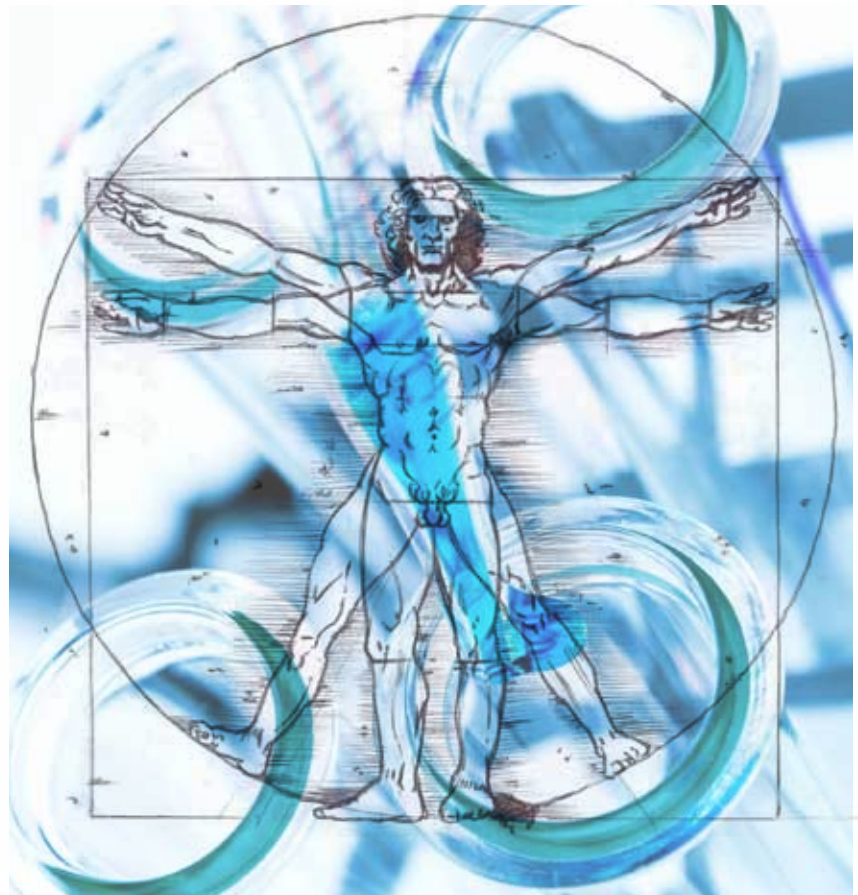


FARMACOECONOMÍA DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA: EL ALTO COSTO DE DROGAS CON EFECTIVIDAD RELATIVA

Por Dr. Sergio Horis Del Prete

El cáncer es la segunda causa de muerte en los Estados Unidos después de las enfermedades del corazón, con 580.000 nuevos casos al año y un promedio de 1600 muertes por día. El 60 por ciento de todas las muertes por cáncer se producen en países en desarrollo, y los expertos sostienen que la incidencia de la enfermedad está creciendo rápidamente. Esto ha añadido urgencia a un debate respecto de si los esfuerzos para combatirla son suficientes, y si no resulta estratégico repensar la escasa dedicación a la investigación terapéutica destinada a su prevención. Respecto del comportamiento de la industria farmacéutica ante este escenario, algunas noticias tienen impacto positivo por innovaciones en el campo de las biotecnológicas que permiten mejor respuesta o remisión de ciertos cánceres. El mayor problema viene del lado de la economía,

El autor es magíster en Economía y Gestión de la Salud (Universidad ISALUD) y profesor titular de la materia Análisis de Mercados de Salud en la misma universidad.



vinculado al peso que adquiere la explosión de precios de las nuevas drogas sobre los financiadores de la salud y los propios pacientes.

La Big Pharma innovadora se encuentra inmersa en una frenética carrera por obtener primacía en los

frentes estratégicos de producción y desarrollo de drogas biotecnológicas tanto oncológicas como “huérfanas”, que le provean mejores oportunidades de negocios. Sus paquetes accionarios se ligan a fondos de terceros no vinculados al sector, con

lo cual la búsqueda de primacía en el mercado es clave. El problema de esta competencia es el precio con que cada nueva droga ingresa al mercado sanitario. Porque no se lo paga por la innovación ni por mejor efectividad comparada. Se paga en función de un modelo de negocios sujeto a la obtención de beneficios de muy alta rentabilidad.

Hay casi una docena de drogas oncológicas cuyos precios exceden ampliamente los U\$S 100.000 al año, que se administran a pacientes en estadios avanzados. Pagar esa cantidad de dinero puede no tener mucha razón desde la efectividad, dado el escaso beneficio terapéutico que ofrecen en términos de cantidad o calidad de vida. Esta astronómica suba de las nuevas drogas representa uno de los más serios excesos de la industria sobre los sistemas de salud, dada la escasa capacidad que poseen para ejercer controles efectivos sobre el poder que las empresas poseen para fijar unilateralmente los precios. Especialmente en los Estados Unidos, donde el tema ha llegado a la campaña de los presidenciables. Este dilema entre incentivos económicos, precios y cuestiones regulatorias alienta a los investigadores de la industria y a sus directivos a centrarse prioritariamente en innovaciones de tratamiento, en lugar de desarrollar terapias preventivas.

Farmacoeconomía

La farmacoeconomía de la terapia oncológica abre un amplio campo de investigación respecto de la descripción y análisis de los costos, consecuencias y resultados del tratamiento para los pacientes, los sistemas sanitarios y la sociedad. La forma en que un sistema de patentes interactúa con el proceso de aprobación de una droga es un claro ejem-

plo de cómo es posible distorsionar decisiones de inversión respecto de ciertos ensayos clínicos para combatir el cáncer.

Hay más dinero para inversión en I+D sobre drogas que permitan extender la vida de pacientes en etapas tardías de la enfermedad por un par de semanas o meses, que en tratamientos que impidan que la enfermedad se desarrolle. Cuando los beneficios clínicos no son significativos, pero los precios se vuelven estratégicos, la política de medicamentos entra en crisis. El monopo-

La Big Pharma innovadora se encuentra inmersa en una frenética carrera por obtener primacía en los frentes estratégicos de producción y desarrollo de drogas biotecnológicas tanto oncológicas como "huérfanas", que le provean mejores oportunidades de negocios.

lio de las biotecnológicas demuestra que no estamos tan lejos de ingresar en ella.

Encontrar equilibrio entre costos y efectos es crucial a cualquier esquema económico. Una forma de maximizar la salud de la población es lograr un cierto equilibrio entre inversión, ganancias, costo y calidad por parte de la industria y necesidades y deseos de los médicos, los pacientes y la sociedad, reconociendo la imposibilidad de satisfacer a ambos en forma indistinta.

La alternativa entre costos y efectividad por AVAC

Un reciente estudio realizado por investigadores del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) y de la Universidad de Chicago, pu-

blicado en el New York Times bajo el título *¿Why Preventing Cancer Is Not the Priority in Drug Development?* trae una pregunta inmediata: ¿Por qué en una guerra de más de 50 años contra el cáncer no se produjo ningún resultado en encontrar un medicamento o una nueva terapia que favorezca su prevención? Parafraseando a Hamlet: He aquí el dilema

Una primera conclusión es que existen razones por las cuales la industria farmacéutica no ha priorizado la investigación aplicada a la prevención del cáncer, como sí lo ha hecho con otras drogas novedosas. Acelerar la disponibilidad de drogas para tratar enfermedades avanzadas resulta de interés a todos los actores del sistema de salud, sean pacientes, médicos, instituciones asistenciales. E incluso a las farmacéuticas. Sobre todo cuando constituyen la primera o única alternativa terapéutica posible, y poseen evidentes ventajas sobre los tratamientos preexistentes. Para disponer de mayor celeridad en aprobar nuevos compuestos, la *Food and Drug Administration* de EEUU (FDA) ha generado cuatro estrategias que apuntan a favorecerla, como ser el *Fast Track* (revisión en 60 días si el fármaco completa una necesidad médica insatisfecha para pacientes en estado grave), el *Breakthrough* (llenar una necesidad médica no satisfecha a través de criterios indirectos de valoración), la *Aprobación Acelerada* (a través de un marcador - medición de laboratorio, imagen radiográfica / tomográfica / RNM o PET, un signo físico o cualquier otro - que pueda predecir el beneficio clínico, aunque no sea medida exacta del mismo y la *Revisión prioritaria* (decisión respecto de una solicitud de aprobación dentro de los 6 meses de presentada, en comparación con las terapéuticas estándar).

dar). La FDA ha comenzado hace tiempo a aprobar medicamentos sobre la base de evidencia de beneficio y seguridad, sin un claro umbral de requerimientos en Fase III para definir si el beneficio alcanzado justifica tal aprobación

Estos procedimientos definen la razón de las Big Pharma respecto de elegir innovar en drogas oncológicas. Resulta económicamente más rentable la innovación e ingreso al mercado de una droga con efectividad respecto de tiempo de supervivencia – en general días o semanas – que en calidad de vida. Algunas drogas pueden llegar a ser aprobadas para su comercialización en base a criterios indirectos, por ejemplo una reducción de la masa tumoral o un descenso en los biomarcadores, aun sin contar con pruebas evidentes de que los pacientes se beneficiaran con una mejora significativa en la supervivencia.

Muchos monoclonales del *pipeline* de las *Biotech* se encuentran en distintas fases de investigación de efectividad. Para asegurar la aprobación de la patente por la FDA de un posible *blockbuster* (con ventas al año superiores al billón de dólares), se señala que “las compañías farmacéuticas corren

contra el tiempo para demostrar en Fases II y III que el producto es más seguro y eficaz”. En el año 2010, diez medicamentos oncológicos autorizados se transformaron en *blockbusters*. En los diez años anteriores, solo dos

Hay más dinero para inversión en I+D sobre drogas que permitan extender la vida de pacientes en etapas tardías de la enfermedad por un par de semanas o meses, que en tratamientos que impidan que la enfermedad se desarrolle. Cuando los beneficios clínicos no son significativos, pero los precios se vuelven estratégicos, la política de medicamentos entra en crisis.

drogas lo habían podido lograr. El caso es si su efectividad se comparó con drogas alternativas ya existentes, o si solo fue contra placebo.

Los beneficios de una nueva droga se definen por el número de AVAC adicionales experimentados por los pacientes a los que se administró, comparado con una opción de tratamiento preexistente o contra placebo. Una vez determinados los AVAC, el siguiente paso es calcular la relación

costo-efectividad incremental (CEI). El mayor inconveniente en calcular costo/efectividad para oncología reside en drogas cuya efectividad es baja en relación al precio que poseen y los pequeños beneficios en salud que agregan. Algunas biotecnológicas pueden llegar a costar más de U\$S 10.000 por mes, pero con una media de supervivencia adicional desde pocas semanas a menos de un mes, más una elevada toxicidad sustancial y efectos adversos.

Chambers y colaboradores (2014) revisaron efectividad (en términos de AVAC y CEI) de una serie de fármacos aprobados por la FDA entre 1993 y 2001 destinados a tratar enfermedades oncológicas tipificadas como graves. La gran mayoría logró beneficios modestos en la salud de los pacientes respecto de otras drogas presentes en el mercado, de entre 0,9 AVAC (45 semanas de supervivencia) a 0,2 AVAC (10 semanas) a excepción del *imatinib* (Gleevec®) que mostró una ganancia incremental de 4.1 AVAC (205 semanas). Respecto del CEI, solo una de las drogas registró un valor de U\$311.000/AVAC, cuatro entre U\$S 260.000 y U\$S 100.000, dos debajo de U\$S 50.000 y solo una debajo de los U\$20.000/AVAC. En el

Drogas oncológicas elegidas por el mayor nivel de ganancias en AVAC respecto de terapias preexistentes

Droga	Nombre comercial	Indicación terapéutica	Año de aprobación de patente	Promedio de ganancia de AVAC incremental	Promedio en U\$S de costo incremental en fase de estudio (U\$S)	Relación Costo/Efectividad incremental
<i>Imatinib</i>	Gleevec®	Leucemia mieloide crónica	2001	4.1	151.476	36.921
<i>Oxaliplatin</i>	Eloxatin®	Carcinoma metastásico colorectal	2002	0.9	21.778	25.231
<i>Dasatinib</i>	Sprycel®	Leucemia mieloide crónica	2006	0.8	97.987	118.952
<i>Epirubicin</i>	Ellence®	Coadyuvante Ca de mama avanzado	1999	0.5	5.111	9,644
<i>Crizotinib</i>	Xalcori®	Ca de pulmón metastásico células no pequeñas	2011	0.4	93.506	254.632
<i>Cabazitaxel</i>	Jevtana Kit®	Ca de próstata metastásico refractario a hormona	2010	0.3	77.995	311.822
<i>Cetuximab</i>	Erbix®	Carcinoma metastásico colorectal	2004	0.4	57,839	153,323
<i>Temsirolimus</i>	Torisel®	Carcinoma renal avanzado	2007	0.2	41,473	173,929

Fuente: Tomado de Chambers,J; Health Affairs, 33, no.10 (2014):1751-1760

caso del *imatinib*, la relación costo-efectividad incremental fue ideal, del orden de U\$S 36.921 por AVAC. (Ver Cuadro 1)

Como dato de referencia, en EEUU un umbral entre \$50.000 a \$ 100.000/ AVAC se justifica como definición de intervención sanitaria rentable, basada en un equivalente a la diálisis. Para Reino Unido y Canadá, el umbral de CEI deseado para aprobar tratamientos para el cáncer es por lo general menor a \$ 50.000/ AVAC. Un 60% de estos medicamentos bajo análisis presentaron ratios de costo/efectividad incremental muy superiores a los U\$150,000/AVAC. Esto señala la necesidad de plantear un debate urgente respecto de cuál debería ser el umbral de costo-efectividad ideal que una sociedad está dispuesta a pagar frente a la escalada de precios de las nuevas drogas. Por ejemplo, un estudio publicado

por Goldstein & Col para *bevacizumab* (Avastin®) de Roche, aplicable a cáncer colorrectal y mama metastásico demostró que, utilizado como tratamiento de primera línea, solo proveía un beneficio adicional de 0.10

La oncología, considerada un nicho de mercado hace años atrás, llegó a un volumen de negocios de U\$S 41 billones en 2008 comparado con los U\$S 24 billones de 2004. Los analistas del mercado de medicamentos de los Estados Unidos lo definen como "financial toxicity". ¿Mayor número de unidades vendidas? No. Precios por las nubes. Sí.

AVAC (5 semanas de sobrevida) con un costo de \$59.361. Esto implicaba un CEI de U\$571.240/ AVAC. Por tal motivo, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido descartó su financiamiento al

estimar que a ese costo solo se agregaban mínimos beneficios clínicos. De acuerdo a una publicación de Siddiqui & col de *Mayo Clinic Proceedings*, al ser limitada la duración del efecto terapéutico de la mayoría de los medicamentos oncológicos, cuando un tratamiento deja de ser efectivo es común que al paciente se le administre otra nueva droga hasta que todas las opciones posibles fracasen. Si hay cuatro drogas aprobadas para tratar un cáncer incurable en particular, no existe posibilidad de obtener precios bajos. Todas serán aplicables en alguna etapa de la evolución de la enfermedad, independientemente de la respuesta. Frente a esta situación, los médicos no suelen elegir la opción más costo/efectiva sino que solo lo deciden en términos de la regla del rescate, cuando la efectividad es baja y el costo elevado. La magnitud econó-



LIDERES EN CONSULTORIA Y GESTION DE SALUD



SISTEMAS



ASESORIA LEGAL

RECURSOS HUMANOS

CAPACITACION

mica del problema resulta compleja en oncología. El impacto social de la enfermedad y la gravedad de su diagnóstico coloca a pacientes y médicos frente a la necesidad imperiosa de asumir los altísimos costos de tratamiento, sin medir demasiado los resultados.

El BMJ publicó en 2015 un artículo de Allen Shaughnessy bajo el título “*Monoclonal antibodies: magic bullets with a hefty price tag*”. El autor sostiene que las ventas de monoclonales llegarán a más de U\$S 160 billones en los Estados Unidos dentro de los próximos años. ¿Cuánto cuesta un mes de vida de una persona? ¿Y llegar a seis meses de vida? ¿Puede la supervivencia de un enfermo tener un precio impagable? Esta serie de preguntas clave constituye el dilema bioético y sanitario del Siglo XXI.


Conclusiones

La oncología, considerada un nicho de mercado hace años atrás, llegó a un volumen de negocios de U\$S 41 billones en 2008 comparado con los U\$S 24 billones de 2004. Los análisis del mercado de medicamentos de Estados Unidos lo definen como “*financiamiento tóxico*”. ¿Mayor número de unidades vendidas? No. Precios por las nubes. Sí.

Muchos de los nuevos fármacos oncológicos ingresan al mercado a valores de más de U\$S 100.000/año de tratamiento, y no reemplazan a los existentes sino que se agregan a la lista. Como se establecen estos «precios de lanzamiento» resulta bastante opaco. Al momento de la aprobación para comercialización, la mayoría son de patente, con lo cual constituyen monopolios temporales con amplia libertad de acción e ilimitado poder para fijarlos. El problema es que, con ese precio, la siguiente innovación no va a valer menos. Esta descomunal disparada de pre-

cios, que supera ampliamente los beneficios terapéuticos, esconde una enorme brecha entre precio final y costo real de producción. Investigadores británicos sostienen que el precio de cinco drogas oncológicas resulta ser 600 veces mayor de lo que cuesta producirlas. Por ejemplo, el costo real de producción para un año de tratamiento de *imatinib* es de U\$S 159. Su precio de mercado es de U\$S 106.322/año en los Estados Unidos y de U\$S 31.867/año en el Reino Unido. En Argentina oscila entre U\$S 39.434 y U\$S 25.442/año. Es el “efecto sofobuivir”.

El problema es que cuando los regu-

ladores se sienten regulados, los médicos les escapan a los protocolos en nombre de la autonomía profesional, y muchos pacientes con enfermedad avanzada reciben tratamientos con baja evidencia de beneficios en calidad o cantidad de vida efectiva, la encrucijada entre economía, salud y bioética se transforma en dilema. Es como *Alicia* de Lewis Carroll, cuyo principal interrogante es qué camino tomar. Quizás la farmacoeconomía pueda ayudar, pero necesita de la política sanitaria con peso regulador. Parafraseando al gran Leonardo: “La técnica sin la política es manca, pero la política sin la técnica es ciega”. 

Bibliografía

- Budish,E; Roin, B and Williams, H. Do Firms Underinvest in Long-Term Research? Evidence from Cancer Clinical Trials. *American Economic Review* 2015, 105(7): 2044–2085.
- Chambers J.D., Thorat T, Pyo,J, Chenoweth M, Neumann P; Despite high costs, specialty drugs may offer value for money comparable to that of traditional drugs. *Health Aff (Millwood)*. 2014,Oct;33 (10);:1751-60.
- David H. Howard, Peter B. Bach, Ernst R. Berndt, and Rena M. Conti; Pricing in the Market for Anticancer Drugs; *Journal of Economic Perspectives—Volume 29, Number 1—Winter 2015—Pages 139–162.*
- DiMasi, J.A., Grabowski, H.G. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol*.2007; 25:209–216.
- FirstWordPharma. US cancer doctors drop pricey drugs with little or no effect; October 2015;
- Frakt, Austin. Why Preventing Cancer Is Not the Priority in Drug Development. *The New York Times*. DEC. 28, 2015.
- Jacobson M, Earle CC, Price M, Newhouse JP. How Medicare’s payment cuts for cancer chemotherapy drugs changed patterns of treatment *Health Aff (Millwood)*. 2010 Jul; 29 (7):1391-9.
- Karnon,J & col. New cancer drugs are very expensive - here’s how we work out value for our money; September 8, 2015
- Longo,D; Cancer-Drug Discovery — Let’s Get Ready for the Next Period; *N Engl J Med* 2014; 371:2227-2228;
- McKee, A.E., Farrell, A.T., Pazdur, R., Woodcock, J. The role of the U.S. Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *The Oncologist*. 2010; 15:13–18.
- Meropol, N.J., Schulman, K.A. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol*.2007; 25:180–186.
- Shaughnessy, A; Monoclonal antibodies: magic bullets with a hefty price tag *BMJ* 2012; 345.
- Siddiqui,M & Rajkumar, S.V; The High Cost of Cancer Drugs and What We Can Do About It. *Mayo Clinic Proceedings*; Volume 87, Issue 10, Pages 935–943.