

# Maestría en Economía y Gestión de la Salud

Trabajo Final de Maestría

Autora: Sandra Mariel Franceschetti

**EFFECTO FINANCIERO EN UNA OBRA SOCIAL POR LA  
UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN EL  
TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

2014

Directora: Dra. Estela Filliger

*Citar como:* Franceschetti, S. M. (2014). Efecto financiero en una obra social por la utilización de medicamentos biológicos en el tratamiento del cáncer. [Trabajo Final de Maestría, Universidad ISALUD]. RID ISALUD. <http://repositorio.isalud.edu.ar/xmlui/handle/123456789/3423>



## Contenido

1. INTRODUCCION.....	3
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
2.1 Formulación del Problema.....	3
2.2 Objetivos.....	9
3. MARCO TEORICO.....	9
3.1. Marco Teórico.....	9
3.2. Relevamiento bibliográfico .....	16
3.3. Nuevas tecnologías: las terapias biológicas.....	38
3.4. Terapias biológicas- Primer grupo: Anticuerpos Monoclonales .....	39
3.5. Aplicaciones en oncología .....	39
4. METODOLOGIA PARA ESTUDIAR "EL PROBLEMA" .....	40
4.1 Tipo de estudio .....	40
4.2 Fuente de datos y herramientas de recolección utilizadas .....	40
4.3 Universo, muestra y unidad de análisis.....	40
5. ESTUDIO DEL CASO – CONTEXTO DE LA DIBA.....	41
5.1. Análisis del Objetivo General .....	45
5.2. Análisis de los Objetivos Específicos.....	59
6. CONCLUSIONES.....	111
7. REFLEXIONES FINALES.....	113
8. BIBLIOGRAFIA.....	114
9. ANEXOS .....	123
10. GLOSARIO.....	135

## **1. INTRODUCCION**

La salud es un derecho fundamental de carácter universal reconocida y garantizada en normas y convenciones al amparo del derecho público internacional asumida en las constituciones políticas y programáticas que organizan los estados democráticos.

Con el surgimiento de las nuevas tecnologías, el efecto de las enfermedades catastróficas, dentro de las cuales tenemos la demanda de tratamientos asociados al cáncer, es muy significativo para los Seguros de Salud. Desde el punto de vista financiero esta última es una enfermedad que involucra un desembolso monetario significativo dado que, los gastos en tratamientos son altos, repetitivos, por periodos prolongados, y a veces para toda la vida.

En la actualidad las enfermedades catastróficas se están incrementando, creando nuevos problemas sanitarios- económicos que obligan a desarrollar planes estratégicos para disminuir la brecha entre los productos de uso convencional y los nuevos de muy alto costo, facilitando así el acceso a la población y reduciendo en consecuencia la inequidad.

Con el objeto de aportar ideas para encarar estos nuevos problemas es que se tratará de plantear y desarrollar los inconvenientes que tienen las Obras Sociales con la utilización de estas nuevas tecnologías como son las terapias biológicas: anticuerpos monoclonales y medicamentos de muy alto costo que se utilizan en el tratamiento del cáncer. A tal fin se llevará a cabo el estudio en la Dirección de Salud y Acción Social de la Armada (DIBA), que es la obra social de la fuerza, durante el período comprendido entre los años 2004 - 2012 inclusive, con la intención de que sirva como aporte a la comunidad sanitaria.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **2.1 Formulación del Problema**

Con respecto a los medicamentos podemos señalar que el mercado de los mismos, tanto en la oferta como en la demanda tiene características peculiares. En el campo de la oferta es una industria que se coloca a la vanguardia de la innovación tecnológica, liderando el desarrollo del conocimiento y del crecimiento económico. Como contrapartida la demanda del consumidor final se caracteriza por ser inducida: "Quien consume, no elige; quien elige, principalmente el médico, no paga; porque quien paga parcialmente es el paciente". El mercado de los medicamentos presenta casi todas las fallas de mercado tales como la

asimetría de la información, el riesgo moral, selección adversa, externalidades, etc. Las externalidades positivas son aquellas que benefician a las personas que no son las que los consumen, ya que benefician a toda la sociedad al curar enfermedades transmisibles y evitar su propagación.

Los medicamentos son bienes privados ya que su consumo es rival y excluyente o sea, si existe un comprimido solo éste puede ser consumido por una persona y no por otra (rival); y si se vende un envase de medicamento a una persona se le provee y cobra por ese envase aislando a los que no desean o no pueden pagar por ellas (eso es excluyente). Los medicamentos presentan asimetría de la información dado que el laboratorio posee mayor información que los médicos y farmacéuticos sobre la eficacia y calidad de sus productos. La eficacia de un fármaco referencia al efecto real del medicamento así como también a los posibles efectos colaterales y contraindicaciones. Esta asimetría se incrementa si los laboratorios financian la actividad académica o científica ya que los investigadores pueden brindar información parcial sobre sus descubrimientos ocultando o minimizando aquellas que los perjudiquen.

Teniendo en cuenta que la calidad comprende la seguridad del medicamento, el riesgo generado por esta información incompleta puede llevar al médico y al farmacéutico a tomar decisiones e informar erróneamente al paciente. Esta asimetría se transmite al consumidor que posee una información aún más imprecisa sobre la eficacia y calidad de los medicamentos. A esto se suma que el mercado no es homogéneo, sino que se encuentra segmentado en submercados y lo que aparenta ser un mercado competitivo es en realidad un conjunto de oligopolios y monopolios con alto poder de fijación de precios que se agudiza con el sistema de patentes al crear monopolios legales. Los costos resultantes de los comportamientos monopólicos implican una pérdida de bienestar de los consumidores debido a los mayores precios que deberán afrontar quienes continúen consumiendo los encarecidos medicamentos y a la reducción de posibilidades de acceso de quienes ya no puedan adquirirlos. Una misma suba de precios tiene un impacto distinto en términos de acceso en países pobres y en países ricos. En un país rico un aumento del precio en un medicamento conlleva a una escasa reducción en la cantidad consumida del mismo, pero en un país pobre el mismo incremento de precio repercute en las posibilidades de acceso al mismo por parte de la población, generando una pérdida de bienestar mayor. El medicamento es fundamental para la calidad del procedimiento terapéutico y se ha estimado que la mitad del gasto en salud de los hogares se llegó a concentrar en los medicamentos; por eso ellos condicionan gran parte de las diferencias sociales en el acceso de las personas a la salud. En consecuencia si se quiere disminuir las inequidades en términos de acceso, es

necesario hacer políticas de medicamentos, si se los deja fuera de las políticas sanitarias se estaría haciendo una gestión inconclusa, fragmentada o parcial.

Se observa que más del 90% de la investigación y desarrollo en materia farmacéutica se centra en enfermedades que afectan al 20 % más rico de la población del planeta. Únicamente el 1% de los fármacos desarrollados en los últimos 25 años ha estado dedicado al tratamiento de enfermedades tropicales y tuberculosis, que en conjunto representan el 11% de la carga mundial de morbilidad.

La Argentina sufrió una recesión durante fines de la década de los 90 y que alcanzó su máxima expresión en la crisis de fines del 2001, esto llevó a los argentinos a consumir cada vez menos medicamentos. La reducción del consumo fue a costa de los que menos dinero y más enfermedades tenían. Hasta el 2002 el consumo no detenía su caída y los precios continuaban su escalada. Solo accedían al medicamento los que tenían dinero y trabajo. En este contexto de país la situación la sufrían los que más necesidades y menos dinero tenían, por ello el Ministerio de Salud de la Nación implementa el Programa REMEDIAR en el año 2002. Esto es debido a la fuerte crisis social y económica resultante del proceso iniciado en 1998 y que llegó a su punto crítico en el 2001. Es así que la emergencia sanitaria fue declarada en mayo del 2002 con la sanción de la Ley 25.590 que dio origen a este programa entre otros. El objetivo de REMEDIAR es: "contribuir a evitar el deterioro de las condiciones de salud de las familias más pobres del país, asegurando se acceso oportuno a tratamientos apropiados que incluyan terapia a través de medicamentos para al menos, el 90% de sus patologías prevalentes."

El elevado precio de los medicamentos ha sido uno de los más angustiantes problemas de nuestra sociedad. Medicamentos para enfermedades agudas que cuestan centenares de dólares para tratamientos de pocos días, o la más silenciosa y masiva situación de los pacientes de enfermedades crónicas.

Una política nacional de medicamentos es parte esencial de una política de salud ya que su prioridad es garantizar el acceso a los medicamentos esenciales de toda la población.

La política de medicamentos en manos del mercado no tiene valores, tiene precios, y esto se debe tener muy en cuenta al realizar este estudio.

El uso racional de los medicamentos definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS): "consiste en que los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad".

Este uso racional de los medicamentos se ve afectado ya que el financiamiento de la compra particular de medicamentos, al menos parcialmente depende de terceros, lo que si bien es

una medida absolutamente necesaria, a veces promueve en los pacientes conductas irracionales a la hora de demandar su prescripción, al adquirirlos o al decidir su consumo porque son las obras sociales y las aseguradoras privadas las que deben responder por ello. La salud, la vida, la seguridad efectiva y la seguridad social son derechos fundamentales, puesto que su concepción comprende una serie de principios de carácter universal reconocidos y garantizados en normas y convenciones al amparo del derecho público internacional asumidos en las constituciones políticas y programáticas que organizan los estados democráticos.

El preámbulo de la Constitución Nacional Argentina establece que se debe promover el bienestar general para todos los hombres del mundo que habiten el suelo argentino.

Es por ello que los medicamentos además de pertenecer a un mercado imperfecto y con fallas y en donde se desarrollan actividades de compra venta, el Estado juega un rol importante como proveedor, financiador y regulador.

Además por las características singulares que poseen los medicamentos en cuanto a su modo de acción, efectos colaterales, conservación, etc. y su importancia para la salud de la población es que el gobierno debe llevar a cabo políticas tendientes a garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

Estas funciones son encomendadas a organismos que se encuentran dentro del Ministerio de Salud y es así que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), se encarga del registro, control, fiscalización de la sanidad y calidad de los productos, sustancias, elementos, procesos, tecnologías y materiales que se consumen o utilizan en la medicina, alimentación y cosmética humana.

En nuestro país la cobertura de servicios de salud se encuentra compartida entre el Sector Público (Nacional, Provincial y Municipal), el sector de Obras Sociales, y el Sector Privado, con fuertes interrelaciones, tanto a nivel de la provisión como en términos de financiamiento. Una diferencia distintiva entre los Seguros Sociales y Privados de Salud es que los primeros no seleccionan a sus beneficiarios y los segundos pueden practicar selección adversa, es decir tienden a concentrarse en aquellos de mayor ingreso y menor riesgo.

Las Obras Sociales Nacionales se incluyen en la normativa establecida por la Ley 23.660 y se encuentran reguladas por la Superintendencia de Servicios de Salud, participan en el Fondo Solidario de Predistribución y tienen la obligatoriedad de cumplir con el Plan Médico Obligatorio (PMO).

Las Obras Sociales Provinciales en cambio no se incluyen en la normativa de la Ley 23.660 y en consecuencia no están reguladas por la Superintendencia de Servicios de Salud. Cabe señalar que cada provincia dio nacimiento a su propia Obra Social Provincial a partir de una

Ley o Decreto específico. Estos no participan en el Fondo Solidario de Predistribución ni cuentan con la obligatoriedad de responder o establecer un PMO, aunque algunas instituciones provinciales hayan avanzado en esta dirección.

Su proceso de financiamiento, organización y asignación de recursos depende directamente de cada una de las provincias.

El Decreto 1776/2007 aclara que las Obras Sociales dependientes de las Fuerzas Armadas, de la Policía Federal Argentina y del Servicio Penitenciario Federal, quedan comprendidas dentro del concepto de Obras Sociales Estatales a que alude el artículo 3 del Anexo del Decreto N° 1731/2004.

El Decreto 1776/2007 destaca que las Obras Sociales mencionadas en el Artículo 1º, inciso g) de la Ley 23.660, no han adherido al régimen establecido por dicha ley.

Este es el caso de la DIBA, que no está comprendida por la Ley 23.660, no participa del Fondo Solidario de Predistribución y si bien no está obligada a cumplir con el Plan Médico Obligatorio, la misma ha avanzado en esa dirección.

Las enfermedades catastróficas pueden definirse desde dos puntos de vista:

1- desde el punto de vista clínico: corresponden a cualquier patología en donde existe riesgo de pérdida de vida, o pérdida irreparable en la integridad física que causen un sufrimiento que los adelantos de la ciencia no puedan controlar.

2- Desde el punto de vista financiero: son aquellas enfermedades que involucran un desembolso monetario significativo, que excede algún umbral considerado normal, ya sea por episodio, por periodo de tiempo, o en relación con el ingreso familiar y que provoca un estado de insolvencia financiera temporal o definitiva.

Estas enfermedades catastróficas presentan dos características principales: son de baja incidencia y pueden implicar un deterioro en los ingresos, al generar un co-pago que excede la capacidad económica de las familias. Además implican un problema para la cobertura de los seguros de salud ya que los gastos en tratamientos son altos, repetitivos, por periodos prolongados, y a veces para toda la vida. En la medida en que el desarrollo tecnológico por un lado y la pobreza por el otro aumentan, estas enfermedades se incrementan impactando las políticas sanitarias y el financiamiento.

Debido a las nuevas tecnologías, el efecto de las enfermedades catastróficas es muy significativo y negativo para los Seguros de Salud, tales como las demandas de tratamientos asociadas al cáncer, infarto o diabetes.

La presencia de enfermedades crónicas y catastróficas, la edad y sexo aumentan el gasto en salud, tanto en términos absolutos como en porcentaje de ingreso.

En la Argentina, los trabajadores asalariados están cubiertos por esquemas de seguros sociales, por lo tanto los riesgos individuales no se reflejan en los niveles de las contribuciones. Las contribuciones están solo relacionadas al ingreso hasta un límite definido. La actual directora general de la OMS Margaret Chan al referirse al efecto de las muertes ocasionadas por enfermedades catastróficas dijo que las mismas representan un desafío y en muchos países se describe la situación como un desastre inminente. Un desastre para la salud, la sociedad y principalmente para todas las economías nacionales, propinando así un golpe al desarrollo.

El PMO (Resolución 201/2002 del Ministerio de Salud Pública) establece un conjunto de prestaciones básicas esenciales que deben ser garantizadas por los Agentes del Seguro de Salud.

Dentro de estas prestaciones se encuentran los medicamentos oncológicos, y respecto a ellos se establece que: "Tendrán una cobertura del 100% por parte del Agente del Seguro" y según protocolos nacionales aprobados por la autoridad de aplicación.

Sin embargo, por un lado se tiene que los protocolos oncológicos nacionales no están definidos; por el otro la autoridad de aplicación, es decir la ANMAT para aprobar un medicamento se basa en los Decretos N° 150/92; Decretos N° 1.890/92 y 177/93 en donde se indica que la ANMAT los aprueba si están aprobados en un país del Anexo I: Estados Unidos, Japón, Suecia, Confederación Helvética, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Dinamarca, España, Italia.

Las Terapias Biológicas son drogas que se utilizan para estimular o restaurar la capacidad del sistema inmunitario para hacer frente a enfermedades tales como el cáncer, las patologías autoinmunes como la artritis reumatoidea y la soriasis, las infecciones, etc.

Las terapias biológicas se clasifican en 6 grupos y uno de ellos son los anticuerpos monoclonales, drogas de muy alto costo y que se están utilizando en el tratamiento de patologías oncológicas.

De acuerdo a todo esto en esta patología, se cubren los medicamentos oncológicos monoclonales y medicamentos de alto costo que surgieron en los últimos años y que muchos de ellos no presentan Medicina Basada en la Evidencia.

Finalmente se tiene que las prácticas normatizadas en el PMO fueron evaluadas por el Equipo de Evaluación de Tecnología Sanitaria que sobre la base de la metodología de Medicina Basada en la Evidencia ha analizado la literatura nacional e internacional, comparando con Agencias de Evaluación de Tecnología y las políticas de cobertura de otros países del mundo.

Por todo lo expuesto:

-¿Qué y en qué condiciones debe la seguridad social cubrir estos tratamientos?

-Todo lo aprobado por la autoridad regulatoria para su comercialización, ¿debe ser financiado por la seguridad social?

- Que se debe establecer, ¿protocolos de tratamiento o en qué situación se incluye o no un determinado medicamento?

## **2.2 Objetivos**

### ***Objetivo General:***

Analizar el efecto de la inclusión de medicamentos biológicos de muy alto costo en el tratamiento del cáncer en la DIBA y sus posibles implicancias para las obras sociales.

### ***Objetivos Específicos:***

a) En base a la documentación relevada analizar que terapias han demostrado efectividad terapéutica.

b) Realizar un estudio del efecto sobre los costos y el presupuesto de los gastos operativos del Departamento Farmacia de la DIBA por la aplicación de las nuevas tecnologías basadas en el uso de anticuerpos monoclonales que son de alto costo, surgidos en los últimos años para el tratamiento de pacientes oncológicos.

## **3. MARCO TEORICO**

### **3.1. Marco Teórico**

En Salud existen metodologías que les sirven a los profesionales y sus autoridades realizar evaluaciones económicas, a los fines de realizar las asignaciones de los recursos, de manera tal que maximicen los beneficios y puedan tomar decisiones óptimas.

Estas metodologías son tres, y la diferencia entre todas ellas radica en la forma de medir las consecuencias de las intervenciones evaluadas. Tenemos así:

- a) **costo-efectividad:** la unidad de medida de la consecuencia de dos alternativas de intervención es la misma.(ej.: años de vida ganados). Las alternativas pueden tener distinto grado de éxito en alcanzar la meta y también distintos costos. Para comparar las alternativas se utiliza la medida de costo por unidad de efecto, es decir, costo por año de vida ganado, o bien al revés: año de vida ganado por dólar gastado. El tce (costo/efectividad) = costo en unidades monetarias/beneficios en unidades naturales. Sirve para comparar tratamientos alternativos, y al comparar es mejor aquel con tce más bajo.
- b) **costo- utilidad:** es una variante del análisis de costo efectividad que utiliza como denominador los años de vida ajustados por calidad, que incorporan las preferencias de los individuos y la sociedad. Se expresa en términos de costo por año ganado ajustado por calidad. Las unidades de utilidad: muerte= 0, salud perfecta= 1; tcu=costo en unidades monetarias/beneficios en AVAC (años de vida ajustados por calidad). Sirve para comparar tratamientos alternativos, y al comparar es mejor aquel con tcu más bajo.
- c) **costo-beneficio:** los costos y los beneficios se expresan en términos económicos, por lo tanto permit compar intervenciones de diferentes sectores. Las unidades son monetarias. Tcb= costo en unidades monetarias/ beneficio en unidades monetarias o bien TCB= beneficio en u. monetarias-costo un u. monetarias. Tcb<1 o TCB>0. Se utiliza para valorar tratamientos aislados (construir un camino vs instalar una industria).

En el presente trabajo se tendrán en cuenta ellos, para arribar a las conclusiones finales.

Tipo de estudio	Medida/evaluación de los costos	Identificación de consecuencias	Valoración de consecuencias
Análisis costo-efectividad	monetario	Un solo efecto de interés común a las alternativas	Unidades naturales (años ganados, puntos de presión sanguínea bajados)
Análisis costo-beneficio	monetario	Uno o múltiples efectos no necesariamente comunes a las alternativas. Los efectos comunes pueden ser alcanzados en diferentes grados por las alternativas	Moneda

Análisis costo- utilidad	monetario	Uno o múltiples efectos no necesariamente comunes a las alternativas. Los efectos comunes pueden ser alcanzados en diferentes grados por las alternativas	Años de vida ajustados por calidad
-----------------------------	-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------

Elaboración propia en base: METHODS FOR THE ECONOMIC IF HEALTH CARE PROGRAMMES. Michael F. Drummond, Greg L., Stoddard ang Georg W. Torrance, Oxford Medical Publication. Oxford University Press,1989.

La mayor parte de las nuevas tecnologías son propulsoras del gasto sanitario, a corto y a largo plazo, a través de diversos mecanismos (González López – Valcárcel, B. 2005). Pero no toda innovación es un adelanto, ni toda innovación mejora la salud, ni toda innovación que puede mejorar la salud es costo – efectiva.

La relación entre avance tecnológico y gasto sanitario importa a la sostenibilidad del sistema a corto plazo y al temor por el futuro, por esto, la pregunta que surge formular es ¿ a dónde vamos a llegar?. El tema central es si las nuevas tecnologías valen la pena, si aportan a la salud y al bienestar de la población más de lo que cuestan. El análisis costo- beneficio generalizado, con perspectiva de largo plazo, ha concluido en general positivamente. Por ejemplo en EEUU las innovaciones terapéuticas para tratar el infarto, la depresión y las cataratas han valido la pena, aunque los resultados no hayan sido concluyentes para el cáncer de mama (Cutler, D.M. y M. McClellan 2001).

Mohr, Mueller y colaboradores en el 2001, demostraron que el avance de las tecnologías médicas explican entre el 33% y el 50% del incremento del gasto sanitario. Cabe señalar que el ciclo tecnológico es en gran parte exógeno a los gobiernos, especialmente en países de poco peso global, imponiendo aumentos de gasto cuando surgen innovaciones efectivas pero costosas en el arsenal terapéutico. Sin embargo, algunas novedades desplazan el costo del largo plazo, cambiando costos indirectos financiados por las familias por los directos financiados públicamente. Struijs, J.N.y colaboradores en el año 2006 indicaron que si bien a largo plazo se ahorran los costos totales, sobrecargan los presupuestos a corto plazo y amenazan la sostenibilidad del sistema sanitario.

Existen limitaciones y deficiencias en la incorporación de nuevas tecnologías que proceden de tres causas: a) limitaciones del conocimiento sobre costo- efectividad, por evaluación insuficiente o por problemas de difusión. b) problemas con las decisiones de incorporación, de tipo institucional (la regulación) y de incentivos, y c) problemas con la aplicación clínica de las novedades.

- a) limitaciones del conocimiento sobre costo- efectividad, por evaluación insuficiente o por problemas de difusión.

Las limitaciones de la evaluación de las nuevas tecnologías se han discutido ampliamente (Peiró, S. y J. Puig 2007). Estas limitaciones pueden ser: intrínsecas o por ineficiencias de los recursos empleados en el propio proceso de evaluación causadas por una deficiente institucionalización.

Limitaciones intrínsecas: si bien la metodología de evaluación de estas tecnologías ha dado pasos agigantados, subsisten problemas para gestionar científicamente la incertidumbre y la estandarización metodológica. Smith, R. y I Roberts ( 2006) plantean dos problemas: ¿Cómo paliar el sesgo inducido por la industria en los metaanálisis? y ¿Cómo adaptar a las condiciones locales los resultados de estudios foráneos?.

Con la aceleración de los avances tecnológicos, la caducidad de las evaluaciones se va acortando. La brecha de estos conocimientos es muy alta, por eso es que menos de la mitad de la atención médica de los EEUU está basada en evidencia firme y sustentable sobre efectividad (Orszag,P:R: y P: Ellis 2007).

Los retos metodológicos para el futuro de la evaluación se amplían. A medida que la medicina se personaliza, con la genómica y los tratamientos individualizados, el coste-efectividad tenderá a dejar de ser un criterio de poblaciones y esperanzas matemáticas para convertirse en un marcador personal. Dos pacientes con la misma enfermedad conseguirán con el mismo tratamiento resultados muy distintos, que se podrían estimar a priori con precisión, es decir, para uno de ellos el tratamiento podría ser costo-efectivo y para el otro no.

Ineficiencias de los recursos empleados en el propio proceso de evaluación causadas por una deficiente institucionalización: La orientación política de la evaluación de tecnologías, es fundamental, así como tener en cuenta el contexto, o sea, quien encarga, a quién se dirige, qué se evalúa, y para qué tipo de decisiones- ( Buse et al., 2002). Se tienen que evaluar las nuevas tecnologías pero también reevaluar las antiguas, para las mismas o nuevas indicaciones, primando las preocupaciones éticas, las de seguridad del paciente, y/o las económico-presupuestarias. Más del 53% de las 159 tecnologías que evaluó la agencia National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) entre marzo de 2000 y junio de 2006 son "nuevas" ( menos de tres años desde el lanzamiento ). Tres de cada cuatro fueron de medicamentos mientras que solo el 14% son de productos sanitarios y el 9% de procedimientos (Linden et al., 2007).

En la medida en que, como estrategia general de los reguladores, se tiende a fijar precios de nuevos fármacos y de pruebas diagnósticas según su valor terapéutico más que en función de los costos de producción, es esencial para la industria y la Administración proveerse de análisis de costo-efectividad de los nuevos productos, y difundirlos correctamente.

La agencia británica NICE, creada en 1999 como reacción a la falta de equidad geográfica en el acceso a tratamientos y la preocupación por la sostenibilidad financiera, tiene autoridad para decidir y por lo tanto ha generado confianza en el sistema. Sus decisiones no están basadas sólo en los números de costo- efectividad incremental, pero los tienen en cuenta ( Pearson, S. y M. D. Rawlins 2005).

b) Limitaciones relacionadas con las decisiones de incorporación de las nuevas tecnologías: Regulación, Instituciones, Agentes e Incentivos.

Aunque se tuviera perfecto conocimiento de la costo-efectividad de los nuevos tratamientos, no siempre se adoptarían decisiones claras al respecto. El papel de las instituciones, los agentes que deciden y sus incentivos explican las limitaciones relacionadas con las decisiones de la incorporación de las nuevas tecnologías.

Elshaug, A. G. y colaboradores( 2007) opinan que es más fácil adoptar nuevas tecnologías que deshacer posiciones, desinvirtiendo en tecnologías que han dejado de ser costo-efectivas.

Los nuevos medicamentos se autorizan a nivel estatal (en Europa se subrogan cada vez más en las autorizaciones de la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (EMA)) y se decide la cobertura. Estas decisiones dependen del plantel de políticos que dirigen estas instituciones, y las mismas son susceptibles a tentaciones cortoplacistas.

Los centros y servicios hospitalarios hacen la selección de medicamentos (Guías Farmacoterapéuticas), establecen los criterios de uso ( por la Comisión de Farmacia y Terapéutica) y las guías de Práctica Clínica ( por los servicios Clínicos y las Comisiones de Calidad). Por último cada médico toma las decisiones clínicas específicas para sus pacientes, aplicando o no las guías y seleccionando entre los fármacos autorizados.

La compañía poseedora de la patente del nuevo fármaco se preocupa de iniciar el proceso de fijación de precio, y acelerarlo, en los países donde la cotización del costo por año de vida ajustado por calidad (AVAC) es más alta . Por otra parte, dada la incertidumbre sobre efectividad a mediano y largo plazo de los nuevos tratamientos, a los fines de acelerar la disponibilidad de los nuevos fármacos por los pacientes, la EMA aprobó en 2006 una disposición mediante la cual se admiten autorizaciones condicionales, que deberán ratificarse cuando haya más evidencia científica, como son los casos de medicamentos huérfanos y medicamentos que salvan vidas. Esta "carrera contra el tiempo" otorga una gran ventaja a la compañía pionera, porque incorporar es más sencillo que retirar tecnologías y porque ganan tiempo y dinero al reducir los plazos de comercialización. Este atajo legal, se puede utilizar

para introducir nuevos fármacos no huérfanos, ya que en muchos casos al poco tiempo de ser autorizados como huerfanos, solicitan ampliar las indicaciones a otras enfermedades. Varios países exigen que los nuevos medicamentos demuestren que son más costo-efectivos que los tratamientos a los que sustituyen (Del Llano, J.; J.P. Pinto y J.L. Abellan 2007).

En la densa trama de actores se encuentra la industria farmacéutica que tiene un papel importante en el trasfondo de las decisiones de adopción de estas tecnologías. Las compañías farmacéuticas han hecho crecer potentes departamentos de Farmacoeconomía que elaboran y publican (si los resultados les favorecen) evaluaciones económicas de sus productos.

A veces las tecnologías costo-efectivas no se implementan por limitaciones presupuestarias, cuando se requiría en un contexto de moderación del gasto público. El análisis del impacto presupuestario, realizado según estándares metodológicos, debería formar parte de los informes de evaluación económica (Mauskopf, J. A. et al 2007).

El ciclo tecnológico exige obligaciones de gasto a los países y pone en peligro su sostenibilidad, principalmente en los países en los que se carece de una cultura de priorización. Las decisiones de financiación pública de nuevas tecnologías se toman atomizadas y descoordinadamente, sin noción de pertinencia a un Sistema Nacional de Salud.

c) problemas con la aplicación clínica de las nuevas tecnologías.

Las nuevas tecnologías bien evaluadas y aprobadas pueden implementarse mal por falta de adherencia de los pacientes y de los médicos a las guías. La aplicación puede desbordar los límites de las indicaciones, al utilizar una tecnología de alto costo para pacientes que no la requieren.

Los incentivos tienden a favorecer los tratamientos y pruebas más caros. El reto es cómo incentivar a los médicos para que apliquen las nuevas tecnologías con sentido de medida y conciencia de costo, y cómo aumentar la adherencia a las guías.

El fuerte incremento del gasto en farmacia se debe a dos fenómenos interrelacionados, el primero es por la dinámica de la innovación ya que en esta década se han empezado a comercializar nuevos medicamentos de precio elevado que no siempre sustituyen a los tratamientos estándar (segundas y terceras líneas de tratamiento de cáncer); el segundo es la tendencia a la ambulatorización de los tratamientos farmacológicos prescritos desde la atención especializada. Por este incremento se debe profundizar ¿Qué tipo de medicamentos son? ¿Para qué enfermedades? ¿Cuál es su costo-efectividad?

La eclosión de los medicamentos biotecnológicos ha disparado las cuentas de la farmacia. El sueño de la industria farmacéutica es cronificar el cáncer, como ocurrió con el HIV. Si consiguen que los tratamientos oncológicos no maten al paciente por su toxicidad, podrán administrarse durante décadas para mantener en vilo al tumor. Por otra parte, si reducen la toxicidad y cambian la forma de administración, se podrían vender masivamente para tratar ambulatoriamente al cáncer.

Los ahorros de los costos de internación, al ambulatorizarlos, compensan el incremento de precio de los nuevos tratamientos. Así se redistribuye el gasto sanitario, con aumentos continuos e imparable del presupuesto de farmacia y estancamiento o aumento moderado de los costos del personal y de la hotelería. Las segundas y tercera líneas de tratamiento oncológicos, o sea, cuando el tratamiento de elección ha fracasado, se han impuesto en la práctica, de ahí que la presión de la industria es abrumadora ya sea directa o indirectamente.

Hasta agosto de 2005, la Foods and Drug Administration (FDA) había aprobado 64 fármacos biotecnológicos y actualmente más de 400 nuevos medicamentos biotecnológicos están en ensayo clínico. Todo esto hace suponer que en el futuro inmediato el presupuesto del gasto farmacéutico aumentará.

La efectividad de los nuevos anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de mama o de colon en estadios finales es de días a meses, pero con tarifas de costo por AVAC de cien mil euros. Es posible que la sociedad valore más los AVAC, que alargar la vida de pacientes con cáncer irreseccable aunque el AVAC salga 100.000 euros. Becker, G.K. Murphy y T. Philipson (2007) presentan argumentos a favor: el valor de la vida es no lineal, la esperanza posee valor y el valor individual puede ser menor que el valor social de la vida.

En cualquier caso los nuevos medicamentos biotecnológicos van a presentar un reto para la sostenibilidad del sistema de salud.

En síntesis existe una tendencia alcista del gasto en farmacia y del sistema de salud, sin guías nacionales ni criterios explícitos, toma de decisiones de inclusión o exclusión de los costosos nuevos tratamientos de forma descoordinada y desconcentrada. El racionamiento de estos nuevos medicamentos tecnológicos, de costo efectividad incierto y de precio alto, debería ser asumido a niveles de las políticas de estado.

El desarrollo y continuo avance en inmunología, genética y biología molecular han permitido implementar nuevas alternativas de tratamiento en enfermedades (como por ejemplo las oncológicas) que tradicionalmente contaban con pocas opciones terapéuticas.

Las terapias biológicas utilizan al sistema inmune del organismo ya sea directa o indirectamente reparando, estimulando y mejorando la respuesta inmune.

Las ventajas de estos nuevos fármacos son:

- Permiten detener, controlar o suprimir los procesos que permitan el avance de determinadas patologías.
- Refuerzan el poder destructor del sistema inmune e impiden la diseminación de las células neoplásicas y precancerosas.
- Modifican el curso de la enfermedad y permiten obtener un mayor sinergismo con las terapias convencionales.

Como desventaja se menciona el hecho de que comparten una característica relevante importancia que es su elevado costo, lo que obliga a evaluar críticamente los resultados en relación a los recursos disponibles en las organizaciones de salud de nuestro país.

En los Sistemas de Salud de los países desarrollados, como Gran Bretaña, se encuentra que su uso está estrictamente normatizado por Guías de Práctica Clínica que se basan en los estudios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE).

Durante años la práctica de la medicina se ha apoyado en supuestos, entre los que la experiencia médica individual, la autoridad que ésta le otorga y el conocimiento de la fisiopatología resultaban suficientes para llevar adelante la misma. Frente a esto aparece, como un gran cambio en el paradigma, la MBE, que pretende fundamentar las conductas médicas en la información proveniente de la investigación.

El problema central de la Economía de la Salud es asignar recursos finitos, y esto suele ser ajeno a la forma clínica de pensar. Esta se ocupa de las necesidades de un solo paciente, sin pensar en el consumo de los recursos o en el uso alternativo de los recursos para otros pacientes. Las metodologías de análisis suponen una decisión con perspectiva poblacional y fuera de la relación médico paciente.

La utilización de estas drogas en nuestro país, tomando recomendaciones efectuadas en países desarrollados, hace que su incidencia en el esquema de costos supere, en la mayoría de los casos, los recursos disponibles de organizaciones de la Seguridad Social, como Obras Sociales y Prepagas, influyendo en el acceso de los pacientes al tratamiento. Cuando la cobertura debe realizarse desde el Sistema Público, las restricciones en la accesibilidad son aún mayores.

## **3.2. Relevamiento bibliográfico**

En 2007 y 2008 delegaciones de Argentina , Barbados, Brasil, Bolivia, Colombia, Costa Rica, Chile, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Jamaica, México, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Suriname y Uruguay se reunieron y analizaron la evolución de los precios de medicamentos antirretrovirales en la Región, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los Ministerios de Salud y de Relaciones Exteriores de Brasil y acordaron como prioridad desarrollar estrategias para reducir los precios de medicamentos bajo exclusividad en la Región, de alto costo para los países y para los cuales una negociación basada en los principios de la competencia no redundaría en una reducción de precio para los mismos. En este contexto se efectuó en Brasilia, Brasil del 4 al 6 de noviembre de 2008, el Primer Encuentro Internacional sobre Acceso a Medicamentos de Alto Costo y Fuentes Limitadas. La OPS preparó un documento a partir de las conclusiones que resultó de este encuentro. En el mismo se plantea la problemática de los medicamentos de alto costo (dentro de los cuales están incluidos los monoclonales) y los pronunciamientos e iniciativas lanzadas por la OMS /OPS para afrontar esta problemática. También se describen los desafíos a los que se han de enfrentar los países de la Región ante estos medicamentos de alto costo y por último las estrategias de futuro que pueden ayudar a mejorar el acceso a los mismos.

En el documento se establece que los medicamentos son parte fundamental de toda política farmacéutica y, por extensión, uno de los pilares fundamentales de las políticas de salud pública. El acceso a los mismos tiene crecientes dificultades por la fragilidad financiera de los sistemas de salud y los problemas generales de acceso a los servicios sanitarios de una gran parte de la población, entre otras causas; y esta gravedad se incrementa en el caso de los medicamentos de alto costo, debido en parte a la concesión de las patentes, concebidas como vehículo para el estímulo de la innovación.

Un aspecto crucial del acceso a los medicamento es la accesibilidad económica y que su costo no suponga una proporción excesiva de la renta que impida su compra u obligue al usuario a renunciar a otros bienes básicos para poder adquirir los mismos. En el caso de que los medicamentos estén cubiertos por un seguro social y sean gratuitos o subvencionados para el usuario, el costo continúa siendo importante, pues puede cuestionar la sostenibilidad financiera del sistema.

La falta de transparencia de los mercados y las asimetrías de información constituye otro de los retos a los que hay que enfrentarse, para lograr una mejora en el acceso de estas nuevas tecnologías en los sistemas nacionales de salud, de forma planificada y coherente con las necesidades sanitarias reales y basadas en la evidencia.

En este documento se establece también que la convocatoria del encuentro se enmarcó en la experiencia de los países de la Región en las negociaciones conjuntas de los medicamentos de alto costo, en un contexto regional en el que la proliferación e incorporación de nuevas tecnologías sanitarias, específicamente los medicamentos de alto costo, como lo son los monoclonales, representa un gasto importante que amenaza la sostenibilidad de los servicios públicos de salud.

El capítulo segundo de este documento establece que: "La posibilidad o no de acceder a un medicamento constituye una de las manifestaciones más tangibles de las desigualdades e inequidades entre países en la Región y entre poblaciones dentro de los países. Los aspectos económicos del acceso a los medicamentos involucran grandes dimensiones derivadas del precio de los productos y su efecto sobre los presupuestos familiares y de los sistemas de financiamiento imperantes en los diferentes sistemas de salud."; y a partir de aquí analiza los factores que constituyen barreras de acceso al medicamento.

Dentro de estos factores se encuentran:

Limitaciones de los servicios de salud: en el acceso a los medicamentos existen barreras de cobertura y de tipo legal que se registran cuando los sistemas de protección a la salud no disponen de los recursos para satisfacer las necesidades sanitarias de la población cubierta o no incluye determinadas prestaciones en su cartera de servicios.

Limitaciones en la accesibilidad económica: es una dimensión económica y constituye una de las mayores barreras en el acceso a los medicamentos. Se trata del equilibrio entre los recursos disponibles para financiar los medicamentos y el costo total pagado por los mismos.

Es justamente en los medicamentos de alto costo donde los problemas de acceso se agravan. La adquisición de los mismos constituye una gran carga al financiamiento del sistema público de salud y/o al gasto de bolsillo de familias e individuos. Una de las causas del elevado costo que presentan, es justamente la situación de exclusividad que poseen.

Los elementos de costo, exclusividad, novedad y tipo de enfermedad, configuran las características de estos medicamentos denominados de "alto costo" y que provocan graves problemas de acceso y de sostenibilidad del sistema.

Distintos actores se enfrentan a estos nuevos retos de accesibilidad a los medicamentos de alto costo desde diferentes perspectivas.

Los gobiernos, preocupados por el aumento del gasto farmacéutico y la sostenibilidad del sistema sanitario público, deben plantear planes de acción estratégicos que permitan anticiparse ante esta nueva realidad basándose en necesidades sanitarias, evidencias científicas y evaluaciones de gasto e impacto presupuestario.

Algunas de las estrategias a seguir pueden ser:

las negociaciones con la industria, las campañas de sensibilización e información sobre el aporte terapéutico de los nuevos medicamentos entre profesionales sanitarios y sociedad civil y la financiación selectiva basada en su innovación y valor terapéutico añadido .

La industria farmacéutica debe ser parte de la solución al problema de accesibilidad, tiene una responsabilidad explícita en garantizar la accesibilidad de los productos que origina y comercializa. La instauración de instrumentos como los presupuestos farmacéuticos donde se fija un límite máximo de contribución pública y en donde el excedente a de ser asumido parcial o totalmente por la industria; o los contratos de riesgo compartido, donde gobiernos e industria acuerdan los detalles de la retribución sobre ciertos medicamentos de alto costo en relación a determinadas variables; como son, efectividad, volumen de ventas y resultados en salud son los nuevos mecanismos que plantean la necesidad de negociaciones y entendimiento entre ambos actores.

Los profesionales sanitarios tienen también un papel clave en la problemática de los medicamentos de alto costo como garantes de los instrumentos del uso racional de los mismos. La falta de conocimiento sobre los precios de los medicamentos hace que exista falta de sensibilidad, por ello se deben emplear herramientas como la MBE, criterios de eficiencia y conocimiento sobre los precios de los medicamentos para sus decisiones clínicas y terapéuticas.

Los ciudadanos son parte importante en el proceso de su racionalización y deben ser conscientes de los retos ante los que se enfrentan los sistemas sanitarios.

El documento de la OPS también explicita en su página 19 capítulo 3.1 Evolución de la Agenda: de acceso o innovación a acceso e innovación que: "En los últimos veinte años un nuevo conjunto de elementos condicionantes se ha consolidado en la Región, elementos que requieren una readecuación de las políticas farmacéuticas y, en algunos casos, cambios en los objetivos e instrumentos. Se destaca el aumento de precio de medicamentos innovadores, con claras consecuencias negativas tanto para el sistema público de financiación como para la capacidad público/privada de compra."

En paralelo se observa que se consolida una globalización del mercado y una homogeneización de las medidas de protección de la propiedad intelectual (generalización de la patente por un periodo de 15 a 20 años) que afecta también a los medicamentos. Existen además factores, como las crecientes demandas por parte de las sociedades nacionales para la universalización de la cobertura y la mejora del acceso a los servicios de salud.

A consecuencia de los factores anteriormente enumerados, muchas de las políticas de regulación económica del medicamento utilizadas tradicionalmente han perdido o han visto reducida la efectividad que pudieron tener en su momento.

Las tres dimensiones como la política industrial, la política de ciencia y tecnología y la política sanitaria constituyen los vértices de un triángulo que deben ser articulados en la formulación de las políticas farmacéuticas a nivel nacional y regional.

Para realizar un uso racional del medicamento ante la presión y gran variedad de productos en el mercado desde 1977, la OMS con la ayuda de un Grupo de Expertos, ha preparado y actualizado periódicamente una lista de medicamentos esenciales. La OMS recomienda que los países adapten la lista a sus propias necesidades de salud. La Región siguió por este camino y la fue incorporado por casi todos los países.

La estrategia de selección de medicamentos en base a evidencias plantea que, si bien tiene en cuenta la oferta, no parte de ésta sino de las necesidades devenidas de las patologías prioritarias.

Los Estados tienen un papel importante en la definición de los medicamentos que serán cubiertos por los esquemas de financiación colectiva, ya sea ésta pública o privada. La regulación se ejerce desde la demanda cuando con los recursos públicos se compran los medicamentos que pertenecen a un listado y/o cuando las prescripciones ambulatorias se ajustan a otro listado específico basado en evidencias científicas. Esta forma de regulación desde la demanda también ocurre cuando los listados se hacen extensivos a los seguros de salud, ya sean seguros sociales o privados. El Estado ejerce así cierta influencia sobre el mercado en la medida que obliga a los financiadores institucionales a cubrir un conjunto explícito de medicamentos para la categoría o banda terapéutica. Es decir, trata de implementar criterios de selección para orientar la cobertura y el financiamiento de los medicamentos.

En el documento de la OPS se hace referencia a un fenómeno reciente relacionado con el acceso a los medicamentos de alto costo y que es la intervención del sistema legal a partir de lo que se conoce como la judicialización del acceso. Se recurre al sistema judicial como mecanismo para hacer efectivo el acceso a los medicamentos y a los tratamientos que los individuos no han podido obtener del sistema público de salud por las vías habituales. Esto por una parte, le permite al ciudadano hacer valer sus derechos legales a la salud como parte de sus derechos humanos fundamentales.

Por otro lado, su utilización sistemática puede derivar en disfunciones que ponen en entredicho los objetivos del uso racional y eficiente de los recursos sanitarios limitados. Igualmente, puede resultar en un conjunto de resoluciones jurídicamente válidas y

legalmente vinculantes, pero ineficientes en términos de gasto público. Se trata de un problema nacional, centrado en la interpretación constitucional del derecho a la salud y del acceso a los medicamentos; interpretación ésta que se realiza con independencia de la evidencia científica y de criterios de costo-efectividad y que puede poner, en algunas situaciones, en riesgo la sostenibilidad del sistema. Por ello resulta importante diferenciar aquellos casos donde se requiere al Estado hacer efectivo el acceso a medicamentos esenciales para salvaguardar la vida y dignidad humana y aquellos otros donde se pide a un tribunal de justicia que obligue al Estado a proporcionar medicamentos específicos para dolencias concretas, habitualmente de alto costo y bajo protección de patente. Es justamente en este segundo grupo de casos en donde se detecta la participación de actores exógenos que asocian las demandas legítimas de pacientes y familiares con agendas de tipo comercial.

Se pone en evidencia que las políticas farmacéuticas deben distinguir entre dos segmentos del mercado: el de los medicamentos bajo exclusividad legal y el de las versiones genéricas de los mismos una vez vencido el periodo de protección. Estas diferencias tienen un efecto muy significativo en el tipo de políticas, estrategias e instrumentos a disposición de las autoridades.

No es posible promover la competencia cuando no hay otros oferentes en el mercado o cuando se trata de productos que detentan monopolios debido a la protección de los derechos de propiedad intelectual, como es el caso de la mayoría de los monoclonales oncológicos. Es decir, la regulación pro-competitiva no aporta suficientes soluciones para los productos bajo situaciones de monopolio y, en consecuencia, hay que combinarlas con otro tipo de políticas y marcos regulatorios para asegurar el acceso bajo estas condiciones.

Existe un conjunto de estrategias, mecanismos y herramientas para promover y regular el acceso de la población a los medicamentos de alto costo. No todas pueden ser empleadas con idéntica facilidad en todos los países de la Región, ya que éstos se encuentran en posiciones estratégicas diferentes según variables tales como:

- el tamaño relativo del mercado interno de medicamentos,
- el desarrollo económico y la capacidad productiva y de innovación tecnológica,
- la capacidad de rectoría de las autoridades sanitarias y el desarrollo de competencias del ente regulador,
- el nivel de fragmentación de sus sistemas de salud,
- los grados de centralización-descentralización de los servicios y los niveles de autonomía regionales en la provisión de medicamentos,

- los niveles de cobertura y financiamiento de medicamentos garantizados a la población,
- la vigencia de tratados bilaterales o multilaterales de cooperación y libre comercio.

En función de estas variables es necesario que cada gobierno realice su propio análisis de situación indagando, fundamentalmente respecto al impacto potencial que cada acción podría tener sobre el acceso de la población a los medicamentos de alto costo y así establecer los instrumentos de políticas públicas, que resulten más adecuados.

El documento establece que las estrategias, mecanismos e instrumentos para fomentar el acceso a los medicamentos de alto costo son:

1. Desarrollo de políticas integradas que promuevan acceso e innovación.
2. La gestión de la propiedad intelectual orientada a contribuir a la innovación y promoción de la salud pública.
3. La evaluación de la innovación e incorporación de nuevas tecnologías.
4. La financiación selectiva del medicamento.
5. La negociación y la regulación del precio.
6. La gestión de las compras públicas.
7. La instrumentación del uso racional del medicamento.
8. Las herramientas de intervención.

La evaluación de tecnologías sanitarias en general y, la económica en particular, está siendo utilizada de forma creciente como instrumento de apoyo a las decisiones de asignación de recursos en salud a fin de garantizar la eficacia y la eficiencia en la utilización de tecnologías, especialmente, en la incorporación de estas nuevas tecnologías al arsenal terapéutico financiado por los sistemas de salud.

Esta evaluación para promover el tipo de innovación deseada puede ser aplicada en la fase de financiación de la investigación, condicionando la financiación a determinados objetivos o patologías. Algunos de los factores para establecer las prioridades de investigación entre enfermedades y problemas de salud pueden ser la carga –años de vida perdidos–, la ganancia en salud –AVAC– o el costo de tratamiento.

La mayor parte de los países que utilizan la evaluación económica para promover la innovación con valor terapéutico adicional y para evaluar el efecto en los costos, que significa la incorporación de un nuevo medicamento, lo hacen en el ámbito de la regulación de precios y la financiación de los medicamentos. Esta forma de regulación fue introducida inicialmente por Australia y ha sido aplicada posteriormente de forma explícita y regulada en

el Reino Unido a través del NICE, Canadá, Holanda, Suecia, Portugal y, de forma discrecional, en otros países.

Por lo tanto, las diversas experiencias internacionales en evaluación de tecnologías sanitarias están marcando una nueva senda donde la fijación del precio o las condiciones de financiación del medicamento van a venir determinadas por una evaluación que tendrá en cuenta, no sólo la utilidad terapéutica añadida que aporta el nuevo medicamento, sino también las circunstancias que rodean esta innovación, es decir, si cubre una laguna terapéutica anteriormente no cubierta, impacto presupuestario, necesidades de la ciudadanía, y gravedad de la patología para las que el medicamento está indicado.

En este sentido, estos instrumentos de apoyo a la toma de decisiones van a ayudar a fomentar el uso racional de los medicamentos de manera que la prescripción se realice de acuerdo a la indicación terapéutica para la cual fue registrada el producto y no para otra, con la consiguiente ventaja de evitar la prescripción ineficiente.

Para estimular además este uso racional del medicamento el documento “El acceso a los medicamentos de alto costo y fuentes limitadas” indica que se pueden establecer: “incentivos, que pueden ser dirigidos tanto a prescriptores como a pacientes para promover y asegurar el uso racional de medicamentos. En los primeros, por ejemplo, mediante la retribución ligada a prescripción eficiente o, por lo menos, la eliminación de incentivos potencialmente perversos, tales como la obtención de retribuciones monetarias y en especie por parte de la industria –obsequios, capacitación, y otros– que puedan inducir al médico a prescribir medicamentos que no son los más costo-efectivos. En el caso de los pacientes, uno de los mecanismos para desalentar un consumo ineficiente es la participación en el pago, que puede ser una estrategia aceptable si se aplican de forma que no atenten a la equidad. Ello puede conseguirse aplicando límites a los pagos y ligándolos a la capacidad de pago y a las necesidades de los individuos con copagos equitativos, tal como se aplican en los países nórdicos de Europa, aunque para la implementación de estos sistemas es necesario contar con un gran desarrollo de las tecnologías informáticas. La información sobre efectividad, calidad y costo, junto con un sistema adecuado de incentivos a médicos y usuarios permitiría la sensibilización de la demanda para una prescripción y consumo más eficientes.

Estas son herramientas de intervención que, aplicadas de forma coordinada y articulada por las autoridades públicas, pueden mejorar el acceso a los medicamentos de alto costo y fuentes limitadas en los países de la Región de las Américas.

El Estado puede regular la demanda, definiendo qué medicamentos serán cubiertos por los esquemas de financiación colectiva y variando los modelos de copago con el fin y de

implementar criterios de selección para orientar la cobertura y el financiamiento de los medicamentos, no sólo teniendo en cuenta la selección basada en criterios de seguridad, calidad y eficacia en el registro, sino también de costo-efectividad en su financiación.

Para incorporar un nuevo medicamento a los productos que reciben financiación pública se debe tener en cuenta circunstancias, como por ejemplo, la mejora terapéutica que el nuevo producto garantiza. La incorporación a listas positivas o formularios debe estar condicionada a la demostración de sus ventajas terapéuticas y económicas en términos de eficiencia en comparación con aquellos ya existentes. Esto evitaría el problema de las prescripciones influenciadas por estrategias de comercialización de los productores y el empleo de recursos públicos en la financiación de tecnologías de dudosa efectividad.

El sistema de pago compartido, también conocido como copago o cofinanciación, es el mecanismo mediante el cual el sistema de salud pública paga una parte del precio y el usuario la otra. Tiene como base la conveniencia de que el sistema de salud financie el suministro de medicamentos pero prevé que el usuario participe en el pago por dos razones: para que contribuya al financiamiento del sistema (copago) y para que el pago sirva como moderador del consumo y que disuada del consumo innecesario, evitando lo que en economía de la salud se conoce como riesgo moral. Su desventaja consiste en que la parte que cada persona debe desembolsar no es proporcional a sus ingresos sino a su condición de enfermedad y al precio de los medicamentos. Es decir, es un mecanismo que discrimina en contra de los más pobres y de los enfermos crónicos. Por este motivo la mayoría de los seguros de salud establece niveles diferentes de cofinanciación de acuerdo a la gravedad y el costo de la enfermedad. En algunos países de la Región el Estado y/o las entidades del seguro social se hacen cargo del costo integral de la medicación de alto costo. La cobertura de estos medicamentos de alto costo hace que su peso sobre los presupuestos públicos resulte muy superior a la participación de otros medicamentos ambulatorios como los que se utilizan en la atención primaria de la salud.

### ***3.2.1. Acceso a los medicamentos de alto costo y uso racional de los mismos a través de la regulación directa del precio en base a diversos criterios – Ejemplos en países de la Región y de Europa.***

Diversos criterios se adoptaron para facilitar el acceso a los medicamentos y efectuar un uso racional de los mismos. Una de estas medidas adoptadas es la regulación directa del precio de los medicamentos, en base a diversos criterios utilizados por los países de la Región y que son criterios basados en

- a) costos de producción también conocido como cost plus – aplicado en Colombia, Cuba y Ecuador.
- b) utilidad terapéutica en Cuba y Brasil
- c) evaluación económica, en Brasil y Nicaragua.
- d) en el precio de otros tratamientos disponibles en el mercado para las misma patologías –Brasil y Cuba– y/o en las comparaciones internacionales de precios utilizado por Brasil, Colombia, Cuba, México y Nicaragua.

Existen métodos más sofisticados y complejos de ejecución que tienen como principio básico el value for money; o sea, pagar de acuerdo al valor o a la utilidad del producto. Un avance más y un cambio de tendencia basado en ese principio se está produciendo actualmente en algunos países desarrollados; como por ejemplo, Australia, Reino Unido, e Italia, ante la fijación del precio o las condiciones de financiación de estos medicamentos de alto costo y sobre los que, principalmente, existe duda sobre su eficacia. Esta nueva tendencia, conocida a grandes rasgos como contratos de riesgo compartido, está marcada por el principio “lo que no cura no se paga” y que determina que la remuneración final que va a recibir la industria por sus productos no va a ser determinada por el número de unidades vendidas, (esquema tradicional), sino por el número de pacientes curados por la nueva terapia.

### ***3.2.2. Acceso a los medicamentos de alto costo a través de la agregación de la demanda – Ejemplos en países de América del Sur: Uruguay Chile y Perú***

La gestión de las compras públicas constituye una poderosa herramienta para mejorar el acceso a los medicamentos en general y para los de alto costo en particular.

Las compras centralizadas de medicamentos de alto costo permitirán agregar demanda y facilitan la negociación de mejores precios para los productos. Por otro lado, las compras centralizadas acompañadas de entregas descentralizadas de los insumos facilitan la construcción de un sólido sistema de información y control de gestión.

Es así que una modalidad para favorecer el acceso a los medicamentos es a través de la agregación de demanda, no solo de los servicios públicos, sino también de la seguridad social.

Tenemos como ejemplo:

- a) Uruguay: a fines del 2002 se creó la Unidad Centralizada de Adquisiciones de Medicamentos y Afines del Estado (UCAMAE) que adquiere no solo para el Ministerio de Salud Pública sino también para las instituciones mutuales buscando maximizar la compra centralizada de medicamentos.

Funciona en la órbita del Ministerio de Economía y Finanzas y está integrada también por los Ministerios de Salud Pública, Trabajo y Seguridad Social y Defensa Nacional. La compra se realiza por cuenta y orden de los organismos estatales integrantes del sistema, de acuerdo a las cantidades, especificaciones de calidad y oportunidades requeridas. Con este sistema se garantizan para los proveedores las condiciones de transparencia en la compra y en la accesibilidad a la demanda que para el Estado permite incrementar el poder negociador al concentrar la demanda.

b) Chile: la Central Nacional de Abastecimiento y compra para fármacos, insumos y bienes públicos (CENABAST) tiene peso estratégico al intermediar entre el sector público y el mercado. Desde 2004 provee fármacos y dispositivos médicos a los establecimientos del sector público de salud, actuando mediante mandato o en representación de éstos, a través de convenios con los establecimientos de salud en los que se establece una comisión por los servicios prestados por CENABAST.

c) Perú: la DIGEMID (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas) adquiere medicamentos no solo para el Ministerio de Salud sino también para el Sistema Integrado de Salud (SIS) y busca integrar en sus procesos a otras entidades aseguradoras.

En estos escenarios, se destacan:

- La negociación centralizada a nivel nacional con compras descentralizadas.
- La consolidación de la demanda en el sector público que incorpora las necesidades de la seguridad social.
- Buscar de forma sistemática las alternativas terapéuticas para medicamentos de alto costo, y desarrollar estrategias de negociación por esquemas de tratamiento.

El desarrollo y aplicación de los protocolos de tratamiento y/o guías clínicas para enfermedades que necesitan el uso de los medicamentos de alto costo y fuentes limitadas es prioritario para un uso racional del medicamento. La misión de asegurar el acceso equitativo de toda la población a un conjunto de prestaciones médico-quirúrgicas consideradas de alto impacto económico, en condiciones de calidad y sostenibilidad destaca la necesidad de diseñar sistemas de gestión que utilicen la existencia de evidencia científica, la realización de estudios de costo-efectividad que comparen resultados entre diversos tratamientos y un protocolo de indicaciones que será aplicado de forma rigurosa en la prestación de los servicios de salud.

### ***3.2.3. Experiencias de políticas y acciones destacadas en Latinoamérica: Brasil, Chile, Costa Rica y Uruguay.***

Dentro de las experiencias latinoamericanas merecen destacarse políticas y acciones que durante los últimos años han llevado a cabo algunos de los países de la Región con el objeto de facilitar el acceso a los medicamentos de alto costo y efectuar un uso racional del mismo. Dentro de los países de la Región se destacan cuatro: BRASIL, CHILE, COSTA RICA y URUGUAY.

a) En Brasil la dificultad para el acceso a los medicamentos de alto costo radica en que las nuevas tecnologías no sustituyen a las antiguas, sino que coexisten con ellas. Ese factor junto con la intervención del poder judicial y el marketing de la salud, hacen que la oferta pase a determinar la demanda de nuevas tecnologías en salud. Esto genera procesos de incorporación tecnológica sin la previa evaluación necesaria de su eficacia y eficiencia.

Brasil representa el décimo mayor mercado mundial de medicamentos, con un movimiento de US\$.12.000 millones y es por ello que en este el contexto sanitario en Brasil para el acceso a los medicamentos, las necesidades ilimitadas, los costos crecientes y los recursos finitos que presentan, fue importante la búsqueda de la máxima eficiencia. Por ello es que se establecieron Protocolos Clínicos y Directrices Terapéuticas (PCDT) como instrumentos de regulación y protección del usuario y como elementos de racionalización de la política. Además como elementos de racionalización fue creada la Comisión de Incorporación de Tecnologías en Salud (CITEC), vinculada a la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos Estratégicos (SCTIE).

Por otra parte la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED) es la que se encarga de la definición de las políticas de regulación de precios, que son implementadas por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (AVINSA), aprobada por una Resolución en el año 2004, por la cual con la aplicación de la Evaluación de Tecnologías en Salud se efectúa la toma de decisiones sobre el precio de los nuevos medicamentos, estableciéndose una política de precios basada en evidencias. A partir de ese momento, la regulación del precio de los medicamentos nuevos pasó a basarse en la evaluación del valor terapéutico del nuevo producto. El objetivo es evaluar si el nuevo medicamento aporta ventajas terapéuticas comprobadas respecto a los medicamentos existentes para la misma indicación terapéutica. En caso de que se compruebe esa ventaja, el medicamento analizado se clasifica como de Categoría I, y se establece como techo para su precio el menor precio practicado en los países que se indican: Australia, Canadá, España, Estados Unidos, Francia, Grecia, Italia, Nueva Zelanda, Portugal y el país de origen del producto. En el caso de que no se compruebe la ventaja terapéutica respecto a los medicamentos escogidos para la

comparación, el medicamento se clasifica como de Categoría II, y su precio se define a partir de un análisis fármaco-económico de minimización de costos. En este caso, el costo del tratamiento con el nuevo medicamento no puede ser superior al costo del tratamiento con el medicamento ya utilizado y que se escogió para la comparación, por lo tanto el precio del nuevo medicamento se define a partir de esa restricción y su precio además, no puede ser superior al menor precio en los países citados anteriormente. La experiencia demostró en esas evaluaciones que más de 80% de los medicamentos analizados fueron clasificados en la categoría II, lo cual significa que no aportaban, ninguna ventaja terapéutica adicional de acuerdo a las evaluaciones de Brasil.

Las principales etapas del proceso de análisis para afectar lo antedicho son:

1) Envío a la ANVISA de la información pertinente por parte de los fabricantes; 2) Revisión de la literatura; 3) Elección del mejor fármaco comparador; 4) Análisis comparativo, que toma en consideración los resultados y los costos de las dos opciones terapéuticas; 5) Definición del techo de precio; 6) Autorización de comercialización, considerando el techo de precio definido y el plazo límite para esa evaluación se estableció en 90 días.

b) En Chile se han enfatizado los esfuerzos para definir los protocolos y las guías clínicas únicas para el tratamiento de enfermedades seleccionadas con base en los principios de la medicina basada en la evidencia y siguiendo criterios de costo-efectividad. Para ello se creó el Programa de Aseguramiento Universal de Garantías Explícitas (AUGE) que partió de identificar las patologías que más afectan la carga de enfermedad en el país, luego seleccionó un conjunto limitado de 56 patologías por orden de prioridad, definió y validó protocolos clínicos para la atención de estas patologías en el que se detallan tanto las prácticas diagnósticas como los medicamentos que deben ser provistos. Las patologías del AUGE pasaron luego a constituir un marco regulatorio para prestadores y aseguradores como el FONASA y las ISAPRES.

c) En Costa Rica , para optimizar el uso de los medicamentos y brindar cobertura al 100%, la Caja Costarricense de Seguro Social definió la estructura que consideró adecuada para impulsar y consolidar la política de medicamentos esenciales y definió dos componentes que, fortalecieran el uso racional de los medicamentos: el Componente Científico- Técnico donde el responsable es la Gerencia Médica, que comprende la selección, prescripción, uso, y educación de los medicamentos y, el Componente Operativo, donde el responsable es la Gerencia de Logística, que comprende la planificación, presupuesto, adquisición, almacenamiento, calidad y distribución de los medicamentos. Entre los dos componentes

existe un intercambio continuo para que los medicamentos se encuentren disponibles en tiempo y forma. Los elementos fundamentales que se consideran en la selección de medicamentos son la epidemiología del país, los criterios clínicos – farmacológicos y la sustentabilidad del sistema.

La Caja Costarricense de Seguro Social implementó protocolos de tratamiento en patologías como: Esclerosis Múltiple, Trasplantes, Hemofilia, Cáncer, Leucemia Mielocítica Crónica, Linfomas, Artritis Reumatoidea, Tuberculosis multi-resistente, VIH/SIDA, Epilepsia refractaria, Antibióticos, Eritropoyetina y Hormona de Crecimiento.

Obtuvo logros en la accesibilidad a los medicamentos con un presupuesto para la adquisición de medicamentos que han oscilado entre 8 y 10% del presupuesto en salud.

d) Uruguay: es otro caso que merece destacarse puesto que a través del Fondo Nacional de Recursos del Uruguay (FNR), que comenzó a funcionar el 1º de diciembre de 1980 creada por el decreto Ley 14.897, efectuó un esfuerzo para estandarizar la práctica médica y apuntó a implementar un universalismo efectivo en la extensión de protecciones sanitarias frente a patologías que requieren tratamiento de medicina altamente especializada, como la cobertura de medicamentos de alto costo, de demostrada efectividad.

Este FNR modificó el marco normativo en 1992, 2005, 2006 y 2010 con la aprobación de diferentes leyes. En el 2005 con la aprobación de la Ley 17930 se incorporó la cobertura de los medicamentos de alto costo. Esta una institución creada con carácter de persona pública no estatal, que brinda cobertura financiera a procedimientos de medicina altamente especializada y a medicamentos de alto costo para toda la población residente en el país y usuaria del Sistema Nacional Integrado de Salud.

En el caso de los medicamentos cubiertos, la institución los entrega directamente al beneficiario o son enviados a la institución médica que otorga la cobertura de asistencia al paciente quien se encargará de su conservación adecuada y administración.

El FNR tiene potestad otorgada por ley para resolver la inclusión de nuevos procedimientos o medicamentos; y para excluir aquellos que considere que no reúnen las condiciones estipuladas. Realiza además la asistencia y tratamiento de patologías y despliega acciones de prevención. Es administrado por una Comisión Honoraria Administradora compuesta por miembros del Ministerio de Salud Pública, Ministerio de Economía y Finanzas, representantes de las Instituciones de Asistencia Médica Colectiva o Asociaciones de Segundo grado como la Federación Médica del Interior, la Unión de la Mutualidad y el Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay, representantes de los Institutos de Medicina Altamente especializada y del Banco de Previsión Social.

Dentro de los tratamientos con medicamentos tenemos que cubrir:

- Cáncer de mama: trastuzumab y lapatinib
- Cáncer de riñón: sunitinib, sorafenib.
- Cáncer colo-rectal: bevacizumab
- Cáncer de pulmón: erlotinib, gefitinib
- Linformas: rituximab
- Mieloma múltiple: bortezomib
- Leucemia mieloide crónica: imatinib, dasatinib

El FNR administra algo menos del 10% del gasto total de salud en Uruguay, siendo que el gasto en salud representa el 10 % del PBI del país, lo que demuestra que se destina un volumen importante de recursos a la medicina altamente especializada.

A través de este organismo Uruguay solucionó el acceso a su población a la medicina de alto costo.

#### ***3.2.4. Situación en Argentina.***

En Argentina la situación económica sumada al progresivo deterioro de las condiciones sociales compromete la sostenibilidad del sistema y sus servicios y amenaza con el deterioro de las condiciones de salud de la población.

El sistema de salud argentino presenta tres factores que obstaculizan el logro de las respuestas adecuadas a las necesidades de la población:

a) Gran fragmentación institucional que genera multiplicación de esfuerzos y prestaciones. La Argentina tiene un sistema de salud fragmentado porque:

Con respecto a la **demanda** se puede distinguir a aquellos que solo acceden a los servicios públicos de quienes, además, tienen cobertura de seguros de salud. Un tercio de la población, es decir, alrededor de 14,3 millones no cuenta con aseguramiento formal y accede solo a los servicios públicos; mientras que casi dos tercios, o sea unos 25,3 millones, tienen cobertura de seguro, ya sea obras sociales nacionales, provinciales, o de empresas de medicina prepaga según el Censo Nacional de Población y Vivienda 2010.

En cuanto a la **oferta**, el sistema está compuesto por tres subsistemas de cobertura que cuentan con diversas fuentes de financiamiento:

El subsistema público: se financia a través de los impuestos o recursos del Tesoro, recaudados a nivel nacional, provincial y/o municipal.

El subsistema de las obras sociales: reciben aportes y contribuciones salariales cuyo destino son los seguros sociales.

El subsistema privado: se financia con los gastos de las familias o llamado también “gastos de bolsillo”, que incluyen tanto a los consumos programados o pagos a las empresas de medicina prepaga como a los esporádicos ( desembolso directo).

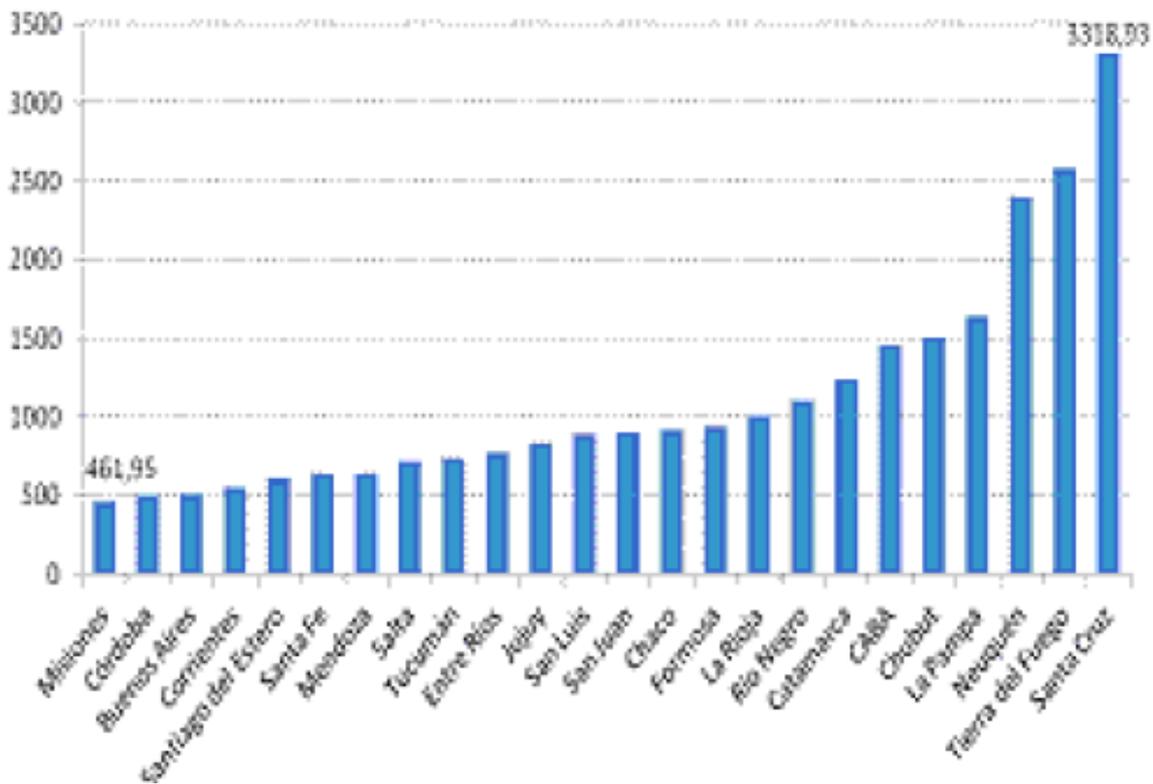
b) Inequidades en la cobertura y en la financiación de la salud como consecuencia de la fragmentación institucional. Federico Tobar, Sofía Olaviaga y Romina Solano indican que : “ el gasto per cápita de quienes cuentan con seguros de salud ( obras sociales y/o empresas de medicina prepaga) duplica al de quienes solo pueden acceder a los servicios públicos”. Además establecen que es más grave para el sector público porque las diferencias en el gasto público per cápita entre las provincias son muy superiores a las que se registran entre las obras sociales y entre las prepagas.

Se registran grandes inequidades en la financiación de la salud, entre subsistemas y regiones, ya que a pesar de que la Argentina invierte, en promedio, cerca del 10% de su PBI en salud, la distribución al interior del país muestra una realidad bien heterogénea.

El **Gráfico I** muestra grandes diferencias en el gasto público en salud per cápita entre provincias, alcanzando una brecha máxima de 7,2 veces entre Misiones y Santa Cruz.

Las diferencias se explican, tanto por las disparidades regionales en términos de generación de recursos como por la ausencia de mecanismos efectivos de compensación. Esta combinación genera escenarios de gran inequidad donde como por ejemplo, Santa Cruz (la provincia con mayor gasto per cápita en salud) realiza un esfuerzo presupuestario relativo menor en comparación con otras provincias como Buenos Aires, Corrientes, Santiago del Estero o Santa Fe que, a pesar de un mayor esfuerzo presupuestario, se ubican entre las de menor gasto per cápita.

Gráfico I Gasto público provincial en salud per cápita (en pesos). 24 jurisdicciones, 2009



Fuente: Elaborado por CIPPEC sobre la base de datos de la Dirección de Análisis de Gasto Público y Programas Sociales, Ministerio de Economía de la Nación (2011)

Existen además respuestas desiguales frente a los mismos problemas de salud. Todos los habitantes del país cuentan con algún tipo de cobertura (pública, seguridad social y prepagas) frente a la mayor parte de los problemas de salud. Sin embargo, como consecuencia de la profunda fragmentación del sistema y de la variabilidad de la práctica clínica, existen amplias brechas entre provincias y subsistemas, en términos de resultados de salud alcanzados y calidad de la atención.

Es así que un estudio que aborda la distribución del cáncer en las regiones argentinas concluye que las provincias del norte presentan tasas de mortalidad elevadas por tumores típicos de las poblaciones menos desarrolladas (cáncer de cuello de útero, de mama y colorectal), en cambio, las jurisdicciones más ricas lograron disminuir la mortalidad por tumores prevenibles (Kremer, 2007).

c) Cambios en el perfil epidemiológico de la población argentina. Existe una creciente evolución de las Enfermedades No Transmisibles, asociadas a la vejez y hábitos de vida poco saludables, como principal causa de enfermedad y mortalidad en nuestro país.

Según datos disponibles correspondientes a 2010 el documento "Retos Postergados y

Nuevos Desafíos del sistema de Salud argentino”, indica que el gasto total en salud ascendió a \$ 132 mil millones : un 36,5 % corresponde al gasto de obras sociales (subsistema de las obras sociales), le sigue el subsistema privado con un 36,10% , que se desagrega en un 5,6 % en insumos programados o medicina prepaga y un 30,5 % en insumos esporádicos o desembolso directo; y por último tenemos el subsistema público que comprende el 27,3% del total que se compone principalmente por el gasto que efectúan las provincias.

La evolución de la mortalidad en Argentina muestra una tendencia estable para las dos últimas décadas, que alcanza una tasa bruta total de 7,6 en 2009, siendo de 8,1 para los varones y de 7,0 para las mujeres de acuerdo con datos publicados por la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS, 2010).

Cuando se analizan las causas de esta situación, se observan tres ítems a considerar:

- a) Enfermedades No Transmisibles. En 2009, las dos primeras causas de mortalidad fueron las enfermedades cardiovasculares y los tumores, tanto para los varones como para las mujeres (DEIS,2010), siendo esto más significativo a partir de los 45 años.
- b) Causas externas: entre los 5 y 44 años la principal causa de muerte esta asociada a los accidentes y muertes violentas
- c) Enfermedades Transmisibles, continúan siendo relevantes, pero con menor peso.

Si se tiene en cuenta el género, las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en los varones de 15 a 64 años, en cambio para las mujeres los tumores ocupan el primer lugar.

Cuando se relaciona pobreza y mortalidad se conforman cuatro estratos de pobreza que agrupan a las provincias, según el porcentaje de hogares con pobreza convergente. El porcentaje fue calculado mediante el Índice de Privación Material de los Hogares (IPMH), elaborado por el INDEC a partir de datos relevados en el Censo 2001. Se considera que el estrato I es el de menor privación y el IV el de mayor privación.

En función de esta categorización las provincias quedaron distribuidas de la siguiente manera: Estrato I: CABA, Córdoba, La Pampa, Neuquén, Santa Cruz y Tierra del Fuego

Estrato II: Buenos Aires, Santa Fé, San Luis, Mendoza, Río Negro y Chubut.

Estrato III: Entre Ríos, San Juan, Catamarca, La Rioja, Tucumán y Jujuy. Estrato IV: Misiones, Corrientes, Formosa, Chaco, Santiago del Estero y Salta

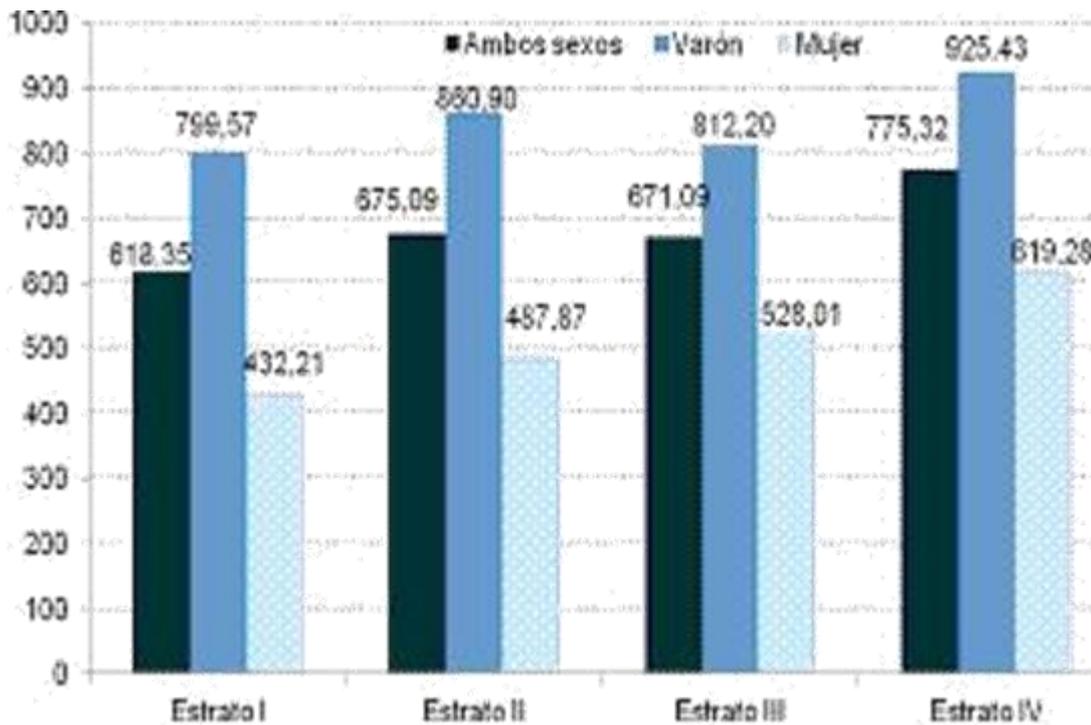
En los estratos I y II prevalecen las muertes por enfermedades cardiovasculares, tumores y problemas respiratorios, y representan el 80% de las muertes en el estrato I.

En los estratos de mayor privación también priman las enfermedades cardiovasculares y tumores pero con un peso relativo menor, ya que en ellas persiste un porcentaje significativo de muertes por enfermedades infecciosas. Si se analiza la mortalidad a través de los años potenciales de vida perdidos (APVP) se observa que en las mujeres predomina la causa de fallecimiento por tumores y en los varones los accidentes y muertes violentas.

Los estratos de menor privación cuentan con mayor APVP por enfermedades cardiovasculares y tumores, y esto disminuye en los estratos de mayor privación.( Ministerio de Salud de la Nación 2010).

Si se analiza la distribución de los APVP por ingresos (**Gráfico II**), se observa que a medida que la pobreza aumenta la cantidad de APVP se incrementa ( la estadística y gráfico fue elaborado por el Centro de Implementación de Políticas Públicas para la Equidad y el Crecimiento (CIPPEC) , sobre la base de datos publicados en el Ministerio de Salud de la Nación (2010a). Esto confirma la asociación entre ingresos, acceso a la salud y calidad de vida.

Gráfico II. Años potenciales de vida perdidos (0-70 años) cada 10.000 habitantes, según sexo y estrato de pobreza. Total país, 2008



Fuente: Elaborado por CIPPEC sobre la base de datos publicados en Ministerio de Salud de la Nación (2010a).

Los resultados sobre morbilidad y mortalidad evidencian que la salud de los argentinos se encuentra afectada por las enfermedades no transmisibles y en especial dentro de estas por enfermedades cardiovasculares y tumores.

El documento elaborado por F. Tobar, S. Olaviaga y R. Solano indica además que: "este fenómeno se está instalando mundialmente, excepto en aquellos lugares en los que la pobreza extrema y las desfavorables condiciones de vida hacen que las enfermedades transmisibles ocupen aún un lugar significativo".

Las enfermedades no transmisibles se pueden dividir en dos grupos:

- Un **primer grupo**, compuesto por las principales causas de mortalidad del país, que requiere repuestas altamente costo-efectivas que se pueden realizar desde el primer nivel de atención (diabetes, hipertensión, y asma, entre otras). El Ministerio de Salud de la Nación ha realizado avances a través de políticas e intervenciones que contribuyen a la identificación de la problemática. Ejemplo de ello es el desarrollo de programas e intervenciones específicos (Argentina Saludable, Cuidarse es Salud, Programa Nacional de Control de Tabaco, entre otros).
- El **segundo grupo** se compone por las enfermedades catastróficas, que requieren intervenciones de alta complejidad y costo. Aunque estas enfermedades afectan sólo al 6% de la población argentina representan un desafío económico para el sistema en su conjunto

pues insumen gran parte de sus recursos y su cobertura aún es baja y heterogénea. Se dice que es heterogénea porque su cobertura no fue definida con precisión dentro del PMO que establece las prestaciones que deben cubrir las obras sociales nacionales (OSN) y las prepagas. Además, el Sistema Único de Reintegros (SUR) que reemplaza a la Administración de Programas Especiales (APE), creado para compensar a las obras sociales en sus gastos catastróficos, destina menos de la mitad de sus recursos a esta función, y finalmente, los Ministerios provinciales responden en forma desarticulada y aislada a las demandas de los pacientes.

Por todo lo expresado es que el sistema de salud argentino se encuentra entonces frente a un doble desafío. Por un lado, ante un nuevo reto, producto de la transformación de su perfil epidemiológico: enfrentar a las enfermedades no transmisibles. Por el otro, frente a uno conocido y varias veces postergado: resolver las inequidades que atraviesan y caracterizan al sistema.

### ***3.2.5. Subsistema de las Obras Sociales de Argentina.***

En Argentina las Obras Sociales que agrupa la Central de Trabajadores de la Argentina (CTA) y que representan alrededor de cinco millones de afiliados y sus respectivos grupos familiares, en publicaciones efectuadas el 14 y 27 de marzo del año 2013, indicaron que es muy importante la reestructuración del Sistema de Obras Sociales, Obras Sociales que sostienen el sistema con el aporte de los trabajadores, pese a la falta de controles de precios para los medicamentos de alto costo.

Los precios monopólicos y la nula competencia se traduce en un mercado farmacéutico subsidiado por el Estado y las obras sociales. En consecuencia indican que: "la rentabilidad no surge de la competencia, sino de las licitaciones públicas y de convertir a los enfermos en rehenes de medicamentos de altísimo precio y a veces dudosa eficacia."

En este país no existe la posibilidad de rechazar un medicamento por ser considerado demasiado caro para el beneficio extra que aporta a los tratamientos (como ocurrió en Europa con el oncológico ZATRAP de Sanofi, rechazado en la mayoría de los países comunitarios). Por esto es que la compra concentrada de medicamentos de alto costo puede constituir una herramienta apropiada para negociar con la industria, con el objeto de obtener precios razonables.

Además de los altos costo que presentan los medicamentos, ocurre la “judicialización” de la cobertura que obliga a las obras sociales a cubrir prestaciones de alto costo no incluidas en el PMO.

Otro inconveniente con el que se encuentran las obras sociales es que se incluyen nuevas prestaciones, de las que no se discute la necesidad terapéutica o médica, pero que no se consulta con las obras sociales, es decir todos los actores involucrados, y se transforma en una imposición al ser aprobada por el Congreso Nacional y el Ministerio de Salud sin evaluar su impacto en los costos.

En esta publicación las obras sociales que agrupa la CTA, expresan que:” estas prestaciones crecieron sin ingresos adicionales y además hay insumos importados, imposición de nuevas tecnologías y abusos de medicamentos de alto costo que en Argentina son los más caros del mundo, que gozan de la libertad de precios y de ausencia de regulaciones desde la Secretaría de Comercio o el Ministerio de Salud, o sea, “la solidaridad es un enunciado del gobierno, pero esa solidaridad se practica desde las obras sociales.”

Un habitante de Formosa tiene el mismo derecho a recibir la misma atención sanitaria ante una patología similar que un habitante de la ciudad de Buenos Aires, o un trabajador y un gerente de una multinacional. Todos deben gozar de una cobertura integral, sin diferencias impuestas por la capacidad de pago.

La OPS en un informe presentado a fines del 2011 sobre el modelo sanitario de Argentina afirmó que la equidad en salud es un tema pendiente en la misma.

El 5 de abril de 2013 Federico Tobar<sup>1</sup> escribió sobre el Seguro Nacional de Enfermedades Catastróficas, dentro de las cuales se encuentra el cáncer, y del cual impulsa la propuesta de creación.

En la actualidad la financiación de las enfermedades catastróficas se lleva de manera similar al resto de las patologías. En caso de presentar el paciente alguna enfermedad catastrófica, el financiador debe hacerse cargo de los gastos pudiendo en un tiempo posterior solicitar el reintegro (en algunos casos).

Además de la financiación de medicamentos, la atención de los pacientes está a cargo de cada financiador con la posibilidad de que dos pacientes con la misma enfermedad catastrófica reciban tratamientos dispares, no en función de la enfermedad en sí sino del modelo de atención imperante. Una complicación radica en que la mayor parte de los

---

<sup>1</sup> Federico Tobar: experto internacional en Políticas de Salud, en Argentina creó el programa Remediar. En el 2009 asistió al gobierno de Uruguay para extensión de cobertura de medicamentos de alto costo en el Fondo Nacional de Recursos, y desde el 2002 estudia las modalidades de cobertura y financiación de prestaciones de alto costo en todo el mundo

cuidados no han sido contemplados dentro del PMO. Esto introduce desigualdades incluso entre quienes tienen obras sociales porque algunas las cubren y otras no. En los casos en que la institución financiadora deniega la cobertura, con frecuencia termina habiendo una demanda judicial.

Por todo esto es que la situación se torna muy difícil y tal es así que Federico Tobar en la publicación del 2013 en "Seguro Nacional de Enfermedades Catastróficas" indica que: "Según nuestros estudios, durante los últimos años el costo de brindar el PMO se ha incrementado en el orden del 50% anual, pero el costo de brindar cobertura de prestaciones especiales se ha incrementado en el orden del 80% anual. En términos técnicos, mientras el costo de la atención médica registra una curva de expansión logarítmica, los costos de las prestaciones especiales (o catastróficas) registran una curva de crecimiento exponencial. En términos prácticos, para una obra social el costo que representaba la atención de las enfermedades catastróficas hace una década era la quinta parte del costo actual y, de no tomarse medidas como el seguro que proponemos, el costo de su atención se triplicará en los próximos cinco años."

Este "Seguro Nacional de Enfermedades Catastróficas" es un sistema solidario cuya misión es consolidar el derecho universal a los cuidados adecuados frente a las enfermedades catastróficas. Todos los argentinos que padezcan estas enfermedades recibirán la asistencia y tratamiento acordes al estadio de la misma, de forma independiente a su nivel de ingreso y lugar de residencia. El seguro debe disponer de autonomía, fondos estables y administrar sus riesgos. El mismo generaría inclusión para quienes hoy no tienen acceso y sería más equitativo para quienes sí tienen acceso.

Además, este seguro cubriría los anticuerpos monoclonales oncológicos, puesto que el cáncer es una enfermedad catastrófica, incluidos dentro de las nuevas tecnologías como lo son las terapias biológicas.

### **3.3. Nuevas tecnologías: las terapias biológicas**

Las Terapias Biológicas son drogas que se utilizan para estimular o restaurar la capacidad del sistema inmunitario para hacer frente a enfermedades tales como el cáncer, patologías autoinmunes como la artritis reumatoide, la psoriasis, las infecciones, etc.

Asimismo, algunas de ellas, pueden ser utilizadas para contrarrestar los efectos Secundarios producidos por tratamientos para el cáncer u otras enfermedades.

Las terapias biológicas se clasifican en 6 grandes grupos, según su origen:

1. Anticuerpos Monoclonales.

2. Interleukinas.
3. Interferones.
4. Factores Estimulantes de Colonias.
5. Vacunas.
6. Terapias Génicas.

### **3.4. Terapias biológicas- Primer grupo: Anticuerpos Monoclonales**

Son anticuerpos homogéneos producidos por una célula híbrida, producto de la fusión de un clon de linfocitos B, de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral, es decir que son anticuerpos idénticos porque son producidos por un solo tipo de célula del sistema inmune, o sea, todos los clones proceden de una sola célula madre.

Es posible producir Anticuerpos Monoclonales que se unan específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico. Por lo tanto este fenómeno es de gran utilidad en bioquímica, biología molecular y medicina.

Se debe tener en cuenta que cada vez son mas los anticuerpos monoclonales con utilidad terapéutica en enfermedades como el cáncer, enfermedades autoinmunes, fenómenos de rechazo de transplantes de órganos, etc.

En este trabajo se analizaran solamente los anticuerpos monoclonales y más específicamente aquellos que se utilizan en el tratamiento de patologías oncológicas.

### **3.5. Aplicaciones en oncología**

En el punto 4. "Anexo- Drogas Oncológicas" hay una breve descripción de las drogas biológicas (nueva tecnología), utilizadas en la actualidad para el tratamiento de estas patologías oncológicas, resaltando su origen, mecanismo de acción, indicaciones, posología, efectos adversos mas frecuentes, presentación y costo.

## 4. METODOLOGIA PARA ESTUDIAR "EL PROBLEMA"

### 4.1 Tipo de estudio

La metodología que se empleará para responder a este problema es el Estudio de Caso, y se aplicará a una unidad de análisis que es la DIBA (Dirección de Salud y Bienestar de la Armada).

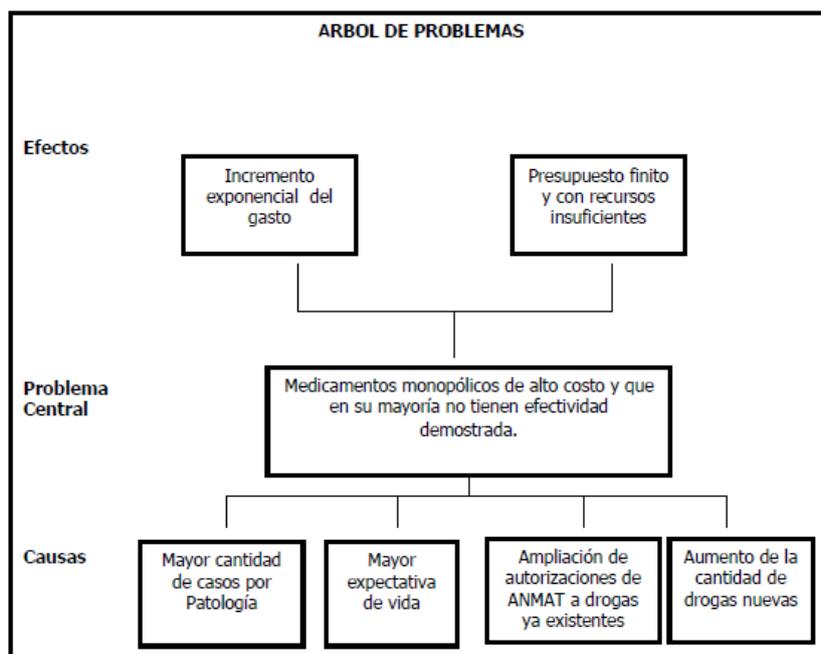
### 4.2 Fuente de datos y herramientas de recolección utilizadas

- se utiliza bibliografía científica
- los registros informáticos de la DIBA. Estos registros informáticos surgen del Presmed (sistema informático interno que utiliza la DIBA ) y más específicamente los datos registrados en la División Alta Especificidad del Departamento Farmacia.
- Bibliografía aportada por los laboratorios productores de los medicamentos tratados en el tema.

### 4.3 Universo, muestra y unidad de análisis

Este estudio se realiza en la Obra Social DIBA de la Armada en un rango de años comprendido entre el 2004 y 2012 inclusive y abarca a todo el territorio nacional.

#### **ARBOL DE PROBLEMAS**



## 5. ESTUDIO DEL CASO – CONTEXTO DE LA DIBA

En la Argentina la cobertura de las enfermedades catastróficas, entre ellas las oncológicas, es muy heterogénea y no fue definida con precisión dentro del PMO que establece las prestaciones a ser cubiertas por obras sociales nacionales y prepagas. A su vez, los ministerios de salud provinciales responden de forma aislada y desarticulada a las demandas de pacientes catastróficos sin cobertura formal. En todos los casos, los financiadores padecen el impacto vinculado a su tratamiento.

En la actualidad en Argentina se implementan varios modelos de cobertura y financiación de enfermedades catastróficas, y entre ellos se tiene: a) Obras Sociales Nacionales (OSN), b) Obras Sociales Provinciales (OSP), c) Programa Federal de Salud (PROFE), d) Prepagas, e) Programas y Servicios del Subsector Público de Salud, f) Desembolso directo de los hogares y g) ) La DIBA que es la Obra Social de la Armada y no está comprendida por la Ley 23.660.

### a) Obras Sociales Nacionales (OSN)

Las OSN se financian mediante aportes de los afiliados y contribuciones de sus empleadores. Actualmente, se trata de unas 300 instituciones responsables por la cobertura de más de 18 millones de argentinos. Aunque estas instituciones tienen obligatoriedad de cubrir un paquete prestacional mínimo, denominado PMO, allí no se define de forma explícita la mayoría de las prestaciones vinculadas a los cuidados de las enfermedades catastróficas.

No todas las OSN reúnen el pool de riesgo adecuado para cubrir las enfermedades catastróficas. Para resolver esta situación y compensar los costos extraordinarios que involucran estas enfermedades, en 1998 se creó la APE. Este era un organismo descentralizado del Estado Nacional que administraba subsidios a las obras sociales nacionales. En este sentido, la APE actuaba como un reaseguro de enfermedades catastróficas para las OSN. Sin embargo, en la práctica, destinaba menos de la mitad de sus recursos para este fin. Los fondos se asignaban con mecanismos poco transparentes ya que no eran concedidos a todas las obras sociales ni distribuidos de forma automática.

Hace dos años, la APE fue absorbida por la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS), según Decreto 1198/12. En este marco, la SSS creó el SUR en reemplazo de los mecanismos empleados por la disuelta APE, de acuerdo a la Resolución 1200 y modificatorias. El SUR constituye un avance parcial, al hacer explícitas las prestaciones a ser reembolsadas para las OSN vinculadas a un conjunto de patologías catastróficas.

Antes, la APE transfería fondos a las obras sociales para financiar estas patologías, pero no lo hacía sobre la base de una norma, sino por vía de excepción y con escasa transparencia.

Los dirigentes gremiales cuestionaron que esta medida lograra garantizar la transparencia y automaticidad de la financiación porque la resolución 1200, en su artículo 8, afirma que “ el SUR se realizará según las disponibilidades presupuestarias y las razones de oportunidad, mérito y conveniencia.”

#### b) Obras Sociales Provinciales (OSP)

Se trata de 24 instituciones que brindan cobertura a 6,4 millones de beneficiarios, quienes aportan contribuciones mensuales. Al no estar aglutinadas en un mismo marco regulatorio, las OSP poseen normativas y características diferentes en cuanto a tamaño, niveles de aporte, solvencia financiera y tipo de cobertura que brindan.

Para proveer los medicamentos de alto costo vinculados a las enfermedades catastróficas, las OSP fijan convenios con farmacias y droguerías. Si bien los beneficiarios realizan aportes mensuales a las OSP, muchas veces deben pagar, además, copagos para llevar a cabo los tratamientos que estas enfermedades requieren.

Asimismo, la falta de definición en la cobertura explícita de muchas de estas enfermedades hacen que las OSP se encuentren sometidas a dictámenes judiciales.

#### c) Programa Federal de Salud (PROFE)

El PROFE fue creado para garantizar la cobertura médica-asistencial de los beneficiarios de Pensiones No Contributivas o Graciables. Aunque se organiza desde el nivel nacional y actúa bajo la órbita del Ministerio de Salud de la Nación, su ejecución es provincial.

En la medida en que cerca de dos tercios de los beneficiarios obtienen la pensión al recibir el certificado de discapacidad, el PROFE presenta una incidencia mayor de enfermedades catastróficas que la población en general. Alrededor del 3 % del padrón de beneficiarios del programa padece alguna enfermedad catastrófica y, por ello, la atención médica de estas enfermedades involucra hasta tres cuartas partes de su presupuesto.

Para responder a este desafío, principalmente económico, el PROFE incorporó un modelo asistencial centralizado, denominado Programa de Alto Costo y Baja Incidencia (PACBI). A través del PACBI, el PROFE contrata proveedores y otras prestaciones de alto costo en forma directa, desde el nivel central, para garantizar que la cobertura sea homogénea en todo el país, en términos de acceso y calidad.

#### d) Prepagas

El subsector de la medicina prepaga está integrado por más de 500 empresas privadas (con y sin fines de lucro) que brindan cobertura a 6 millones de beneficiarios. Se financia mediante cuotas aportadas de forma voluntaria por las familias o las empresas, aunque el 75 % de sus beneficiarios (4 millones) provienen de las OSN, con las cuales las empresas de medicina prepaga hacen contratos de prestación.

La Ley 24.754 del año 1996 obliga a las empresas de medicina prepaga a garantizar la cobertura del PMO, aunque también al igual que el resto de los subsectores, están sometidas a presiones por parte de sus afiliados y de sentencias judiciales.

La provisión de medicamentos de alto costo, por su parte, se realiza a través de convenios con farmacias o droguerías especializadas, para que sea posible acceder a precios de lista sobre los que pueden negociar descuentos.

Si bien los beneficiarios pagan mensualmente una cuota a la empresa de medicina prepaga, muchas veces, dependiendo del plan que contraten, también deben abonar copagos por los servicios médicos. En general, no ocurre lo mismo con los medicamentos requeridos para tratar las enfermedades catastróficas, las cuales en general son financiadas íntegramente por las entidades.

#### e) Programas y Servicios del Subsector Público de Salud

Además de los mecanismos mencionados, existen programas del MSN y de las provincias que también se orientan a proveer y financiar los cuidados y las prestaciones vinculados a algunas enfermedades catastróficas.

Estos programas realizan compras centralizadas de medicamentos e insumos y los transfieren a los ministerios de salud provinciales o a los servicios provinciales de referencia para el tratamiento de estas enfermedades.

Para ello, el MSN recibe financiamiento del Presupuesto Nacional y, mediante compras públicas, adquiere los insumos o medicamentos necesarios. Luego, los proveedores los entregan a los ministerios de salud provinciales, quienes los distribuyen a los hospitales. Las instancias provinciales también realizan algunas adquisiciones mediante compras públicas que complementan las adquisiciones de la Nación. Ejemplos de ello lo constituyen el Banco de Drogas, que entrega drogas oncológicas o citostáticas a pacientes sin cobertura formal de salud.

#### f) Desembolso directo de los hogares.

Finalmente, los pacientes que padecen las enfermedades catastróficas y sus familias también efectúan desembolsos directos en prestaciones y medicamentos.

Resultados preliminares de la Encuesta Nacional de Gasto y Utilización en Salud, sobre la base del Área Metropolitana de Buenos Aires, permitieron establecer que el 6,02 % de los hogares efectúa gastos en salud del orden del 34,5 % o más del ingreso del hogar (Tobar, 2012). (CIPPEC, Documento de trabajo N° 100, dic.2012)

#### g) La DIBA - Obra Social de la Armada

No está comprendida por la Ley 23.660 y no participa en el Fondo Solidario de Predistribución ni cuenta con la obligatoriedad de responder o establecer un PMO, aunque la institución ha avanzado en esa dirección.

Por Decreto 1776/2007 las Obras Sociales dependientes de las Fuerzas Armadas, de la Policía Federal Argentina y del Servicio Penitenciario Federal, quedan comprendidas dentro del concepto de Obras Sociales Estatales a que alude el artículo 3 del Anexo del Decreto N° 1731/2004.

El financiamiento y la asignación de los recursos en la DIBA depende del aporte de sus afiliados, que en el caso del titular es del 6% y del 2% para el grupo familiar de los haberes remunerativos más una contribución de su empleador.

Esta Obra Social tenía 199.320 afiliados distribuidos en todo el país hasta fines de diciembre de 2012. Por lo expuesto el problema central es asignar los recursos finitos con que cuenta a todos los requerimientos asistenciales de sus afiliados y por ende al cubrimiento de patologías como el cáncer puesto que la obra social responde al PMO.

La Resolución 201/2002 (PMO) del MSP, establece un conjunto de prestaciones básicas esenciales que deben ser garantizadas por los Agentes del Seguro de Salud.

Dentro de estas prestaciones se encuentran los medicamentos oncológicos, y con relación a ellos se indica que tendrán una cobertura del 100% por parte del Agente del Seguro y según protocolos nacionales aprobados por la autoridad de aplicación.

Por otra parte tenemos que la ANMAT aprueba los medicamentos, si están aprobados en un país del Anexo I: Estados Unidos, Japón, Suecia, Confederación Helvética, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Dinamarca, España, Italia.

En la actualidad la DIBA financia las enfermedades catastróficas, dentro de las cuales están las oncológicas, y se hace cargo de la totalidad de los gastos y de la atención de los pacientes, no pudiendo solicitar un posterior reintegro, ya que no participa del Fondo Solidario de Predistribución.

Según estudios efectuados, durante los últimos años el costo de brindar el PMO se ha incrementado en el orden del 50% anual, pero el costo de brindar cobertura de prestaciones especiales, como por ejemplo las enfermedades catstróficas, se ha incrementado en el orden del 80% anual. En términos técnicos, mientras el costo de la atención médica registra una curva de expansión logarítmica, los costos de las prestaciones especiales registran una curva de crecimiento exponencial. En la actualidad el costo que representa la atención de las enfermedades catastróficas es cinco veces mayor que hace una década.

Otro inconveniente con el que se encuentra la obra social es que se incluyen nuevas prestaciones, de las que no se discute la necesidad terapéutica o médica, como el caso de la

Ley N° 26862 "Acceso integral a los procedimientos y técnicas médico- asistenciales de reproducción médicamente asistida", y que se transforma en una imposición al ser aprobada por el Congreso Nacional y el Ministerio de Salud ya que no se consultaron todos los actores involucrados y no se evaluó su impacto en los costos.

A esto se suma la "judicialización" de la cobertura que obliga a las obras sociales a cubrir prestaciones de alto costo no incluidas en el PMO.

En la DIBA, la capacitación continua y la actualización de los profesionales médicos del área asistencial, que efectúan las indicaciones de tratamiento, así como los profesionales de la Auditoría Médica que son los encargados de evaluar la aprobación y provisión de los mismos, constituyen el pilar fundamental para mantener el delicado equilibrio entre lo que el paciente necesita para su beneficio y la disponibilidad de recursos de la institución.

Por otra parte, las obras sociales de las Fuerzas Armadas, elaboraron sus protocolos oncológicos, que debían ser actualizados periódicamente, pero como la Comisión responsable de su actualización no se ha vuelto a reunir, los mismos se encuentran desactualizados.

Finalmente la DIBA cuenta con un padrón de profesionales abierto en el que se verifica la variabilidad de la práctica médica. Por todo esto es que la medicación se termina autorizando en la DIBA, si se encuentra autorizada por la ANMAT para la indicación establecida.

Por lo expuesto, se concluye que es fundamental realizar un análisis y efectuar una propuesta de medidas a adoptarse pues el costo de atención se incrementará mucho en los próximos años y es necesario mantener la sustentabilidad de la obra social.

## **5.1. Análisis del Objetivo General**

Analizar el efecto de la inclusión de medicamentos biológicos de muy alto costo en el tratamiento del cáncer en la DIBA y sus posibles implicancias para las obras sociales

La problemática del medicamento se encuentra en la agenda de todo sistema de salud. Garantizar la eficacia, la calidad, la seguridad, el financiamiento, el uso racional y eficiente, el acceso a los medicamentos, y el marco regulatorio, son elementos que integran una política de medicamentos, que involucra como actores a la autoridad sanitaria, a los profesionales, a la industria y a los usuarios de los servicios de salud.

"El impacto en los costos ha conducido a un nuevo abordaje de la equidad, ampliando el debate por fuera del ámbito estricto del sector salud y llevándolo al debate social."

El tema de los medicamentos de alto costo (MAC) irrumpe en el escenario social como una necesidad desde la población. Esta se enmarca en tres principios: garantizar el acceso

universal, adoptar decisiones basadas en la evidencia científica disponible y preservar la sustentabilidad del sistema.

“El problema del acceso a los medicamentos, y en particular su impacto creciente sobre las finanzas de los sistemas de salud, se ubica entre los de alta prioridad en buena parte de los países del mundo. A una situación de inequidad que ya existía, se suma la irrupción de una nueva generación de medicamentos con una efectividad que todavía es objeto de debate y cuyo elevadísimo costo es una amenaza grave para la estabilidad de los sistemas y la sustentabilidad de las políticas.”

Los MAC se caracterizan porque son de incorporación muy reciente, y si bien han superado formalmente las etapas de investigación (ensayos clínicos fase III), la experiencia todavía es escasa para poder afirmar cual es la ganancia de vida que otorgan y en que condiciones de calidad. La literatura disponible suele anunciar beneficios en términos de eficacia pero los seguimientos todavía son cortos (evaluación de la efectividad, estudios de fase IV, y de evaluación económica).”

Los sistemas de salud se ven obligados a adoptar decisiones que algunas veces están lejos de las deseadas: la información científica es incipiente (y en algunos casos contradictoria), la presión social y de los profesionales es difícil de manejar y el efecto financiero con el correspondiente costo-oportunidad es muy elevado.

“Durante los últimos 20 años los costos de salud se incrementaron en forma sostenida en todo el mundo y dentro de ellos la participación del gasto en medicamentos tiende a crecer a un ritmo mayor.”

La facturación de la industria farmacéutica a nivel global creció un 6,4% en 2007 mientras el gasto mundial en salud prácticamente no se alteraba. Esto significa que una porción cada vez mayor de los recursos públicos y privados destinados a salud son asignados a la adquisición de medicamentos. Si esta tendencia no se revierte, la inflación farmacéutica comprometerá la sostenibilidad de otros ítems como la asistencia médica y la promoción de la salud.

La mayor inflación es provocada por un número muy limitado de medicamentos. En los productos monopólicos los precios de ingreso al mercado son cada vez mayores y no hay presiones para que los mismos se reduzcan. Dentro del submercado de los productos monopólicos se destaca el segmento de medicamentos especiales, y de ellos un gran número son biotecnológicos (dentro de estos tenemos los biológicos oncológicos), cuya utilización y precio crece de forma exponencial. Este segmento es privilegiado por grandes multinacionales ya que realizan inversiones multimillonarias para promover su prescripción, tales como financiación de congresos médicos, incentivos a los prescriptores y hasta

financiación de estudios jurídicos para incentivar las solicitudes de cobertura de los medicamentos por vía de sentencias judiciales.

“En América Latina los medicamentos especiales introducen problemas adicionales:

- Precios abusivos: en muchos casos los medicamentos de alto costo o productos especiales ingresan al mercado local a precios superiores a los que se aplican en países desarrollados.
- Dilemas bioéticos: en la medida que hay población que no accede a los medicamentos esenciales para tratar enfermedades de alta prevalencia y bajo costo se plantea: ¿cuántos tratamientos con medicamentos esenciales se podrían cubrir con el costo de un tratamiento con productos de alto costo?
- Dilemas de seguridad y eficacia: los productos especiales por lo general no cuentan con suficientes avales científicos que garanticen su seguridad y eficacia.

La cobertura de los medicamentos, como consecuencia de dictámenes judiciales está incorporando severos problemas de sostenibilidad en los sistemas de salud. Aunque es un problema mundial, que afecta en mayor medida a los países europeos, en América Latina puede ser más grave porque los recursos financieros disponibles para afrontar sus costos son más limitados. El problema es significativo en Argentina, Brasil, Colombia y Costa Rica y comienza a constituir una amenaza para Uruguay.”

Al analizar como afectan económicamente en el financiamiento del subsistema de la Seguridad Social la inclusión de los medicamentos biológicos oncológicos o monoclonales oncológicos, resulta fundamental conocer: a) como son los sistemas de salud, b) como son seleccionados , y c) como son los precios, para determinar en qué pasos se puede o debe intervenir cuando se toman decisiones para implementar políticas públicas.

Por esta razón se desarrolla cada uno de éstos ítems: a) Sistemas de Salud

En el Cuadro 1 - se tiene como son los sistemas de salud en un grupo de países seleccionados.

**CUADRO 1- SISTEMAS DE SALUD DE PAISES SELECCIONADOS Y EL ACCESO A MAC**

<b>PAIS</b>	<b>CARACTERISTICAS</b>
INGLATERRA	Sistema de salud público, unificado y nacional, con cobertura universal y financiación a partir de impuestos. No tiene esquema diferencial para promover el acceso a MAC.

ALEMANIA	El sistema de salud se basa en los denominados fondos de enfermedad. Conviven un seguro público (denominado seguro obligatorio de enfermedad) y seguros privados. Los fondos de enfermedad son financiados por empleados y empleadores en forma obligatoria. El 92% de la población está cubierta de esta manera, el resto lo hace mediante seguros privados.
FRANCIA	Es un sistema de seguro público con prestadores propios (por ejemplo los hospitales) y de actores privados (por ejemplo las clínicas o las profesiones de salud liberales). La provisión de medicamentos se realiza en farmacias privadas, pero el seguro reembolsa los gastos a sus beneficiarios.
BRASIL	Sistema único de salud en el que se implementa una división de competencias entre los tres niveles de gobierno (Federal, Estado y Municipios). Cuenta con un programa de Medicamentos Excepcionales (entre ellos los MAC) que licita de forma centralizada y provee a los Estados y Municipios. Aunque hay un amplio mercado de seguros privados, que brindan cobertura a unos 40 millones de personas. Estos no son obligados a brindar cobertura de MAC.
CHILE	Sistema de salud mixto: Público (FONASA) y privado (ISAPRES) Cobertura Adicional para Enfermedades Catastróficas (CAEC). Se financia con un aporte idéntico de cada uno de los beneficiarios independiente del plan de salud. La ISAPRE tiene una red cerrada de establecimientos asistenciales que pueden ser tanto públicos como privados. El objetivo es dar cobertura para las enfermedades cuyo costo de tratamiento excedan la capacidad de copago del enfermo por las prestaciones médicas recibidas. Este seguro adicional tiene un deducible y no lista los medicamentos que cubre.
ARGENTINA	Es un sistema fragmentado con tres esquemas de protección: uno público y universal, uno de seguros sociales y otro de seguros privados. Cada subsistema asume funciones de provisión de MAC sin coordinación entre ellos. En los seguros sociales existe un esquema de subsidios para el financiamiento de enfermedades de alto costo que se llama Sistema Único de Reintegro (SUR).
URUGUAY	El Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) cuenta con dos esquemas de protección: uno público constituido por la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE), y uno privado. El privado cuenta con: a) las Instituciones de Asistencia Médica Colectiva (IAMC) y b) seguros privados. Las IAMC son asociaciones de profesionales privadas sin fines de lucro, que ofrecen atención al 56% de los uruguayos, los beneficiarios de la seguridad social. Estas instituciones actúan como seguro de la población con capacidad de pago. Los seguros privados, constituidos por empresas privadas lucrativas cubren al 2 % de la población. El Fondo Nacional de Recursos (FNR) cubre las intervenciones catastróficas. Existen otros fondos que cubren coberturas catastróficas a funcionarios (fuerzas armadas y policías).

Elaboración propia en base a Publicación Técnica Nº 13- Política y gestión de los medicamentos de alto costo- Montevideo –FRN,2010.

Los sistemas de salud si se consideran las variables de cobertura de la población y el nivel de fragmentación de la organización para promover el acceso de la población a los MAC, se reúnen en 4 grupos, de acuerdo al modelo de cobertura que presentan frente a los MAC. Ellos son:

Grupo 1: Únicos y Universales Grupo 2: Fragmentados y Universales

Grupo 3: Fragmentados y no Universales Grupo 4: Únicos y no Universales

Grupo 1: Únicos y Universales: se encuentran en este grupo países como Australia, España, Francia, Inglaterra y Costa Rica entre otros. En este grupo la cobertura de las patologías de baja incidencia y alto costo se trata como al resto de las enfermedades y de los medicamentos pero con protocolización de tratamientos y selección de medicamentos.

La provisión del medicamento la realizan de diferentes maneras: a) provisión directa del sistema al paciente (Brasil), b) dispensación en farmacias adscriptas (Inglaterra y España), y c) compra por el paciente con reembolso por el gobierno (Francia) .

Grupo 2: Fragmentados y Universales: en este grupo se encuentran Alemania y Chile. Aquí aparece con énfasis el dilema de la "discriminación positiva" de la cobertura de las patologías de baja incidencia y alto costo buscando reducir su efecto catastrófico. Cabe señalar que la OMS considera que una enfermedad tiene efectos catastróficos cuando requiere de tratamientos que equivalen a más del 40 % de los ingresos del paciente. La discriminación es positiva cuando se selecciona un grupo de patologías con protocolización para las que se implementan mecanismos que aseguren la financiación y verifiquen la prestación. Con esta discriminación se resuelven los problemas de equidad y de heterogeneidad en la calidad ya que cubre a toda la población y verifica que sea brindada la prestación en tiempo y forma. La desventaja es que se establece un dilema entre el Universalismo Básico y el Universalismo Catastrófico. En el primero la meta es garantizar protecciones sociales mínimas con un "piso" y el segundo pone un "techo" de prestaciones para los casos más complejos.

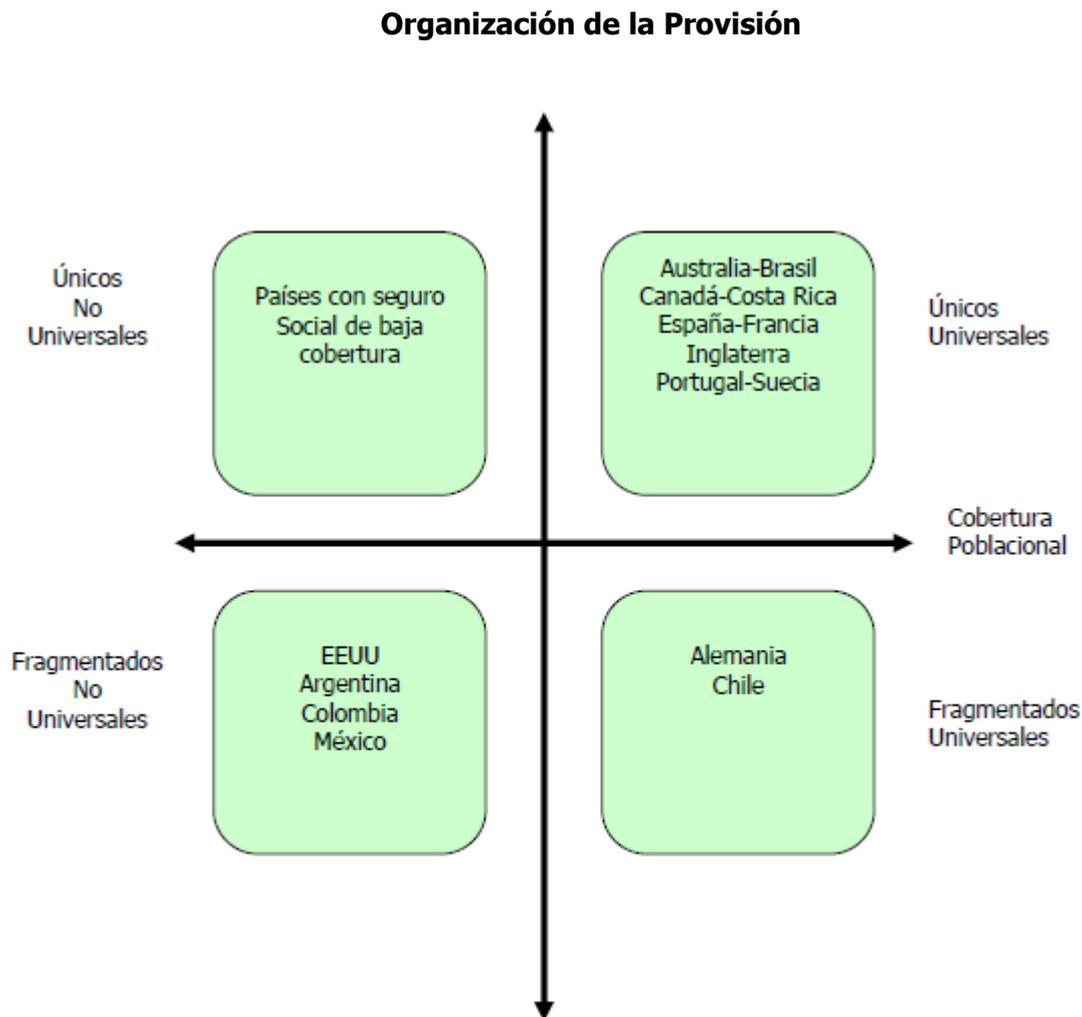
Grupo 3: Sistemas Fragmentados y No Universales: en este grupo se encuentra Argentina y EEUU entre otros. Estos países tienen en común un crecimiento muy acelerado del costo que generan las enfermedades catastróficas y, en particular los MAC puesto que dentro de éstos se encuentran los medicamentos biológicos oncológicos: monoclonales oncológicos). Son sistemas en donde conviven distintos esquemas de aseguramiento en salud. Estos seguros de salud son frágiles porque no reúnen un pool de riesgo adecuado que permita sustentar los costos que involucra el enfrentar las enfermedades catastróficas y los medicamentos a ellas vinculados.

"Esto se agrava por la creciente "judicialización" de las coberturas. Es decir por dictámenes de los jueces que obligan a los aseguradores cubrir los costos de los tratamientos.

Así los costos del sistema se incrementan sin conquistas significativas en términos de resultados en salud ni en equidad".

Grupo 4: Sistemas Únicos y No Universales: a este grupo pertenecen la mayoría de los países en desarrollo y son países que cuentan con seguros de salud que tienen baja cobertura poblacional y tienen un escaso desarrollo en políticas para favorecer el acceso a los medicamentos.

### MODELOS DE COBERTURA EN MAC



Fuente: Publicación Técnica Nº 13- Política y gestión de los medicamentos de alto costo-Montevideo – FRN,2010.

#### b) Selección racional

En el proceso de selección de medicamentos existen dos instancias: 1- comercialización y 2- cobertura

1- Comercialización: en el proceso de aprobación de un producto los países deben definir que productos aprueban y en que condiciones. Este proceso es el que permite a un medicamento, en caso de ser aprobado, poder comercializarse en el mercado. En la práctica

es una etapa no vinculada con la decisión sobre si será cubierto o no el producto por el sistema de salud. En teoría aprobar esta etapa implica que el medicamento estará disponible para la compra (aunque en algunos casos pueda ser bajo la condición de que el costo sea asumido de forma integral por el paciente).

Este es el primer eslabón que conduce a la inclusión o no de un medicamento por parte del sistema, por lo que debiera funcionar como paso limitante a la hora de definir una política de medicamentos. La mayoría de los países aceptan la comercialización de los productos luego que los medicamentos pasan por un proceso de autorización en el que se evalúa calidad, eficacia y seguridad de los mismos. En los países con cobertura pública (ej: Inglaterra, España) un medicamento que se introduce al mercado termina a corto o mediano plazo, de forma directa o indirecta, siendo financiado por el Estado. Es por esto que las agencias responsables de autorizar la comercialización de un producto deben tenerlo en cuenta, porque se profundiza con los medicamentos de enfermedades de alto costo. Por lo tanto se deben incorporar agencias que además de evaluar características técnicas de la droga, analicen el aporte que brindará el nuevo medicamento a la salud de las personas a través de herramientas de farmacoeconomía.

En farmacoeconomía se debe evaluar si la nueva droga es "me too" (son medicamentos de la misma familia que otro ya existente (ej: omeprazol- pantoprazol, loratidina- desloratidina). Algunos países desalientan la comercialización de los "me too" como Gran Bretaña; otros como Brasil, lo aprueban, pero limitan el precio del medicamento de referencia de manera que una innovación que no presenta ventajas terapéuticas no puede incrementar el costo del tratamiento.

También se debe evaluar el "off -label use", esto es la prescripción en situaciones clínicas para las cuales el medicamento no ha sido aprobado. "Se estima que el uso de medicamentos por fuera de sus indicaciones formales asciende hasta el 20%" (Radley D. Off- label Prescribing Among Office-Based Physicians. Arch Intern Med 2006;166:1021-1026). "Relacionando este problema con los medicamentos de alto costo, un estudio de la Sociedad Americana de Cáncer en 1997 detectó que el 60 % de los médicos evaluados habían realizado prescripciones "off - label" ( Why is off-label use of drugs so common in cancer treatment?- National Cancer Institute). Estas actitudes generan prescripciones de situaciones clínicas no establecidas bien fehacientemente.

2- Cobertura: ¿Que tipo de cobertura de medicamentos brindan los sistemas y servicios de salud? ¿Que cubrir, cómo y a quien?

En esta etapa se analiza el aporte adicional que la inclusión del medicamento trae aparejado. Una función de la misma es definir la inclusión de la droga dentro del listado de

medicamentos a ser cubiertos por el sistema. En general esto está a cargo de instancias a nivel nacional, por ejemplo Costa Rica tiene un Formulario Terapéutico Nacional definido por el Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Nacional. Este formulario es un instrumento normativo del listado de medicamentos utilizados por los servicios públicos de salud.

Australia utiliza la farmacoeconomía como un instrumento para definir la inclusión de un medicamento en su Pharmacy Benefit Scheme. Inglaterra asumió la vanguardia con la creación del NICE (National Institute Of Clinical Excellence) como agencia de evaluación tecnológica de referencia.

En Europa varios países (España, Portugal y Francia) avanzan en el mismo sentido que Inglaterra, no crean agencias de evaluación, pero sí las incorporan desde la seguridad social. Los países de América aún no han desarrollado esta instancia, pero algunos tienen adelantos como Costa Rica y Brasil.

En este proceso se deben establecer los beneficios adicionales que brinda el nuevo medicamento así como el costo adicional que supone cada beneficio.

También debe decidirse si el beneficio adicional justifica el costo incremental que genera el nuevo medicamento.

Puede darse el caso de demostrarse una ventaja costo-efectiva en una determinada patología y no en otra, lo cual debiera llevar a la autorización de cobertura exclusivamente en dicha enfermedad.

El flujo para definir la inclusión en los protocolos o listados de medicamentos bajo cobertura es:

- a) Evaluación comparativa con el estándar (medicina basada en la evidencia, estudios de costo-efectividad).
- b) Evaluación de la magnitud del beneficio generado por el nuevo medicamento.
- c) Evaluación del costo incremental que supone la inclusión del nuevo medicamento.

Una vez resuelta la inclusión del medicamento en el listado a ser cubierto por el sistema de salud se generan las guías clínicas de tratamiento. Es recomendable que las guías tengan carácter normativo para disminuir la variabilidad de la práctica médica.

La situación acerca de qué se debe cubrir y en qué circunstancias presenta un menor grado de avance que el mecanismo de evaluación de medicamentos para su comercialización.

Esto se observa en el cuadro 2:

## **CUADRO 2- APROBACIÓN PARA COMERCIALIZACIÓN Y QUE MEDICAMENTOS CUBRIR**

PAIS	COMERCIALIZACION	QUE CUBRIR
	<p>La Medicines and Healthcare products Regulatory Agency- MHRA del Ministerio de Salud evalúa la seguridad, calidad y eficacia de medicamentos y tecnología sanitaria.</p> <p>Se estimula el desarrollo de drogas novedosas y se desalienta la comercialización de medicamentos "me too".</p> <p>Hay un riguroso sistema de aprobación de nuevas drogas y una fuerte protección de las mismas a través de patentes.</p>	<p>NICE realiza evaluaciones que incluyen costo efectividad de medicamentos y tecnología. Provee a médicos y pacientes guías de buenas prácticas. Aconseja la incorporación de nuevos tratamientos. Define qué y en que circunstancias se debe indicar un medicamento o tecnología mediante los Technology Appraisals Guidance del Center for Health Technology Evaluation. El Estado (NHS) tiene obligación de poner en práctica esa guía dentro de los 3 meses.</p>
ALEMANIA	<p>Desde 1978, los medicamentos pasan por un proceso de autorización donde se evalúa calidad, eficacia y seguridad por el Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (BfArM).</p> <p>Los biológicos son autorizados por el Instituto Paul Ehrlich, que aprueba los ensayos, comercialización y realiza farmacovigilancia.</p> <p>La autorización debe ser renovada cada 5 años.</p>	<p>El fondo de enfermedades paga por todos los medicamentos prescritos, más allá del precio, una vez que fueron autorizados. No hay especial definición respecto a drogas de alto costo salvo razones médicas. Se está debatiendo la inclusión de estudios de costo-efectividad similares a los del NICE.</p> <p>Cubre medicamentos recetados por un médico, se venden en farmacias.</p>
FRANCIA	<p>Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Productos Sanitarios (AFSSAPS)</p>	<p>La Alta Autoridad en Salud (HAS) valora la utilidad de los medicamentos y propone que sean reembolsados o no por el seguro de enfermedad.</p>
BRASIL	<p>ANVISA es una agencia autónoma pero dependiente del Ministerio de Salud que evalúa calidad y seguridad y otorga el registro.</p> <p>Hay linkage. ( registro de patentes)</p> <p>Hay una Comisión de Regulación Económica (CMED).</p>	<p>RENAME es anterior a la lista de esenciales de la OMS. Hay una Comisión de Evaluación de Tecnología (CITEC) con un guideline propio que define la incorporación de nuevos medicamentos en los programas sustantivos.</p>
ARGENTINA	<p>ANMAT evalúa calidad y seguridad. Es una agencia autónoma pero dependiente del Ministerio de Salud que evalúa calidad y seguridad y otorga el registro.</p> <p>No hay vinculación con el registro de Patentes (linkage).</p>	<p>El PMO que rige para OSN y Prepagas incluye todo lo definido en el FTN.(formulario terapéutico nacional)</p> <p>No se realizan estudios de costoefectividad para definir la cobertura a través del sistema de salud, salvo en programas puntuales (ej. SIDA) y en algunas instituciones. Igual situación se da con la protocolización.</p>
URUGUAY	<p>El Ministerio de Salud Pública ( MSP) registra los medicamentos para ser comercializados. La Dirección General de la Salud (MSP) realiza la evaluación de los medicamentos y tecnologías. No realizan evaluación económica.</p>	<p>En el FTM (formulario terapéutico de medicamentos) el sistema de salud establece qué medicamentos cubre. Dentro del FTM existe un apartado para los MAC que son cubiertos a través del FNR (Fondo Nacional de Recursos)</p>

	Elaboración propia en base a Publicación Técnica Nº 13- Política y gestión de los medicamentos de alto
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------

Elaboración propia en base a Publicación Técnica Nº 13- Política y gestión de los medicamentos de alto costo- Montevideo – FRN,2010.

### c) Los precios

“El mercado de los medicamentos crece en el mundo, no solo el consumo, sino, y mucho más, la facturación debido a que el precio medio de los medicamentos aumenta.”

Aprobada la comercialización y definido los niveles de cobertura, el medicamento se encuentra en condiciones de ser prescripto y comprado por los usuarios. En este paso el sistema de salud puede intervenir, para regular los precios y asegurar la sostenibilidad del sistema.

Para intervenir en esta etapa es importante saber que submercados se configuran y establecen sus características. Los submercados que se configuran son tres:

a. Productos monopólicos: es el caso de la mayoría de los monoclonales oncológicos, y en este trabajo en la DIBA representan el 83 %, los restantes son productos competidores pero dentro del subgrupo, oligopólicos. En este submercado existe un único oferente y hay barreras a la entrada como lo es la protección de los Derechos de Propiedad Intelectual (patentes). Se venden con receta y la mayoría de ellos no se comercializan en las farmacias. Cabe señalar que los monoclonales oncológicos de este trabajo no se comercializan en las farmacias en un 100 %. Además no figuran en los listados de precios que se publican ya que el precio es el de salida del laboratorio. Estos medicamentos son los que registran los mayores precios y no hay sustitución, por ello la demanda permanece cautiva resultando inelástica al precio.

b. Productos competidores: pueden existir pocos o muchos oferentes que compiten por precios. Si son pocos los competidores forman parte de un subgrupo que se denomina “productos competidores oligopólicos”. A este subgrupo corresponden el resto de los monoclonales oncológicos no incluidos en el grupo anterior o sea los monopólicos. Estos productos se venden con receta y no rige la protección de propiedad intelectual. En este grupo de los productos competidores suele perdurar una competencia monopolística debido a la lealtad a la marca que se consigue a través del marketing.

c. Productos de venta libre: son vendidos sin receta y compiten por precio. A este submercado no pertenece ninguno de los monoclonales oncológicos. Aquí la elasticidad al precio es alta.

En los productos monopólicos la única forma de reducir precios es a través de la intervención directa del Estado. Ya sea:

- Agregando demanda para alcanzar mayores economías de escala a través de la adquisición y provisión centralizada. ( compra consolidada)
- Por vía del control directo ( control de precios)
- Promoviendo importaciones paralelas.

“Dentro del submercado de productos monopólicos se destaca el segmento de medicamentos especiales (cuadro 3). Se trata de productos biotecnológicos cuya utilización y precio crece de forma exponencial. ”

CUADRO 3- PRINCIPALES CLASES TERAPEUTICAS DEL MERCADO DE BIOTECNOLÓGICOS-  
(cuya utilización y precio crece exponencialmente)

Fuente: IMS Health, MIDAS, MAT Dec 2007

CUADRO 4- MAC- MONOCLONALES ONCOLÓGICOS QUE CUBREN PAÍSES SELECCIONADOS

Fuente: Política y Gestión de la Cobertura de Medicamentos de alto costo Publicación Técnica N° 13 pg 53

“En el 2007 los monoclonales existentes en el mundo eran solo 134 productos, de los cuales 22 registraban ventas superiores a los mil millones de dólares anuales. A nivel global alcanzaron en ese año los U\$S 75 mil millones, duplicando la tasa de crecimiento del nivel de ventas del mercado farmacéutico global (12,5 % en los biotecnológicos contra 6,4 % de los medicamentos en su conjunto) ” -(Fondo Nacional de Recursos- Publicación Técnica N° 13- pg N° 40).

“Durante los últimos años el gasto con estos medicamentos (MAC) crece en todo el mundo, pero en la Argentina lo hacen a un ritmo mayor “(“Comparación internacional del precio de los medicamentos de alto costo”- Federico Tobar y José Charreau- Bs As, 28/12/2011).

Este crecimiento se produjo por tres causas:

- Los productos se venden en Argentina a precios muy superiores a los internacionales.

- Hay muy baja competencia, son medicamentos con un solo fabricante y no se venden en farmacias sino a través de unas pocas droguerías
- Se usan en enfermedades, terminales o crónicas degenerativas de creciente prevalencia en la población.

Para analizar la primera causa (productos que se venden en Argentina a precios muy superiores a los internacionales) se comparan los precios de una canasta de Medicamentos de alto costo. Para ello se toma una canasta de productos de significativa relevancia sobre los presupuestos de los financiadores de salud y se comparan los precios a valores internacionales (Dólares) para idénticas marcas y presentaciones comerciales.

Del estudio realizado por Federico Tobar y José Charreau, para el presente trabajo solo se toman los monoclonales oncológicos.

En el Cuadro 5 se presenta una canasta integrada por 8 medicamentos de alto costo (monoclonales oncológicos) que generan mayor gasto en el país. Las marcas comerciales son comercializadas en otros países, por eso es posible comparar sus precios de venta.

“La selección fue realizada a partir del ranking de los productos que generan mayor gasto a las Obras Sociales.”

**CUADRO 5- CANASTA DE MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO SELECCIONADOS PARA LA COMPARACIÓN DE PRECIOS INTERNACIONAL**

<b>Droga</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Tratamiento</b>
Sunitinib	Sutent	Sunitinib 500 mg. caps x 28	Oncológico
Nilotinib	Tasigna	Nilotinib 200 mg. comp. x 112	Leucemia mieloide aguda
Dasatinib	Sprycel	Dasatinib 50 mg. comp.x 60	Leucemia mieloide crónica
Erlotinib	Tarceva	Erlotinib 150 mg. comp. x30	Oncológico
Trastuzumab	Herceptin 440 mg	Trastuzumab 440 mg.	Oncológico
Rituximab	Mabhtera 500 F.A.	Rituximab 500 mg. x 1 vial F.A.	Oncológico
Bevacizumab	Avastin	Bevacizumab 400 mg/4ml amp.x.1	Oncológico
Imatinib	Glivec	Imatinib 400 mg. caps. X 30	Oncológico

Fuente: comparación internacional de los precios de los medicamentos de alto costo- F. Tobar y J. Charreau-Bs As, 28 diciembre 2011.

El Cuadro 6 compara el precio vigente en Argentina con tres países del Conosur (Brasil, Chile y Uruguay) y con dos países europeos (España e Inglaterra). En todos los casos la información es presentada a precios finales de venta al público y en dólares americanos corrientes.

**CUADRO 6- COMPARACIÓN DE PRECIOS DE CANASTA DE MAC- ARGENTINA VS PAISES SELECCIONADOS. PRECIOS DE VENTA AL PÚBLICO (INCLUYENDO IMPUESTOS). DICIEMBRE DE 2011. EN DÓLARES AMERICANOS CORRIENTES.**

Nombre comercial	Argentina	Chile	Uruguay	Brasil	España	Inglaterra
Sutent	8.212,36	7.453,35	6.945,62	9.943,61	6.941,71	4.919,44
Tasigna	7.582,36	4.022,16		8.938,84	4.979,43	3.813,01
Sprycel	5.227,20	3.949,75		5.758,30	3.926,02	
Tarceva	6.482,09	3.073,40		4.030,74	2.855,57	2.557,10
Herceptin 440 MG	4.626,32	3.221,98		4.966,14		
Mabthera 500 F.A.	4.634,80	2.347,44		2.785,29	1.770,61	1.368,49
Avastin	4.531,11	625,57		2.658,70	533,55	1.448,81
Glivec	4.029,60	2.787,68		6.778,43	3.293,67	2.514,07

Fuente: IEPS En base a Guía Kairos, vademécum.es y PPRS

El Cuadro 6 permite apreciar que en casi todas las marcas los precios en Argentina son superiores a los valores vigentes en el resto de los países. En Chile, Uruguay, España e Inglaterra todos los medicamentos que integran la canasta de MAC seleccionada resultan sensiblemente más baratos que en Argentina (una excepción lo constituye Brasil).

**CUADRO 7- COMPARACION DE PRECIOS DE CANASTA DE MAC. INDICE PVP EN ARGENTINA= 1. DICIEMBRE DE 2011.**

Nombre comercial	Argentina	Chile	Uruguay	Brasil	España	Inglaterra
Sutent	1	0,91	0,85	1,21	0,85	0,6
Tasigna	1	0,53	-	1,18	0,66	0,5
Sprycel	1	0,76	-	1,1		0,75
Tarceva	1	0,47	-	0,62	0,44	0,39
Herceptin 440 MG	1	0,7	-	1,07	-	-
Mabthera 500 F.A.	1	0,5	-	0,6	0,38	0,29
Avastin	1	0,14	-	0,59	0,12	0,32
Glivec	1	0,69	-	1,68	0,82	0,62

Fuente en base a cuadro 5

Todos los MAC se comercializan en Argentina más caro que en los países considerados (a excepción de Brasil). Este cuadro permite apreciar que el Sutent cuesta en Inglaterra un 60% de lo que cuesta en Argentina. En España el Tarceva un 44%. En Chile el Avastin un 14%, y así si se comparan los restantes.

“Si los financiadores argentinos consiguieran comprar a los valores más baratos ahorrarían un 64% de lo que hoy gastan en estos MAC, porque al comprar un envase de cada uno de los medicamentos que integran esta canasta cuesta en Argentina \$ 448.962,94. Si los

financiadores pudieran comprar cada medicamento en el país que lo vende a menor precio gastarían \$ 161.855,75, esto implicaría un 64% menos.”

En síntesis podemos concluir que los MAC impactan en el financiamiento del subsistema de las Obras Sociales, visto que la facturación en el 2007 tuvo un crecimiento global del 6,4 % de los medicamentos, principalmente provocado por los MAC que tuvieron un crecimiento del 12,5% y dentro de éstos los biológicos oncológicos con un incremento del 24,2% como se puede apreciar en el Cuadro 3, mientras que el gasto mundial en salud prácticamente no creció, por lo que es asignada una porción cada vez mayor a medicamentos, en detrimento de los otros servicios.

Los MAC acarrear problemas severos a la sostenibilidad de los sistemas de salud y si bien es un problema mundial es más grave para América Latina porque los recursos financieros disponibles para afrontar sus costos son más limitados. Esto es particularmente significativo para Argentina puesto que su sistema de salud es fragmentado y no universal con relación al tipo de cobertura de los MAC, ya que el mismo cuenta con tres esquemas (uno público y universal, otro de seguros sociales y otro de seguros privados) y en donde cada uno asume funciones de provisión de MAC sin coordinación entre ellos.

Si bien el gasto con estos medicamentos (MAC) crece en todo el mundo, en la Argentina lo hacen a un ritmo mayor siendo una de las causas que los productos se venden a precios muy superiores a los internacionales como se indican en los cuadros comparativos 6,y 7.

Es importante tener en cuenta que en la inclusión de los medicamentos se debe considerar la comercialización y la cobertura. Una vez que el país define la cobertura, el precio que tiene en el país termina siendo el precio que debe afrontar en la casi totalidad de los casos el subsistema de las Obras Sociales . Como se dijo anteriormente, en Argentina la ANMAT aprueba los medicamentos, si están aprobados en un país del Anexo I: Estados Unidos, Japón, Suecia, Confederación Helvética, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Dinamarca, España, Italia y no se realizan estudios de costo-efectividad para definir la cobertura a través del sistema de salud.

A esto se suma la “judicialización” de la cobertura que obliga a las obras sociales a cubrir prestaciones de alto costo no incluidas en el Programa Médico Obligatorio.

En los seguros sociales en Argentina el esquema para financiar las enfermedades de alto costo es el SUR, PERO LA OBRA SOCIAL DIBA NO TIENE ESTE ESQUEMA PARA FINANCIAR LAS ENFERMEDADES DE ALTO COSTO y SOLO DEPENDE DEL INGRESO Y APORTE DE SUS AFILIADOS, sufriendo el efecto con un tenor muy superior a las restantes Obras Sociales.

## 5.2. Análisis de los Objetivos Específicos

### ***5.2.1. En base a la documentación relevada analizar que terapias han demostrado efectividad terapéutica.***

En diferentes países existen instituciones académicas independientes y/o agencias estatales de tecnologías sanitarias, constituidas por profesionales del Sistema Nacional de Salud, científicos y analistas de costo-beneficio que determinan las tecnologías a aplicar en función de la eficiencia y la seguridad terapéutica y de la comparación entre los costos de implementación y los beneficios sanitarios.

“El proceso de selección de tecnologías o medicamentos a evaluar se debe diseñar cuidadosamente. En la mayoría de los países europeos se sigue un proceso informal y asistemático. El Reino Unido constituye una excepción, con su Grupo Permanente sobre Tecnología Médica bajo los auspicios del Programa para la Investigación y el Desarrollo del National Health Service (NHS MANAGEMENT EXECUTIVE, 1993)

En la Unión Europea las actividades de evaluación tecnológica se concentran en la mitad de los países miembros. La mayoría de las actividades de evaluación tecnológica son llevadas a cabo por instituciones académicas o independientes. Sin embargo, la mayoría de los estudios de evaluación económica de los productos farmacéuticos son realizados por la industria. ”

Estas instituciones y/o agencias proveen apoyo técnico a los decisores sanitarios para que la adopción de las tecnologías sanitarias y políticas de salud se realicen de acuerdo a criterios de efectividad, costo – efectividad, equidad y calidad.

En el presente trabajo se efectuará el análisis de la efectividad terapéutica de los monoclonales oncológicos utilizados hasta el año 2012 en la Obra Social DIBA en base a la documentación relevada que presentan principalmente: el NICE ( Inglaterra), la EMEA (países integrantes de la Unión Europea), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria( IECS-Argentina) y el FNR (Uruguay) entre otros.

El IECS es una institución académica independiente, sin fines de lucro que se dedica a la investigación, educación y la cooperación técnica en lo referente a intervenciones, programas y políticas en el ámbito de la salud en la región; también brinda apoyo técnico (entre otras actividades) para que las tecnologías se utilicen de acuerdo a criterios de efectividad, costo efectividad, equidad y calidad y colabora con el Ministerio de Salud de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Paraguay y Uruguay. Además con otras instituciones argentinas y extranjeras, a quienes brinda apoyo técnico en la definición de cobertura de determinadas políticas sanitarias.

El FNR de Uruguay es una institución de carácter pública no estatal, que brinda cobertura financiera a procedimientos de medicina altamente especializada y a medicamentos de alto costo para toda la población residente en el país y usuaria del Sistema Nacional Integrado de Salud. El FNR tiene la potestad otorgada por la ley de resolver la inclusión de nuevos procedimientos o medicamentos. Asimismo tiene competencias de excluir aquellos que considere que no reúnen las condiciones establecidas por la definición de referencia. El mismo realiza además otras actividades.

El NICE es un organismo público no departamental independiente del gobierno. Su rol es mejorar los resultados para las personas que utilizan el NHS y otros servicios de salud pública y de atención social, realizando la orientación y asesoramiento basados en la evidencia. Entre sus actividades realizan las evaluaciones tecnológicas y determinan la efectividad clínica y el costo de las tecnologías de salud (nuevos productos farmacéuticos y biofarmacéuticos, procedimientos, dispositivos y agentes de diagnóstico). También producen información a los gobiernos locales para ayudarlos en sus funciones de salud pública.

El NICE no acepta ni rechaza tecnologías exclusivamente por su costo-efectividad, sino también por muchos otros aspectos clínicos, tecnológicos, epidemiológicos y sociales.

La EMEA o EMA es un organismo descentralizado de la Unión Europea que tiene su sede en Londres. Su principal responsabilidad es la protección y promoción de la salud pública y animal, mediante la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario.

La EMEA es responsable de la evaluación científica de las solicitudes europeas para la autorización de comercialización de medicamentos (procedimiento centralizado). Cuando se utiliza el procedimiento centralizado las empresas presentan a la EMA una única solicitud de autorización de comercialización. Todos los medicamentos para uso humano y veterinario derivados de la biotecnología y otros procesos de alta tecnología deben ser aprobados mediante el procedimiento centralizado. Lo mismo se aplica a todos los medicamentos de uso humano destinados al tratamiento del VIH/SIDA, del cáncer, y para todos los medicamentos huérfanos destinados al tratamiento de enfermedades raras.

La seguridad de los medicamentos es controlada constantemente por la Agencia a través de una red de farmacovigilancia. La EMA adopta las medidas oportunas cuando los informes sobre efectos adversos del medicamento indican cambios en el equilibrio beneficio/riesgo de un medicamento. La EMA entre otras actividades, publica directrices para controlar los requisitos de comprobación de la calidad, la seguridad y la eficacia.

A continuación se abordará el análisis de los monoclonales oncológicos y oncohematológicos utilizados hasta el año 2012 inclusive.

### **ALEMTUZUMAB (Leucemia linfática crónica)**

La FDA (EEUU) aprobó el alemtuzumab en el año 2001 para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B (B-LLC), para aquellos pacientes que han sido tratados con agentes alquilantes, y en los que ha fracasado la terapia con fludarabina.

En el año 2005 se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficos (MEDLINE, Colaboración Cochrane, DARE, LILACS, NHS, NICE, EMBACE), Centro para las Revisiones y Diseminación de York (CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de la salud. También se buscaron datos de fuentes locales sobre la utilización y la cobertura en Argentina. En general la literatura médica hallada muestra un bajo nivel de evidencia en estos aspectos.

El uso de alemtuzumab era una opción de altísimo costo en nuestro país dado que solo un 15% del total de pacientes con LLC de células B cumplirían los criterios para los cuales se postulaba esta droga. Pero como era una opción terapéutica sumamente onerosa, se utilizaba en general cuando no había otro tratamiento disponible.

Si bien la documentación relevada correspondiente a los años posteriores hace referencia a las citas del año 2005, en la actualidad se revocó la autorización de comercialización para el tratamiento de la leucemia linfática crónica en la Argentina.

El FNR no cubre el tratamiento de la leucemia linfática crónica con alemtuzumab y el NICE no presenta informes y no cubre este monoclonal para esta patología.

En cuanto al EMA la Comisión Europea había autorizado su comercialización en toda la Unión Europea el 6 de junio de 2001 por un periodo ilimitado, siendo el titular de la autorización (TAC) Genzyme Europe BV. La Comisión Europea fue notificada mediante escrito de la decisión de la TAC de "retirar voluntariamente la autorización de comercialización por razones comerciales." El 08 de agosto del 2012 la Comisión Europea retiró la autorización de comercialización en la Unión Europea.

*Resumiendo:*

El IECS presenta informes del año 2005 e indica que el nivel de evidencia es bajo y de muy alto costo. La ANMAT retiró la autorización de comercialización años después para leucemia linfática crónica.

El FNR de Uruguay y el NICE no lo cubren y posteriormente retiraron la autorización de comercialización para el tratamiento de la LLC.

EMA retiró la autorización de comercialización.

Por lo tanto se concluye que Argentina, Uruguay, Inglaterra y demás países de la Unión Europea retiraron la autorización de comercialización para el tratamiento de la LLC.

---

## **RITUXIMAB (leucemia linfática crónica- linfoma no hodking)**

El IECS realizó una actualización y evaluó la evidencia disponible acerca de la eficiencia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso del rituximab en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). Para ello realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficos DARE, NHS EED en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de la salud. Priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

Este Instituto concluyó en que la evidencia encontrada fue de alta calidad metodológica porque los ensayos clínicos controlados aleatorios (ECAs) al analizar el esquema combinado fludarabina , ciclofosfamida y rituximab (FCR) en el tratamiento de primera línea, demostró un leve incremento en la sobrevida global. En el contexto clínico de recurrencia o refractariedad el beneficio del agregado de rituximab solo se evidencia en prolongar la sobrevida libre de progresión (SLP) y la tasa de remisión completa (RC). Estos beneficios fueron demostrados en una población altamente seleccionada caracterizada principalmente por pacientes jóvenes, sin comorbilidades, en estadios tempranos de la enfermedad y sin factores citogenéticos de mal pronóstico. No se encontraron estudios de ensayos clínicos controlados aleatorios que evalúen la eficacia y la seguridad del rituximab en combinación con otros regímenes de quimioterapia por lo que aún queda por definir su utilidad en ese contexto.

A pesar de esta importante limitación existe un consenso general entre las principales sociedades internacionales para recomendar la utilización de rituximab en el tratamiento de la LLC tanto en primera línea como en los casos recurrentes o refractarios, restringiendo esta recomendación a pacientes jóvenes, o adultos que presenten buen estado general, o comorbilidades leves.

Algunas aseguradoras de salud estadounidenses prestan cobertura al rituximab en el tratamiento de la LLC tanto en primera línea como en los casos recurrentes. El Sistema Nacional de Salud del Reino Unido presta cobertura a rituximab solo en combinación con fludarabina y ciclofosfamida para los tratamientos de primera y segunda línea, pero no en los casos de refractariedad a la fludarabina o si han recibido previamente rituximab.

En la Argentina el rituximab es reconocido por el SUR de la Superintendencia de Servicios de Salud para el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan sido tratados previamente, que estén en recidiva o sean refractarios a un tratamiento previo.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento de la leucemia linfática crónica con rituximab desde septiembre de 2013 hasta la fecha.

En relación al linfoma no Hocking, se observa que el antígeno CD20 se expresa en niveles altos en la mayoría de las células B y en los linfomas de células B y, ha través de estudios clínicos se demostró ampliamente, la efectividad terapéutica con la adición del rituximab al esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) en diversos subtipos del linfoma no Hodking. La adición de rituximab al esquema CHOP incrementa la supervivencia en el linfoma difuso de células grandes del 86% al 95 % y en los linfomas indolentes incrementa la respuesta del 57% al 81%, en tanto que la sobrevida libre de progresión (SLP) aumenta del 28% al 62% así como la sobrevida global del 81% al 90% a los 4 años. Estos resultados avalan el empleo del rituximab en el tratamiento de primera línea en el linfoma no Hodking, que expresen el antígeno CD20 es lo indicado por el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología del Distrito Federal de Méjico.

Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con diagnostico de linfoma no Hodgkin, atendidos en el Servicio de Hematología y Banco de Sangre del Hospital Regional "Gral Ignacio Zaragoza" del ISSSTE (España), para conocer la respuesta terapéutica ante la administración de rituximab y quimioterapia tradicional. Se realizó el seguimiento durante 5 años (noviembre 2000 a febrero 2006) con pacientes del Servicio de Cirugía General y Oncología obteniendo como resultado: que la terapia de rituximab más quimioterapia tradicional de primera línea permite al paciente obtener una remisión completa en menor tiempo así como mantener un periodo de vida mayor.

El FNR de Uruguay cubre el rituximab para el tratamiento de linfomas no Hocking puesto que se ha demostrado su eficacia. Además existen otras variedades de patologías hematológicas y no hematológicas en los cuales se utiliza este fármaco, pero estas situaciones no están contempladas dentro de las indicaciones que cubre el Fondo Nacional de Recursos.

Las indicaciones cubiertas son: a) Linfoma difuso a grandes células B; b) Linfoma folicular Grado III. c) Linfoma folicular Grado I – II, d) Linfoma del Manto., e) Mantenimiento en Linfomas foliculares Grado I – II - IIIa.

El NICE realizó una serie de evaluaciones de esta tecnología (TA037, TA110, TA137, TA226, TA243 ), publicadas en los años 2002,2003, 2006, 2008, 2011 y 2012 respectivamente. En ellas concluye que al ser efectivo y costo-efectivo está recomendado de acuerdo con la autorización de comercialización, tanto para la leucemia linfocítica crónica como para el linfoma folicular no – Hocking.

EL Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la EMEA concluyó que los beneficios son mayores que los riesgos y recomendó su autorización de comercialización para tratar la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no- Hocking. Por esto la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 2 junio de 1998.

En síntesis existen diferentes informes y estudios presentados que avalan la efectividad terapéutica del rituximab, si se lo emplea de acuerdo con la autorización de comercialización.

*Resumiendo:*

IECS, FNR, NICE y EMA recomiendan su comercialización y su uso en leucemia linfática crónica y linfoma no hodking. El NICE (Inglaterra ) y FNR (Uruguay) cubren rituximab para leucemia linfática crónica y linfoma no Hocking.

**LAPATINIB ( cáncer de mama )**

En Argentina el IRR N° 145 de junio de 2008 del IECS concluye que existe evidencia que sustenta el uso de lapatinib en combinación con capecitabine para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o avanzado, que expresan HER2 y que han recibido pero no han respondido al tratamiento previo con antraciclinas/taxanos y trastuzumab en relación a la reducción del tiempo de progresión a la enfermedad. Sin embargo, no se observó ventaja de lapatinib sobre la sobrevida global y el costo de la medicación es elevado. Así mismo en el Informe Técnico Breve N° 45 de diciembre de 2012 y con actualización en enero 2013 indica que el lapatinib produce un leve incremento en el periodo libre de progresión; pero que no presenta superioridad al evaluar la sobrevida global con respecto al uso de inhibidores de aromatasas, y además provoca un mayor número de efectos adversos y un incremento de los costos importante.

El FNR de Uruguay que incorporó al lapatinib en diciembre de 2009, cubre el tratamiento del cáncer de mama metastásico con éste fármaco e indica cuales son los criterios de inclusión, exclusión y qué situaciones serán analizadas caso por caso por el mismo.

El NICE en su publicación Technology Appraisal (TA)257 publicada en junio de 2012, no lo recomienda como tratamiento de primera linea en mujeres postmenopausicas con receptores hormonales positivos de cáncer de mama metastásico que sobreexpresa el factor de crecimiento humano receptor 2 (HER2) debido a que no está claro cuanto pueden mejorar la sobrevida global en comparación con los tratamientos existentes y no representan una mayor rentabilidad para el NHS cuando se usa de esta manera.

En esta publicación TA257 establece que lapatinib es un medicamento contra el cáncer de mama no costo efectivo.

La EMEA licencia al lapatinib para su uso en combinación con capecitabine, para el tratamiento de las pacientes que expresan HER2, en cáncer metastásico que han recibido terapia previa con antraciclinas, un taxano y trastuzumab. También algunos seguros de salud estadounidenses cubren el lapatinib para las indicaciones mencionadas pues lo consideran efectivo.

El comité asesor en beneficios en medicamentos australiano (PBAC) recomienda no cubrir la tecnología en base a los estudios de costo-efectividad efectuados.

*Resumiendo:*

IECS informa que no es costo efectivo.

FNR (Uruguay) cubre el tratamiento de cáncer de mama con indicaciones de inclusión, exclusión y especificando casos particulares para analizar.

NICE indica que no es costo efectivo, por lo que Inglaterra no lo cubre. EMA recomienda su autorización de comercialización

Australia indica que no es costo efectivo y por ende no lo cubre.

**TRASTUZUMAB ( cáncer de mama - cáncer gástrico)**

En el IRR N° 62 de fecha noviembre 2005 del IECS se concluye que la utilidad del trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastático que sobreexpresa HER2 usado en primera línea, no demuestra superioridad con respecto a los esquemas habituales, pero en la segunda línea y ulteriores muestra una tasa de respuesta objetiva que permite considerarlo como alternativa cuando el tumor no ha respondido a otros quimioterápicos.

El uso de trastuzumab combinado con inhibidores de aromatasa (IA) en pacientes postmenopáusicas produce un leve incremento en el período libre de progresión y en las tasas de respuesta. Sin embargo no presenta superioridad al evaluar la sobrevida global con respecto al uso de IA, provocando mayor número de efectos adversos y un considerable incremento de los costos.

En el IRR N° 113 de septiembre de 2007 se indica que trastuzumab utilizado como monoterapia no demostró superioridad con respecto a los esquemas habituales, en tanto que su asociación presentó un beneficio marcado, demostrando una menor tasa de mortalidad al año, en pacientes con mal pronóstico a corto plazo. También se establece que en el cáncer de mama estadio temprano presenta beneficios en la mortalidad al adicionar trastuzumab a la terapia habitual.

En general existe consenso entre las evaluaciones de tecnologías y políticas de cobertura relevadas acerca de la efectividad del trastuzumab en el tratamiento de tumores de mama metastáticos , como monoterapia para la segunda línea y las subsecuentes o como primera línea asociado a taxanos; y en caso de tumores en estadio temprano, como terapia adyuvante.

El FNR de Uruguay incorporó en octubre de 2006, la cobertura del tratamiento del cáncer de mama temprano con trastuzumab en adyuvancia, y en octubre de 2008 el tratamiento del cáncer de mama metastático. En el tratamiento del cáncer de mama avanzado se indican las situaciones de inclusión, exclusión y que situaciones particulares deben ser analizadas caso por caso, según su informe "Tratamiento del cancer de mama" de fecha febrero 2010.

El NICE en la publicación TA034 del año 2002 indica que el trastuzumab en monoterapia para el cáncer de mama, así como trastuzumab en combinación con paclitaxel está recomendado de acuerdo con la autorización de comercialización.

La publicación TA107 correspondiente al año 2006 efectúa la misma recomendación en cuanto a la utilización del trastuzumab para el cáncer de mama temprano o precoz ya que de acuerdo a los estudios efectuados es efectivo y costo-efectivo.

La Comisión Europea de la EMEA emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 28 de agosto del 2000 para cáncer de mama, siendo la última actualización de octubre de 2013.

El IECS no presenta informes en cuanto al tratamiento del cáncer gástrico con trastuzumab. El ANMAT autoriza su comercialización, en tanto que el FNR de Uruguay no cubre el tratamiento del cáncer gástrico con trastuzumab.

En relación al cáncer gástrico metastático el NICE realizó en el año 2010 una evaluación (TA208) sobre el uso del trastuzumab en combinación con cisplatino y capecitabina o 5 fluoruracilo en el cáncer gástrico HER2 positivo; y recomendó su uso para quienes expresaban el factor de crecimiento HER2- positivo en metástasis de adenocarcinoma de estómago o de la unión gastro-esofágica siempre que no hayan recibido tratamiento previo.

El CHMP de la EMEA consideró que los beneficios son mayores que sus riesgos para el cáncer de mama y el cáncer gástrico por lo que reiteró y recomendó la autorización para los dos tipos de cáncer.

*Resumiendo:*

IECS indica que para el cáncer de mama es costo efectivo, y no presenta informes respecto a cáncer gastrico

FNR de Uruguay cubre cáncer de mama con indicaciones de inclusión, exclusión y situaciones particulares a ser analizadas, pero no cubre el tratamiento para cáncer gástrico. NICE lo cubre como monoterapia y en combinación con paclitaxel, y no en combinación con inhibidores de aromatasa en cáncer de mama , y lo cubre para cáncer gástrico. EMA autoriza la comercialización para el cáncer de mama y cáncer gástrico por considerarlo efectivo.

### **CETUXIMAB ( cáncer colorrectal- cáncer de cabeza y cuello)**

Del análisis que realiza el IECS en su IRR N° 143 de junio de 2008, para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado (CCRA) surge que sin quimioterapia la sobrevida promedio de los pacientes con esta patología es de 6 meses, y con la utilización de 5 fluoruracilo (5-FU), irinotecan y platino la misma se extiende a 21 meses triplicando el costo del tratamiento. Si bien cetuximab ha mostrado beneficios en algunos aspectos de control de la enfermedad, no ha demostrado mejorar la sobrevida, no obstante se encuentra cubierto para la segunda línea por algunas organizaciones de salud en EEUU. A pesar de la mayor cantidad de opciones terapéuticas, el tratamiento del CCRA continúa siendo paliativo, sin evidencia de que las nuevas terapias aumenten la tasa de curación. El alto costo de los mismos obliga a evaluar su uso en relación a los recursos disponibles en las organizaciones de salud en Argentina.

El FNR de Uruguay no cubre el cetuximab para el tratamiento del cáncer colorrectal y del cáncer de cabeza y cuello.

El NICE para cáncer colorrectal metastásico en su publicación TA176 del año 2009 lo recomienda en primera línea de acuerdo con la práctica clínica en combinación con 5-fluoruracilo, ácido fólico y oxaliplatino , 5 FU,acido fólico e irinotecan.

El NICE en su publicación TA242 del año 2012 (que reemplazó parcialmente a TA118 de enero de 2007 y TA150 de junio de 2008) no recomienda al cetuximab en monoterapia o en combinación para el tratamiento de personas con cáncer colorrectal metastásico que ha avanzado después de la quimioterapia de primera línea.

En la publicación TA145 del año 2008 del NICE, se indica que el cetuximab para el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado es un tratamiento óptimo para las personas con este tipo de cáncer en donde están contraindicadas todas las formas de tratamiento quimioterapico basadas en platino.

El CHMP de la EMA concluyó que los beneficios son mayores que los riesgos y recomendó su autorización de comercialización para cáncer colorrectal metastásico y para cáncer de cabeza y cuello en iguales condiciones que el NICE.

La Comisión Europea emitió la autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 29 junio de 2004; y el European Public Assessment Report (EPAR) de la EMEA fue actualizado el 29 de abril del 2013.

*Resumiendo:*

IECS indica que es efectivo pero muy alto costo para cáncer colorrectal y no presenta informes para cáncer de cabeza y cuello.

FNR de Uruguay no cubre el tratamiento para cáncer colorrectal ni para cáncer de cabeza y cuello. NICE: recomienda y cubre su uso para cáncer colorectal y de cabeza y cuello por considerarlo de acuerdo a los estudios efectuados costo-efectivo.

EMA recomienda la autorización de comercialización para cáncer colorrectal y de cabeza y cuello.

### **PANITUMUMAB (cáncer colorrectal)**

EL IECS no presenta informes de evaluación para este monoclonal y el FNR de Uruguay no cubre panitumumab para el tratamiento de cáncer colorrectal.

El NICE en su TA240 "Panitumumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico" de fecha 9 de diciembre del 2011 indica que no puede efectuar una recomendación porque el fabricante no presentó documentos para realizar la evaluación respectiva.

En TA242, publicada en enero de 2012, establece que la monoterapia con panitumumab no está recomendada para el tratamiento de personas con cáncer colorrectal metastásico que no han mejorado después de la quimioterapia de primera línea.

La Comisión Europea de la EMA emitió el 3 de diciembre del 2007 una autorización de comercialización condicional válida en toda la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con cáncer colorectal metastasico con KRAS no mutado. La autorización es condicional pues se debe continuar evaluando la seguridad y la eficacia, por ello la EMA cada año revisa toda nueva información disponible.

Esta Agencia en su documento EMA/413562/2013 del 27 de junio del 2013 restringe la autorización por solicitud del TAC a la utilización de panitumumab para cáncer colorectal metastasico con KRAS de tipo salvaje. Esto mejoró el balance riesgo/beneficio en las

indicaciones aprobadas. Se mejoró también la sobrevida global en casi 6 meses al adicionar a esta droga leucovorina, fluoruracilo y oxaliplatino (FOLFOX).

*Resumiendo:*

IECS no presenta informes para cáncer colorectal

FNR de Uruguay no cubre el tratamiento de cáncer colorectal con panitumumab NICE no lo recomienda y no cubre cáncer colorectal.

EMA efectuó una aprobación condicional (se debe continuar evaluando eficacia y seguridad), con restricciones.

**BORTEZOMIB (mieloma múltiple- linfoma células del manto: es un tipo de linfoma no-hodcking)**

En el caso del mieloma múltiple se observa que sin tratamiento la sobrevida de los pacientes con recaída es de 6 a 9 meses. La utilización del bortezomib permite incrementar un 14% más la sobrevida al año que con la utilización del resto de las opciones terapéuticas actualmente disponibles. Este monoclonal ha demostrado aumentar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, la tasa de respuesta y la sobrevida tanto en la segunda línea como en las posteriores. En relación al bortezomib solo o en combinación como primera línea de tratamiento son múltiples los estudios publicados pero de bajo nivel de evidencia, como series de casos. El alto costo de este nuevo tratamiento obliga a evaluar críticamente los resultados en relación a los recursos disponibles en las organizaciones de salud en Argentina, o sea que es lo que establece el IECS en su informe de junio de 2008.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento de mieloma múltiple con bortezomib. El NICE en su publicación TA129 del año 2007 recomienda la utilización del bortezomib para el tratamiento del mieloma múltiple, después de un acuerdo del plan de acceso de los pacientes.

En su publicación TA228 del año 2011, bortezomib en combinación con un agente alquilante y un corticosteroide es recomendado para su uso en circunstancias específicas, es decir, para personas con mieloma múltiple si la quimioterapia de dosis altas y con trasplante de células madre es considerada inapropiada y que no toleran o tienen contraindicaciones a la talidomida.

La Comisión Europea de la EMA emitió una autorización de comercialización condicional para el mieloma múltiple válida para toda la Unión Europea el 26 de abril del 2004. La empresa suministró la información adicional y las "circunstancias excepcionales" finalizaron el 19 de marzo del 2012.

El CHMP de la EMA decidió que los beneficios de Velcade son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización para el mieloma múltiple.

En cuanto al tratamiento del linfoma células del manto (LCM) establece el IECS en su informe de marzo del 2006 que el bortezomib ha mostrado algún grado de respuesta en los pacientes con esta patología. La evidencia es escasa, y esta basada en estudios pequeños y no controlados, con poco tiempo de seguimiento lo que dificulta establecer el papel del bortezomib en el tratamiento de esta enfermedad en el contexto de las demás alternativas terapéuticas. Actualmente se están realizando estudios aleatorios multicéntricos que incluyen 150 pacientes con recaída de LCM tratados con bortezomib.

El FNR de Uruguay no cubre el tratamiento con este monoclonal para el LCM, mientras que el NICE y la EMA no presentan informes para el tratamiento del LCM con bortezomib.

*Resumiendo:*

IECS indica que tiene efectividad clínica para mieloma múltiple pero de muy alto costo, por lo que se debe evaluar costo-efectividad en las organizaciones de salud ; y para el tratamiento del LCM se encuentra aún en estudio por lo que no se expide indicando si es costo-efectivo o no.

FNR de Uruguay cubre el tratamiento con bortezomib para mieloma múltiple pero no para LCM.

NICE recomienda el uso y cubre el tratamiento con este monoclonal para mieloma múltiple y no presenta informes para LCM.

EMA autoriza su comercialización para mieloma múltiple y no presenta informes para LCM.

**IMATINIB (leucemia mieloide crónica- tumor estromal gastrointestinal)**

El IECS realizó un informe en el año 2004 en el cual se estableció para que indicaciones de leucemia mieloide crónica (LMC) estaba aprobado el imatinib por ser costo-efectivo.

El Ministerio de Salud del Gobierno de Colombia, a través de la Comisión de Regulación de Salud efectuó un Informe Técnico acerca de la seguridad y costo-efectividad de la droga en LMC en el mes de noviembre de 2011. En este informe se indica que la seguridad y la efectividad del imatinib en la LMC es positiva en el tratamiento de primera y segunda línea y que es costo-efectiva en comparación con otros tratamientos para LMC en fase crónica.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento con imatinib para la LMC por ser costo-efectivo. Por otro lado, el NICE en su TA070 de octubre del año 2003 recomienda el uso de imatinib de acuerdo con la autorización de comercialización para la LMC con cromosoma Filadelfia positivo.

La evaluación de costo-efectividad inglesa indica que Imatinib es más costoso que con Interferón-alfa pero que produce más AVAC.

En TA241 del año 2012 el NICE no recomienda el uso de altas dosis de imatinib para el tratamiento de la LMC con cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica , acelerada o blastica en base a los datos disponibles.

En TA251 publicada en abril de 2012, recomienda al imatinib en dosis estándar ( 400 mg /día) como una opción para la primera línea de tratamiento para los pacientes adultos con LMC en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo. Además el Comité establece que imatinib tiene un historial probado a largo plazo de seguridad y eficacia, mientras que dasatinib y nilotinib solo tienen datos de supervivencia a corto plazo.

El CHMP de la EMA decidió que los beneficios de imatinib son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización, por lo cual la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para Glivec, el 7 de noviembre de 2001 y se actualizó en junio de 2013.

El IECS en su documento de fecha julio de 2004 "Utilidad del imatinib en el tratamiento de los GIST" indica que su utilización está recomendada en pacientes con GIST no resecables o con metástasis a distancia que presenten el marcador tumoral CD117 en su superficie. A las 12 semanas se debe evaluar y si hay falta de respuesta se debe considerar su suspensión.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento con imatinib para los GIST. Además el NICE en su TA086 "Imatinib en los tumores del estroma gastrointestinal" publicada en octubre de 2004 recomienda su utilización de acuerdo con la autorización de comercialización. Esta evaluación tecnológica fue parcialmente reemplazada por TA209 publicada en noviembre de 2010, "Imatinib para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal no resecables y/o metastasicos ". En esta publicación el NICE no recomienda con los datos disponibles, el aumento de la dosis de 400 mg/día de imatinib a 600 mg/día u 800 mg/día por progresión de la enfermedad.

El NICE en su TA196 de fecha 25 agosto de 2010 no recomienda la utilización de Imatinib como tratamiento adyuvante en los GIST después de la cirugía. El Comité de Evaluación considera que el tratamiento con imatinib como adyuvante después de la resección mejora la supervivencia libre de recurrencia, especialmente para los pacientes con alto riesgo de recurrencia. Sin embargo, la evidencia actual no es suficiente como para sacar conclusiones sobre los aspectos clave de la eficacia clínica, en particular si imatinib como adyuvante aumenta la supervivencia global, y los beneficios a largo plazo del tratamiento con imatinib adyuvante. El Comité de Evaluación consideró que las pruebas de rentabilidad eran muy inciertas y por lo tanto se podían probablemente subestimar el verdadero costo por AVAC

ganado. En consecuencia se concluyó que el imatinib para el tratamiento adyuvante de los GIST no podía ser recomendado como un uso rentable de los recursos del NHS.

La EMA en su Doc. Ref. Nº: EMEA/CHMP/323593/200 , de fecha: Londres 29 de abril de 2009 indica que se autoriza su comercialización para pacientes con GIST. En este documento el CHMP consideró que las modificaciones son aceptables y que los beneficios son mayores que los riesgos cuando se lo utiliza para las indicaciones que se establecen en el documento (GIST). La última actualización del mismo se efectuó en junio del 2013.

*Resumiendo:*

IECS indica que es costo-efectivo para LMC y para el tratamiento de los GIST

FNR de Uruguay cubre el tratamiento para LMC y para los GIST.

NICE recomienda y cubre su uso para LMC en dosis estándar, no cubre el tratamiento con altas dosis de imatinib ; y no lo recomienda ni lo cubre para los GIST.

EMA recomienda la autorización de comercialización para LMC y los GIST

**DASATINIB ( leucemia mieloide crónica – leucemia linfoblástica aguda)**

El IECS en su informe de respuesta rápida "Efectividad del Dasatinib en Leucemia Mieloide Crónica" de fecha julio del 2007 concluye que las entidades científicas consultadas consideran que existe suficiente sustento para recomendar el uso de dasatinib en segunda línea, ante la falta de imatinib, ya sea por intolerancia o por resistencia; y que no está claro su rol en la terapia en primera línea.

El FNR de Uruguay señala que cuando se produce falla de tratamiento inicial o intolerancia a imatinib, cubre el tratamiento para LMC y LLA.

El NICE en su documento TA 241 publicado en enero del 2012 indica que el dasatinib no se recomienda sobre la base de los datos disponibles para el tratamiento de la LMC, acelerada o blástica en adultos con intolerancia al imatinib o resistente al tratamiento con imatinib en dosis estandar.

En TA251 publicada en abril del 2012 indica que el dasatinib no se recomienda para el tratamiento de primera línea de la LMC en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo en base a los datos disponibles.

La EMA a través de la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 20 de noviembre de 2006 para LMC y LLA. El CHMP recomendó autorizar su comercialización pues decidió que los beneficios del dasatinb son mayores que sus riesgos. El informe indica que en los estudios realizados en el 90% de los pacientes con LMC en fase crónica, respondieron al tratamiento, y sus niveles en sangre de plaquetas y

glóbulos blancos volvieron a los valores normales predefinidos. Entre una tercera y cuarta parte de los pacientes con LMC en otras fases (acelerada, blástica mieloide y blástica linfoide) o LLA, mostraron una respuesta completa. Además, entre un tercio y dos tercios de los pacientes que participaron en los cinco estudios principales registraron una disminución del número de leucocitos que contenían el cromosoma Filadelfia.

En el estudio de los pacientes Ph+ recién diagnosticados en fase crónica de LMC, el dasatinib fue más eficaz que imatinib. Al cabo de un año, el 77% de los pacientes que recibieron dasatinib no tenían ya el cromosoma Filadelfia en sus glóbulos, frente al 66% de los pacientes que habían recibido imatinib.

El IECS no presenta trabajos respecto de dasatinib en el tratamiento de la LLA. En tanto el NICE en julio del 2008 suspende la única evaluación de la nueva tecnología para el tratamiento con dasatinib de pacientes con LLA y lo mantiene en su última actualización del 4 de abril del 2012.

España en la revista *PharmacoEconomics Spanish Research Articles* May 2012, Volume 9, Issue 2, pp 63-71 emitió un informe de costo efectividad del dasatinib frente a imatinib, y en este indica que el tratamiento con dasatinib 100 mg/día era más costo-efectivo que el tratamiento con imatinib 800 mg/día, ya que se asocia a una ganancia adicional de 0,13 AVAC y reduce los costes sanitarios.

*Resumiendo:*

IECS considera que es efectivo en LMC y no presenta informes para LLA.

FNR de Uruguay cubre el tratamiento ante falla o intolerancia a imatinib para LMC y LLA.

NICE no cubre su uso para LMC y no presenta informes para LLA.

EMA recomienda la autorización de comercialización para LMC y LLA.

### **NILOTINIB (leucemia mieloide crónica)**

El NICE en su documento TA241 publicado en enero de 2012 , recomienda la utilización de nilotinib para el tratamiento de la LMC en fase crónica o acelerada en adultos con cromosoma Filadelfia positivo y que es resistente al tratamiento con imatinib en dosis estándar o que tienen intolerancia a imatinib, si el fabricante lo hace disponible económicamente con el descuento acordado en el marco del régimen de acceso a los pacientes.

Con relación a la costo-efectividad esta publicación establece que los datos son inmaduros, inciertos y que es poco probable que sea rentable en comparación con interferón alfa para las personas con intolerancia a imatinib.

En TA251 publicado en abril de 2012 el nilotinib se recomienda como una opción para el tratamiento en primera línea de la fase crónica de la LMC con cromosoma Filadelfia positivo si el fabricante realiza el descuento acordado en el marco de acceso a los pacientes. El Comité considera que es importante contar con un tratamiento alternativo inhibidor de la tirosin quinasa. Por consiguiente este Comité concluyó que es conveniente recomendar tanto imatinib como nilotinib en dosis estandar para el tratamiento en primera línea de las personas con LMC en fase crónica.

El IECS no presenta publicaciones para este monoclonal, en tanto que el FNR de Uruguay cubre el tratamiento de la LMC ante falla con imatinib.

La EMA a través del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) resolvió que los beneficios de nilotinib son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización. La última actualización del EPAR para nilotinib en LMC se realizó el 18 de octubre del 2013.

*Resumiendo:*

IECS no presenta publicaciones de nilotinib para LMC. El FNR de Uruguay cubre el tratamiento de la LMC ante falla con imatinib.

El NICE cubre el tratamiento con nilotinib ante falla de imatinib en dosis estándar y falla de interferón alfa.

EMA recomienda la autorización de comercialización.

**SUNITINIB (cáncer renal- tumor neuroendócrino páncreas- tumor estromal gastrointestinal)**

El IECS para el tratamiento del carcinoma de células renales indica en su IRR N° 146 del año 2008, que se requieren más estudios y mayor seguimiento de los reportados, para evaluar la eficacia de la droga en términos de sobrevida total y para determinar si la combinación de sunitinib con otras drogas ofrece mejores resultados.

En el informe también se establece que no se encontraron estudios que evalúen la costo-efectividad del sunitinib para esta indicación. Por este motivo, algunas agencias financiadoras de salud avalan su uso mientras que otras no lo avalan.

El IECS tampoco presenta informes de esta droga respecto al tumor neuroendócrino del páncreas y los GIST.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento de los GIST y el cáncer renal metastásico en primera línea y segunda línea teniendo en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y criterios que

deben ser discutidos en forma individualizada; pero no cubre el tratamiento del tumor neuroendócrino del páncreas con sunitinib.

El NICE en TA 169 del año 2009 recomienda su utilización en primera línea para el carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado, de acuerdo con la práctica clínica y previo acuerdo del plan de acceso al paciente.

En TA 178 del año 2009 el NICE no recomienda la utilización del sunitinib como segunda línea para el carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado porque no lo considera como un uso adecuado de los recursos del NHS sobre la base de los datos disponibles.

En TA 179 del año 2009 el NICE recomienda el uso de sunitinib para el tratamiento de los GIST malignos no resecables y/o metastáticos pero esta recomendación la efectúa previo acuerdo del esquema de acceso al paciente.

Con respecto al tumor neuroendócrino del páncreas el NICE no presenta informes

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización condicional válida en toda la Unión Europea para Sutent el 19 de julio del 2006. Esto se cambió a una autorización plena de comercialización el 11 de enero del 2007. El CHMP ha evaluado dicho medicamento y emitido un dictamen favorable a la concesión de una autorización de comercialización y unas recomendaciones sobre las condiciones de uso del Sutent. La Comisión Europea lo ha autorizado para el tratamiento del cáncer renal, tumor neuroendócrino del páncreas y los GIST, así lo indica en el EPAR cuya última actualización tiene fecha 22 de julio del 2013.

*Resumiendo:*

IECS indica que se requieren más estudios para determinar la eficacia de la droga en el cáncer renal, pero no presenta informes para tumor neuroendocrino del páncreas y GIST.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento para los GIST y para el cáncer renal metastásico con criterios de inclusión, exclusión y casos a ser analizados en forma individual; pero sin embargo no cubre el tratamiento de tumor neuroendócrino del páncreas con sunitinib

NICE cubre el tratamiento en primera línea para cáncer renal y no cuando es utilizado en segunda línea, pero recomienda y cubre el tratamiento de los GIST y no presenta informes respecto del tumor neuroendócrino del páncreas.

EMA recomienda la autorización de comercialización para los tres tipos de cáncer.

**SORAFENIB (cáncer renal- cáncer hepatocelular)**

El IECS no presenta informes para el tratamiento de cáncer renal y cáncer hepatocelular con sorafenib.

El FNR de Uruguay cubre el sorafenib para el tratamiento de cáncer de riñón metastásico en pacientes con intolerancia al sunitinib y pazopanib en segunda línea, siempre que se cumplan los criterios de inclusión, exclusión y criterios para ser discutidos en forma individualizada. Sin embargo no cubre el tratamiento con sorafenib para el cáncer hepatocelular.

El NICE en su TA 178 del año 2009 no recomienda el uso de sorafenib en base a los datos disponibles para el tratamiento del carcinoma avanzado y/o metastásico de células renales tanto para primera línea como para segunda línea.

En TA 189 del año 2010 y revisada en noviembre de 2012, el NICE no recomienda el uso de sorafenib en base a los datos disponibles para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado y metastásico.

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para sorafenib (NEXAVAR) el 19 julio del 2006, y válida por un periodo ilimitado. La CHMP consideró que sus beneficios son mayores que sus riesgos por lo cual autorizó su comercialización para el carcinoma hepatocelular y para el carcinoma de células renales.

*Resumiendo:*

IECS no presenta informes para el tratamiento con sorafenib en cáncer de páncreas y cáncer hepatocelular.

FNR de Uruguay cubre el tratamiento para cáncer de riñón metastásico en segunda línea con intolerancia a sunitinib y pazopanib si se cumplen los criterios de inclusión, exclusión y también los criterios en donde se analiza el caso individualmente. NICE no recomienda y no cubre el tratamiento con sorafenib para cáncer renal y para cáncer hepatocelular.

EMA autoriza la comercialización para cáncer renal y para cáncer hepatocelular;

**BEVACIZUMAB (cáncer de pulmón- cáncer de mama-cáncer colorrectal- cáncer renal- glioblastoma)**

En Argentina el IECS no presenta informes en relación a la utilización y efectividad del bevacizumab en el tratamiento del cáncer de pulmón, de mama, de riñón y glioblastoma.

El IECS en su IRR N° 147 "El tratamiento de los pacientes con cáncer colorectal avanzado" indica que el agregado de bevacizumab al esquema de 5-fluorouracilo (5-FU) mas irinotecan (IFL) o platino significó un aumento de la sobrevida en los pacientes con CCRA, y que estos beneficios se observaron en primera y segunda línea de tratamiento. Sin embargo establece que el alto costo de esta droga en relación a los beneficios ofrecidos obliga a evaluar la

utilidad del bevacizumab en los pacientes con CCRA en relación a los recursos disponibles en las organizaciones de salud de nuestro país.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento del cáncer colorectal metastásico en primera o segunda línea siempre que se tengan en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y criterios de los casos en los que se debe discutir en forma individualizada. Sin embargo el FNR de Uruguay no cubre los tratamientos de cáncer de pulmón, de mama, renal y glioblastoma con este monoclonal.

En Uruguay la División Evaluación Sanitaria- Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública del Uruguay elaboró el Informe Público 02-012-023 "Uso del bevacizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas", con el fin de decidir la incorporación del mismo al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) en marzo del 2012. En este informe concluyó que luego de los análisis efectuados que presentan resultados controversiales en cuanto al aumento de la sobrevida global, y que además presentan mayor riesgo de muertes debidas al tratamiento y a los efectos adversos, por lo tanto se considera que no hay suficiente evidencia para recomendar su inclusión.

El NICE en su TA148 "Bevacizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón" informa que en abril de 2007 solicitó a Roche que enviara evidencia para llevar adelante la evaluación de esta tecnología. En junio de 2007 el laboratorio contestó que no lanzaría ni promocionaría bevacizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón, y por lo tanto no enviaría evidencia para su evaluación; en consecuencia se consideró terminado el informe elaborado.

El NICE en su documento TA214 correspondiente al año 2011 " bevacizumab en combinación con taxanos en primera línea para cáncer de mama metastásico", no recomienda su utilización sobre la base de datos disponibles.

En su publicación TA212 de fecha 2010 "bevacizumab en combinación con oxaliplatino o bien con fluoruracilo más ácido fólico o capecitabina para el cáncer colorrectal avanzado", no recomienda el uso de esta tecnología pues considera que no se realiza un apropiado uso de los recursos del NHS.

El NICE en su publicación del año 2012, TA 242, no recomienda en base a los datos disponibles la quimioterapia con bevacizumab en combinación con los no- oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico que ha progresado después de la primer línea de quimioterapia.

El NICE en TA 178 Carcinoma de células renales de fecha agosto del 2009, tampoco recomienda el empleo de bevacizumab en primera línea para el carcinoma de células renales avanzado o metastásico .

En junio de 2011 el NICE debía realizar la revisión de la publicación TA 178, pero como no surgió nueva evidencia significativa que justifique la misma, esta publicación se transfiere a la lista estática de evaluaciones tecnológicas y se mantiene la recomendación efectuada en la misma.

Con respecto a la utilización de bevacizumab para el tratamiento del glioblastoma recurrente, el NHS tomó nota de que el CHMP emitió recientemente un dictamen negativo sobre la ampliación de la indicación actual de bevacizumab (Avastin) para incluir su uso en pacientes con glioblastoma recurrente. Por lo tanto, el NICE informa que ha decidido eliminar esta valoración y aún lo mantiene desde su última actualización el 28 de febrero del 2012.

El CHMP de la EMA concluyó que los beneficios de avastin son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización para: cáncer de colon o recto metastásico, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeño avanzado, metastásico o recurrente, cáncer renal avanzado o metastásico, cáncer epitelial avanzado de ovario y cáncer avanzado de la trompa de Falopio o el peritoneo (membrana que recubre el abdomen).

El bevacizumab en el cáncer de mama metastásico está aprobado para su uso con con paclitaxel y capecitabina. Anteriormente había sido aprobado para su uso en combinación con docetaxel, pero en diciembre de 2010 se eliminó esta indicación tras una revisión de los datos.

El 12 de enero del 2005 la Comisión Europea emitió una autorización válida en toda la Unión Europea. El informe fue actualizado el 08 de noviembre del 2013.

El 20 de noviembre del 2009 el CHMP consideró que el uso de bevacizumab para glioblastoma debe ser rechazado porque la principal evidencia de eficacia se basa en datos de ensayos exploratorios ya que los resultados de supervivencia global y supervivencia libre de progresión son difíciles de interpretar. El TAC no presentó pruebas suficientes de la eficacia de bevacizumab para esta citada indicación. En ausencia de una eficacia establecida, el CHMP opinó que no se estableció un beneficio-riesgo positivo para la indicación con Avastin, "como agente único o en combinación con irinotecan, en el tratamiento de pacientes con glioblastoma después de la recaída".

La FDA revocó el uso de bevacizumab para el cáncer de mama el 18 de noviembre de 2011 en un comunicado de 69 páginas, de acuerdo a lo que establece el "DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-Docket NºFDA-2010-N-0621-Proposal to Withdraw Approval for the Breast Cancer- Indication for AVASTIN (Bevacizumab)-

La causa de esta recomendación es que se observó que el fármaco no aumentaba la esperanza de vida de los pacientes aunque sí retrasaba el crecimiento del tumor hasta los tres meses, algo que no justificaba las graves complicaciones que se habían detectado con su uso, como hemorragias, perforaciones intestinales y formación de coágulos. Por lo cual, la agencia, tras revisar los estudios existentes, tomó la decisión de retirar esta indicación.

La decisión de la FDA no afectó a la indicación que el bevacizumab posee en Argentina puesto que la ANMAT por Disposición 5826 de fecha 26 de agosto del 2011, aprueba el uso de bevacizumab en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico. La Argentina en concordancia con la decisión de la EMA, sólo retiró la indicación de bevacizumab en combinación con docetaxel.

El 5 de mayo del 2009 la FDA concedió la aprobación acelerada del bevacizumab como agente único para el tratamiento del glioblastoma multiforme con enfermedad progresiva tras la terapia previa. Los mismos datos que llevaron a una acelerada aprobación del bevacizumab (Avastin, Genentech / Roche) para su uso en glioblastoma recurrente pero en los Estados Unidos fue rechazada por la EMA en su documento de fecha 20 de enero de 2010 "Doc.Ref.Nº.: EMA/70577/2010 Informe de Evaluación Negativo para Avastin".

*Resumiendo:*

IECS presenta informes en donde indica que es efectivo para cáncer colorrectal pero de muy alto costo, de ahí que se deba evaluar los recursos de las organizaciones de salud para indicarlo y autorizarlo. No presenta informes para su uso en cáncer de pulmón, mama, riñón y glioblastoma.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento para cáncer colorectal con determinados criterios de inclusión, exclusión y casos individuales a ser analizados. Sin embargo no cubre el tratamiento para cáncer de mama, renal y glioblastoma. Además elaboró un informe de rechazo para cáncer de pulmón.

NICE no presenta informes para cáncer de pulmón y no cubre el tratamiento con bevacizumab para los cánceres de mama, colorectal, renal y glioblastoma.

EMA recomienda la autorización de bevacizumab para cáncer de pulmón, mama, colorrectal y renal; pero rechaza el tratamiento de glioblastoma con esta droga.

FDA revoca el uso de este monoclonal en cáncer de mama, y lo recomienda para glioblastoma.

**ERLOTINIB (cáncer de pulmón – cáncer de páncreas)**

El IECS, en su publicación "Erlotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado" de fecha agosto del 2005 indica que esta droga ha demostrado aumentar la sobrevida en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) localmente avanzado o metastático en donde regímenes convencionales de quimioterapia han fallado. Los pacientes no fumadores, mujeres, asiáticos, y con adenocarcinomas serían los mejores candidatos a este tratamiento. Sin embargo no se ha podido demostrar la efectividad como tratamiento de primera línea.

El IECS no ha efectuado evaluaciones respecto de erlotinib en cáncer de páncreas hasta la fecha.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento para cáncer de pulmón metastásico siempre que se cumplan los criterios de inclusión, exclusión y los criterios transitorios a ser evaluados en forma individualizada, pero no cubre el tratamiento para cáncer de páncreas con este monoclonal.

El NICE en su documento TA162 (revisada en 2012) publicado en noviembre del 2008: "Erlotinib para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas" lo recomienda para su utilización en primera línea e indica que el Departamento de Salud y el fabricante han acordado que el mismo se ofrecerá al NHS en Inglaterra y Gales, bajo un esquema de acceso a los pacientes; lo que hace que el erlotinib se encuentre disponible con un descuento sobre el precio de lista que se aplica a las facturas. Este descuento es válido para todas las indicaciones de erlotinib. Esta evaluación de la tecnología N°162 se encuentra en revisión actualmente y la publicación de esta revisión se efectuará en el 2014.

En esta publicación el erlotinib se recomienda como una alternativa a docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico ( CPNM ) que ya han probado un régimen de quimioterapia pero no ha funcionado. Se indica también que se debe utilizar sólo cuando el fabricante proporciona el medicamento al mismo costo global del tratamiento de docetaxel. Este costo incluye el costo de administrar el medicamento , los tratamientos para los efectos secundarios y el costo de seguimiento de los pacientes para comprobar que el tratamiento está funcionando. Si el costo total del tratamiento es igual, los especialistas deben discutir con los pacientes los beneficios y los riesgos potenciales de erlotinib y docetaxel antes de decidir qué tratamiento usar. El erlotinib no se recomienda para personas con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico que no pueden tomar docetaxel y que ya han probado un régimen de quimioterapia pero no ha funcionado. Tampoco se recomienda para las personas que ya han probado dos regímenes de quimioterapia incluyendo docetaxel , y han fracasado. El NICE en su TA227 publicada en Junio de 2011 tampoco recomienda al erlotinib como tratamiento de mantenimiento después de la quimioterapia que contiene

platino para las personas con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico.

La institución no ha efectuado publicaciones sobre el uso del erlotinib para el tratamiento en el cáncer de páncreas.

Hasta el momento solo existen diversas publicaciones que indican que se encuentra en estudio la efectividad clínica del erlotinib en combinación con gemcitabina en el cáncer de páncreas, y con esperanzas positivas para el futuro. En estos estudios se concluye que gemcitabina más erlotinib representan una nueva opción para el tratamiento de cáncer de páncreas avanzado, con eficacia leve pero clínicamente significativa en comparación con la gemcitabina sola.

El CHMP de la EMA determinó que los beneficios son mayores que los riesgos y recomendó autorizar su comercialización para el cáncer de pulmón y el de páncreas con determinadas características. La Comisión Europea emitió una autorización válida para toda la Unión Europea el 19 septiembre del 2005. La última actualización del EPAR tiene fecha 13 de diciembre del 2013.

*Resumiendo:*

IECS indica que es efectivo para el tratamiento del cáncer de pulmón, y no presenta informes para el tratamiento de cáncer de páncreas.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento para cáncer de pulmón metastásico, pero no cubre el tratamiento para cáncer de páncreas

NICE recomienda y cubre el tratamiento para cáncer de pulmón si se consideran las restricciones establecidas , y no presenta informes para cáncer de páncreas.

EMA recomienda la autorización de comercialización para cáncer de pulmón y de páncreas con determinadas características.

**GEFITINIB (cáncer de pulmón)**

El IECS en su informe "Gefitinib para el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado" de fecha agosto de 2010, indica que el gefitinib en monoterapia en primera línea de tratamiento así como también en pacientes con fracaso de uno o dos regímenes quimioterápicos previos, no evidencia una mejoría de la sobrevida global pero si de la sobrevida libre de progresión. Existen resultados contradictorios en relación a la utilidad del gefitinib agregado al esquema quimioterápico estándar con doble régimen asociado a platinos en primera o segunda línea.

El Instituto establece que debido al alto costo de esta droga en relación a los beneficios ofrecidos se deba evaluar la utilidad en función a los recursos disponibles en las organizaciones de salud de nuestro país.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento para cáncer de pulmón metastásico siempre que se cumplan los criterios de inclusión, exclusión y los criterios transitorios a ser evaluados en forma individualizada. El NICE en la publicación TA192 de fecha 2010 indica que el Gefitinib está recomendado para el cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en concordancia con la autorización de comercialización.

El CHMP de la EMA consideró que los beneficios de IRESSA (nombre comercial) son mayores que sus riesgos y recomendó su autorización de comercialización para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico. La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida el 24 de junio del 2009 y la actualizó el 30 de julio del 2013.

*Resumiendo:*

IECS informa que es efectivo para cáncer de pulmón, pero de muy alto costo, por lo que se debe evaluar los recursos de las organizaciones de salud.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento con gefitinib para cáncer de pulmón metastásico con criterios de inclusión, exclusión, y criterios transitorios a ser evaluados en forma individual.

NICE recomienda y cubre el tratamiento de cáncer de pulmón con gefitinib

EMA recomienda la autorización de comercialización de este monoclonal para cáncer de pulmón.

**NIMOTUZUMAB (cáncer cabeza y cuello- glioblastoma cerebral- glioma pediátrico- cáncer esófago)**

Ni el IECS ni el NICE han efectuado evaluaciones respecto de este monoclonal.

El FNR de Uruguay no cubre el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma cerebral, glioma pediátrico y cáncer de esófago con nimotuzumab.

La EMA en la Evaluación Pre- autorización de medicamentos de uso humano de fecha 6 de marzo del 2009 indica que el CHMP en base a los datos de calidad, seguridad y eficacia, considera al nimotuzumab , como medicamento huérfano en el tratamiento de niños y adolescentes con glioma, sin otras opciones terapéuticas, pero no se recomienda la autorización para su comercialización. La eficacia clínica no fue establecida en la indicación propuesta y el balance beneficio-riesgo dió un resultado negativo.

El nimotuzumab (Theraloc: nombre comercial) fue declarado medicamento huérfano el 2 de febrero del 2004 por el CHMP, pero el 1 de diciembre del 2008 Oncoscience AG notificó al CHMP que deseaba retirar su solicitud de autorización de comercialización del nimotuzumab, THERALOC para el tratamiento de niños y adolescentes con glioma recurrente o resistente.

La EMA si bien no efectuó informes del nimotuzumab para el tratamiento del glioblastoma cerebral se están llevando a cabo estudios que hasta el momento muestran un perfil de seguridad muy bueno (consistente con una base de datos de farmacovigilancia internacional de 17.451 pacientes) y un beneficio en la sobrevida en pacientes con glioma en combinación con la irradiación.

Respecto del nimotuzumab para cáncer de esófago y de cabeza y cuello la EMA aún no ha realizado informes en relación a la efectividad del mismo.

*Resumiendo:*

IECS y NICE no efectuaron informes de evaluación.

El FNR de Uruguay no cubre el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma cerebral, glioma pediátrico y cáncer de esófago con nimotuzumab.

EMA no recomienda la autorización para glioma pediátrico, y no efectuó evaluación en cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma cerebral y cáncer de esófago.

**PAZOPANIB (cáncer renal- sarcoma de tejidos blandos)**

El NICE en TA 215 de fecha de publicación febrero del 2011, recomienda y cubre el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales si se proporciona de acuerdo al plan de acceso a los pacientes. El Comité de la institución concluyó en esta publicación que pazopanib es clínicamente más eficaz que el interferón alfa y que su eficacia era comparable a sunitinib.

Así mismo indicó que no efectuó publicaciones de pazopanib para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos, porque el número de pacientes era pequeño como para que se justifique su evaluación. Sin embargo la lista de medicamentos aprobados por el Fondo Nacional del Cáncer permite la financiación de la droga para su uso en el NHS en Inglaterra, pero no se encuentra probada su rentabilidad.

La Comisión Europea de la EMA emitió una autorización de comercialización condicional válida en toda la Unión Europea para pazopanib el 14 junio del 2010. Posteriormente cambió de "condicional" a aprobación completa. El CHMP consideró que pazopanib ha demostrado ser un medicamento eficaz para los pacientes con carcinoma avanzado de células renales y

el sarcoma de tejidos blandos, observándose una mejoría clínicamente relevante en la sobrevida libre de progresión donde los beneficios son mayores que los riesgos.

La EMA señaló que el pazopanib fue más eficaz que el placebo para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado. Los pacientes que tomaron pazopanib vivieron 9,2 meses sin que la enfermedad empeorase, en comparación con 4,2 meses para los pacientes que tomaron placebo.

Pazopanib fue también más eficaz que el placebo para el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos. En promedio, los pacientes que tomaron pazopanib vivieron durante 20 semanas sin que la enfermedad empeorase, en comparación con siete semanas para los pacientes que tomaron placebo. La última fecha de actualización se realizó en julio del 2013.

Cabe señalar que el IECS no ha efectuado evaluaciones respecto de este monoclonal.

El FNR de Uruguay cubre el tratamiento del cáncer de riñón metastásico según lo indica en su publicación "Tratamiento Sistémico del Cáncer de riñón metastásico", de fecha de actualización octubre del 2013. En ella se indica que un estudio fase III comparó Sunitinib con Pazopanib como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de riñón a células claras metastásico (estudio COMPARZ). Pazopanib demostró no ser inferior en eficacia en sobrevida libre de progresión y sobrevida global; y ser más seguro y mejor tolerado que sunitinib, por lo cual y con un informe favorable de la Comisión Técnico Asesora del FNR, se dispuso cubrir la patología con este monoclonal.

El FNR no presenta indicaciones y por lo tanto no cubre el tratamiento para el sarcoma de tejidos blandos, con pazopanib.

*Resumiendo:*

El IECS no presenta informes

NICE y FNR de Uruguay recomiendan y cubren cáncer renal y no presentan informes para sarcoma de tejidos blandos.

EMA recomienda la autorización para cáncer renal y sarcoma de tejidos blandos.

De acuerdo a las evaluaciones efectuadas por el NICE, se puede observar la efectividad y costo-efectividad de cada droga en la tabla que se presenta a continuación:

	<b>Patología</b>	<b>Efectividad demostrada</b>	<b>Efectividad NO demostrada</b>	<b>Costo-efectividad</b>	<b>Observaciones</b>
ALEMTUZUMAB	Leucemia linfática crónica		X		Se revocó la autorización

RITUXIMAB	Leucemia linfática crónica	X		SI	
	Linfoma no Doking	X		SI	
LAPATINIB	Cáncer de mama	X		NO	
TRASTUZUMAB	Cáncer de mama	X		SI	
	Cáncer gástrico	X		SI	
CETUXIMAB	Cáncer colorrectal	X		SI	Autorización para las indicaciones establecidas específicamente
	Cáncer de cabeza y cuello	X		SI	
PANITUMUMAB	Cáncer colorrectal		X		
BORTEZOMIB	Mieloma múltiple	X		SI	Costo-efectivo con el "plan de acceso a los pacientes"
	Linfoma células del manto (tipo de lifoma no H.)	--	--	--	
IMATINIB	Leucemia mieloide crónica	X		SI	
	Tumor estromal gastrointestinal		X		
DASATINIB	Leucemia mieloide crónica		X		
	Leucemia linfoblástica aguda	--	--	--	
NILOTINIB	Leucemia mieloide crónica	X		SI	Costo-efectivo con el "plan de acceso a los pacientes"
SUNITINIB	Cáncer renal	X		SI	Costo-efectivo con el "plan de acceso a los pacientes"
	Tumor estromal gastrointestinal	X		SI	Costo-efectivo con el "plan de acceso a los pacientes"
	Tumor neuroendócrino del páncreas	--	--	--	
SORAFENIB	Cáncer renal		X		
	Cáncer hepatocelular		X		
BEVACIZUMAB	Cáncer de pulmón	--	--	--	
	Cáncer mama		X		
	Cáncer Colorrectal		X		
	Cáncer renal		X		
	Glioblastoma		X		
ERLOTINIB	Cáncer de páncreas	--	--	--	
	Cáncer de pulmón	X		SI	Costo-efectivo con el "plan de acceso a los pacientes"
GEFITINIB	Cáncer de pulmón	X		SI	
NIMOTUZUMAB	Cáncer de cabeza y cuello	--	--	--	
	Glioblastoma Cerebral	--	--	--	
	Gloma pediátrico	--	--	--	
	Cáncer de esófago	--	--	--	
PAZOPANIB	Cáncer renal	X		SI	Costo-efectivo con el "Plan de acceso a los pacientes"
	Sarcoma de tejidos blandos	--	--	--	

El NICE indica que cuando no realiza evaluaciones de tecnología en un medicamento, o tratamiento, las decisiones sobre su financiación se determinan a nivel local.

### 5.2.1.1. Evidencia internacional de efectividad clínica y costo- efectividad de cuatro anticuerpos monoclonales oncológicos.

De todos los monoclonales desarrollados, se seleccionaron cuatro monoclonales utilizados en el tratamiento de dos patologías, y que son:

- a) trastuzumab y bevacizumab empleados en el tratamiento del cáncer de mama

b) imatinib y dasatinib empleados en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Se eligieron estas patologías porque: 1) el imatinib fue el primer medicamento biológico descubierto de la serie y que introdujo grandes cambios en la terapéutica del cáncer , y 2) porque el trastuzumab produjo grandes mejoras en el tratamiento del cáncer de mama y por ser la patología oncológica predominante en la mujer.

Se presenta a continuación, la evidencia internacional de efectividad clínica y costo-efectividad de estos monoclonales para cáncer de mama y leucemia mieloide crónica.

En la evidencia de efectividad clínica se tiene en cuenta lo que establecen diferentes países: Argentina a través del IECS , Uruguay a través del FNR, Inglaterra a través del NICE y la Comunidad Económica Europea a través de lo que establece la EMA.

Con relación a la costo- efectividad se considera lo que indica el NICE puesto que lleva la vanguardia y es considerada la agencia de evaluación tecnológica de referencia en cuanto a estos estudios.

De acuerdo al relevamiento efectuado cabe señalar que los estudios de investigación analizados en el presente trabajo son los mismos que los presentados ante la ANMAT para autorizar su comercialización y en los demás países (Inglaterra, Uruguay, España, etc) y en sus respectivas agencias (IECS, NICE, FNR, EMA).

En la actualidad para el tratamiento del cáncer de mama existen tres monoclonales: trastuzumab, lapatinib y bevacizumab y en ese orden de efectividad clínica, por lo que en el trabajo se presenta la evidencia internacional de trastuzumab y bevacizumab.

Para el tratamiento de la LMC se disponen de tres monoclonales: imatinib, nilotinib y dasatinib, pero por la efectividad clínica y costo-efectividad se desarrolla la evidencia de imatinib y dasatinib.

### **Cáncer de mama:**

El trastuzumab se utiliza en el tratamiento de cáncer de mama temprano y en cáncer de mama metastásico, mientras que el bevacizumab se utiliza solo para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, puesto que no se ha demostrado que presente beneficios con respecto al cáncer de mama temprano (esta es la diferencia esencial que presenta el trastuzumab respecto de bevacizumab)

### **Trastuzumab en cáncer de mama**

En Argentina el Informe de Respuesta Rápida N° 113 de septiembre de 2007 del IECS indica que existe consenso entre las evaluaciones de tecnología y las políticas de cobertura

relevadas acerca de la efectividad del trastuzumab en el tratamiento de cáncer de mama temprano y metastásico.

En Uruguay el FNR incorporó la cobertura del tratamiento de cáncer de mama temprano y metastásico con trastuzumab en octubre de 2006 y febrero de 2010 respectivamente dada su efectividad clínica.

La Comisión Europea de la EMA emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 28 agosto del 2000, siendo su última actualización en octubre de 2013.

Inglaterra a través del NICE recomienda la utilización de trastuzumab en cáncer de mama temprano y metastásico de acuerdo a las publicaciones TA034, 107 y 257 correspondiente a los años 2002, 2006 y 2012 respectivamente.

#### Efectividad clínica del trastuzumab en cáncer de mama temprano.

Existen numerosos estudios de efectividad clínica en cáncer de mama temprano con trastuzumab en monoterapia y combinado. Se tiene como ejemplo:

I) Estudio HERA- estudio BO16348-: con 3386 pacientes que compara dos grupos: un grupo de pacientes con cáncer de mama precoz con HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si aplica) se los somete a un año de tratamiento con trastuzumab cada 3 semanas versus otro grupo de pacientes con iguales características pero sin trastuzumab.

Estudio HERA

<b>Parámetros</b>	<b>Observación S/trastuzumab 1 año (N=1693)</b>	<b>Observación C/Trastuzumab 1 año (N =1693)</b>	<b>Proporción de riesgo vs. Observación valor de p</b>
Sobrevida libre de enfermedad (SVLE)	87,1%	92,5%	0,54 p<0,0001
-número de pacientes con eventos	219 (12,9%)	127 (7,5%)	
-número de pacientes libre de eventos	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	
Sobrevida global	97,6%	98,2%	0,75 p=0,24
-número de pacientes con evento (muerte)	40 (2,4%)	31(1,8%)	
- número de pacientes libre de eventos	1653 (97,6%)	1662(98,2%)	

Fuente: Proyecto de Prospecto de envase-Herceptin- trastuzumab- Roche, mayo 2012

II) Estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31: comparan la efectividad clínica al utilizar trastuzumab (T) más paclitaxel (P) después de la quimioterapia con doxorubicina más ciclofosfamida (AC) y cirugía.

Parámetros	AC-P (N=1697)	AC-PT (N=1672)	Proporción de riesgo vs. AC-P (IC 95%) valor de p
Sobrevida libre de enfermedad (SLE)	84,6%	92,1%	0,48(0,39, 0,59) p<0,0001
-número de pacientes con eventos (%)	261 (15,4%)	133 (7,9%)	
Sobrevida global -número de pacientes con evento(%)	92	62	0,67(0,48, 0,92) p=0,014

AC P doxorubicina + ciclofosfamida, seguido de paclitaxel; PT= paclitaxel y trastuzumab;

IC= intervalo de confianza.El seguimiento fue de 1,8 años para el grupo AC P y de 2 años para el grupo AC PT

Elaboración propia en base a: Proyecto de Prospecto de envase-Herceptin- trastuzumab- Roche, mayo 2012

III)Estudio BCIRG 006 compara la efectividad clínica de docetaxel vs trastuzumab (T) más docetaxel y efectividad clínica docetaxel vs trastuzumab+ docetaxel + carboplatino después de quimioterapia con doxorubicina+ ciclofosfamida (AC) y cirugía en ambos casos.

Parámetros	AC D (N=1073)	AC DT (N=1074)	AC DCarbT (N=1074)	Proporción de riesgo (DT) vs AC D (IC 95%) Valor de p	Proporción de riesgo (DCarbT) vs AC D (IC 95%) Valor de p
Sobrevida libre de enfermedad Número de pacientes con evento	195	134	145	0,61(0,49, 0,77) p<0,0001	0,67(0,54, 0,83) p<0,0003
Sobrevida global (muerte) Número de pacientes con evento	80	49	56	0,58(0,40, 0,83) p<0,024	0,66(0,47, 0,93) p<0,0182

AC D doxorubicina + ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DT= docetaxel y trastuzumab; DCarbT= docetaxel, carboplatino y trastuzumab; IC= intervalo de confianza

Fuente: Proyecto de Prospecto de envase-Herceptin- trastuzumab- Roche

### Costo efectividad de trastuzumab en cáncer de mama temprano :

Para determinar la costo-efectividad en cáncer de mama temprano se realizó una revisión sistemática de los ensayos presentados, y se consideró el Ensayo HERA como base, en donde la dosificación de trastuzumab fue dado a intervalos de 3 semanas por un año o hasta recurrencia de la enfermedad; puesto que es el estudio que proporciona la mayor evidencia. Se consideraron también otros estudios adicionales (Estudios NCCTG N9831 , NSAPB B31,y Estudio BCIRG 006 ), que proporcionaron pruebas de apoyo al primero (HERA).

En el caso base (HERA) se tienen los siguientes resultados:

#### Resultado de los análisis del caso base

Tratamiento	Costo total en dolares	AVAC
NT	133.429	9,35
<b>AAT</b>	<b>190.092</b>	<b>10,77</b>
NAT	206.561	10,61

NT: sin trastuzumab; AAT: antraciclinas con trastuzumab como adyuvante; NAT: trastuzumab sin antraciclinas;

Fuente: "A Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Trastuzumab Regimens in Early HER2/neu-Positive Breast Cancer" - Journal of Clinical Oncology –pg 637- febrero 2007

En el tratamiento sin trastuzumab se tienen 9,35 AVAC a un costo de 133.429 dólares; el tratamiento de antraciclinas con trastuzumab rinde 10,77 AVAC a un costo de 190.092 dólares, y el régimen de NAT rinde 10,61 AVAC a un costo de 206.561 dólares. El tratamiento AAT gana ya que cuesta menos y es más eficaz que el tratamiento NAT. En comparación con el tratamiento NT, el tratamiento AAT produce un ICER de \$ 39892/AVAC (datos de febrero 2007)

#### Efectividad clínica del trastuzumab en cáncer de mama metastásico

Parámetros	Monoterapia	Tratamiento combinado			
	Trastuzumab* N= 172	Trastuzumab más Paclitaxel ** N= 68	Paclitaxel** N= 72	Trastuzumab más Docetaxel*** N= 92	Docetaxel*** N=94
Sobrevida libre de progresión (mediana, meses) (IC 95%)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Sobrevida global (mediana, meses) (IC 95%)	16,4 (12,3-n.e.)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

"ne" indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.

\*: Estudio H0649g; \*\*: Estudio H0648g; \*\*\*: Estudio M77001- resultados a 2 años.

Elaboración propia en base a: Proyecto de Prospecto de envase-Herceptin- trastuzumab- Roche, mayo 2012

### Costo –Efectividad de trastuzumab en cáncer de mama metastásico

En cáncer de mama metastásico el NICE en TA 034 indicó que en el Estudio H0649g (trastuzumab en monoterapia), el ICER fue de 19.000 £ por AVAC ganado; por lo que recomendó y cubre la utilización de trastuzumab en monoterapia para el cáncer de mama metastásico.

El fabricante en la misma publicación además evaluó la costo-efectividad con el Estudio H0648g (trastuzumab en combinación con paclitaxel frente a paclitaxel solo) y el ICER fue de 37.500 £ por AVAC ganado, pero el Comité de Evaluación de acuerdo a los análisis por ellos efectuados consideró que es probable que fuese inferior a 37.500 £ por AVAC ganado; por lo que el NICE autorizó solo la combinación de trastuzumab con paclitaxel.

### **Bevacizumab en cáncer de mama**

El bevacizumab en cáncer de mama temprano no se emplea puesto que no presenta beneficios, solo se utiliza en cáncer de mama metastásico.

En Argentina el IECS no presenta informes de efectividad y costo efectividad del bevacizumab en el tratamiento del cáncer de mama, mientras que en Uruguay a través del FNR indica que no cubre los tratamientos de cáncer de mama con este monoclonal.

El NICE en su documento TA214 correspondiente al año 2011 " bevacizumab en combinación con taxanos (paclitaxel y docetaxel) en primera línea para cáncer de mama metastásico", no recomienda su utilización sobre la base de datos disponibles y por lo tanto no lo cubre. Esto se debe a que el Comité examinó el Ensayo E2100 y concluyó que bevacizumab más paclitaxel mejora la supervivencia libre de progresión, pero indica que no hay pruebas sólidas de que bevacizumab más paclitaxel mejora la supervivencia global en comparación con paclitaxel semanal.

El NICE también examinó el Estudio AVADO para determinar la efectividad clínica del bevacizumab más docetaxel y concluyó que es modestamente clínicamente más eficaz en comparación con docetaxel solo, y considerado en términos de supervivencia libre de progresión. El Comité también indica en TA214 ítem 4.2, que la dosificación con taxanos ( paclitaxel en forma semanal y docetaxel cada tres semanas) tienen una eficacia comparable. Posteriormente a otros análisis efectuados concluyó que las estimaciones de efectividad ( para bevacizumab más docetaxel) no pueden considerarse adecuadas para la base de un análisis de costo-efectividad, por lo que bevacizumab más docetaxel no se evaluó formalmente.

El NICE en TA 263 no recomienda bevacizumab en combinación con capecitabine como primera línea en cáncer de mama metastásico porque no proporciona suficientes beneficios como para justificar su costo; establece además que bevacizumab más capecitabina no cumple con los criterios para ser un tratamiento para prolongar el final de vida.

El CHMP de la EMA (en Europa) y la FDA (en EEUU) recomendaron autorizar la comercialización de bevacizumab para cáncer de mama metastásico de acuerdo al estudio pivotal de fase III (E2100) y por ello realizaron una aprobación acelerada de la indicación y lo fundamentaron en que la sobrevida libre de progresión era de unos 5 meses cuando se agrega bevacizumab al paclitaxel frente a paclitaxel solo, sin que se documentaran los efectos sobre la sobrevida global. Estudios posteriores señalaron que el bevacizumab aumenta la sobrevida libre de progresión pero no se observa alargamiento de la sobrevida global y sí se incrementan los efectos adversos en el tratamiento con bevacizumab. Además se determinó que el costo del tratamiento con el fármaco es elevado.

En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios autorizó AVASTIN (bevacizumab), en combinación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico; por ello distintas instituciones y organismos del país elaboraron diferentes informes que concluyen lo mismo. MILLER y colaboradores publicaron en 2007 el único ensayo clínico completado (Ensayo E2100) en donde se encuentra avalada la efectividad del bevacizumab. En el informe del 12 de marzo se indica que no existen estudios sobre la relación costo-efectividad. Finalmente establece que no recomienda financiar el tratamiento con bevacizumab en pacientes con cáncer de mama metastásico

porque los datos de eficacia son muy limitados, hasta tanto se produzcan nuevos resultados que despejen dudas de efectividad y costo-efectividad.

La FDA en EEUU revocó el uso de bevacizumab el 18 noviembre de 2011 (pg. 92) para cáncer de mama metastásico. La decisión de la FDA no afectó a la indicación que el bevacizumab posee en Argentina puesto que la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología) en Disposición 5826 de fecha 26 de agosto de 2011 aprueba el uso de bevacizumab en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico. En Argentina en línea con la decisión de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos- Organismo Regulatorio Europeo) sólo se retiró la indicación de bevacizumab en combinación con docetaxel (algunos miembros del Comité de la EMA hicieron constar en el informe de evaluación su desacuerdo pues consideran que los datos de eficacia son insuficientes). En nuestro país de acuerdo a la Disposición ANMAT 5904/96, se autoriza la comercialización de bevacizumab en combinación con paclitaxel o capecitabina.

El bevacizumab en cáncer de mama solo se utiliza (y en determinados países) para cáncer de mama metastásico y no para cáncer de mama temprano pues en los estudios realizados no se han observado beneficios para este último caso.

En Argentina la efectividad clínica del bevacizumab en cáncer de mama metastásico, se puede observar en dos estudios presentados en el Proyecto de Prospecto de Envase presentados y autorizados por ANMAT:

II) ensayo E2100 (paclitaxel)- el objetivo principal fue la sobrevida libre de progresión y uno de los objetivos secundarios fue la sobrevida global ( TA 214-efectividad clínica- ítem 3.1)

III) ensayo AVF3694g(capecitabina) o Estudio RIBBON-1 cohorte pacientes que recibieron capecitabina.

En el Ensayo RIBBON-1 se matricularon 1237 pacientes y se separaron en dos cohortes: una cohorte o grupo fueron pacientes que recibieron una antraciclina o taxano y la otra cohorte o grupo recibieron capecitabina. En el grupo de capecitabina 615 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para el bevacizumab más capecitabina (N= 409) y capecitabina más placebo (N= 206). El objetivo principal fue la sobrevida libre de progresión y dentro de los objetivos secundarios la sobrevida global.

#### ENSAYO E2100

Se realizó el estudio con 722 pacientes en total

Parámetros	Monoterapia (evaluación del Comité de Revisión)	Tratamiento combinado (evaluación del Comité de Revisión)
	Paclitaxel N=354	Bevacizumab+Paclitaxel N= 368
Sobrevida libre de progresión (mediana, meses) (IC 95%) p<0,001	5,8 (0,385;0,607)	11,3 (0,385;0,607)
Sobrevida global (mediana, meses) (IC 95%) p=0,16	24,8 (0,722;1,046)	26,5 (0,722;1,046)

Elaboración propia en base a :Proyecto de Prospecto de envase pg.13, febrero 2012

Respecto de este estudio el Comité del NICE concluyó que bevacizumab más paclitaxel mejora la sobrevida libre de progresión, pero indica que no hay pruebas sólidas de que mejore la sobrevida global en comparación con paclitaxel solo.

ENSAYO AVF3694g o RIBBON-1 cohorte pacientes que recibieron capecitabina

Parámetros	Monoterapia (evaluación de los investigadores)	Tratamiento combinado (evaluación de los investigadores)
	Capecitabina+placebo N=206	Bevacizumab+capecitabina N= 409
Sobrevida libre de progresión (mediana, meses) (IC 95%) p=0,0002	5,7 (0,564;0,840)	8,6 (0,564;0,840)
Sobrevida global (mediana, meses) (IC 95%) p=0,33	22,8 (0,69;11,3)	25,7 (0,69;11,3)

Elaboración propia en base a :NICE- TA263, ítem 3.5- agosto 2012

El Comité del NICE en TA 263, concluyó también que bevacizumab más capecitabina mejora la sobrevida libre de progresión en relación con capecitabina más placebo, pero que no hay pruebas sólidas de que mejore la sobrevida global.

Costo – efectividad de bevacizumab en cáncer de mama

El NICE establece que la estimación de costo- efectividad más probable ( dado como ICER) para bevacizumab más paclitaxel frente a paclitaxel semanal fue de entre £ 110.000 y £ 259.000 por AVAC ganado y que el ICER de bevacizumab más paclitaxel frente a docetaxel sería mayor de 115.000 € por AVAC ganado. El ICER de bevacizumab más docetaxel es mayor que el de bevacizumab más paclitaxel puesto que el docetaxel es un taxano más caro ( TA214- ítem 4.22). Por todo ello el NICE concluyó de que el bevacizumab en combinación con un taxano ( paclitaxel , docetaxel) como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico no es un uso rentable de los recursos del NHS.

El Comité del NICE en TA 263 considera para bevacizumab más capecitabine frente a capecitabine, que los resultados de análisis económicos del fabricante no eran sólidos, y no pudo determinar el ICER más probable, debido a las incertidumbres que presenta el Estudio RIBBON-1, pero está convencido de que sería más alto que el ICER 82.000 € por AVAC ganado de acuerdo a las investigaciones realizadas por el Grupo de Evaluación, por lo que se concluye que no es un uso rentable de los recursos del NHS.

## **Leucemia mieloide crónica**

Los monoclonales que se utilizan en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica son el imatinib, nilotinib y dasatinib. Por su efectividad y costo- efectividad se presenta imatinib y dasatinib.

### **Imatinib en leucemia mieloide crónica**

El imatinib fue el primer monoclonal descubierto, y se desarrolló a finales de 1990 por el bioquímico Nicholas Lydon y el oncólogo Brian Druker de la Oregon Health y Science University. Otras contribuciones importantes al desarrollo del imatinib fueron hechas por Carlo Gambacorti-Passerini, un científico médico y hematólogo de la Universidad de Milano Bicocca, Italia, John Goldman en el Hospital Hammersmith en Londres, Reino Unido, y más tarde por Charles Sawyers del Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering. Druker realizó a los ensayos clínicos que confirman su eficacia en la leucemia mieloide crónica (LMC).

Glivec recibió la aprobación FDA en mayo del 2001 y en el mismo mes apareció en la portada de la revista TIME como la "bala mágica" para curar el cáncer. Druker, Lydon y Sawyers recibieron el Premio de Investigación Médica Clínica Lasker-DeBakey en 2009 por "la conversión de un cáncer mortal en una enfermedad crónica manejable".

Debido a que existe la enzima tirosin quinasa BCR-Abl sólo en las células cancerosas y no en las células sanas, el imatinib funciona como una forma de terapia para las células cancerosas específicas, y que mueren a través de la acción del fármaco. En este sentido, el imatinib constituyó la primera terapia contra el cáncer que demostró el potencial de tal acción específica, por lo que a menudo se lo cita como un paradigma para la investigación en la terapéutica del cáncer.

"La introducción del Imatinib ha revolucionado la terapéutica de la LMC y además ha estimulado la búsqueda de compuestos químicos que tengan efectividad por su acción molecular en otros tipos de tumores. "

En Argentina la evaluación rápida de costo-efectividad realizada por IECS en el año 2004 concluye que Imatinib es costo-efectivo en el tratamiento de la LMC en fase crónica. En tanto que en Uruguay el FNR cubre el tratamiento con imatinib y establece que es costo-efectivo desde el año 2004.

La EMA emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para Glivec, el 7 de noviembre de 2001 puesto que consideró que es efectivo de acuerdo a las evaluaciones efectuadas.

En Inglaterra en TA251 del NICE, publicada en abril de 2012, recomienda al imatinib en dosis estandar para la primera línea de tratamiento para los pacientes adultos con LMC en

fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo. Además el Comité establece que imatinib tiene un historial probado a largo plazo de seguridad y eficacia, mientras que dasatinib y nilotinib solo tienen datos de sobrevida a corto plazo.

La efectividad del imatinib está basada en las tasas de respuestas hematológica y citogenética, en la sobrevida libre de progresión y en la sobrevida global.

Se realizaron varios estudios internacionales, y de todos ellos se presenta el estudio en Fase crónica recientemente diagnosticada (Ensayo IRIS). Este ensayo es un estudio de Fase III que comparó el Glivec (imatinib) vs interferon (IFN) más citarabina (Ara-C). Se trataron 1106 pacientes en 177 centros de 16 países, correspondiendo 553 pacientes a cada rama. El criterio principal de eficacia es la sobrevida libre de progresión, y los criterios secundarios son: sobrevida global, respuesta citogenética y respuesta hematológica.

### Ensayo IRIS

Estudio LMC en fase crónica recientemente diagnosticada (datos de 84 meses= 7 años)

	Glivec (imatinib) N=553	IFN+Ara-C N=553
Sobrevida libre de progresión (SLP) (IC 95%) (p< 0,001)	81,2% (78;85)	60,6% (56;64)
Sobrevida Global(SG) p=0,073	86,4% (83;90)	83,3% (80;87)

Fuente: Disposición N° 2013 ANMAT, - Proyecto de Prospecto, 10 abril de 2012

### Después de los 84 meses

	Glivec (imatinib) N=553	IFN+Ara-C N=553
Sobrevida libre de progresión (SLP) (IC 95%) (p< 0,001)	92,5% (90;95)	85,10% (82;89)

Fuente: Disposición N° 2013 ANMAT, - Proyecto de Prospecto, 10 abril de 2012

### Remisión en el estudio sobre la LMC recién diagnosticada (datos de 84 meses= 7 años)

	Glivec (imatinib) N=553	IFN+Ara-C N=553
Remisión hematológica completa, n (%) ( IC del 95%)	534(96,6%)* (94,7;97,9)	313 (56,6%)* (52,4;60,8)
Remisión citogenética completa, n (%)	456 (82,5%)	64 (11,6%)

\* p<0,001, prueba exacta de Fischer

Elaboración propia en base a: Disposición N° 2013 ANMAT, - Proyecto de Prospecto pg .4, 10 de abril 2012.

### Dasatinib en leucemia mieloide crónica

El IECS recomienda el uso de dasatinib en segunda línea, ante la falta de imatinib, ya sea por intolerancia o por resistencia, e indica que no está claro su papel en la terapia en primera línea.

El FNR de Uruguay cuando se produce falla del tratamiento inicial o intolerancia a imatinib, cubre el tratamiento para leucemia mieloide crónica desde el año 2007 por considerarlo costo- efectivo.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a través de la Comisión Europea (CHMP) recomendó autorizar su comercialización pues decidió que los beneficios del dasatinib son mayores que sus riesgos.

España emitió un informe de costo-efectividad del dasatinib frente a imatinib en la revista Pharmacoeconomics Spanish Research Articles May 2012, Volume 9, Issue 2, pp 63-71, y en el cual indica que el tratamiento con dasatinib 100 mg/día era más costo-efectivo que el tratamiento con imatinib 800 mg/día (es decir imatinib en dosis altas), ya que se asocia a una ganancia adicional de 0,13 AVAC y reduce los costos sanitarios.

El NICE en TA251, publicado en abril del 2012, indica que el dasatinib no se recomienda sobre la base de los datos disponibles para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o blástica, en adultos con intolerancia al imatinib o resistente al tratamiento con imatinib en dosis estándar.

En el prospecto presentado en ANMAT (Argentina) el fabricante muestra un ensayo clínico internacional de Fase III en pacientes con LMC. Entre los objetivos primarios está la respuesta citogenética completa y en los objetivos secundarios se encuentra la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global. Se trataron 670 pacientes, que se dividieron en cuatro grupos a los que se les administraron 100, 50, 140 y 70 mg /día respectivamente.

Eficacia del Sprycel (dasatinib) en el ensayo de optimización de dosis en LMC Fase crónica en Fase III ( resultados a 60 meses= 5 años) – método Kaplan - Meier

	Sprycel 100 mg/día N=167	Sprycel 50 mg/día N=168	Sprycel 140 mg/día N=167	Sprycel 70 mg/día N=168
Sobrevida libre de progresión IC 95%	51% (41-60)	56% (47-65)	42% (32-52)	52% (44-61)
Sobrevida global IC 95%	78% (72-85)	75% (68-82)	79% (72-86)	73% (66-80)

Elaboración propia en base a : Proyecto de Prospecto, pg 25 y 26 – noviembre 2011.

Eficacia de Sprycel (dasatinib) en el ensayo de optimización de dosis en LMC en Fase Crónica en fase III ( resultados a 24 meses= 2 años)

	Sprycel 100 mg/día N=167	Sprycel 50 mg/día N=168	Sprycel 140 mg/día N=167	Sprycel 70 mg/día N=168
Remisión hematológica completa, n (%) (IC 95%)	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Remisión Citogenética completa, n (%) (IC 95%)	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)

Elaboración propia en base a: Proyecto de Prospecto, pg 25 – noviembre 2011.

El grupo de evaluación del NICE realizó una revisión sistemática de la evidencia sobre la eficacia clínica de dasatinib, nilotinib y dosis estándar de imatinib como tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica. Al comparar estos tres monoclonales se arribó en el TA 251 a las siguientes conclusiones:

- a) que la dosis estándar de imatinib se recomienda para el tratamiento en primera línea en fase crónica con cromosoma Filadelfia positiva de leucemia mieloide crónica.
- b) Dasatinib no se recomienda para el tratamiento de primera línea de la fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo de LMC.
- c) El Comité concluyó que no había pruebas suficientes para distinguir entre dasatinib y nilotinib en términos de efectividad clínica.

Para dasatinib y nilotinib solo existen datos sobre la sobrevida a corto plazo , mientras que imatinib a dosis estándar en primera línea, tiene un historial de más largo plazo de probada seguridad y eficacia ( Ensayo IRIS- International Study aleatorizado de interferón versus STI571- siete años). Además este estudio indicó que imatinib y nilotinib tienen rentabilidad comparable, por lo que si uno de los medicamentos es significativamente más barato, debe ser preferido ( teniendo en consideración los costos de administración, la dosis requerida y el precio del producto por dosis).

- d) El Comité indicó que el imatinib es el tratamiento de primera línea habitual en LMC en fase crónica y que la experiencia clínica de dasatinib y nilotinib para LMC en fase crónica se limita en gran parte al contexto de ensayos clínicos.

e) Se estableció que los efectos adversos para las personas que toman dasatinib, y nilotinib en comparación con las dosis estándar de imatinib son similares.

El ensayo DASISION es un estudio clínico de corto plazo, que comparó el dasatinib con imatinib. Los resultados del mismo muestran que un mayor número de personas que reciben dasatinib tienen una respuesta citogenética completa mayor al año que las personas que reciben imatinib durante el mismo periodo. Dasatinib es un medicamento más eficaz con un mecanismo superior de acción que en relación a imatinib, aunque imatinib sigue siendo muy eficaz.

El ensayo DASISION comparó también la eficacia y la seguridad de dasatinib con imatinib en el diagnóstico reciente de LMC en fase crónica, y el seguimiento mínimo fue de 12 meses. El resultado primario fue la respuesta citogenética completa a los 12 meses, y los resultados secundarios incluyen respuesta citogenética completa, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

	Dasatinib (12 meses-24meses) N=259	Imatinib (12meses-24meses) N=260
Sobrevida libre de progresión (SLP) (IC 95%) (p< 0,001)	96% (12 meses) 94% (24 meses)	97%(12 meses) 92%(24 meses)
Sobrevida Global(SG)	97% (12 meses) 95% (24 meses)	99% (12 meses) 95%( 24 meses)
Remisión citogenética completa confirmada n (%) ( IC del 95%)	77 %(12meses) 80%( 24meses)	66%(12meses) 74%( 24meses)

Elaboración propia en base a: Disposición Nº 7944 –ANMAT- 13/12/ 2010.

#### Costo- efectividad de imatinib y dasatinib:

Para determinar la costo-efectividad se tendrá en cuenta lo informado por el NICE.

La publicación TA070 de octubre del 2003 indica que para determinar la costo-efectividad de imatinib consideró un resumen publicado en la literatura revisada, la presentación del fabricante y un modelo económico independiente elaborado por el Grupo de Evaluación del NICE. Con el modelo independiente se estimó que el ICER de imatinib en comparación con interferon alfa (INF- $\alpha$ ) es de 26.000 € por AVAC ganado, por lo cual el Comité consideró que imatinib era una opción rentable.

El Grupo de Evaluación (en TA 251, ítem 4.3) efectuó una apreciación crítica a los modelos presentados por los fabricantes del dasatinib e imatinib, desarrolló su propio modelo económico para evaluar la costo- efectividad de dasatinib , nilotinib y dosis estándar de imatinib para el tratamiento en primera línea en personas con LMC, consideró también diferentes estudios representativos, lo informado por los especialistas y el uso racional de los recursos del NICE y finalmente concluyó:

- a) que los costos de adquisición de dasatinib y nilotinib fueron más de 30.000 € por persona por año, y que el costo de la dosis estándar de imatinib había aumentado a unos 20.000 € por persona por año ( ítem 4.3.10)
- b) que existe una amplia variación en los resultados de costo-efectividad a través de los escenarios presentados, lo que refleja una considerable incertidumbre en el tratamiento en primera línea en LMC en fase crónica. Pese a esto en el análisis de costo-efectividad del caso base para todos los diferentes escenarios estableció que dasatinib no era rentable y que los RCEas (ICER) para el tratamiento de primera línea con dasatinib seguido por imatinib en dosis estándar o nilotinib en comparación con el tratamiento de primera línea con imatinib en dosis estándar seguido por nilotinib supera los 300.000 £ por AVAC ganado; por lo que no lo recomienda como un uso rentable de los recursos del NHS para el tratamiento en primera línea de la LMC en fase crónica (el rango considerado como uso rentable del los recursos del NHS es de entre £ 20.000 y 30.000 por AVAC ganado) (TA251- ítem:4.3.13-4.3.15-4.3.18 y4.3.22-4.3.26)

#### **5.2.1.2. Cuadro comparativo según literatura internacional para las dos principales patologías comparando los cuatro anticuerpos monoclonales oncológicos para cada tipo de cáncer.**

De lo presentado en el ítem 5.2.1.1 se tiene:

##### Cáncer de mama

Al comparar trastuzumab y bevacizumab se determina:

- 1) trastuzumab no se puede comparar con bevacizumab en cáncer de mama temprano pues solo se tiene efectividad con trastuzumab. Al emplear trastuzumab en cáncer de mama temprano se obtiene en un porcentaje importante "curabilidad" de la patología. En este caso

se compara trastuzumab en monoterapia y trastuzumab combinado con otros medicamentos (paclitaxel, docetaxel , y docetaxel carboplatino).

### Trastuzumab en monoterapia y combinado para el tratamiento de cáncer de mam temprano

Parámetros	AC T (vs. AC ST)	AC PT (vs. AC P) (NSABP B31 y NCCTG N9831)	AC DT (vs. AC D) (BCIRG 006)	AC DCarbT (vs. AC D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia sobrevida libre de enfermedad proporción de riesgo (IC 95%) valor p	0,54 (0,44,0,067) p<0,001	048 (0,39, 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p<0,0003
Probabilidad de recurrencia en cáncer de mama temprano disminuye	46%	52%	39%	33%

AC T doxorubicina+ciclofosfamida seguido de trastuzumab; ST= sin trastuzumab; AC PT doxorubicina+ciclofosfamida seguido de paclitaxel + trastuzumab; AC DT doxorubicina+ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab; AC DCarT doxorubicina+ciclofosfamida seguido de docetaxel, carboplatino+ trastuzumab.

En el cáncer de mama temprano se concluye que se disminuye un 46 % la probabilidad de recurrencia, es decir la probabilidad de que vuelva a tener cáncer de mama, si se efectúa el tratamiento con trastuzumab, un 52% si se realiza tratamiento con paclitaxel y trastuzumab , un 39% y 33% si lo realiza con docetaxel más trastuzumab o docetaxel más carboplatino y trastuzumab respectivamente.

Esta es la principal diferencia y ventaja que tiene el trastuzumab respecto del lapatinib y bevacizumab puesto que estos últimos se utilizan para cáncer de mama metastásico y no presentan beneficios con respecto al cáncer de mama temprano.

El tratamiento con trastuzumab en cáncer de mama temprano se logra curabilidad de la enfermedad, mientras que el uso de este fármaco en el tratamiento del cáncer de mama metastásico solo obtiene prolongación de la vida.

El bevacizumab solo se utiliza en cáncer de mama metastásico, sin embargo se concluyó que el tratamiento con este monoclonal no demostró que logre al menos prolongación de la vida.

Finalmente si tenemos en cuenta que en nuestro país la incidencia de nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados es de 64,7 por cada 100.000 habitantes y que aproximadamente el 25% sobreexpresan HER2, 16 nuevas pacientes por cada 100.000 habitantes por año serían potenciales candidatas para recibir quimioterapia con trastuzumab, según lo indicado por el IECS en el IRR N°113.

De estos 16 pacientes por año si realizan el tratamiento de trastuzumab con paclitaxel el 52% tendría la probabilidad de curarse.

## 2) trastuzumab vs bevacizumab en cáncer de mama metastásico

### Trastuzumab y bevacizumab en cáncer de mama metastásico

Parámetros	*Paclitaxel N=72	*Trastuzumab+ paclitaxel N=68	**Paclitaxel N=354	**bevacizumab +paclitaxel N=368
Sobrevida libre de progresión (mediana, meses) (IC 95%)	3,0 (2,0-4,4)	7,1 (6,2-12,0)	5,8 (0,385-0,607)	11,3 (0,385-0,607)
Sobrevida global (mediana, meses) (IC 95%)	17,9 (11,2-23,8)	24,8 (18,6- 33,7)	24,8 (0,722-1,046)	26,5 (0,722-01,046)

\* Estudio H0648g; \*\* Ensayo E2100

El NICE en el TA034 autoriza el trastuzumab en monoterapia o en combinación solo con paclitaxel puesto que el ICER en monoterapia es de 19.000 £ por AVAC ganado , y el ICER de trastuzumab + paclitaxel ( combinado) es de 37.500 £ por AVAC ganado.

El NICE no recomienda bevacizumab con taxanos ( paclitaxel) ya que el ICER de bevacizumab + paclitaxel (combinado) es entre 110.000 £ y 259.000 £ por AVAC ganado.

### Leucemia mieloide crónica

Al comparar imatinib y dasatinib se tiene:

- 1) Imatinib a dosis estándar en primera línea, tiene un historial de largo plazo ( siete años) de probada seguridad y eficacia con el Ensayo IRIS, mientras que para dasatinib solo existen datos de supervivencia a corto plazo.
- 2) La experiencia clínica de dasatinib para LMC en fase crónica se limita en gran parte al contexto de ensayos clínicos, no así para imatinib el cual es utilizado habitualmente en el tratamiento de primera línea en LMC en fase crónica.

### Ensayo IRIS

Estudio LMC en fase crónica recientemente diagnosticada (datos de 84 meses= 7 años)

	Glivec (imatinib) N=553	IFN+Ara-C N=553
Sobrevida libre de progresión (SLP) (IC 95%) (p< 0,001)	81,2% (78;85)	60,6% (56;64)
Sobrevida Global(SG) P=0,073	86,4% (83;90)	83,3% (80;87)

Fuente: Disposición N° 2013 ANMAT- proyecto de prospecto pg .4

Remisión en el estudio sobre la LMC recién diagnosticada (datos de 84 meses= 7años)

	Glivec (imatinib) N=553	IFN+Ara-C N=553
Remisión hematológica completa, n (%) ( IC del 95%)	534(96,6%)* (94,7;97,9)	313 (56,6)* (52,4;60,8)
Remisión citogenética completa, n (%)	456 (82,5)	64 (11,6)

\* p<0,001, prueba exacta de Fischer

Fuente: Disposición N° 2013 ANMAT- proyecto de prospecto pg .4

Ensayo DASISION evalúa eficacia y seguridad de dasatinib en comparación con imatinib en LMC recién diagnosticada en fase crónica. (datos de 12 y 24 meses).

	Dasatinib (12 meses-24meses) N=259	Imatinib (12meses-24meses) N=260
Sobrevida libre de progresión (SLP) (IC 95%) (p< 0,001)	96% (12 meses) 94% (24 meses)	97% (12 meses) 92% (24 meses)
Sobrevida Global(SG)	97% (12 meses) 95% (24 meses)	99% (12 meses) 95% (24 meses)
Remisión citogenética completa confirmada n (%) ( IC del 95%)	77 % (12 meses) 80% (24 meses)	66% (12 meses) 74% (24 meses)

Elaboración propia en base a : Disposición N° 7944 –ANMAT- 13/12/ 2010.

El NICE en su TA 251 indica que el costo de adquisición de dasatinib fue de más de 30.000 € por persona por año y el costo de la dosis estándar de imatinib fue de unos 20.000 € por persona por año.

El ICER de imatinib en comparación con interferon alfa (INF- $\alpha$ ) es de 26.000 € por AVAC ganado, por lo cual el Comité consideró que imatinib era una opción rentable según lo publicado en el TA070.

En el TA251 se determinó que existe una amplia variación en los resultados de costo-efectividad en los diferentes escenarios presentados en el tratamiento en primera línea en LMC en fase crónica. Pese a estas diferencias se concluyó, que dasatinib no era rentable y que los RCEas (ICER) para el tratamiento de primera línea con dasatinib seguido por imatinib o nilotinib comparado con el tratamiento de primera línea con imatinib en dosis estándar seguido por nilotinib superaba los 300.000 £ por AVAC ganado. Por todo esto el NICE no lo recomienda como un uso rentable de los recursos del NHS para el tratamiento en primera línea de la LMC en fase crónica (el rango considerado como uso rentable de los recursos del NHS es de entre £ 20.000 y 30.000 por AVAC ganado).

En síntesis los ICER para dasatinib en comparación con dosis estándar de imatinib supera las £ 200.000 por AVAC ganado (ítem 4.3.15,4.3.18 y 4.3.22)

***5.2.2. Realizar un estudio del efecto sobre los costos y presupuesto de los gastos operativos del Departamento Farmacia de la DIBA por la aplicación de la nueva tecnología basada en el uso de anticuerpos monoclonales que son de alto costo, surgidos en los últimos años para el tratamiento de pacientes oncológicos.***

El problema del creciente impacto de los medicamentos sobre las finanzas de los sistemas de salud, se ubica entre los de alta prioridad en buena parte de los países del mundo. Dentro de los medicamentos los MAC afectan en la sostenibilidad de los sistemas de salud, siendo este problema más grave para América Latina porque los recursos financieros disponibles son más limitados. Esto es particularmente importante para Argentina porque posee un sistema fragmentado y no universal. Además el gasto con los MAC crece a un ritmo mayor en Argentina siendo una de las causas que estos medicamentos se venden a precios muy superiores a los internacionales (Cuadro 6,7 y 8 pg 64 y 65). A lo cual se suman las características de la comercialización, la cobertura y la "judicialización" de la cobertura. Finalmente al considerar la obra social DIBA, ésta no cuenta con el SUR (Sistema Único de Reintegros) para financiar las enfermedades de alto costo, ya que solo depende del ingreso y del aporte de sus afiliados.

A este contexto se deben sumar las características que presentan estos medicamentos de alto costo (MAC) como es el hecho de que constituyen una nueva generación de medicamentos con una efectividad que todavía es objeto de debate. Como ejemplo de esto tenemos el caso del alemtuzumab cuya autorización de comercialización para leucemia linfática crónica fue retirada ( pg 70 y 71). Otro caso lo constituye el bevacizumab en donde la FDA de Estados Unidos revocó el uso del mismo para el cáncer de mama; en tanto que la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) en Europa y la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología) en Argentina, solo retiraron la indicación de bevacizumab en combinación con docetaxel para el cáncer de mama ( pg. 92).

A continuación se presenta en la Tabla I la evolución del gasto en Asistencia Sanitaria de la DIBA, y en la Tabla II la del Departamento Farmacia, y como ambas afectan el presupuesto en el lapso considerado 2004-2012.

Se puede observar que el porcentaje del gasto anual en monoclonales oncológicos en relación al gasto total anual de drogas oncológicas en afiliados con cáncer se incrementó de 0,83 % en el año 2004 al 78,96 % en el año 2012, lo que representa el 0,14 % en el año 2004 y el 22,39 % en el 2012 del gasto del Departamento Farmacia. Además se ve que 144 afiliados sobre los casi 200.000 consumen el 22,39 % del gasto del Departamento Farmacia de la DIBA.

El efecto del incremento del gasto en monoclonales oncológicos con respecto a Asistencia Sanitaria de la Obra Social paso de 0,04 % en 2004 a 4,58 % en el año 2012.

En Tabla III se detallan, los monoclonales oncológicos considerados y utilizados en dicho periodo y se ve como se va incrementando la cantidad de monoclonales utilizados en función del tiempo.

La Tabla IV muestra como en los monoclonales oncológicos considerados se fue aumentando, para diferentes patologías y órganos, el número de indicaciones autorizadas por la ANMAT, constituyendo estas dos últimas otras causas del incremento del gasto.

**ESTADISTICAS DE DIBA**
**TABLA I**

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Cant. De monoclonales oncológicos	2	3	6	10	11	12	12	15	16
Cant de afiliados tratados con monoclonales		22	33	65	87	113	136	141	144
Gasto anual en monoclonales	\$ 40.426	\$ 681.191	\$ 1.279.521	\$ 2.896.841	\$ 5.079.299	\$ 8.325.946	\$ 12.027.240	\$ 12.327.063	\$ 20.245.533
Gasto anual del Dpto Farmacias	\$ 29.185.714	\$ 32.525.363	\$ 28.843.038	\$ 33.394.754	\$ 40.841.461	\$ 55.650.859	\$ 68.697.345	\$ 75.498.688	\$ 90.452.441
Ejecutado anual de la DIBA en Asistencia Sanitaria	\$ 110.488.929	\$ 118.019.769	\$ 123.636.898	\$ 154.879.349	\$ 187.292.976	\$ 241.709.055	\$ 295.111.916	\$ 361.815.116	\$ 442.428.273
% del gasto anual en monoclonales oncológicos con respecto al gasto total del Dpto Farmacias	0,14%	2,09%	4,44%	8,67%	12,44%	14,96%	17,51%	16,33%	22,39%
% del gasto anual de monoclonales con respecto al ejecutado por la DIBA en A.S.	0,04	0,58	1,03	1,87	2,71	3,44	4,08	3,40	4,58

**TABLA II DEPARTAMENTO FARMACIA**

<b>Año</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>
cantidad de monoclonales oncológicos (MO)	2	3	6	10	11	12	12	15	16
cantidad de afiliados tratados con MO	20	22	33	65	87	113	136	141	144
<b>gasto anual en monoclonales oncológ. *</b>	<b>\$40.426</b>	<b>\$681.191</b>	<b>\$1.279.521</b>	<b>\$2.896.841</b>	<b>\$5.079.299</b>	<b>\$8.325.946</b>	<b>\$12.027.240</b>	<b>\$12.327.063</b>	<b>\$20.255.334</b>
cantidad total de afiliados oncológicos	1289	1368	1376	1372	1358	1334	1322	1326	1333
<b>gasto total de drogas en afiliados oncológicos*</b>	<b>\$ 4.855.900</b>	<b>\$5.450.000</b>	<b>\$4.928.094</b>	<b>\$8.585.206</b>	<b>\$9.278.673</b>	<b>\$13.360.088</b>	<b>\$17.260.178</b>	<b>\$18.061.830</b>	<b>\$25.651.153</b>
<b>cantidad total de afiliados oncológicos</b>	205.842	206.429	204.342	202.180	200.830	199.683	199.729	199.320	199.864
<b>gasto total del Dpto Farmacia DIBA**</b>	<b>\$29.185.714</b>	<b>\$32.525.363</b>	<b>\$28.843.038</b>	<b>\$33.394.754</b>	<b>\$40.841.461</b>	<b>\$55.650.859</b>	<b>\$68.697.345</b>	<b>\$75.498.688</b>	<b>\$90.452.441</b>
<b>% del gasto anual en monoclonales oncológ* en relación al gasto total anual de drogas en afiliados oncológicos*</b>	0,83%	12,50%	25,96%	33,74%	54,74%	62,32%	69,68%	68,25%	78,96%
<b>% del gasto anual en monoc. Oncolog* en relación al gasto total anual delDpto. Farmacias **</b>	0,14%	2,09%	4,44%	8,67%	12,44%	14,96%	17,51%	16,33%*	22,39%

En el año 2012, 144 afiliados oncológicos utilizaron anticuerpos monoclonales sobre un total de 1333, y utilizaron el 78,96 % del gasto total de drogas en afiliados oncológicos, representando el 22,39 % del presupuesto anual del Departamento Farmacia

Es decir que de los \$ 90.452.441 destinados a 199.864 afiliados, el 22,39 % se utilizó en 144 afiliados oncológicos tratados con anticuerpos monoclonales.

**TABLA III**

2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Imatinib	Imatinib	Imatinib	Imatinib	Imatinib	Imatinib	Imatinib	Imatinib	Imatinib
Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab
	Trastuzumab							
		Bevacizumab						
		Cetuximab						
		Erlotinib						
			Alentuzumab	Alentuzumab	Alemtuzumab	Alemtuzumab	Alemtuzumab	Alemtuzumab
			Bortezomib	Bortezomib	Bortezomib	Bortezomib	Bortezomib	Bortezomib
			Dasatinib	Dasatinib	Dasatinib	Dasatinib	Dasatinib	Dasatinib
			Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib
				Sorafenib	Sorafenib	Sorafenib	Sorafenib	Sorafenib
					Lapatinib	Lapatinib	Lapatinib	Lapatinib
					Nimotuzumab	Nimotuzumab	Nimotuzumab	Nimotuzumab
							Nilotinib	Nilotinib
							Gefitinib	Gefitinib
							Panitunumab	Panitunumab
								Pazopanib

**TABLA IV Monoclonales autorizaciones de la ANMAT**

<b>Droga</b>	<b>Diagnostico Autorizado</b>	<b>Fecha Aprob ANMAT</b>
<b>SORAFENIB</b>	1) Carcinoma de células renales avanzado.	2006
	2) Carcinoma hepatocelular no operable.	2008
<b>NIMOTUZUMAB</b>	1) Glioblastoma cerebral con radioterapia	2006
	2) Tumor cabeza y cuello con radioterapia	2011
	3) Glioma pediátrico	2011
	4) Tumor esofago no operable en combinacion con radioquimioterapia	2011
<b>IMATINIB</b>	1) Leucemia mieloide cronica	2001
	2) Tumor estromal gastrointestinal	2008
<b>NILOTINIB</b>	1) Segunda línea leucemia mieloide cronica	2007
	2) Primera línea leucemia mieloide cronica	2010
<b>BEVACIZUMAB</b>	1) Cáncer metastasico de colon o recto	2005, 2007 y 2008
	2) Cáncer de pulmon no microcitico	2007, 2008 y 2011
	3) Cáncer de mama metastásico	2007, 2010 y 2011
	4) Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)	2008
	5) Glioblastoma (Grado IV según la OMS)	2010 y 2011
<b>TRASTUZUMAB</b>	1) Cáncer de mama metastásico (CMM)	1999, 2000, 2001, 2006, 2007, 2008, 2010 y 2011
	2) Cáncer de mama precoz (CMP)	2007, 2010 y 2011
	3) Cáncer gástrico metastásico (CGM)	2010 y 2011

	1) Linfoma no Hodgkin	1998, 1999, 2000, 2003, 2005, 2007, 2009,
<b>RITUXIMAB</b>		2011
	2) Leucemia linfática crónica (LLC)	2009, 2010, 2011
<b>ERLOTINIB</b>	1) Cáncer pulmonar de células no pequeñas	2005, 2006, 2011
	2) Cáncer de páncreas	2006, 2011
<b>SUNITINIB</b>	1) Tumor estromal gastrointestinal segunda línea después de Imatinib	2006, 2011
	2) Ca de células renales avanzado o metastásico	
	3) Tumor neuroendocrino páncreas (PNET)	
<b>BORTEZOMIB</b>	1) Mieloma múltiple	2008
	2) Linfoma células del manto que han recibido una terapia previa	2011
<b>DASATINIB</b>	1) Leucemia mieloide crónica en adultos resistentes o intolerantes a tratamiento previo con Imatinib Ph +	2006, 2010
	2) Leucemia linfoblástica aguda, crom Ph+, intolerantes o resistentes al tratamiento previo	2006, 2010
<b>PANITUMUMAB</b>	1) Ca colorectal metastásico con Kras no mutado en primera línea con FOLFOX	2011, 2012

	2) Ca colorectal metastasico con Kras no mutado en segunda linea en combinacion con FOLFIRI para pacientes que hayan recibido QMT de primera línea	2011, 2012
	3) Ca colorectal metastasico con Kras no mutado luego de un fracaso con QMT (fluoropiridona, oxaliplatino e irinotecan)	2011, 2012
<b>CETUXIMAB</b>	1) Cáncer colorectal con expresion del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen Kras de tipo nativo	2004, 2009
	2) Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello	2006
<b>ALENTUZUMAB</b>	1) Leucemia linfática crónica (B-CLL) en pacientes tratados con agentes alquilantes o en aquellos en los que la terapia con fludarabina fracasó.	Autorizado en octubre de 2002 Revocó autorización en 2009
<b>GEFITINIB</b>	1) Primera línea para cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico.	2003, 2010
	2) Cáncer de pulmón de células pequeñas localmente avanzado o metastásico en pacientes que han recibido previamente quimioterapia.	2003, 2010
<b>LAPATINIB</b>	1) Cáncer de mama avanzado o en estado metastásico cuyos tumores sobreexpresan ErbB2 y quienes hayan recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y trastuzumab en combinación con capecitabina	2007,2009,2010,2011,2012
<b>PAZOPANIB</b>	1) carcinoma de células renales	2010
	2) sarcoma de tejidos blandos	2013

## 6. CONCLUSIONES

“La tecnología es una peligrosa droga causante de dependencia...”

“La distribución adecuada de los recursos es tan importante como su calidad y cantidad, y la aceptación de este axioma conduce a adoptar como objetivo primordial la prestación de asistencia sanitaria esencial a todos los miembros de la sociedad.” Esto exige que se elijan métodos y técnicas que permitan efectivamente asegurar esa asistencia sanitaria.” El problema consiste en encontrar un equilibrio entre las necesidades de salud verdaderamente esenciales de la población en su conjunto y el deseo comprensible del individuo de obtener para si la asistencia que considera óptima.”

Se plantea así un gran dilema humano puesto que se debe determinar: ¿qué es más inhumano?: ¿atender a unos pocos privilegiados con todo tipo de placebos costosos y dejar a la gran mayoría de la población mundial desprovista de los cuidados más esenciales , o velar por una distribución más equitativa de la asistencia esencial? Por ello, a nosotros los profesionales de la salud es a quienes nos incumbe la obligación de tomar la iniciativa y revisar nuestras posiciones teniendo en cuenta los objetivos sociales y las realidades económicas.” Son las palabras del Dr.Halfdan Mahler, Director de la Organización Mundial de la Salud en la 29ª Asamblea Mundial de la Salud en 1977.

Con la intención de contribuir, cumplir con esta obligación, de tomar posición y adoptar decisiones en el dilema presentado es que se efectuó este trabajo.

El mismo presenta como ejemplo a la “Obra Social” DIBA (pg. 32 a 42 y 45 a 47) en el contexto de nuestro país.

“El gasto en medicamentos crece en todo el mundo pero en Argentina lo hacen a un ritmo mayor” ( pg.49 a 51). Nuestro país pertenece a un Sistema Fragmentado y No Universal que se caracteriza por tener un crecimiento muy acelerado del costo que generan las enfermedades catastróficas, especialmente los medicamentos de alto costo (MAC) y dentro de ellos los monoclonales oncológicos. Este crecimiento se produce por tres causas:

a) los productos se venden en Argentina a precios muy superiores a los internacionales, b) la competencia es muy baja , son productos en su mayoría monopólicos y que se venden a

través de unas pocas droguerías y c) se usan en enfermedades terminales, o crónico degenerativas de creciente prevalencia en la población.

Las OSN enfrentan una crisis de legitimidad porque su "imagen está vinculada a una cuestionada transparencia en el manejo de los fondos, así como a las malversaciones de subsidios por medicamentos de alto costo, relacionados con la denominada "mafia de los medicamentos"" (La Nación-Federico Tobar y Sofia Olaviaga de fecha 25 de abril del 2011).

Los seguros de salud en Argentina son frágiles porque no reúnen un "sostén" de riesgo adecuado que permita sustentar los costos que involucra enfrentar las enfermedades catastróficas y los medicamentos a ellas vinculados. Esto se agrava aún más con la "judicialización" de las coberturas por lo cual si no se toman medidas los fallos desequilibrarán las finanzas inclusive de las obras sociales más prolijas.

Finalmente como la DIBA no cuenta con el SUR, el efecto del gasto es mayor que en el resto de las obras sociales.

Por todo ello se proponen una serie de medidas a continuación que se podrían adoptar:

A nivel institucional:

- determinar que monoclonales oncológicos tienen efectividad terapéutica para autorizar su cobertura, teniendo en cuenta los estudios de medicina basada en la evidencia, y también los estudios efectuados por el NICE.
- una vez resuelta la inclusión del medicamento, generar guías clínicas de tratamiento, y es recomendable que tengan carácter normativo para disminuir la variabilidad de la práctica médica.

Como en los productos monopólicos la única forma de reducir los precios es a través de la intervención directa del Estado (pg 62), se puede:

- agregar demanda para alcanzar mayores economías de escala a través de la adquisición y provisión centralizada, como ser a través de la unión de las tres fuerzas armadas.

Y a nivel institucional / nacional

Como establece Federico Tobar y miembros del Cippec, para terminar con los problemas, para las Obras Sociales, se podría implementar un seguro universal que garantice a todos los afiliados de nuestro país el acceso oportuno y equitativo a los cuidados adecuados frente a las enfermedades catastróficas, lo que incluye la provisión gratuita de los medicamentos de alto costo, entre ellos los monoclonales oncológicos, los cuales en la DIBA actualmente se

proveen en forma gratuita. Los productos tendrían un solo comprador para las tres fuerzas o un solo comprador estatal, que los obtendría a precios muy inferiores o hasta un 80% menor, mediante licitaciones nacionales/ internacionales. Las enfermedades se tratarían según protocolos a los que médicos e instituciones deberían ajustarse.

Para la DIBA y otras obras sociales, constituiría una ventaja porque las eximiría de cubrir las enfermedades catastróficas, lo que reduciría mucho su costo prestacional y sus riesgos financieros. Las prepagas también podrían ingresar con un pago mensual por afiliado, tal como sucede en Uruguay, donde ya se implementó este seguro. El gobierno nacional, por su parte, podría aportar subsidios capitados para cubrir a quienes no tienen obra social ni prepaga.

Teniendo en cuenta las diferentes realidades de nuestro país, la creación de un Seguro Nacional de Enfermedades Catastróficas (SENEC) sería una opción de política adecuada para la Nación y para la DIBA.

## **7. REFLEXIONES FINALES**

Se impone la necesidad de realizar estudios permanentes de costo-beneficio y costo-utilidad de estos medicamentos para justificar su financiamiento y permitir el acceso oportuno y equitativo a la población.

Es imprescindible la adopción de medidas que generen un “sostén” de riesgo adecuado que permita sustentar los costos de enfrentar las enfermedades catastróficas y los medicamentos a ellas vinculados.

Toda droga es buena o mala dependiendo de la dosis y para que se la utiliza, por ello esta nueva tecnología como fármaco peligroso, es fundamental que aprendamos a utilizarla en dosis adecuada y oportunamente para así obtener el éxito buscado, es decir, la calidad y en cantidad suficiente para lograr la buena salud de la población.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- 1) Medicamentos Salud, Política y Economía – Ginés Gonzalez García, Catalina de la Puente, Sonia Tarragona-Ediciones Isalud 2005
- 2) Análisis de Mercados de Salud : tema III Breve análisis del mercado de medicamentos- tema V El rol del gobierno: intervención, regulación, y defensa de la competencia en el Sector Salud- Ana Guillermina Fernandez- Universidad Isalud
- 3) Régimen Federal de Responsabilidad Fiscal- Decreto 1776/2007 ( infoleg- Ministerio de Economía y Finanzas Públicas- Argentina)
- 4) Biologic therapies: using the immune system to treat cancer. National Cancer Institute.
- 5) Sociedad Española de Oncología Médica ( SEOM): 4- ECCO- 14 ( European Cancer Conference, Barcelona 2007) Actualizaciones: Terapias biológicas en el párrafo El Cáncer
- 6) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)) . Bevacizumab en el Tratamiento de los Pacientes con cáncer colorrectal Avanzado. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 147. Buenos Aires, Argentina. Julio de 2008.
- 7) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). El bortezomib en el tratamiento del Mieloma Múltiple. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 144. Buenos Aires, Argentina, Junio de 2008.
- 8) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). El bortezomib en el tratamiento del Linfoma de Celulas del Manto. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 73. Buenos Aires, Argentina, marzo de 2006.
- 9) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). El dasatinib en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 104. Buenos Aires, Argentina, Julio de 2007.
- 10) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). El cetuximab en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 143. Buenos Aires, Argentina, Junio de 2008.
- 11) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). El trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe Nº 113. Buenos Aires, Argentina, septiembre de 2007.

- 12) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Sunitinib en el tratamiento del carcinoma de células renales. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe N° 146. Buenos Aires, Argentina, junio de 2008.
- 13) Leucemia mieloide crónica- Imatinib. Niza. Technological Evaluacion 070; octubre de 2003.
- 14) Linfoma folicular- Rituximab para el tratamiento del linfoma folicular. Niza. Technological Evaluacion; septiembre de 2006.
- 15) Informe general de la parte clínica. Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mielógena crónica recién diagnosticada, en fase crónica, asociada al cromosoma Filadelfia ( LMC Ph+). Actualización tras 36 meses de tratamiento- Gallagher N., febrero de 2012.
- 16) Lapatinib- Monografía del producto- Primera edición 2009- Glaxo Smith Kline oncología.
- 17) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)) .Gefitinib para el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Autores: Augustovski, Federico; Pichon-Rivieri, Andrés; Alcaraz, Andrea; Bardach, Ariel; Ferrante, Daniel; García Martí, Sebastián; Glujovsky, Demián; López, Analía; Regueiro, Alejandro- Actualización: agosto de 2010.
- 18) Panitumumab ([www.PRVADEMECUM](http://www.PRVADEMECUM))
- 19) Nimotuzumab – Disposición 2404 del Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, A.N.M.A.T. ([www.anmat.gob.ar/boletín\\_anmat/abril\\_2011/Dispo2404-11.pdf](http://www.anmat.gob.ar/boletín_anmat/abril_2011/Dispo2404-11.pdf))
- 20) La incorporación de nuevas tecnologías en el Sistema Nacional de Salud. Coste-efectividad y presiones sobre el gasto sanitario.- Beatriz González López –Valcárcel (Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión Universidad de las Palmas de Gran Canarias)
- 21) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)) Rituximab en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica. Autores: Gonzalez L., Alcaraz A, Pichón-Rivieri A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A.- Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 286, Buenos Aires Argentina.  
Fecha : octubre de 2012.
- 22) Organización Panamericana de la Salud - El Acceso a los Medicamentos de Alto Costo en las Américas- Area de Tecnología, Atención de la Salud e Investigación- Proyecto de Medicamentos Esenciales y Productos Biológicos (THR/EM) – Washington, DC,20037- Octubre,2009.

- 23) Newsletter de CTA: Más tratamientos con menos recursos -14 de marzo de 2013.
- 24) Newsletter de CTA: Las obras sociales requieren cambios, pero a partir de discusión transparente y participativa-27 marzo de 2013.
- 25) Fondo Nacional de Recursos Uruguay- [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)
- 26) Fondo Nacional de Recursos (2010). Política y gestión de la cobertura de medicamentos de alto costo- Publicación Técnica N° 13. Montevideo [http://www.federicotobar.com.ar/nf\\_pdf2/Politica%20y%20gestion.pdf](http://www.federicotobar.com.ar/nf_pdf2/Politica%20y%20gestion.pdf)
- 27) Anales/Asociación Argentina de Economía Política –XLIII Reunión Anual- noviembre de 2008-Estudio de una política en Salud: ley de prescripción de medicamentos por su nombre genérico y Plan Remediar- Rosana Abrutzki, Cristina Bramuglia, Cristina Godio.
- 28) Retos postergados y nuevos desafíos del sistema de salud argentino-Federico Tobar, Sofía Olaviaga, Romina Solano- Publicación-13/02/12- Fundación Sanatorio Guemes <http://www.fsg.org.ar/publicaciones.htm>
- 29) La deuda con las Obras sociales, ¿ Crisis u oportunidad?- Federico Tobar y Sofía Olaviaga-25.04.2011-lanación.com
- 30) Como curar al Sistema de Salud Argentino? – Federico Tobar. Año:2002. <http://cdi.mecon.gov.ar/biblio/docelec/infosalud/tobar2.pdf>
- 31) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Lapatinib en cáncer de mama. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida N° 145. Buenos Aires, Argentina. Junio 2008.
- 32) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Lapatinib o Trastuzumab en combinación con Inhibidores de Aromatasa para el Cáncer de Mama Metastásico con receptores hormonales y ErbB2 positivos. Actualización: 01/2013.
- 33) Servicio de Farmacia. Hospital Meixoeiro- Lapatinib- Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del CHUVI – junio 2009. ([http://gruposdetrabajo.sefh.es-genesis-informes-genesis-lapatinib\\_CHUVI\\_0609.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es-genesis-informes-genesis-lapatinib_CHUVI_0609.pdf)).
- 34) Bevacizumab para el Tratamiento de Cáncer de Pulmón de células no pequeñas.- Bevacizumab-Ministerio de Salud Pública del Uruguay. IP02-012-023- marzo 2012.
- 35) DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-Docket N°FDA-2010-N-0621-Proposal to Withdraw Approval for the Breast Cancer- Indication for AVASTIN (Bevacizumab)- November 18,2011- <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/UCM280546.pdf>
- 36) Disposición 5826 de ANMAT de fecha 26/08/2011- [http://www.anmat.gov.ar/boletín\\_anmat/agosto\\_2011/Dispo\\_5826-11.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletín_anmat/agosto_2011/Dispo_5826-11.pdf)

- 37) TA178 Renal cell carcinoma: review proposal- March 2012- NICE National Institute for Health and Care Excellence.
- 38) European Medicines Agency- Science Medicines Health- EMA / 656551/2012- EMEA/H/C/000582-Resumen del EPAR para el público general- AVASTIN – Bevacizumab
- 39) NICE- Glioblastoma- bevacizumab (ID80)- 03 de diciembre, 2009.
- 40) European Medicines Agency "Refusal assessment report for Avastin"  
Doc.Ref.Nº.:EMA/70577/2010- London, 20 January 2010.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-)
- 41) Erlotinib para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas- Evaluaciones tecnológicas , TA162 - Publicado : Noviembre 2008
- 42) Erlotinib en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas-Evaluaciones tecnológicas, TA227 - Publicado: Junio 2011.
- 43) IECS([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). "Erlotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado"  
Autor/es:Augustovski, Federico;Pichon-Riviere, Andrés;Bardach, Ariel;Ferrante, Daniel;García Martí, Sebastián;Glujovsky, Demián;López, Analía;Regueiro, Alejandro;Fecha de última actualización: 08/2005
- 44) Present treatment and future expectations in advanced pancreatic cancer.- Stathopoulos GP, Androulakis N, Souglakos J, Stathopoulos J, Georgoulas V.Anticancer Res. 2008 Mar-Apr;28(2B):1303-8. Review.PMID:18505070 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 45) Manejo del carcinoma de pancreas avanzado con el doblete de gemcitabina y erlotinib: experiencia del Hospital Universitario La Fé- Departamento de Medicina-Universidad Autónoma de Barcelona-Vincent Alcolea Fuster- Curso Académico 2010/11- Convocatoria junio 2011.
- 46) Gemcitabine plus Erlotinib for Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis- fecha: 05/03/2013.
- 47) European Medicines Agency-Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use.-WITHDRAWAL ASSESSMENT REPORT FOR THERALOC- London, 06 March 2009-Doc. Ref: EMEA/67305/2009-  
[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Appllitacion\\_withdrawal\\_ass](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Appllitacion_withdrawal_ass).
- 48) Nice-Technology Appraisal 240 "Panitumumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico" – fecha publicación: diciembre 2011 – [www.nice.org.uk/ta240](http://www.nice.org.uk/ta240)



- 64) MabCampath- alemtuzumab- EMA-EPAR- Summary for the public-last updated:15/08/2012.-Public statement on MabCampath (alemtuzumab): Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union
- 65) MabThera: EPAR- Summary for the public- last updated: 03/01/2014-.
- 66) NICE-TA257 Lapatinib o trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromataasa para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama con receptores hormonales positivos metastásico que sobreexpresa HER2- Publicado: 27 junio 2012
- 67) Herceptin – trastuzumab- EPAR-- Summary for the public-last updated: 25/10/2013-
- 68) Vectibix- panitumumab- EPAR- Summary for the public-last updated:06/09/2013-EMA / 557620/2011
- 69) Velcade- bortezomib- EPAR- Summary for the public – last updated: 14/08/2013
- 70) EMA- Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 24-27 June 2013 (28/06/2013)
- 71) Avastin- bevacizumab- EPAR- Summary for the public- last updated:27/11/2012.
- 72) European Medicines Agency- - Avastin - - last updated: 08/11/2013
- 73) EMA- London, 20 January 2010- Doc. Ref. N° EMA/70577/2010- Refusal Assessment Report for Avastin- Procedure No. EMEA/H/C/582/II/0028.
- 74) European Medicines Agency- Human medicines -Tarceva- last updated: 13/12/2013
- 75) Iressa- gefitinib- EPAR- Summary for the public- last updated:30/07/2013
- 76) EMA-Theraloc- nimotuzumab- First published: 23/09/2009
- 77) Tratamientos de Linfoma no Hodking con rituximab- Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos -Actualización: diciembre 2011
- 78) Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) con rituximab- Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos- septiembre 2013.
- 79) Tratamiento del cáncer de mama – Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos-febrero 2010.
- 80) Tratamientos de leucemias y GIST con inhibidores de tirosinkinasa (ITK) –Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos- mayo 2010.
- 81) Tratamiento sistémico del cáncer de riñón metastásico- Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos- Realizada: diciembre de 2007- Actualizada: octubre 2013.
- 82) Lapatinib o Trastuzumab en combinación con Inhibidores de Aromatasa para el Cáncer de Mama Metastásico con receptores hormonales y ErbB2 positivos-Fecha de última actualización: 01/2013
- 83) Tratamiento sistémico del cáncer colo-rectal – Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos- octubre 2008.

- 84) Sistema de Salud de Uruguay – Aran D, Laca H.- Salud Pública Méx 2013;53 sup 2: S265-S274.
- 85) Comparación internacional del precio de los medicamentos de alto costo- Federico Tobar y José Charreau- Buenos Aires, 28 de diciembre de 2011.
- 86) Proyecto de prospecto de envase (Adaptado a Disposición ANMAT N° 5904/96)- Avastin (bevacizumab), febrero 2012
- 87) Proyecto de prospecto de envase ((Adaptado a Disposición ANMAT N° 5904/96)- Herceptin (trastuzumab). mayo,2012
- 88) Disposición N° 2013 ANMAT – fecha: 10/04/2012- Proyecto de prospecto- Glivec (Imatinib)
- 89) “A Cost- Effectiveness Analysis of Adjuvant Trastuzumab Regimens in Early HER2/neu- Positive Breast Cancer” – Allison W. Kurian, Rebecca Newton Thompson, Allison F. Gau, Sally Arai, Rafael Ortiz, and Allan M. Garber-Journal of Clinical Oncology-Original Report-Volume 25-Number 6-February 20 2007.
- 90) “Seguridad, Efectividad, Coste-Efectividad e impacto presupuestario de bevacizumab (AVASTIN®) para el cáncer de mama metastásico” – investigadores: Lidia García Pérez, Renata Linertová; España- fecha: 12 marzo 2009.
- 91) NICE- TA 263- Bevacizumab en combinación con capecitabina para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico- fecha publicación : agosto de 2012.- . [www.guidance.nice.org.uk/ta263](http://www.guidance.nice.org.uk/ta263)
- 92) Informe de la Comisión Farmacoterapeutica – Servicio de Farmacología Clínica- Hospitals Vall d’ Hebron- fecha :16/09/2010
- 93) Imatinib, usos médicos, los efectos adversos, farmacología, interacciones, historia, costos. Imatinib en leucemia mieloida crónica- Instituto de Hematología e Inmunología- Dra. Valia Pavón Morán, Dr. Porfirio Hernández Ramírez, Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo y Dra. Olga Agramonte Llanes.25/08/2014<http://centrodeartigos.com/revista-digital-educacion-tecnologia-educativa/contenido-6670.html>
- 96) Un Seguro Nacional de Enfermedades Catastróficas: fundamentos para su implementación-Federico Tobar, Gabriela Hamilton, Sofía Olaviaga, Romina Solano-CIPPEC- Documento de trabajo N° 100 – diciembre 2012
- 94) Medicamentos Salud, Política y Economía – Ginés Gonzalez García, Catalina de la Puente, Sonia Tarragona-Ediciones Isalud 2005
- 95) Análisis de Mercados de Salud : tema III Breve análisis del mercado de medicamentos- tema V El rol del gobierno: intervención, regulación, y defensa de la competencia en el Sector Salud- Ana Guillermina Fernandez- Universidad Isalud-año 2012.

- 96) Régimen Federal de Responsabilidad Fiscal- Decreto 1776/2007 ( infoleg- Ministerio de Economía y Finanzas Públicas- Argentina)
- 97) Biologic therapies: using the immune system to treat cancer. National Cancer Institute. Fecha 06/12/2013.
- 98) Terapias biológicas para el cáncer -Sociedad Española de Oncología Médica ( SEOM)- Revisión 12/06/2013
- 99) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( www.iecs.org.ar). El trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe N° 113. Buenos Aires, Argentina, septiembre de 2007.
- 100) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ( www.iecs.org.ar). Sunitinib en el tratamiento del carcinoma de células renales. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe N° 146. Buenos Aires, Argentina, junio de 2008.
- 101) Leucemia mieloide crónica- Imatinib. Niza. Technological Evaluation 070; octubre de 2003.
- 102) Linfoma folicular- Rituximab para el tratamiento del linfoma folicular. Niza. Technological Evaluation; septiembre de 2006.
- 103) Informe general de la parte clínica. Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mielógena crónica recién diagnosticada, en fase crónica, asociada al cromosoma Filadelfia ( LMC Ph+). Actualización tras 36 meses de tratamiento- Gallagher N., febrero de 2012.
- 104) Lapatinib- Monografía del producto- Primera edición 2009- Glaxo Smith Kline oncología.
- 105) Organización Panamericana de la Salud, Area de Tecnología, Atención de la Salud e Investigación- Proyecto de Medicamentos Esenciales y Productos Biológicos (THR/EM) – Washington, DC,20037- Octubre,2009. El Acceso a los Medicamentos de Alto Costo en las Américas-
- 106) Newsletter de CTA: Más tratamientos con menos recursos -14 de marzo de 2013.
- 107) Newsletter de CTA: Las obras sociales requieren cambios, pero a partir de discusión transparente y participativa-27 marzo de 2013.
- 108) El Diario Médico-Fondo Nacional de Recursos- septiembre 2002- [www.smu.org.uy/publicaciones/eldiario\\_medico/n42/pg-10.pdf](http://www.smu.org.uy/publicaciones/eldiario_medico/n42/pg-10.pdf)
- 109) Tratamiento sistémico del cáncer de pulmón metastásico- Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos- noviembre 2011.
- 110) Disposición ANMAT N° 7120- Pazopanib- fecha: 12 de noviembre 2010
- 111) Disposición ANMAT N° 1722- Pazopanib- fecha: 21 de marzo 2013

112) NICE- TA 215 – El pazopanib para el tratamiento de primera línea del carcinoma avanzado de células renales.- fecha publicación : febrero de 2011.

113) Votirient : pazopanib- EMA- EPAR- Ultima fecha de actualización :05 de julio de 2013.

114) Pazopanib: "Tratamiento Sistémico del Cáncer de riñón metastásico- Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos. Fecha de realización: diciembre de 2007, fecha de actualización: octubre de 2013.

115) Estudio de costo efectividad de intervenciones para los principales problemas de Salud Pública. Ministerio de Salud. República de Chile, 1999.

## 9. ANEXOS

### **RITUXIMAB (NOMBRE COMERCIAL: MABTHERA)**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó el RITUXIMAB como terapia de mantenimiento para pacientes con Linfoma No Hodgkin Folicular recurrente o refractario al tratamiento en el año 1998, y para leucemia linfática crónica (LLC) en el año 2009.

El Rituximab ha demostrado clínicamente su efectividad reduciendo casi a la mitad (48%) el riesgo de muerte por el linfoma no-Hodgkin, en comparación con el estándar de observación. Un millón de personas en el mundo padece Linfoma No Hodgkin, en un 45% de los casos indolente. Se trata de un cáncer que se desarrolla lentamente pero afecta con gravedad el sistema linfático. Anualmente se diagnostican en el mundo aproximadamente 360 mil nuevos casos.

El RITUXIMAB es un anticuerpo monoclonal, el primero en su clase, que se fija selectivamente a al antígeno CD20, una proteína particular que se encuentra en la superficie de las células B normales y tumorales. La droga actúa reclutando las defensas naturales del cuerpo para atacar y matar a las células B marcadas. Las células madre de la médula ósea (progenitoras de las B), en carencia del antígeno CD20, permiten que células B sanas se regeneren después del tratamiento y vuelvan a los niveles normales en los meses sucesivos.

Los Linfomas no Hodgkin (NHL) son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas linfoides que presentan algunas características comunes y muchas diferencias. Estos NHL se dividen en agresivos e indolentes: los primeros crecen y se diseminan rápidamente y los segundos tienen un proceso más lento y de más largo plazo. Se estima que los NHL representan el 40% del total de los casos a nivel mundial.

Sus indicaciones son:

- Linfoma no- Hodgkin folicular estadio III - IV quimiorresistentes o que están en su segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia.
- En combinación con quimioterapia CVP en el tratamiento de pacientes con Linfoma no- Hodgkin Folicular estadio III-IV que no hayan sido previamente tratados.
- En combinación con quimioterapia CHOP en el tratamiento de pacientes con Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

- En el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción
- En combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad.

### **TRASTUZUMAB ( NOMBRE COMERCIAL: HERCEPTIN)**

El cáncer de mama es el cáncer mas común en la mujer, el 30 % de las pacientes presenta expresión del protooncogen HER 2 /neu. Esto predice la respuesta a la quimioterapia siendo mas sensible a Doxorubicina y a la adición de TRASTUZUMAB monoclonal humanizado.

El oncogen HER 2 / neu codifica un receptor con un rol en el crecimiento y diferenciación probablemente en la angiogénesis. El TRASTUZUMAB es un anticuerpo monoclonal antiproteína H por el cual se inhibe el crecimiento celular y disminuye el potencial maligno .

Fue autorizado por ANMAT para cáncer de mama metastático en 1999 con sucesivas modificaciones en años posteriores, para cáncer de mama precoz en el año 2007 también con sucesivas modificaciones y en 2010 se autorizó para cáncer gástrico metastático con modificaciones en el 2011.

Las indicaciones son:

- cáncer de mama metastático que sobreexpresan HER 2 neu.
- Cáncer de mama precoz
- Cáncer gástrico metastático

En el cáncer de mama metastático como monoterapia el TRASTUZUMAB presentó diferencias significativas con otros esquemas. La asociación con otros fármacos ha demostrado menor tasa de mortalidad al año en pacientes con mal pronóstico.

En el cáncer de mama en estadio temprano con riesgo de progresión o compromiso ganglionar se observaron beneficios.

### **ERLOTINIB ( NOMBRE COMERCIAL:TARCEVA)**

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte en el mundo en ambos sexos. El cáncer en su variedad de "no células pequeñas" representa el 80 % del total llegando generalmente

al diagnóstico en estadio localmente avanzado (estadio 3 ) o con MTS (estadio 4 ).La radioterapia tiene resultados pobres en la mayoría de los casos.

El ERLOTINIB es una anilinoquinazolina sintética que se administra por vía oral. Es un inhibidor de la enzima tirosinquinasa humana. Fue aprobado por la FDA en el año ( 2005 y con modificaciones en los años ,2006 y 2011) para su uso en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y para el cáncer de páncreas en el año 2006 ( con modificaciones en el año 2011).

Las indicaciones son:

- cáncer de pulmón en su variedad "no células pequeñas" avanzado o metastático.
- cáncer de páncreas localmente avanzado , no resecable o metastático para el tratamiento en primera linea.

El ERLOTINIB aumenta la sobrevida en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado en los cuales la quimioterapia ha fallado. Los pacientes no fumadores y con mas de un 10 % de células con expresión del EGFR serían los mejores candidatos.

### **CETUXIMAB ( NOMBRE COMERCIAL: ERBITUX)**

El cáncer colorrectal es el segundo cáncer en orden de prevalencia en el mundo, con un total de 40 casos cada 100000 habitantes.

La terapéutica habitual se realiza con 5 fluouracilo –ácido folínico, aumentando la sobrevida de 6 a 11 meses. Otras terapéuticas incluyen al oxaliplatino, que ha demostrado efectividad duplicando la respuesta del folínico y aumentando la sobrevida hasta mas de 20 meses.

El CETUXIMAB es un anticuerpo monoclonal selectivo del receptor del factor de crecimiento HER1/EGFR .

El EGFR es una proteína de transmembrana involucrada en el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. Está presente en el epitelio normal. El CETUXIMAB sería un inhibidor de dicho receptor.

Las indicaciones son:

- para cáncer de colorrectal metastático con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen KRAS de tipo nativo: a) en combinación con quimioterapia
- b) como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.
- para cáncer de células escamosas de cabeza y cuello :
  - a) en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.

b) en combinaciones con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica

c) como agente único después del fracaso de la quimioterapia para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

En tratamientos sin quimioterapia la sobrevida es de seis meses con otros terapéuticos como con 5Flu, Irinotecan y Oxaliplatino, la sobrevida se extiende a 21 meses aunque el costo se triplica en estos pacientes, y con el agregado de Cetuximab parecería que aumentaría a 36 meses, con el altísimo costo antes mencionado.

Por lo tanto el tratamiento en el cáncer de colon avanzado sigue siendo paliativo, sin que las nuevas terapéuticas aumenten la tasa de curación.

### **SUNITINIB ( NOMBRE COMERCIAL: SUTENT)**

EL SUNITINIB se utiliza en el cáncer de células claras renales principalmente. Este tumor se origina en la corteza renal y conforma el 85 % de todos los tumores renales. Es mas frecuente en varones y se diagnostica cerca de los 60 años. Los casos con metástasis tienen poca respuesta ya que presentan resistencia a la quimioterapia.

La sobrevida habitual es de doce meses y solo siete para los que presentan anemia.

Aunque las citoquinas constituían el tratamiento de elección, en la actualidad han surgido nuevas alternativas como el SUNITINIB.

Es un inhibidor selectivo y potente de ciertas tirosin –quinasas como los receptores de crecimiento endotelial y los factores de crecimiento derivados de las plaquetas , lo que sugiere que el SUNITINIB presenta una actividad antitumoral por efecto antiangiogénico.

Las indicaciones son:

- Cáncer de células claras renales avanzado o metastático
- Tumor estromal gastrointestinal en segunda línea después de tratamiento con imatinib
- Tumor neuroendócrino de páncreas

Algunos han sugerido que sería de utilidad en primera o segunda línea de tratamiento en el caso de células claras avanzado y en recurrencia de aquellos que son irresecables.

### **ALEMTUZUMAB (NOMBRE COMERCIAL: CAMPATH)**

Su uso ha sido aprobado en la leucemia linfocítica crónica (LLC) perteneciente a la serie B.

La edad promedio de aparición de la enfermedad es alrededor de los 64 años.

La mayoría se diagnostica en una etapa temprana.

La sociedad Argentina de Hematología propuso comenzar el tratamiento en pacientes con adenomegalias, síntomas medulares, esplenomegalia tumoral, citopenias inmunes refractarias, siendo este un tratamiento no curativo. La primera línea de tratamiento son los agentes alquilantes o en combinación con corticoides. En pacientes jóvenes se propone el trasplante de médula ósea alogénico. En quienes falla esta línea los análogos de las purinas constituyen otra opción.

El ALEMTUZUMAB es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra una glicoproteína que sobreexpresa en pacientes con LLC de células B. Es una terapia de rescate en quienes falló la aproximación con agentes alquilantes y fludarabina.

Está indicado para:

- Leucemia linfática crónica (B-CLL) en pacientes tratados con agentes alquilantes o en aquellos en los que la terapia con fludarabina fracasó.

### **BORTEZOMIB ( NOMBRE COMERCIAL: VELCADE)**

El Mieloma Múltiple es una neoplasia que se caracteriza por presentar paraproteínas en orina y plasmocitosis mayor del 10% en médula ósea. La supervivencia a 5 años es de 19 a 25 %. Las opciones terapéuticas incluyen regímenes combinados de vincristina, dexametasona, melfalan, ciclofosfamida y prednisona a altas dosis. La quimioterapia a altas dosis seguida de autotrasplante de células madre es el tratamiento de elección.

Se estima que muchos pacientes tendrán una recaída durante la enfermedad en el término de 6 a 9 meses.

El BORTEZOMIB es un inhibidor reversible del proteosoma 26S, que cataliza la ruptura de proteínas involucradas en la división celular, el crecimiento, regulación de la adhesión celular y apoptosis. Su uso fue aprobado por la FDA en el 2003 por la ANMAT en el 2008 para el tratamiento del mieloma múltiple y en el 2011 para el tratamiento del linfoma células del manto que han recibido una terapia previa.

Las indicaciones son:

- Para el tratamiento en pacientes con Mieloma Múltiple.
- Para el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

El BORTEZOMIB aumenta el tiempo de progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia.

### **IMATINIB ( NOMBRE COMERCIAL: GLIVEC, AGACEL, IMATIB, IMATINIB ELEA, IMATINIBGP PHARM, MESINIB, TAGONIB, TIMAB, VEK 100, VEK 400, ZIATIR)**

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo, representa cerca del 20% de las leucemias en adultos y ocurre con una frecuencia cercana a 1 en 100.000.

La LMC tiene tres fases identificables: la fase crónica, la fase acelerada y blástica de la crisis. La fase crónica es la fase inicial de la LMC; por lo general es relativamente estable y benigno, y por lo general dura alrededor de 3 a 5 años después del diagnóstico. La fase acelerada es visto en cerca de dos tercios de las personas afectadas; otras progresan directamente a la crisis blástica. La fase acelerada suele durar 2-15 meses antes de que ocurra la progresión a la fase blástica de la crisis. La fase blástica de la crisis dura 3-6 meses e, inevitablemente, conduce a la muerte.

Las terapias disponibles en la actualidad para el tratamiento de la misma son:

-Transplante de médula ósea : se utiliza sobre todo en pacientes jóvenes con donante relacionado, la tasa a largo plazo libre de enfermedad para estos pacientes en fase crónica es del 60% .

-Agentes orales inhibidores de la tirosinkinasa de primera y segunda generación (Imatinib, Dasatinib )

El tratamiento depende de la salud general y la edad de la persona y, para el transplante de la disponibilidad de un adecuado donante de células madre.

La vasta mayoría de las LMC responden a IMATINIB, sobre todo los pacientes que expresan el BCR-ABL, una tirosinkinasa que es el blanco de Imatinib. Menos favorable es el resultado en pacientes con estadios avanzados.

Con su uso la respuesta es del 84%.

-Otros agentes menos utilizados son hidroxiurea , interferón alfa con y sin citarabina, busulfán, decitabina e inmunoterapia. Su uso se ha restringido a pacientes que son intolerantes o refractarios a tratamiento con antitirosinkinasa.

Se postula el uso de inhibidores de segunda generación DASATINIB Y NILOTINIB en aquellos que no responden a IMATINIB.

Indicaciones:

- Leucemia mieloide crónica
- Tumor estromal gastrointestinal

### **DASATINIB (NOMBRE COMERCIAL: SPRYCEL, LITEDA, FONTRAX )**

El DASATINIB es un inhibidor dual de las kinasas SRC Y ABL .Logra inhibir mutantes BCR-ABL asociados a mayor resistencia.

La FDA aprobó el DASATINIB en 2006 para el tratamiento de LMC acelerada o en fase blástica linfóide o mieloide con resistencia o intolerancia a Imatinib.

La mayoría de las instituciones científicas consideran el uso de DASATINIB en segunda línea. Parece haber una tasa significativa de recaídas en pacientes con crisis blástica o en fase acelerada que responden exitosamente a DASATINIB. Es apropiado considerar el trasplante de médula ósea en estos pacientes y evaluar costos.

Indicaciones:

- Leucemia mieloide crónica en adultos resistentes o intolerantes a tratamiento previo con Imatinib Ph +
- Leucemia linfoblástica aguda , cromosoma Ph+, intolerantes o resistentes al tratamiento previo.

### **NILOTINIB (NOMBRE COMERCIAL : TASIGNA)**

El nilotinib es un competidor del trifosfato de adenosina y un inhibidor de la BCR-ABL, una proteína híbrida surgida como resultado de la fusión del gen BCR del cromosoma 22 con el gen ABL del cromosoma 9 a raíz de un reordenamiento de los brazos largos de dichos cromosomas que da lugar al denominado "cromosoma Filadelfia" (Ph.). BCR-ABL es una tirosina-cinasa permanentemente activa y el origen de la patología de la "leucemia mielógena crónica" (LMC), que es un trastorno mieloproliferativo caracterizado por la expansión clonal de las células precursoras hematopoyéticas. El nilotinib es un inhibidor más potente y selectivo de la BCR-ABL que el imatinib. Actúa de forma similar a éste, pero se fija con mayor afinidad a la cinasa BCR-ABL. El nilotinib fue concebido para inhibir la mayoría de las formas mutadas de la BCR-ABL que son resistentes al imatinib y por tener un perfil de inhibición cinásico extremadamente selectivo.

Tasigna® (nilotinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica (LMC- FC) o en fase acelerada (LMC-FA) que sean resistentes o intolerantes a un tratamiento previo a base de imatinib. Posteriormente fue aprobado para el tratamiento de pacientes con LMC -FC Ph+.

Indicaciones:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma filadelfia positiva en fase crónica o acelerada con resistencia o intolerancia a imatinib.

### **LAPATINIB (NOMBRE COMERCIAL: TYKERB)**

Lapatinib se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama metastásico ErbB2-positivo. Es una molécula pequeña oral, que inhibe selectivamente la fosforilación y en forma reversible a ErbB1 y ErbB2, es un miembro de la clase de inhibidores de quinasa 4-anilinoquinazolina. TYKERB® (lapatinib ditosilato) ofrece un método para inhibir selectivamente los receptores

ErbB2 y ErbB1 (receptor de factor de crecimiento epidérmico o EGFR) desde dentro de la célula.

Mediante su modo de acción, tiene el potencial de superar las limitaciones actuales en el tratamiento del cáncer de mama ErbB2-positivo.

Debido a su sitio de acción intracelular, es efectivo contra los tumores mamarios agresivos p95ErbB2-positivos que carecen de un dominio extracelular (el sitio de unión de trastuzumab) y es la primera terapia usada en mujeres con cáncer de mama ErbB2-positivo que han recibido antes tratamiento con trastuzumab.

Indicaciones:

Esta indicado en combinación con:

- Capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o en estado metastático cuyos tumores sobreexpresan ErbB2 y quienes hayan recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y trastuzumab.
- Letrozol para el tratamiento de mujeres post- menopáusicas con cáncer de mama metastático receptor hormonal positivo que sobreexpresa el receptor Erb2 para las cuales el tratamiento hormonal está indicado.

### **BEVACIZUMAB ( NOMBRE COMERCIAL: AVASTIN)**

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales ( inhibe así la angiogénesis). La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

Indicaciones:

- Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm) :

Avastin (bevacizumab) está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

- Cáncer de mama metastásico (CMm)

Está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico.

Avastin está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico, en los que no se considere apropiado el

tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Avastin en combinación con capecitabina.

- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Avastin está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, a excepción de los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

Está indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

- Glioblastoma (Grado IV según la OMS)

El bevacizumab está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con recidiva de glioblastoma (Grado IV según la OMS) después de un tratamiento anterior con temozolomida.

- Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario

Está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea del cáncer avanzado (estadios FIGO IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

### **GEFITINIB ( NOMBRE COMERCIAL: IRESSA)**

Para el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado

El gefitinib es un anticuerpo monoclonal que actúa mediante la inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) que se encuentra asociado a una tirosin quinasa que ha demostrado ser un oncogen capaz de inducir cáncer. Este receptor se encuentra sobreexpresado debido a mutaciones en algunos CPNCP.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. La variante "no células pequeñas" (CPNCP) representa aproximadamente el 80 % del total. La mayoría de los pacientes presentan al momento del diagnóstico enfermedad localmente avanzada ( estadio III) o metástasis a distancia ( estadio IV) . El tratamiento incluye quimioterapia y radioterapia.

Indicaciones:

- Cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastático, en pacientes con mutaciones activadoras de la proteína quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (TK-EGFR).
- Cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastático, en pacientes que han recibido previamente quimioterapia.

### **PANITUMUMAB (NOMBRE COMERCIAL: VECTIBIX)**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2 que posee una alta afinidad y especificidad con el EGFR humano, que es una glucoproteína transmembrana perteneciente a la familia de receptores de las tirosinquinasa tipo I que incluye casualmente al EGFR (HER 1/C-Erb B-1) HER2, HER3 y HER4. El EGFR potencia el crecimiento celular en tejidos epiteliales normales, piel, y folículos pilosos y se expresa en una variedad de células tumorales. El panitumumab se une en el dominio de fijación al ligando EGFR e inhibe la autofosforilación del receptor. Esta unión provoca la internalización del receptor, la inhibición de crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y una disminución en la producción de interleuquina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular.

Indicaciones:

- Carcinoma colorrectal metastásico.

### **NIMOTUZUMAB (NOMBRE COMERCIAL: CIMAHER)**

Es un anticuerpo humanizado que reconoce al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) al que se liga con elevada afinidad y lo bloquea inhibiendo de esta manera el crecimiento de células neoplásicas tumorales de origen epitelial in vitro e in vivo. Nimotuzumab posee un efecto antiproliferativo, antiangiogénico y proapoptótico en aquellos tumores que sobreexpresan el EGF-R. Los principales ligandos del EGF-R son el propio EGF y el TGF-alfa, ambos reconocidos promotores del crecimiento neoplásico.

Indicaciones:

- En glioblastoma cerebral en combinación con radioterapia.
- En pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello en estado avanzado en combinación con radioterapia y en glioma pediátrico de tallo cerebral

- En pacientes portadores de tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radioquimioterapia.

El Cimaher tiene en ejecución un plan de farmacovigilancia activa.

#### SORAFENIB (NOMBRE COMERCIAL: NEXAVAR)

Es un inhibidor multiquinasa que disminuye la proliferación de las células tumorales in vitro. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de carcinoma de células renales murinas (RENCA) y de varios tumores humanos transplantados en ratones. En algunos de estos modelos animales, se observó una disminución de la angiogénesis tumoral. Sorafenib interacciona con diferentes quinasas intracelulares (CRAF, BRAF) y de superficie celular (KIT, FLT- 3, VEGFR- 2, VEGFR- 3 y PDGFR- b), algunas de las cuales están involucradas en la angiogénesis, inhibiendo la proliferación de las células del tumor y la angiogénesis.

El Nexavar fue aprobado en Argentina para carcinoma de células renales avanzado en octubre de 2006 y para el tratamiento de carcinoma hepatocelular no operable en febrero de 2008. Indicaciones:

- Carcinoma avanzado de células renales.
- Carcinoma hepatocelular no operable

#### PAZOPANIB (NOMBRE COMERCIAL: VOTRIENT)

Es un inhibidor de tirosin-quinasa su acción se basa en que ejerce una acción antiproliferativa sobre las células endoteliales y, por consiguiente, una inhibición de la angiogénesis tumoral. De los inhibidores de la tirosin-quinasa, sunitinib tiene las mismas indicaciones que pazopanib ( en primera línea de tratamiento) y sorafenib solo en segunda línea, luego de fracasar el tratamiento con citoquinas.

El Votrient fue aprobado en Argentina para el tratamiento de carcinoma de células renales en noviembre de 2010 y para el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos en marzo de 2013.

Indicaciones:

- Carcinoma avanzado y/o metastásico de células renales
- Sarcoma de partes blandas avanzado que han recibido quimioterapia previa

## 10. GLOSARIO

### Siglas

ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brasil)
APE	Administración de Programas Especiales
AVAC= QALY	Años de vida ajustados por calidad
CCRA	Cáncer colorectal avanzado
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use -Comité de Medicamentos de Uso Humano
CTA	Central de Trabajadores de la Argentina
ECAs	Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados
EMA = EMA	Agencia Europea de Evaluación del Medicamento
EPAR	European Public Assessment Report - Informe de evaluación público europeo
FDA	Foods and Drug Administration- Administración de drogas y medicamentos ( Estados Unidos)
FNR	Fondo Nacional de Recursos (Uruguay)
FOLFOX	Leucovorina, fluoruracilo y oxaliplatino
FSR	Fondo Solidario de Redistribución
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
FTN	Formulario Terapéutico Nacional
GIST	tumores del estroma gastrointestinal
ICER=RECA	Relación costo-efectividad incremental
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IRR	Informe de Respuesta Rápida
LCM	Linfoma células del manto
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
MBE	Medicina Basada en la Evidencia

**Definiciones y conceptos:**

- **Aprobación condicional de la UE:** la aprobación condicional está reservada para las drogas que tratan, previenen o diagnostican enfermedades que amenazan la vida o para las enfermedades raras (medicamentos huérfanos), o medicamentos que sean utilizado en situaciones de emergencia. Varios criterios deben cumplirse para la concesión de una autorización condicional de comercialización:

- (A) Balance riesgo-beneficio positivo, con beneficios para la salud pública y que haya disponibilidad inmediata del producto
- (B) Probabilidad de que se proporcionen datos completos
- (C) El cumplimiento de necesidades médicas no cubiertas

Con la aprobación condicional, la empresa solicitante está obligada a completar los ensayos clínicos en curso, o realizar nuevos ensayos, o recoger datos adicionales de farmacovigilancia ("obligaciones específicas"), con el objeto de confirmar que la relación riesgo-beneficio es favorable. Las sanciones económicas pueden ser aplicadas en caso de incumplimiento de obligaciones específicas.

Una aprobación condicional sólo es válida para 1 año, pero puede ser renovada. La renovación se da en base a la confirmación de la relación riesgo- beneficio, teniendo en cuenta las obligaciones específicas y el plazo para su cumplimiento. Una vez que se determina que se han proporcionado los datos restantes necesarios, la autorización de comercialización se puede convertir en una autorización "estándar". Si en cualquier momento el riesgo- beneficio se considera negativo, la autorización de comercialización es suspendida o revocada.

-**Análisis de Costo-Beneficio:** es una técnica de evaluación de costos , al igual que el análisis de costo-efectividad , pero que enumera y compara los costos netos de una intervención en salud con los beneficios que surgen como consecuencia de la aplicación de dicha intervención. Para esta técnica, tanto los costos netos como los beneficios de la intervención en salud son expresados en unidades monetarias.

-**Análisis de Costo-Efectividad:** es una técnica de evaluación de costos de acciones alternativas para conseguir un objetivo, aportando criterios de eficiencia económica sobre el uso alternativo de los recursos para el logro de un objetivo determinado. Corresponde a estimaciones de costos probables de acciones alternativas bajo supuestos explícitos de impacto, rendimiento o productividad de los recursos. Son uni-dimensionales ya que evalúan una sola dimensión de los beneficios.

El análisis de Costo-Efectividad permite identificar las intervenciones en salud que alcanzarían el mayor impacto en la población por unidad de inversión. Esta metodología asume que los recursos disponibles para gastar en salud son limitados, ya sea desde el punto de vista de la sociedad, de la organización o del paciente.

Se calcula como el cociente entre el costo económico de una intervención y la estimación de sus efectos en la salud; las intervenciones con la menor razón son las de mayor costoefectividad.

El numerador incluye los costos médicos (consultas, hospitalización, tratamiento) y los costos no médicos (transporte). El denominador refleja el efecto en salud, siendo los años de vida ganados la forma más frecuente de medirlo.

Los resultados del ACE permiten evaluar intervenciones en aplicación o planificar programas de salud. Además, sus resultados pueden ayudar a los gestores a identificar formas de aumentar la eficiencia y efectividad de los servicios de salud que proveen. El ACE ha sido incorporado progresivamente en la toma de decisiones sobre aspectos clínicos en países desarrollados, y en menor término, en países de medianos y bajos ingresos.

**-Análisis de Costo-Utilidad:** El análisis de costo-utilidad (ACU) es multidimensional ya que considera como beneficio una unidad común que considera tanto la calidad de vida como la cantidad o largo de vida obtenida como consecuencia de una intervención. Está característica permite comparar entre sí, distintas intervenciones para distintos problemas de salud. Dentro de las unidades más conocidas y utilizadas para medir beneficios en los ACU son los años de vida ajustados por calidad (AVACs o QALYs)

**-AVAC O QALY:** años ganados ajustados por calidad de vida. Es una unidad de medida de las preferencias de los ciudadanos respecto a la calidad de vida que se ha producido o perdido combinada con los años ganados o perdidos de vida respecto de un determinado estado de salud. Los AVAC combinan dos variables: calidad de vida y cantidad de vida.

**-Costo Incremental:** son aquellos costos probables en que una empresa incurrirá como resultado de una decisión empresarial, estos costos incrementarán los costos totales.

También se puede decir que es un tipo de costos de acuerdo con el cambio originado por un aumento o disminución de la actividad. Los que se deben a un incremento de la actividad se denominan costos incrementales. En ellos se incurre cuando las variaciones de los costos son ocasionadas por un aumento de las actividades u operaciones de la empresa; un ejemplo

típico es la introducción de una nueva línea a la composición existente, lo que traerá la aparición de ciertos costos que reciben el nombre de incrementales.

**-Efectividad:** es la medición de los resultados obtenidos por las intervenciones de salud en situaciones concretas y reales. La determinación de la efectividad de las intervenciones es un proceso caro, complejo y de larga duración, lo que ha determinado que aunque sea deseable no este disponible para un importante numero de ellas.

**-Eficacia:** es la medición de los resultados obtenidos por las intervenciones de salud, en condiciones ideales u óptimas.

- **Externalidades:** se definen como decisiones de consumo, producción e inversión que toman los individuos, los hogares y las empresas y que afectan a terceros que no participan directamente en esas transacciones. En otras palabras, son externalidades aquellas "Actividades que afectan a otros para mejorar o para empeorar, sin que éstos paguen por ellas o sean compensados". Las externalidades pueden ser positivas o negativas. Una ejemplo de externalidad positiva es la vacunación, cuando una persona se vacuna se benefician otros que no fueron vacunados. Un ejemplo de externalidad negativa es la contaminación, cuando el contaminador toma decisiones basadas únicamente en sus costos y beneficios sin tener en cuenta los costos indirectos que recaen en las víctimas de la contaminación.

- **Financiamiento sustentable:** es cuando existen fuentes de financiación adecuadas para garantizar la adquisición y provisión de medicamentos.

-- **Medicamento huérfano:** se considera medicamento huérfano aquel destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes pero que difícilmente sería comercializado por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado.

Este último punto es importante puesto que más del 90 % de los medicamentos comercializados provienen de la industria farmacéutica, la cual antes de invertir en la investigación y desarrollo (I+D) de una nueva terapia, debe calcular si podrán recuperar mediante ventas dicha inversión

La situación descrita de un medicamento huérfano hace en sí misma que productos muy necesarios para pequeños colectivos de afectados sean abandonados en el olvido por su bajo valor comercial. Consciente de ello la UE a finales de 1999 aprobó un Reglamento donde definió legalmente los requisitos que debía cumplir un medicamento para obtener la declaración de huérfano, y qué ventajas respecto a otro tipo de medicamentos iba a tener, esto es, los incentivos para la industria farmacéutica con el objetivo de despertar el interés en la I+D (investigación + desarrollo) de este tipo de productos. El incentivo principal es la exclusividad de mercado, donde un laboratorio que comercialice un medicamento huérfano, tendrá el monopolio durante determinado tiempo para esa enfermedad rara, y sólo se aprobará otro medicamento huérfano para la misma indicación si aporta un beneficio considerable a quienes padecen la enfermedad.

En la Unión Europea, se considera enfermedad rara cuando tienen una prevalencia de no más de cinco personas por cada 10.000 habitantes. En Japón, éstas son las enfermedades que no afectan más de cuatro personas por cada 10.000 habitantes. En Australia, son las enfermedades que no afectan más de 1,2 personas por cada 10.000 habitantes. Sin embargo, en los Estados Unidos, este límite alcanza 200.000 personas afectadas por una enfermedad clasificada como enfermedad rara. La Designación de Medicamento Huérfano se concede después del depósito de una solicitud respectiva y tras un examen efectuado por la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) en Europa, la FDA (Administración de Drogas y Medicamentos) en los Estados Unidos o el MHLW (Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar) en Japón, y la TGA (Administración de Drogas Terapéuticas) en Australia. Si se otorga una Designación de Medicamento Huérfano, se concede un derecho de comercialización exclusivo de cinco años en Australia, siete años en Estados Unidos y diez años en la UE y en Japón. En Argentina no existe un marco regulatorio específico.

**-Medicina Basada en la Evidencia:** es la utilización consciente, juiciosa y explícita de las mejores evidencias científicas disponibles para tomar decisiones sobre el cuidado sanitario individual de los pacientes, o también, es la manera de abordar los problemas clínicos, utilizando para su solución los resultados originados en la investigación científica.

- **NHS- Servicio Nacional de Salud:** está constituido por cuatro sistemas sanitarios financiados con fondos públicos, en los sistemas de los países del Reino Unido. Estos sistemas son: Servicio Nacional de Salud (Inglaterra), Salud y Asistencia Social en Irlanda del Norte, NHS Escocia y NHS Wales.

Todos los servicios se conocen como " el NHS", aunque solo el NHS inglés se llama oficialmente el "Servicio Nacional de Salud"

- **Riesgo moral:** es un concepto económico que describe una situación en la que un individuo – aislado de la consecuencia de sus acciones- podría tener un comportamiento diferente del que habría tenido si hubiera estado expuesto completamente a las consecuencias de sus acciones. Ocurre en el mercado de salud cuando un paciente asegurado demanda una cantidad de servicios de salud mayor a la que demandaría si afrontara individualmente la totalidad de los costos de dichos servicios. Esta situación se da porque el asegurado no internaliza el costo que paga el asegurador, muy superior a la cuota mensual que abona el asegurado. El riesgo moral induce en este caso a un consumo excesivo y sobredemanda.

- **Selección adversa:** se refiere al proceso de mercado en el cual ocurren "malos" resultados debido a las asimetrías de información entre vendedores y compradores. En el caso de los seguros de salud, personas con mayor riesgo de salud pagan un costo de seguro igual al de personas con bajo riesgo cuando este riesgo no es detectable para la aseguradora. En un gran grupo de asegurados (pool), es de esperar que el efecto riesgo se distribuya entre todos (los "sanos" pagan el costo de los "enfermos"). Personas de alto riesgo tienen tendencia a tomar seguros completos en tanto personas de bajo riesgo tienen tendencia a no asegurarse para evitar pagar un costo mayor al que pagarían si no compartieran riesgo con las personas "enfermas". Si el riesgo no pudiera diluirse en el grupo, el concepto del seguro no podría existir. Por otra parte, si la aseguradora conociera con certeza los riesgos de cada potencial asegurado, intentaría rechazar los asegurados de alto riesgo (y alto costo) y atraería la entrada de asegurados de bajo riesgo (y bajo costo).

-**Utilidad:** Es la preferencia o valor que el ciudadano tiene respecto a un estado de salud. La unidad de medida es el QALY o AVAC, es decir años ganados ajustados por calidad de vida.