzar-los, les dades que produeixen durant la pràctica clínica i les infraestructures que fan possible la seva aplicació constitueixen un patrimoni que transcendeix clarament qualsevol innovació individual.

La seqüenciació del genoma humà, la disponibilitat de grans biobancs internacionals, la consolidació dels registres poblacionals, les iniciatives obertes de dades genòmiques i els grans programes cooperatius de recerca biomèdica han demostrat que una part molt significativa del progrés científic actual depèn de la capacitat de compartir coneixement. Les grans bases de dades genòmiques desenvolupades pel **The Cancer Genome Atlas (TCGA)**, l'**International Cancer Genome Consortium (ICGC)** o el programa **AACR Project GENIE** han estat utilitzades simultàniament per milers d'investigadors, hospitals i companyies farmacèutiques de tot el món.

Els coneixements generats a partir d'aquestes iniciatives han impulsat el desenvolupament de biomarcadors, dianes terapèutiques i noves estratègies diagnòstiques que difícilment haurien estat possibles mitjançant projectes completament independents. Biobancs, registres, plataformes digitals, repositoris moleculars o xarxes cooperatives no constitueixen únicament eines per desenvolupar una innovació concreta. Són infraestructures permanents capaces d'accelerar tot el sistema d'innovació biomèdica. Quan una administració pública decideix invertir en interoperabilitat de dades, en plataformes nacionals de biomarcadors o en xarxes cooperatives de recerca, no està finançant exclusivament un projecte tecnològic.

Està ampliant el patrimoni científic compartit del sistema sanitari. La despesa deixa de dirigir-se exclusivament a l'activitat assistencial immediata i incorpora també la construcció de la capacitat futura del sistema per generar coneixement. La literatura sobre economia de la innovació ha descrit aquest fenomen mitjançant el concepte de **knowledge infrastructure**, destacant que la competitivitat de les so-

cietats avançades depèn cada vegada més de la qualitat de les seves infraestructures científiques i no únicament del volum de recursos destinats a la recerca. En l'àmbit sanitari, aquesta observació adquireix una dimensió encara més profunda.

Els pacients deixen de ser únicament els destinataris finals de la innovació i passen a convertir-se en participants actius de la seva construcció. Les seves dades, la seva participació en assaigs clínics, la seva contribució als registres, als biobancs i als programes de seguiment longitudinal formen part del procés científic. Aquesta evolució reforça una idea fonamental: **el coneixement biomèdic és un patrimoni col·lectiu que només pot desenvolupar-se plenament mitjançant la participació coordinada de tota la societat.**

Aquest plantejament reforça una de les idees centrals de la present memòria. La innovació biomèdica no pot interpretar-se exclusivament des de la perspectiva del medicament individual. El seu impacte depèn també de la qualitat del patrimoni científic que és capaç de generar. Governar adequadament la innovació significa, en conseqüència, preservar aquest patrimoni com un actiu estratègic al servei de tota la societat.

10.3. Innovació biomèdica i teoria de la innovació: un diàleg necessari

La innovació biomèdica acostuma a estudiar-se des de la perspectiva de la medicina, de la farmacologia o de l'avaluació de tecnologies sanitàries. Tanmateix, la naturalesa dels canvis descrits al llarg d'aquesta memòria suggereix que la medicina de precisió comparteix també característiques pròpies dels grans processos d'innovació descrits en altres disciplines. Joseph Schumpeter va descriure la innovació com el principal motor del desenvolupament econòmic, destacant que el progrés no es produeix únicament mitjançant l'acumulació de recursos, sinó gràcies a la capacitat d'introduir noves combinacions de coneixement capaces de transformar els sistemes productius. Aquesta idea presenta una extraordinària analogia amb l'evolució observada en oncologia.

Han estat el resultat de noves combinacions entre genòmica, immu-

nologia, bioinformàtica, diagnòstic molecular, intel·ligència artificial i dades de vida real. El seu valor augmenta quan és compartit i la seva utilització per part d'un actor no impedeix que pugui ser utilitzat simultàniament per altres. Aquesta observació resulta especialment pertinent en medicina. Els biomarcadors, els algoritmes diagnòstics, els registres clínics o les plataformes digitals incrementen el seu valor a mesura que augmenta el nombre d'institucions capaces d'utilitzar-los. Richard Nelson i Sidney Winter van ampliar aquesta perspectiva mostrant que les organitzacions innovadores desenvolupen rutines que els permeten aprendre de manera continuada i adaptar-se progressivament als canvis de l'entorn. Aquesta teoria evolutiva de la innovació resulta extraordinàriament útil per interpretar els sistemes sanitaris contemporanis.

Una aportació especialment rellevant per a un potencial nou Marc de Governança és la desenvolupada per Elinor Ostrom en relació amb la governança dels recursos comuns. Ostrom va demostrar que determinats recursos col·lectius poden gestionar-se de manera extraordinàriament eficient quan existeixen institucions capaces de promoure la cooperació, la confiança i l'aprenentatge compartit. En els darrers anys, Mariana Mazzucato ha aprofundit en aquesta línia argumental destacant el paper de les institucions públiques en la construcció dels grans ecosistemes d'innovació. La seva aportació resulta especialment interessant perquè supera la tradicional dicotomia entre sector públic i sector privat.

La taula resumeix el diàleg entre aquestes aportacions i el nou Marc.

Autor	Aportació principal	Relació amb el nou Marc
Schumpeter	Innovació com a motor del desenvolupament	Convergència de plataformes biomèdiques
Arrow	El coneixement com a bé econòmic especial	Patrimoni de coneixement
Nelson & Winter	Organitzacions que aprenen	Sistema sanitari que aprèn
Ostrom	Governança dels recursos comuns	Coneixement biomèdic com a patrimoni compartit
Mazzucato	Estat emprenedor i ecosistemes	Innovació ecosistèmica i governança del valor

La medicina de precisió constitueix un laboratori privilegiat per observar processos que altres disciplines havien descrit de manera més

general: acumulació de coneixement, innovació sistèmica, aprenentatge organitzatiu, governança dels recursos compartits i creació de valor a llarg termini. Es presenta com una teoria aplicada sobre la governança del coneixement biomèdic, construïda a partir de l'observació d'un dels àmbits científics més innovadors de la medicina contemporània.

El gran desafiament dels sistemes sanitaris del segle XXI no consisteix exclusivament a incorporar innovacions cada vegada més complexes.

10.4. Un canvi de paradigma en la governança de la innovació biomèdica

Els grans canvis científics no consisteixen únicament en l'acumulació de nous coneixements. Thomas Kuhn va definir aquests processos com a **canvis de paradigma**, destacant que les revolucions científiques no substitueixen completament el coneixement precedent, sinó que reorganitzen la manera d'entendre'l. Aquesta perspectiva resulta especialment útil per interpretar la transformació que està experimentant la innovació biomèdica. Han proporcionat rigor metodològic, transparència en la presa de decisions i una extraordinària solidesa científica als processos d'incorporació de la innovació. No obstant això, l'anàlisi realitzada al llarg dels capítols anteriors mostra que la innovació biomèdica actual presenta característiques que difícilment poden descriure's exclusivament mitjançant els marcs conceptuals desenvolupats durant el segle XX.

Els medicaments evolucionen després de la seva autorització. Les dades de vida real modifiquen progressivament la comprensió del benefici clínic. Els registres clínics generen nou coneixement. La innovació deixa d'identificar-se amb un producte i passa a comportar-se com un ecosistema.

El valor emergeix de la interacció entre medicaments, biomarcadors, dades, professionals, pacients i institucions. La innovació deixa de generar únicament beneficis clínics directes i produeix també patrimoni terapèutic, patrimoni de coneixement i intel·ligència institucional. Aquest conjunt de transformacions permet afirmar que ens

trobem davant d'un canvi de paradigma en la manera d'entendre la governança de la innovació biomèdica.

Etapa	Paradigma dominant	Objecte principal
1950–1990	Desenvolupament farmacològic	Medicament
1990–2010	Medicina basada en l'evidència	Evidència clínica
2010–2025	Medicina de precisió	Biomarcadors i trajec-tòries terapèutiques
Futur	Governança del coneixement	Valor i aprenentatge insti-tucional

Aquest canvi també afecta la manera com interpretem el progrés ci-entífic. Però la medicina contemporània mostra que el progrés depèn igualment de la qualitat de les infraestructures de dades, de la capacitat d'integrar biomarcadors, de la rapidesa amb què el sistema aprèn de la pràctica clínica i de la manera com aquest coneixement és compartit entre institucions. La innovació deixa d'identificar-se exclusivament amb la recerca i passa a convertir-se en una propietat del conjunt del sistema sanitari. Les acadèmies de ciències, les universitats, les soci-etats científiques i els centres de recerca han estat històricament els principals espais de preservació i transmissió del coneixement.

La medicina del coneixement amplia aquesta responsabilitat. Aques-tes institucions no només custodien el coneixement existent; contri-bueixen també a construir els marcs conceptuals que permeten in-terpretar-lo. El progrés científic no depèn únicament de les dades disponibles. No descriure simplement l'evolució de la innovació bio-mèdica, sinó proposar un marc interpretatiu que permeti comprendre-la de manera integrada.

10.5. La missió dels sistemes sanitaris en l'economia del coneixement

Els sistemes públics de salut van néixer amb una finalitat molt clara: garantir que tota la població pogués accedir a una assistència sanitària de qualitat independentment de la seva situació econòmica o social. La universalitat, l'equitat i la solidaritat continuen essent els pilars so-bre els quals descansa la legitimitat dels sistemes sanitaris europeus i, molt especialment, del Sistema Nacional de Salut. Aquesta afirmació representa un canvi profund perquè situa els sistemes públics de salut

en una posició diferent dins de la societat del coneixement. Històricament, la producció de coneixement científic s'associava principalment a les universitats, als centres de recerca i als laboratoris.

L'assistència sanitària constituïa el lloc on aquest coneixement era aplicat. La medicina de precisió ha modificat radicalment aquesta separació. Els hospitals, els laboratoris clínics, les plataformes genòmiques i els registres assistencials produeixen avui una quantitat extraordinària d'informació científica que alimenta de manera continuada la investigació biomèdica. El sistema sanitari es converteix, així, en un dels principals productors de coneixement de la societat contemporània.

Si el coneixement constitueix un bé públic estratègic, la seva producció, preservació i reutilització passen a formar part de la responsabilitat institucional dels sistemes sanitaris. Cada mostra tumoral incorporada a un biobanc, cada seqüenciació molecular, cada pacient inclòs en un registre clínic, cada resultat reportat mitjançant eines digitals o cada resposta terapèutica documentada contribueixen a ampliar el patrimoni científic del sistema. De l'altra, construeixen la infraestructura de coneixement que farà possible una millor medicina per als pacients futurs. La qualitat de l'assistència determina la qualitat del coneixement generat i aquest coneixement, al seu torn, condiciona la qualitat de l'assistència que el sistema podrà oferir en el futur.

Aquest model permet reinterpretar també la relació entre innovació i sostenibilitat. Un sistema sanitari sostenible no és únicament aquell capaç de finançar la innovació present. És també aquell capaç de preservar el coneixement necessari perquè la innovació futura continuï generant salut. Aquest canvi és especialment important perquè situa el debat sobre la innovació en un horitzó molt més ampli.

Les decisions adoptades avui no condicionen únicament els resultats dels pacients actuals. Determinen també la qualitat del coneixement que estarà disponible per a les generacions futures. No perquè els models tradicionals hagin deixat de ser útils, sinó perquè la medicina contemporània exigeix institucions capaces de protegir no només els recursos econòmics del sistema, sinó també el seu patrimoni científic. Aquesta és la idea que conduirà naturalment al capítol final de la me-

mòria, dedicat a la formulació dels principis que haurien d'orientar la governança de la innovació biomèdica durant les pròximes dècades.

Les memòries que proposen crear nous organismes acostumen a enveïllir molt ràpidament. De la teoria a la pràctica: una evolució funcional del Sistema Nacional de Salut L'arquitectura conceptual desenvolupada al llarg d'aquesta memòria no exigeix una transformació radical del Sistema Nacional de Salut ni la creació de noves estructures administratives. Espanya disposa d'una xarxa hospitalària d'elevada qualitat, d'agències reguladores consolidades, d'una excel·lent capacitat investigadora, d'una indústria biomèdica competitiva i d'un model assistencial universal àmpliament reconegut internacionalment.

El repte no consisteix a substituir aquesta arquitectura, sinó a incrementar la seva capacitat per generar coneixement i transformar-lo en valor. Les institucions continuen desenvolupant les seves responsabilitats tradicionals, però incorporen progressivament noves funcions derivades de la medicina del coneixement. Les agències d'avaluació continuen analitzant l'eficàcia i la cost-efectivitat dels tractaments, però assumeixen també un paper actiu en la reavaluació basada en dades de vida real. Els hospitals continuen essent centres assistencials, però es consoliden també com a nodes de producció de coneixement.

Els registres clínics deixen de tenir una funció exclusivament descriptiva i es converteixen en eines estratègiques per a l'aprenentatge del sistema. La primera consisteix a consolidar una **infraestructura nacional de dades clíniques i moleculars** basada en estàndards comuns d'interoperabilitat. Aquesta infraestructura no substituiria les plataformes existents desenvolupades per les comunitats autònomes, sinó que permetria integrar-les mitjançant un model federat que preservés la governança territorial de les dades i, al mateix temps, en facilités l'anàlisi conjunta quan fos necessari. El desenvolupament de l'**European Health Data Space** proporciona un marc especialment favorable per impulsar aquesta evolució.

La incorporació progressiva d'indicadors comuns de supervivència, qualitat de vida, resultats reportats pels pacients (PROs) i experiència dels pacients (PREMs) permetria disposar, per primera vegada, d'una visió integrada dels resultats obtinguts per les innovacions en condi-

cions de pràctica clínica real. La incorporació inicial d'una innovació hauria d'anar acompanyada, des del primer moment, d'un pla de generació d'evidència posterior. Tal com s'ha argumentat al llarg de la memòria, el valor d'un tractament de precisió depèn directament de la capacitat del sistema per identificar els pacients candidats. Garantir la qualitat analítica, l'equitat territorial, la validació metodològica i l'actualització permanent dels biomarcadors és, en conseqüència, una part inseparable de la governança de la innovació.

La proposta d'un nou Marc de Governança proposa afegir una dimensió complementària: analitzar també la contribució de cada innovació al patrimoni terapèutic i al patrimoni de coneixement del sistema sanitari.

Situació actual	Situació futura
Històries Clíniques	Infraestructura federada de dades
Registres independents	Xarxa Nacional de resultats
Avaluació inicial	Reavaluació adaptativa
Biomarcadors per projecte	Estratègia nacional de biomarcadors
Avaluació del medicament	Avaluació del valor i del coneixement generat

Proposta Temporal de Canvis

Horitzó	Accions
1-2 anys	PROs, xarxa de biomarcadors, interoperabilitat mínima, registres comuns
3-5 anys	Reavaluació adaptativa, plataforma nacional de dades, indicadors de valor
5-10 anys	Sistema Nacional que Aprèn, governança basada en valor, medicina del coneixement

El valor social com a finalitat del sistema

La innovació biomèdica no constitueix un objectiu en si mateixa. Aquesta afirmació pot semblar evident, però modifica profundament la manera d'interpretar el conjunt del procés d'innovació. El desenvolupament d'un nou tractament només adquireix el seu significat complet quan els seus beneficis transcendeixen l'àmbit estrictament clínic i es tradueixen en una millora de la qualitat de vida, de l'autonomia personal, de la participació social, de la productivitat, de la sostenibilitat

del sistema sanitari i de la capacitat col·lectiva per generar nou coneixement. El valor clínic, el valor evolutiu, el patrimoni terapèutic i el patrimoni de coneixement representen etapes intermèdies d'un mateix procés orientat a produir un benefici compartit per tota la societat.

Quan una innovació permet que un pacient recuperi la seva activitat professional, disminueixi la necessitat de cures familiars, mantingui la seva autonomia funcional o pugui beneficiar-se de futurs avenços científics, el seu impacte supera àmpliament l'efecte terapèutic inicial. El sistema sanitari no només genera supervivència. Aquesta dimensió del valor acostuma a romandre parcialment invisible perquè els sistemes tradicionals d'avaluació han centrat la seva atenció principalment en els resultats clínics i econòmics. No obstant això, des d'una perspectiva de governança, el valor social constitueix probablement el principal indicador de l'èxit del sistema sanitari.

10.6. El valor social de la innovació biomèdica

Al llarg d'aquesta memòria s'ha argumentat que la innovació biomèdica no pot interpretar-se exclusivament a partir dels beneficis clínics que produeix en els pacients. El desenvolupament dels nous tractaments modifica la supervivència, amplia les oportunitats terapèutiques, genera coneixement científic i construeix un patrimoni que incrementa la capacitat futura del sistema sanitari per continuar innovant. La resposta és que la finalitat de la innovació biomèdica no és produir medicaments, ni tan sols produir coneixement. La seva finalitat és generar **valor social**.

En el context d'aquesta memòria, el valor social representa el conjunt de beneficis que la innovació biomèdica aporta al conjunt de la societat més enllà dels seus efectes clínics immediats. Inclou, naturalment, la millora de la salut i de la supervivència dels pacients, però incorpora també dimensions com la qualitat de vida, la participació social, la recuperació de l'autonomia personal, la disminució de la càrrega suportada pels cuidadors, la productivitat recuperada, la cohesió territorial, la confiança en les institucions sanitàries, el desenvolupament científic del país i la seva capacitat per generar noves innovacions en el futur.

Quan una pacient amb càncer de mama HER2 positiu recupera la seva activitat professional després de diversos anys de tractament, el benefici no es limita a la prolongació de la seva supervivència. Quan un pacient amb leucèmia mieloide crònica aconsegueix una esperança de vida semblant a la de la població general, el valor generat transcendeix clarament l'àmbit estrictament sanitari. La confiança dels ciutadans en la ciència, la predisposició a participar en assaigs clínics, la donació de mostres als biobancs, la col·laboració amb els registres de dades o l'acceptació social de la innovació depenen en gran mesura de la percepció col·lectiva del valor que aquesta innovació és capaç de **generar**.

El valor social no constitueix únicament un resultat del sistema sanitari; és també una condició perquè aquest sistema pugui continuar innovant. Durant les darreres dues dècades, la consolidació de centres com el Vall d'Hebron Institut d'Oncologia, el Barcelona Supercomputing Center, el Centre de Regulació Genòmica, l'Institut d'Investigació Biomèdica, el CNIO, el CNIC o nombrosos instituts d'investigació sanitària vinculats als hospitals universitaris ha demostrat que la inversió sostinguda en coneixement biomèdic produeix un retorn molt superior al que pot mesurar-se exclusivament en termes de despesa sanitària.

La innovació genera salut, però també genera desenvolupament científic, projecció internacional, ocupació qualificada i una extraordinària capacitat per participar en les grans xarxes globals del coneixement.

Aquest enfocament permet formular una última observació. La política d'innovació biomèdica no constitueix únicament una política sanitària. Les decisions adoptades sobre recerca, dades, biomarcadors, avaluació o accés als tractaments condicionen simultàniament la salut dels ciutadans, la competitivitat del sistema científic i la capacitat del país per generar coneixement en el futur. Governar la innovació biomèdica significa governar una de les principals infraestructures de desenvolupament de les societats contemporànies.

El seu objectiu últim no és únicament produir més innovació, sinó garantir que aquesta innovació es transformi, de manera sostinguda, en un valor compartit per tota la societat.

10.7. Una arquitectura de governança per al Sistema Nacional de Salut

L'evolució conceptual desenvolupada al llarg d'aquesta memòria no exigeix una redefinició dels principis que inspiren el Sistema Nacional de Salut. La transformació que aquí es proposa afecta principalment una altra dimensió: la manera com el sistema incorpora, interpreta i utilitza el coneixement que genera. Des d'aquesta perspectiva, la governança de la innovació hauria d'organitzar-se com una arquitectura distribuïda en què cada nivell del sistema assumeix funcions complementàries però estretament coordinades. En aquest model, l'Administració General de l'Estat manté la responsabilitat de definir el marc regulador, garantir la cohesió del sistema i impulsar les infraestructures comunes de coneixement.

La seva funció no consisteix únicament a coordinar polítiques farmacèutiques, sinó també a facilitar l'existència d'estàndards comuns d'interoperabilitat, metodologies compartides de recollida de dades i estratègies nacionals per al desenvolupament dels biomarcadors i de la medicina de precisió. Tanmateix, dins d'una arquitectura orientada al coneixement, assumeixen també un paper essencial en la producció d'evidència. Cada servei de salut deixa de ser únicament un gestor de recursos assistencials i es converteix en un productor de coneixement clínic que alimenta el patrimoni científic compartit del Sistema Nacional de Salut.

Els hospitals passen a actuar com a **nodes de coneixement**, integrant assistència, recerca, innovació, dades, formació i avaluació dins d'una mateixa estructura funcional. Aquesta evolució no implica modificar els seus principis metodològics, sinó ampliar les fonts d'evidència incorporant dades de vida real, resultats reportats pels pacients, informació procedent dels registres i evidència generada durant la pràctica clínica. La recollida estructurada de dades, la qualitat del registre clínic, la validació dels biomarcadors, la participació en xarxes cooperatives i la incorporació sistemàtica dels PROs deixen de ser activitats complementàries per convertir-se en components essencials de l'activitat assistencial.

Al mateix temps, la seva participació en la generació d'evidència pos-

tautorització, en el desenvolupament de biomarcadors, en els registres de pràctica clínica i en les iniciatives de recerca col·laborativa contribueix a ampliar el patrimoni de coneixement del sistema. El sistema deixa de generar valor per als pacients i comença també a generar valor amb els pacients. La taula sintetitza aquesta arquitectura funcional.

Nivell	Funció principal
Estat	Marc regulador, cohesió i infraestructures comunes
Comunitats autònomes	Organització assistencial i producció de coneixement
Hospitals i instituts	Assistència, recerca i generació d'evidència
Agències	Avaluació inicial i revaluació adaptativa
Professionals	Producció de coneixement clínic
Pacients	Participació activa en la generació de valor

Aquesta arquitectura presenta una característica especialment important. No exigeix una reforma estructural del sistema sanitari. La transformació afecta principalment la manera com aquestes institucions interactuen, comparteixen informació i contribueixen a generar coneixement col·lectiu. Aquesta aproximació resulta especialment compatible amb un sistema descentralitzat, perquè reforça simultàniament l'autonomia organitzativa i la cooperació científica.

La consolidació d'infraestructures comunes de dades, la normalització dels biomarcadors, la integració dels resultats reportats pels pacients, la interoperabilitat dels registres i la revaluació adaptativa poden implantar-se gradualment, aprofitant les iniciatives que ja existeixen en el Sistema Nacional de Salut i reforçant-ne la coordinació. La innovació no exigeix substituir el sistema.

CAPÍTOL 11

El valor social i la corresponsabilitat en la innovació

Una nova arquitectura per a la governança de la innovació biomèdica

La síntesi del model

L'anàlisi desenvolupada al llarg d'aquesta memòria parteix d'una observació aparentment senzilla però de gran transcendència. La innovació biomèdica del segle XXI presenta unes característiques que la diferencien profundament de la innovació que va donar origen als actuals sistemes d'avaluació de tecnologies sanitàries. La rapidesa del desenvolupament científic, la convergència entre biologia molecular, diagnòstic, dades i intel·ligència artificial, l'aparició de trajectòries terapèutiques cada vegada més complexes i la capacitat dels sistemes sanitaris per generar coneixement durant la pràctica clínica han modificat la naturalesa mateixa de la innovació.

L'avaluació clínica rigorosa, l'anàlisi econòmica, la regulació independent i la garantia d'equitat continuen essent elements imprescindibles per preservar la qualitat dels sistemes públics de salut. La innovació ha deixat de ser un esdeveniment puntual per convertir-se en un procés continu de generació de coneixement. La primera part d'aquesta memòria ha demostrat que la revolució científica iniciada a començaments del segle XXI ha modificat profundament la història natural de nombroses malalties oncològiques. El melanoma metastàtic, el càncer de mama HER2 positiu, el càncer de pulmó, el mieloma múltiple o la leucèmia mieloide crònica constitueixen exemples paradigmàtics d'aquesta transformació.

Genera també patrimoni terapèutic, patrimoni de coneixement, memòria institucional i una capacitat creixent dels sistemes sanitaris per aprendre de la seva pròpia experiència. El coneixement deixa de ser un producte extern que el sistema incorpora periòdicament i passa a convertir-se en un actiu produït contínuament per la mateixa activitat assistencial. El Cancer Drugs Fund, els Managed Entry Agreements, els Learning Health Systems, DARWIN EU®, les plataformes de da-

des de vida real o les iniciatives internacionals de biomarcadors constitueixen expressions diferents d'un mateix procés: la transició des d'una governança basada principalment en l'avaluació inicial cap a una governança basada en l'aprenentatge continu.

Del valor individual al capital de coneixement sanitari

L'anàlisi desenvolupada fins aquest punt permet també reinterpretar el paper del valor dins dels sistemes sanitaris. Tradicionalment, el valor s'ha atribuït principalment als tractaments innovadors. Les noves innovacions incrementen el patrimoni terapèutic. El patrimoni terapèutic amplia la capacitat del sistema per continuar innovant.

Aquest capital representa el conjunt de recursos intel·lectuals, científics, organitzatius i tecnològics que un sistema sanitari acumula gràcies a la incorporació successiva de la innovació biomèdica i que incrementen la seva capacitat futura per generar salut. El patrimoni terapèutic constitueix la seva expressió clínica. El patrimoni de coneixement representa la seva dimensió científica.

Passa a dependre també de la capacitat del sistema per preservar i incrementar el seu capital de coneixement. Un sistema que consumeix innovació sense generar aprenentatge difícilment podrà mantenir el seu lideratge científic a llarg termini. Per contra, un sistema capaç de transformar cada innovació en nou coneixement incrementa progressivament la seva capacitat per afrontar els reptes futurs. La governança de la innovació biomèdica no hauria d'orientar-se exclusivament a gestionar medicaments.

11.1. Els principis d'una governança orientada al coneixement

L'anàlisi desenvolupada al llarg d'aquesta memòria permet afirmar que la innovació biomèdica ha deixat de ser un fenomen exclusivament tecnològic per convertir-se en un procés continu de producció de coneixement. Aquesta observació té conseqüències que transcendeixen l'organització dels serveis sanitaris i afecten directament la manera com les societats prenen decisions sobre recerca, regulació, avaluació, finançament i utilització de la innovació. Quan el coneixe-

ment esdevé el principal actiu estratègic del sistema, la seva governança deixa de consistir únicament a administrar recursos i passa a orientar-se cap a la preservació i desenvolupament d'aquest patrimoni col·lectiu.

El que canvia és la manera com aquests principis s'articulen davant una innovació que evoluciona contínuament. La governança deixa de centrar-se exclusivament en el control del procés i incorpora una nova responsabilitat: garantir que el coneixement generat pel sistema sanitari continuï produint valor per als pacients i per a la societat. Cap model de governança pot substituir l'exigència metodològica que ha caracteritzat el desenvolupament de la medicina basada en l'evidència. Els assaigs clínics aleatoritzats, la revisió crítica de l'evidència, la farmacovigilància i l'avaluació independent continuen essent els fonaments sobre els quals descansa la confiança dels ciutadans en la innovació biomèdica.

La medicina del coneixement no substitueix la medicina basada en l'evidència; la prolonga. La segona funció consisteix a **garantir la continuïtat del coneixement**. Cada innovació incorporada al sistema hauria d'anar acompanyada d'un mecanisme estructurat de seguiment capaç de transformar l'experiència clínica en nou coneixement. La governança ha d'afavorir la interoperabilitat, la normalització metodològica i la reutilització responsable d'aquest patrimoni perquè el coneixement produït en qualsevol part del sistema pugui beneficiar el conjunt de la societat.

El valor social no és una conseqüència accidental de la innovació; és la seva finalitat última. Les administracions públiques deixen de ser exclusivament gestores de recursos sanitaris i es converteixen en administradores d'un patrimoni col·lectiu de coneixement. Els pacients deixen de participar exclusivament com a receptors dels tractaments i passen a formar part activa del procés de generació de valor. Igual que la medicina preventiva va ampliar la medicina curativa sense substituir-la, la governança del coneixement amplia la governança tradicional sense qüestionar-ne els fonaments.

Funció	Objectiu	Resultat esperat
Garantir el rigor científic	Evidència robusta	Decisions de qualitat
Preservar el coneixement	Memòria institucional	Capital de coneixement sanitari
Integrar dades i experiència	Interoperabilitat	Aprentatge col·lectiu
Adaptar les decisions	Reavaluació contínua	Millora progressiva del valor
Orientar el sistema al valor social	Salut, equitat i confiança	Benefici col·lectiu sostingut

11.2. La responsabilitat institucional davant la innovació biomèdica

La història de la medicina demostra que cada gran revolució científica ha anat acompanyada d'una transformació institucional. Els antibiòtics van transformar la pràctica clínica. Es tracta d'adaptar les institucions a una nova manera de generar, compartir i aplicar el coneixement. Tradicionalment, aquesta responsabilitat s'ha centrat en garantir la seguretat dels pacients, la qualitat científica dels tractaments, l'equitat en l'accés i la sostenibilitat econòmica dels sistemes públics.

Tanmateix, la innovació biomèdica contemporània incorpora una nova responsabilitat que fins ara havia estat menys visible: preservar el coneixement col·lectiu que el mateix sistema sanitari genera. És el resultat d'una construcció col·lectiva en què participen científics, professionals sanitaris, administracions, pacients i societat. Cada assaig clínic, cada mostra biològica, cada registre de pràctica clínica i cada dada reportada pels pacients contribueixen a ampliar un patrimoni que transcendeix els interessos individuals i que esdevé un actiu estratègic del conjunt de la societat. La preservació d'aquest patrimoni constitueix una responsabilitat pública.

Igual que les institucions protegeixen el patrimoni històric, cultural o ambiental, els sistemes sanitaris han d'assumir progressivament la responsabilitat de protegir el patrimoni de coneixement biomèdic. Significa garantir que el coneixement generat sigui preservat, compartit responsablement i reutilitzat per produir nous beneficis clínics.

Les dades clíniques, les imatges mèdiques, la informació molecular, els registres de pacients i les plataformes d'intel·ligència artificial constitueixen recursos d'un valor extraordinari. No obstant això, el seu valor potencial només es materialitza quan existeixen institucions capaces de garantir-ne la qualitat, la interoperabilitat, la protecció de la privacitat i la utilització amb finalitats científiques i assistencials.

La governança de les dades deixa així de ser una qüestió tecnològica i es converteix en una responsabilitat institucional de primer ordre. Els ciutadans confien al sistema sanitari no només la seva atenció mèdica, sinó també una part molt important de la seva informació personal i biològica. No generar dades de qualitat, no preservar els registres clínics o no integrar adequadament els biomarcadors representa també una forma de pèrdua de valor que afectarà les generacions futures.

Aquesta interpretació permet formular una última observació abans de presentar la síntesi final de la memòria. Les institucions sanitàries del segle XXI no poden limitar-se a administrar serveis assistencials. Han d'assumir també la responsabilitat de custodiar un patrimoni científic que augmenta contínuament i que constitueix un dels principals actius estratègics de les societats avançades.

CAPÍTOL 12

Consideracions finals: cap a un nou Marc d'Avaluació del Valor

Governança de la Innovació Biomèdica

La medicina contemporània es troba immersa en una transformació d'una magnitud comparable a la que van representar, en el seu moment, la introducció de la microbiologia, el desenvolupament dels antibiòtics o la consolidació de la medicina basada en l'evidència. La irrupció de la genòmica, de les teràpies avançades, de la immunoteràpia, de la intel·ligència artificial i de les dades massives ha modificat profundament la manera d'entendre la malaltia, de desenvolupar nous tractaments i d'organitzar l'assistència sanitària. La supervivència ha augmentat de manera sostinguda en nombroses neoplàsies i la qualitat de vida dels pacients ha experimentat millores que difícilment podien imaginar-se només dues dècades enrere.

Les innovacions deixen progressivament de ser esdeveniments independents i passen a formar part de trajectòries terapèutiques complexes, que son especialment evidents en el camp de l'oncologia, en què biomarcadors, dades de vida real, plataformes digitals, infraestructures científiques i nous tractaments interactuen de manera permanent. Els sistemes sanitaris desenvolupats durant el segle XX han estat dissenyats per incorporar innovacions successives amb un elevat nivell de rigor científic i d'equitat. No obstant això, **la medicina del coneixement exigeix ampliar aquesta arquitectura incorporant mecanismes que permetin gestionar la naturalesa evolutiva de la innovació,** preservar el coneixement que aquesta genera i transformar-lo en un benefici sostingut per als pacients i per al conjunt de la societat.

La governança de la innovació biomèdica deixa així de limitar-se a la regulació dels medicaments o a l'avaluació de les tecnologies sanitàries. Passa a comprendre també la gestió del patrimoni de coneixement, la producció sistemàtica d'evidència durant la pràctica clínica, la preservació de la memòria institucional, la coordinació entre tots els actors del sistema i la construcció progressiva d'una intel·ligència ins-

titucional orientada al valor. El seu objectiu és formular un conjunt de principis capaços d'orientar l'evolució dels sistemes sanitaris davant els reptes de la innovació biomèdica del segle XXI. **El coneixement biomèdic constitueix un patrimoni col·lectiu, que la innovació no-més adquireix el seu significat complet quan genera valor social i que la principal responsabilitat dels sistemes sanitaris consisteix a transformar aquest coneixement en més salut, més equitat i més benestar per a les generacions presents i futures.**

12.1. El medicament com a vehicle de transferència del coneixement científic

La innovació biomèdica acostuma a descriure's a partir dels seus resultats visibles: un nou fàrmac, una nova indicació terapèutica o una millora de la supervivència. Aquesta perspectiva és comprensible perquè el **medicament representa l'expressió més tangible del progrés científic**. Tanmateix, si observem el procés en tota la seva extensió, es fa evident que el medicament no constitueix únicament un producte terapèutic. És el principal mecanisme mitjançant el qual el coneixement biomèdic acumulat durant anys de recerca es transforma en un benefici real per als pacients.

Entre el descobriment d'un nou mecanisme molecular i la seva aplicació clínica existeix un recorregut extraordinàriament llarg que integra recerca bàsica, biologia estructural, farmacologia, desenvolupament preclínic, assaigs clínics, regulació, producció industrial, farmacovigilància i seguiment postautorització. Sense aquesta capacitat de traducció, els descobriments moleculars romandrien confinats als laboratoris i difícilment arribarien a produir un impacte clínic significatiu. El descobriment del paper de HER₂ en la biologia del càncer de mama va generar inicialment una nova hipòtesi científica. Va evolucionar a través dels medicaments que el feien clínicament aplicable.

La comprensió dels mecanismes reguladors de la resposta immunitària va conduir al desenvolupament dels primers inhibidors de CTLA-₄ i PD-₁. Cada nova generació d'inhibidors, cada nou biomarcador immunitari i cada nova combinació terapèutica amplien el coneixement inicial i el transformen en noves oportunitats per als pacients. **El medicament actua, així, com un mecanisme de traducció permanent**

entre la recerca i la pràctica clínica. Aquest procés permet comprendre també la funció específica de la indústria farmacèutica dins de l'ecosistema d'innovació.

La indústria participa també en la construcció del coneixement biomèdic mitjançant el desenvolupament de biomarcadors, la realització d'assajos clínics internacionals, la generació d'evidència postautorització, la creació de plataformes tecnològiques, la validació de metodologies analítiques i la participació en grans iniciatives cooperatives de recerca. La innovació farmacèutica genera medicaments, però genera també coneixement. Els interessos de les diferents parts no són idèntics, però comparteixen un objectiu fonamental: **que la innovació sigui capaç d'arribar als pacients amb el màxim impacte clínic possible.**

Aquest model permet també reinterpretar el concepte de col·laboració públic-privada. La innovació biomèdica contemporània no pot explicar-se adequadament mitjançant una separació estricta entre recerca pública i desenvolupament privat. La investigació acadèmica identifica nous mecanismes biològics, la indústria els transforma en plataformes terapèutiques, els hospitals generen evidència durant la pràctica clínica, les agències garanteixen el rigor científic del procés i els pacients contribueixen amb la seva participació activa a ampliar el coneixement disponible. Des d'aquesta perspectiva, el medicament deixa de representar únicament el resultat final de la innovació.

La innovació biomèdica no pot separar-se del medicament perquè és precisament a través d'ell que la ciència es transforma en salut.

12.2. La indústria farmacèutica com a soci estratègic del sistema d'innovació

La història de la **medicina contemporània difícilment pot explicar-se sense el desenvolupament de la indústria farmacèutica innovadora.** Els grans avenços terapèutics que han modificat la història natural de les malalties durant les darreres dècades —des dels antibiòtics fins a les teràpies avançades, passant pels anticossos monoclonals, els inhibidors de tirosina cinasa, la immunoteràpia o les teràpies dirigides— han requerit una extraordinària capacitat científica, tecno-

lògica, reguladora i industrial que només ha estat possible gràcies a una intensa interacció entre universitats, hospitals, centres públics de recerca i empreses farmacèutiques.

La major part dels assaigs clínics internacionals, una proporció molt significativa de la recerca translacional, el desenvolupament de biomarcadors, les plataformes de medicina de precisió i les noves tecnologies terapèutiques són possibles gràcies a **una inversió sostinguda en recerca i desenvolupament que supera, a escala global, centenars de milers de milions d'euros anuals**. Genera també metodologies diagnòstiques, nous coneixements sobre la biologia de les malalties, plataformes tecnològiques, eines bioinformàtiques, programes de formació, xarxes internacionals de recerca i una enorme quantitat d'informació científica que continua produint valor molt després de la comercialització dels tractaments.

L'exemple dels inhibidors de PD-1 il·lustra clarament aquesta realitat. El desenvolupament inicial de pembrolizumab i nivolumab va requerir dècades d'investigació immunològica, estudis translacionals i assaigs clínics internacionals. El procés va generar nous biomarcadors immunològics, nous criteris radiològics de resposta, nous coneixements sobre el microambient tumoral, metodologies per al maneig de les toxicitats immunomediades i una plataforma científica que continua impulsant el desenvolupament de noves generacions de tractaments immunològics. El medicament representa el resultat més visible, però el coneixement generat constitueix un patrimoni molt més ampli.

L'evolució del tractament del càncer de pulmó amb mutacions d'EGFR no consisteix únicament en la successió de gefitinib, erlotinib, afatinib o osimertinib. Ha anat acompanyada del desenvolupament de tècniques de seqüenciació molecular, de la identificació de mecanismes de resistència, de la validació de nous biomarcadors i de la consolidació d'una infraestructura diagnòstica que avui beneficia també moltes altres malalties. El valor creat pel desenvolupament farmacèutic s'estén molt més enllà del medicament individual. Progressivament, el sistema sanitari i la indústria comparteixen una responsabilitat comuna: transformar coneixement científic en valor social.

El Innovative Health Initiative (IHI) europeu, el Biomarkers Consortium, TransCelerate BioPharma, els grans programes de medicina genòmica o els registres cooperatius de teràpies avançades constitueixen exemples de plataformes en què institucions públiques, acadèmiques i empreses col·laboren en el desenvolupament de metodologies, biomarcadors, estàndards i coneixement precompetitiu.

Aquest enfocament reforça una de les tesis centrals d'aquesta memòria. **El medicament continua essent la unitat fonamental de la innovació biomèdica.** Des d'aquesta perspectiva, la governança de la innovació biomèdica no consisteix a gestionar únicament medicaments ni únicament coneixement. **Quan aquesta interacció funciona adequadament, la innovació deixa de ser un conjunt de productes i es converteix en un procés sostingut de creació de valor clínic, científic i social.**

12.3. La innovació biomèdica com a política d'Estat

Una de les conclusions més rellevants que emergeixen d'aquesta memòria és que la innovació biomèdica ha deixat de ser una qüestió exclusivament sanitària. Aquesta transformació obliga a reconsiderar el paper que la innovació hauria d'ocupar dins de les polítiques públiques. Durant bona part del segle XX, els medicaments innovadors van ser interpretats principalment com una resposta a necessitats assistencials concretes. El desenvolupament d'un nou antibiòtic, d'un antihipertensiu o d'un tractament antitumoral s'avaluava fonamentalment pel seu impacte clínic immediat.

Aquesta perspectiva continua essent imprescindible perquè la salut dels pacients constitueix la finalitat última de qualsevol innovació biomèdica. Tanmateix, la medicina del coneixement ha ampliat considerablement aquest horitzó. **Quan una societat desenvolupa una elevada capacitat per generar innovació biomèdica no produeix únicament nous tractaments. La innovació biomèdica es converteix així en un dels principals motors de l'economia del coneixement.**

La qualitat de la recerca clínica, la posició destacada en assaigs clínics internacionals, la xarxa d'instituts d'investigació sanitària, la consolidació dels grans centres de recerca biomèdica, la fortalesa del sistema

universitari i l'existència d'un Sistema Nacional de Salut universal constitueixen una base excepcional. Els primers assaigs clínics van requerir una inversió científica extraordinària i un elevat grau d'incertesa. Dues dècades més tard, aquesta plataforma ha generat milers de publicacions científiques, centenars d'assaigs clínics, noves empreses biotecnològiques, infraestructures diagnòstiques, biomarcadors, ocupació altament qualificada i una nova disciplina científica dedicada a la immunooncologia.

Les decisions sobre dades, biomarcadors, registres, assaigs clínics o intel·ligència artificial afecten simultàniament la qualitat assistencial, la recerca, la indústria i la competitivitat del país.

Aquest enfocament permet formular una de les conclusions més importants de tota la memòria. **Les societats que lideraran la medicina del futur no seran necessàriament aquelles que incorporin més ràpidament les innovacions, sinó aquelles que siguin capaces de transformar cada innovació en una oportunitat per incrementar el seu capital de coneixement sanitari.** Aquesta capacitat determinarà simultàniament la qualitat de l'assistència, la fortalesa del sistema científic, la competitivitat econòmica i la confiança dels ciutadans en les seves institucions. Des d'aquesta perspectiva, la innovació biomèdica deixa de constituir exclusivament una política sanitària.

Si tot això és cert, quin és el paper de la indústria farmacèutica en aquesta nova governança?

12.4. La corresponsabilitat en la generació de valor

Una de les conseqüències més rellevants de la innovació biomèdica contemporània és que **el valor deixa de poder atribuir-se a un únic actor del sistema.** Històricament, el desenvolupament dels medicaments, la seva regulació, la seva avaluació i la seva utilització clínica podien analitzar-se com a processos relativament diferenciats. La medicina de precisió ha modificat profundament aquesta situació. La **indústria farmacèutica** ocupa una posició central dins d'aquest ecosistema perquè és la principal responsable de **transformar el coneixement científic en innovacions terapèutiques capaces de modificar la història natural de les malalties.**

Sense la capacitat d'assumir riscos elevats, de sostenir programes de desenvolupament clínic d'una extraordinària complexitat i de transformar descobriments biològics en medicaments segurs, eficaços i produïbles a gran escala, bona part dels avenços descrits al llarg d'aquesta memòria no haurien estat possibles. Tanmateix, el desenvolupament del medicament representa avui **només una part del procés de creació de valor**. La identificació dels biomarcadors, la selecció dels pacients, la qualitat dels laboratoris, la rapidesa dels processos reguladors, la generació d'evidència en vida real, la participació dels professionals sanitaris, la qualitat dels registres clínics, la implicació dels pacients i **la capacitat dels sistemes sanitaris per incorporar l'aprenentatge** constitueixen factors igualment determinants del resultat final.

Les agències d'avaluació són responsables d'interpretar-ne el valor clínic i econòmic. La primera identifica tot el valor amb el medicament. La segona identifica tot el valor amb el sistema sanitari. El medicament és imprescindible, però el seu valor potencial només es materialitza plenament quan és incorporat a un sistema capaç d'utilitzar-lo adequadament.

Al mateix temps, **el sistema sanitari només pot generar aquest valor si disposa d'una innovació capaç de modificar realment el curs de la malaltia**. Tanmateix, quan la innovació és capaç de reduir hospitalitzacions, disminuir complicacions, evitar recaigudes, preservar la capacitat funcional, generar coneixement reutilitzable i incrementar el patrimoni científic del sistema, el seu impacte no pot interpretar-se exclusivament mitjançant el cost inicial del tractament. La disminució de les hospitalitzacions associades a determinades complicacions, la cronificació de malalties abans ràpidament mortals, la reducció dels trasplantaments en la leucèmia mieloide crònica, la disminució progressiva de les recaigudes en càncer de mama HER2 positiu o la incorporació de tractaments ambulants que substitueixen procediments hospitalaris complexos constitueixen exemples concrets d'aquesta evolució.

Ha d'interpretar-se com una **aliança institucional orientada a maximitzar el valor retornat als pacients**. La confiança constitueix, probablement, un dels recursos més valuosos de qualsevol ecosistema

d'innovació. Quan **aquesta confiança existeix, la cooperació científica resulta més intensa, els assaigs clínics s'acceleren**, la generació d'evidència és més robusta, la incorporació dels biomarcadors és més homogènia i els pacients accedeixen abans als beneficis de la innovació. Quan aquesta confiança es deteriora, tot el sistema perd capacitat per transformar coneixement en salut.

“Si acceptéssim aquesta teoria, què hauríem de fer de manera diferent?”

12.5. Una agenda per a la transformació

Les idees desenvolupades al llarg d'aquesta memòria només adquireixen sentit si poden orientar l'evolució dels sistemes sanitaris. La governança del coneixement no hauria de convertir-se en un nou nivell administratiu ni en una reforma institucional de gran complexitat.

Primera prioritat. Construir una infraestructura nacional del coneixement

Espanya disposa d'un enorme patrimoni de dades clíniques, moleculars i epidemiològiques. Aquest patrimoni continua, però, parcialment fragmentat entre comunitats autònomes, hospitals, registres, laboratoris i projectes de recerca. Es tracta de fer possible que el coneixement generat en qualsevol hospital pugui beneficiar qualsevol pacient del sistema.

Segona prioritat. Mesurar sistemàticament els resultats

El Sistema Nacional de Salut coneix amb força precisió quants tractaments administra. Coneix molt menys bé el valor que aquests tractaments generen. La incorporació progressiva de registres comuns de supervivència, qualitat de vida, PROs, PREMs, toxicitat, seqüències terapèutiques i biomarcadors hauria de permetre construir una observació contínua dels resultats de la innovació.

Tercera prioritat. Reavaluar quan aparegui nou coneixement

Els procediments actuals acostumen a concentrar l'esforç a l'inici

del procés d'incorporació. La medicina de precisió exigeix completar aquest model amb mecanismes estables de reavaluació. Hauria d'activar-se quan apareguin elements susceptibles de modificar el valor observat: El sistema hauria de disposar d'una arquitectura estable capaç d'incorporar aquest nou coneixement sense necessitat de reconstruir completament el procés d'avaluació.

Quarta prioritat. Considerar el medicament com una plataforma de coneixement

Aquest és probablement un dels canvis conceptuals més importants que proposa aquesta memòria. El medicament no genera únicament un efecte farmacològic. Tot això incrementa el valor inicial del medicament. Per aquest motiu, la governança no hauria de limitar-se a gestionar l'accés als tractaments.

Hauria de facilitar també la generació del coneixement que aquests tractaments continuaran produint durant tota la seva vida útil.

Cinquena prioritat. Situar el pacient al centre del procés de coneixement

La medicina del coneixement no és únicament una medicina més tecnològica. El pacient deixa de ser únicament el destinatari de la innovació.

Objectiu	Acció prioritària	Resultat esperat
Dades	Infraestructura interoperable	Coneixement compartit
Resultats	Xarxa nacional de resultats	Valor observable
Avaluació	Reavaluació adaptativa	Decisions dinàmiques
Innovació	Gestió del coneixement generat pel medicament	Valor acumulatiu
Pacients	PROs, PREMIs i participació	Valor social

12.6. L'avaluació de la innovació biomèdica en la medicina del coneixement

La transformació descrita al llarg d'aquesta memòria no fa obsolets els actuals processos d'avaluació de tecnologies sanitàries. L'avaluació rigorosa de l'eficàcia, la seguretat, **la qualitat metodològica dels**

assaigs clínics i la relació cost-efectivitat continuarà constituint el primer requisit per a qualsevol decisió responsable sobre la incorporació d'una innovació al sistema sanitari. Sense aquesta base científica, la medicina del coneixement perdria el seu principal element diferencial: el compromís amb l'evidència. Tanmateix, **la naturalesa de la innovació biomèdica ha evolucionat més ràpidament que els processos d'avaluació.**

El desenvolupament de biomarcadors, les teràpies dirigides, les plataformes digitals, les dades de vida real i la medicina personalitzada han convertit el medicament en un element que continua evolucionant després de la seva autorització. La proposta desenvolupada en aquesta memòria consisteix a **substituir un model d'avaluació essencialment estàtic per un model d'avaluació longitudinal, estructurat al llarg de tot el cicle de vida del medicament.** L'objectiu continua essent determinar si el nou medicament aporta un benefici clínic rellevant, si presenta un perfil benefici-risc favorable, quin és el seu valor incremental respecte a les alternatives existents i quin impacte econòmic pot representar per al sistema sanitari.

Una vegada incorporat el tractament, el sistema sanitari hauria de definir des del primer moment quina **informació serà recollida durant la seva utilització.** No es tracta d'acumular dades indiscriminadament, sinó de respondre preguntes científiques prèviament definides. Quins biomarcadors s'associaran als millors resultats? Quina serà la qualitat de vida dels pacients?

L'autorització d'una nova indicació, la identificació d'un biomarcador, la publicació de dades robustes de vida real o l'aparició d'una nova alternativa terapèutica constitueixen exemples de situacions que poden justificar una revisió del valor inicial del tractament. Una vegada que el medicament ha estat utilitzat durant diversos anys, **el sistema sanitari hauria d'avaluar no només els resultats clínics obtinguts, sinó també el coneixement que aquesta innovació ha estat capaç de generar.** Aquesta avaluació incorporaria dimensions com l'aparició de noves indicacions, el desenvolupament de biomarcadors, la generació de dades de vida real, la modificació de les trajectòries terapèutiques, la contribució a nous assaigs clínics i l'impacte sobre la qualitat assistencial.

Etapa	Objectiu	Evidència principal
1. Avaluació inicial	Eficàcia, seguretat, cost-efectivitat	Assaigs clínics
2. Implantació	Recollida estructurada d'informació	Registres, biomarcadors, PROs
3. Reavaluació	Actualització del valor	Vida real, noves indicacions, noves seqüències
4. Valor generat	Impacte clínic, científic i social	Resultats, coneixement, patrimoni terapèutic

Aquest model exigeix també evolucionar la naturalesa dels indicadors utilitzats durant l'avaluació. El primer continua essent el **valor clínic**, mesurat mitjançant supervivència, qualitat de vida, toxicitat i el segon és el **valor assistencial** amb els resultats pel sistema amb reduccions d'hospitalitzacions i eficiències. El tercer és el **valor científic**, reflectit en la generació de biomarcadors, nous coneixements, dades de vida real, publicacions, noves indicacions i nous assaigs clínics. El quart correspon al **valor institucional**, que mesura fins a quin punt una innovació contribueix a incrementar la capacitat del sistema sanitari per aprendre, compartir coneixement i desenvolupar noves competències professionals.

Finalment, el cinquè és el **valor social**, que integra la recuperació funcional dels pacients, la reincorporació laboral, la disminució de la càrrega dels cuidadors, l'equitat territorial, la confiança en el sistema sanitari i la contribució al desenvolupament científic i econòmic del país. La seva finalitat és més modesta i, al mateix temps, més útil: assegurar que les decisions sobre innovació es basin en una comprensió més completa del valor que el medicament és capaç de generar durant tota la seva trajectòria. La temptació seria crear un **índex únic** (per exemple, una puntuació de 0 a 100 del "valor global").

12.7. Cap a un nou model d'avaluació del valor

La innovació biomèdica del segle XXI exigeix sistemes d'avaluació capaços de descriure una realitat molt més complexa que la que existia quan es van desenvolupar els primers models d'Health Technology Assessment. Inclou la supervivència global, la supervivència lliure de progressió, la qualitat de vida, la toxicitat, els PROs i qualsevol altre resultat directament atribuïble al tractament. El segon és el **valor**

assistencial, que descriu l'impacte de la innovació sobre el funcionament del sistema sanitari. El tercer és el **valor científic**, que reflecteix la capacitat de la innovació per generar nou coneixement.

Inclou el desenvolupament de biomarcadors, les noves indicacions, la producció d'evidència en vida real, les publicacions científiques, els nous assaigs clínics i la contribució al patrimoni de coneixement del sistema sanitari. El quart és el **valor institucional**, que avalua fins a quin punt la innovació incrementa les capacitats del sistema sanitari.

Domini de valor	Indicadors principals	Font d'informació	Maduresa (1-5)
Valor clínic	OS · PFS · QoL · PROs	Assaigs · registres	●●●●●
Valor assistencial	Hospitalitzacions · eficiència	Històries clíniques · RWD	●●●○○
Valor científic	Biomarcadors · RWE · publicacions	Registres · literatura	●●●●●
Valor institucional	Dades · xarxes · formació	Indicadors del sistema	●●●●○
Valor social	Productivitat · equitat · confiança	Estadístiques socials	●●●●●

Figura 11. Matriu d'Avaluació del Valor: cinc dominis de valor, els seus indicadors i fonts d'informació, amb un perfil de maduresa (1–5) per domini que substitueix la puntuació única per una «signatura de valor».

Conclusions

Al llarg d'aquesta memòria s'ha volgut mostrar que la transformació viscuda per l'oncologia durant els darrers quinze anys no constitueix únicament una successió d'avenços terapèutics, sinó un canvi profund en la manera com la ciència es converteix en salut. De l'anàlisi desenvolupada se'n deriven set conclusions principals, que recullen el fil argumental de tot el treball i n'ordenen les implicacions per als sistemes sanitaris.

- **Primera. La innovació oncològica ha modificat la història natural de moltes malalties, però de manera desigual**

La immunoteràpia, les teràpies dirigides, els anticossos conjugats, les teràpies cel·lulars i la medicina de precisió han transformat el pronòstic de nombrosos tumors i han aportat anys de vida i qualitat de vida a milers de pacients. Aquesta revolució ha estat, sobretot, *qualitativa*: no consisteix a fer el mateix millor, sinó a intervenir directament sobre el mecanisme biològic responsable de cada tumor. Tanmateix, aquests guanys no s'han distribuït de manera lineal ni homogènia entre tots els tipus de càncer, i persisteixen àrees amb necessitats terapèutiques encara no resoltes.

- **Segona. El valor d'una innovació no pot mesurar-se només amb els resultats inicials dels assaigs clínics**

El medicament no és un producte terapèutic tancat en el moment de la seva autorització. Continua generant coneixement, amplia el patrimoni terapèutic del sistema i produeix beneficis clínics, científics i socials que evolucionen durant tot el seu cicle de vida. La supervivència final d'un pacient és, cada cop més, el resultat d'una **trajectòria terapèutica acumulativa** —no d'un únic tractament aïllat—, de manera que el valor deixa de ser una fotografia estàtica per esdevenir una pel·lícula que s'ha d'observar al llarg del temps.

- **Tercera. Els models d'avaluació tradicionals han quedat desbordats per la naturalesa evolutiva de la innovació**

Els sistemes d'avaluació de tecnologies sanitàries es van dissenyar per valorar innovacions puntuals i estàtiques. La medicina del coneixement, en canvi, genera medicaments que continuen transformant-se després de la seva comercialització mitjançant noves indicacions, bio-

marcadors i dades de vida real. Per això cal substituir un model d'avaluació essencialment estàtic per un **model longitudinal i adaptatiu**, capaç de reavaluar el valor cada cop que apareix nou coneixement rellevant, sense haver de reconstruir tot el procés.

• **Quarta. El valor és una propietat emergent del sistema i exigeix corresponsabilitat**

Cap actor genera valor de manera aïllada. La indústria transforma el coneixement científic en tractaments capaços de modificar el curs de les malalties; els hospitals i els professionals generen evidència durant la pràctica clínica; les agències garanteixen el rigor del procés; i els pacients hi contribueixen amb la seva participació activa. El medicament és imprescindible, però el seu valor potencial només es materialitza plenament quan s'incorpora a un sistema capaç d'utilitzar-lo, mesurar-lo i aprendre'n. La *confiança* entre tots aquests actors és, probablement, un dels recursos més valuosos de l'ecosistema d'innovació.

• **Cinquena. La innovació biomèdica ha d'esdevindre una política d'Estat**

Quan una societat desenvolupa una elevada capacitat per generar innovació biomèdica no produeix únicament nous tractaments: enforteix la seva recerca, la seva indústria, l'ocupació qualificada i la seva competitivitat. La innovació esdevé així un dels motors de l'economia del coneixement. Les societats que lideraran la medicina del futur no seran necessàriament les que incorporin les innovacions més ràpidament, sinó **les que siguin capaces de transformar cada innovació en capital de coneixement sanitari**.

• **Sisena. Cal una nova governança del coneixement i una agenda concreta de transformació**

Governar la innovació ja no consisteix només a regular medicaments o avaluar tecnologies, sinó a gestionar el patrimoni de coneixement que aquestes generen. Aquesta governança requereix cinc prioritats: construir una infraestructura nacional del coneixement interoperable; mesurar sistemàticament els resultats reals (supervivència, qualitat de vida, PROs i PREMs); reavaluar quan aparegui nou coneixement; considerar el medicament com una plataforma de coneixement, i situar el pacient al centre del procés. No es tracta d'afegir un nou nivell

administratiu, sinó de convertir el sistema sanitari en una **organització que aprèn**.

- **Setena. El nou marc d'avaluació ha de substituir la puntuació única per una signatura de valor**

L'avaluació rigorosa de l'eficàcia, la seguretat i la relació cost-efectivitat continua essent el primer requisit de qualsevol decisió responsable. Però cal ampliar-la amb una mirada multidimensional que integri cinc dominis: el valor *clínic*, l'*assistencial*, el *científic*, l'*institucional* i el *social*. En lloc de reduir-los a un índex únic, cada innovació hauria de descriure's com una autèntica **signatura de valor** que **reflecteixi de manera fidel la complexitat del benefici que aporta**.

Reflexió final

Res no acaba amb el descobriment d'un nou tractament. La veritable responsabilitat comença quan aconseguim que la innovació arribi de manera ràpida i equitativa a les persones que la necessiten, i que se'n mesuri el benefici que aporta. En aquesta transformació, el medicament continua essent el nucli de la innovació biomèdica, però el seu valor només s'entén dins d'una trajectòria més àmplia que integra coneixement, patrimoni terapèutic i valor social. Governar adequadament aquest procés constitueix, probablement, un dels principals desafiaments de la medicina del segle XXI: transformar els grans avenços científics en més salut, més equitat i més benestar per a les generacions presents i futures.

Referències bibliogràfiques

1. Allemani C, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–2014 (CONCORD-3). *Lancet*. 2018;391:1023–1075.
2. André T, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer (KEYNOTE-177). *N Engl J Med*. 2020.
3. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment. *JAMA*. 2017.
4. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA). *N Engl J Med*. 2012;366:109–119; Swain SM, et al. End-of-study analysis of CLEOPATRA. *Lancet Oncol*. 2020.
5. Chapman PB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507–2516.
6. Cheryn NI, Sullivan R, Dafni U, et al. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017.
7. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast03). *N Engl J Med*. 2022;386:1143–1154.
8. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (POLLUX). *N Engl J Med*. 2016.
9. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344:1031–1037.
10. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford University Press; 2015.
11. Eichler HG, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways. *Clin Pharmacol Ther*. 2015.
12. European Commission. Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. Official Journal of the European Union. 2021.
13. European Medicines Agency. DARWIN EU® Coordination

Centre. EMA.

14. Friedman CP, et al. Toward a Science of Learning Systems. *J Am Med Inform Assoc*. 2015.
15. Garrison LP, et al. An ISPOR Special Task Force Report on U.S. Value Assessment Frameworks. *Value Health*. 2018.
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144:646–674.
17. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia (IRIS study). *N Engl J Med*. 2017;376:917-927.
18. Institute of Medicine. Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America. National Academies Press. 2013.
19. Kumar SK, et al. Improved Survival in Multiple Myeloma and the Impact of Novel Therapies. *Blood*. 2014.
20. Mosele F, et al. ESMO recommendations on the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers. *Ann Oncol*. 2020.
21. Munshi NC, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021.
22. Porter ME. What Is Value in Health Care? *N Engl J Med*. 2010;363:2477–2481.
23. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive NSCLC (KEYNOTE-024). *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
24. Schilsky RL, et al. Building a Rapid Learning Health Care System for Oncology: CancerLinQ. *J Clin Oncol*. 2014.
25. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework. *J Clin Oncol*. 2016.
26. Sherman RE, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016.
27. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025.
28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-792.
29. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untrea-

- ted EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-125.
30. Swain SM, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: End-of-Study Analysis of CLEOPATRA. *Lancet Oncol*. 2020.
 31. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:2261-2272.
 32. US Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018.
 33. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA). *N Engl J Med*. 2012;367:1783-1791.
 34. Wolchok JD, Larkin J, Chiarion-Sileni V, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma: 10-Year Follow-up of CheckMate-067. *N Engl J Med*. 2024.
 35. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med*. 2017.



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA