

RESEÑA: Una revisión sistemática de evaluaciones económicas de los medicamentos de terapias avanzadas. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products (Lloyd-Williams & Hughes, 2020).

Lloyd-Williams, H., & Hughes, D. A. (2020). A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *au9*, 7503323. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1111/bcp.14275> (Pubmed)

Los medicamentos de terapias avanzadas (ATMP en sus siglas en inglés) son medicamentos con un importante impacto social al ser prometedores candidatos para aportar una solución terapéutica a enfermedades raras o hasta ahora incurables. Sin embargo, la otra cara de la moneda es que presentan un elevado coste para su desarrollo y fabricación, lo que dificulta el acceso de los pacientes a este tipo de terapias una vez que se autoriza su comercialización. Un ejemplo de ello es el precio de Kymriah, tratamiento contra la leucemia infantil basado en el uso de CARTs, que fue fijado la dosis individual con un precio 320.000€ por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en la sesión 187 de 30 de noviembre de 2018 de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos ([link](#)).

El grupo de investigación sobre “Investigación de Políticas, Precios y Farmacoeconomía (Pharmaceutical Economics, Pricing and Policy Research)” de la Universidad de Bangor (Gales) liderado por el profesor Dyfrig, también co-director del Centro de Evaluación de la Economía de la Salud de esta misma universidad, ha llevado a cabo una revisión sistemática de literatura relacionada con la evaluación económica de medicamentos de terapias avanzadas y que tiene un triple objetivo (PROSPERO: CRD42019125069):

- 1) Identificar las evaluaciones económicas que se han realizado en los últimos 20 años en el ámbito de las terapias avanzadas.
- 2) Analizar cómo se han realizado y las dificultades metodológicas a las cuales se han enfrentado los expertos.
- 3) Reflexionar sobre las posibles soluciones.

Esta revisión ha sido publicada en el “British Journal of Clinical Pharmacology” (Impact factor: 3,74), revista de farmacología clínica publicada por la “British Pharmacological Society”, que aborda todos los aspectos de traslación de medicamentos de la investigación clínica a la industria farmacéutica, y ha contado además con la financiación de Innovate UK y el Centro de Terapias Avanzadas de Midlands y Gales (Midlands and Wales Advanced Therapy Treatment Centre (MW-ATTC)).

Metodología

Se consultaron las siguientes bases de datos (Abril 2019): MedLine, Embase, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, National Health Service, Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment Centre for Reviews and Dissemination, and Web of Science. Además, esto se completó con literatura gris (páginas web, informes, guías, publicaciones no indexadas etc.) y algunas referencias identificadas en otras revisiones sistemáticas. La estrategia de búsqueda incluía lo siguiente:

(Strimvelis [tw] OR “Autologous chondrocyte implantation”[tw] OR Imlrylic [tw] OR Luxturna [tw] OR Yescarta [tw] OR Kymriah [tw] OR tisagenlecleucel [tw] OR “chimeric antigen receptor” [tw] OR CAR-T [tw]) OR Gencidine [tw] OR Oncorine [tw] OR Neovasculgen [tw] OR Zalmoxis [tw] OR tonogenchoncel-L [tw] OR GS010 [tw] OR NSR-REP1 [tw] OR “valoctocogene roxaparvovec” [tw] OR AMT-061 [tw] OR AVXS-101 [tw] OR Generx [tw] OR RT-100 [tw] OR Pexa-Vec [tw] OR Collategene [tw] OR VM202 [tw] OR “LentiGlobin BB305” [tw] OR Lenti-D [tw] OR GSK2696274 [tw]) AND (economics [mh] OR “health technology assessment” [tw]) AND english [la].

Resultados

Se identificaron un total de 23 artículos tras seguir los criterios de inclusión: artículos en inglés publicados en los últimos 20 años que contengan evaluaciones económicas completas (estudios de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio).

De los cuales 18 artículos incluían estudios de coste-utilidad, y 5 artículos incluían análisis coste-efectividad. Se evaluó también la calidad de cada uno de estos artículos en base al cumplimiento de los criterios publicados en “Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)”.

Según el artículo, se encontró que de los 23 artículos:

- 13 evaluaban medicamentos de terapia celular, entre los que se incluyen:
 - o 8 evaluaciones económicas de medicamentos CART (6 evaluaciones concluyeron que este tipo de medicamentos son coste-efectivos).
 - o 1 análisis coste-utilidad de la aplicación de células madre neurales para el tratamiento del Parkinson.
 - o 1 análisis coste-utilidad de la immunoterapia basada en células TIL (tumor-infiltrating lymphocyte) para el tratamiento de melanoma metastásico.
 - o 1 análisis coste-utilidad / coste-beneficio del trasplante intracerebral con células madre para el tratamiento de ictus.
 - o 1 análisis coste-utilidad de trasplante hematopoyético para el tratamiento de esclerosis múltiple.
 - o 1 análisis coste-utilidad del uso de mioblastos para tratar la incontinencia urinaria en mujeres.
- 6 evaluaban medicamentos de ingeniería tisular:
 - o 5 evaluaciones económicas sobre el uso de condrocitos autólogos con o sin matriz extracelular para el tratamiento de microfracturas.
 - o 1 análisis coste-efectividad de un sustituto de ingeniería tisular con aplicación en el tracto urinario.
- 4 evaluaban medicamentos de terapia génica:
 - o 2 evaluaciones económicas sobre el medicamento Strimvelis para el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA-SCID).
 - o 1 análisis coste-utilidad sobre el tratamiento de la hemofilia con medicamentos de terapia génica.
 - o 1 análisis coste-utilidad sobre el medicamento Luxturna para el tratamiento de una distrofia hereditaria de retina en pacientes pediátricos.

Sólo 13 evaluaciones económicas fueron consideradas de buena calidad de acuerdo con los criterios CHEERS. Encontrándose estudios donde no se especificaba la aproximación metodológica, el horizonte temporal ni la tasa de descuento entre otros.

De forma general, se encontraron que las principales dificultades a la hora de realizar evaluaciones económicas de medicamentos de terapias avanzadas se relacionan con:

- El diseño y el tamaño de los ensayos clínicos cuyo grupo poblacional suele ser reducido al ser medicamentos muchos de ellos dirigidos a enfermedades raras.
- Falta de datos de progresión de la enfermedad a largo plazo. El periodo de seguimiento de los ensayos clínicos donde se evalúa la eficacia y seguridad de estos medicamentos suelen ser cortos.

- Asunciones de eficacia y efectividad comparada. Debido a lo anterior, se suelen incluir asunciones optimistas de los medicamentos a evaluar. También suele ocurrir que los ensayos clínicos no son ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
- Poca robustez en los datos sobre calidad de vida.
- Extrapolación en términos de coste. Se utilizan datos de costes con independencia del país, jurisdicción, hospital.
- Falta de datos clínicos adecuados para construir los modelos de evaluación económica

Conclusiones

Finalmente, se concluye que existe una gran escasez de datos clínicos a largo plazo para incluir en los análisis económicos de coste-efectividad, lo que ocurría en 11 de los 23 artículos identificados. Para solventar dichas carencias, los economistas de la salud supieron estos datos con asunciones que proporcionaban un alto poder terapéutico a los medicamentos de terapias avanzadas, que serían capaces de curar a los pacientes y recuperar una calidad de vida normal. Sin embargo, no se incluyen evidencias científicas que prueben dicha asunción, lo que podría conducir a estimaciones sesgadas de coste-efectividad de estas terapias. Esto también implicaría inconvenientes en el método de pago por resultados, como estrategia para la financiación de los ATMPs.

RESEÑA/COMENTARIO

El artículo publicado pone en relevancia las dificultades que podemos encontrar a la hora de realizar evaluaciones económicas de medicamentos de terapias avanzadas. Los principales problemas que se han identificado en el artículo son el diseño de los ensayos clínicos (número reducido de población, no aleatorizados ni comparados, periodo de seguimiento) y la falta de datos fiables de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVACs) y costes asociados al tratamiento.

Si bien existen varios artículos en la literatura que contemplan los principales problemas a abordar para facilitar la traslación de los productos de terapias avanzadas al mercado o mejorar su acceso por parte de los pacientes (modelos de logística y distribución, altos costes, falta de innovación, no reembolso, regulación estricta, pequeño nicho de mercado...) [1-4], es probable que este sea el primer artículo que se centre y especifique en los problemas a los que nos enfrentaríamos al realizar una evaluación económica de ATMPs identificados a través de una revisión sistemática de literatura. Por tanto, se trata de un artículo de gran relevancia para el campo de la farmacoeconomía y las terapias avanzadas, puesto que aporta aquellos aspectos en los que mejorar e incidir para obtener una buena evaluación económica que pueda determinar si el ATMP será coste-efectivo a largo plazo, tanto para la industria farmacéutica como para el sistema sanitario público. Además, una correcta evaluación del coste-efectividad del medicamento nos permitirá definir una mejor estrategia de precio-reembolso acorde a resultados en salud.

Respecto a la metodología empleada, cabría resaltar que se han utilizado términos libres en vez de descriptores y algunos detalles con respecto a la estrategia de búsqueda y a la definición de los medicamentos de terapias avanzadas. De esta forma, en cuanto al primer punto:

- Se mezclan términos generales como “autologous chondrocyte implantation”, “chimeric antigen receptor” y “CAR-T” con nombres comerciales de medicamentos para realizar la búsqueda.
- No todos están comercializados, ya que algunos están en fase de investigación avanzada (fase 3 ensayos clínicos, inicio solicitud regulatoria...): GS010, NSR-REP1, valoctogene roxaparvovec, AMT-061, AVXS-101, Generx, Pexa-Vec, Collategene, VM202, LentiGlobin BB305, Lenti-D, GSK2696274.
- Los que están comercializados, no están aprobados para su comercialización en la misma jurisdicción: Strimvelis (Europa), Imyligic (Europa, EEUU), Luxturna (Europa, EEUU), YesCarta (Europa, EEUU), Kymriah (Europa, EEUU, Japón), Gencidine (China), Oncorine (China), Neovasculgen (Rusia), Zalmoxis (Europa), tonogenchoncel-L (llamado también Invossa, Korea del

Sur). Esto sugiere una búsqueda ajustada a posteriori, realizando una búsqueda centrada en esos productos.

- Todos son terapia génica salvo el término que incluye “autologous chondrocyte implantation”, que podría abarcar tantos productos de terapia celular como de ingeniería genética.
- El término “Costs and Cost Analysis”, así como otros descriptores relacionados, debería de haber sido incluido en la búsqueda como elemento sintetizador de las evaluaciones económicas en salud, en lugar del término “economics”.

Existen ciertas incorrecciones a la hora de tratar los medicamentos de terapias avanzadas de acuerdo con el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Según las definiciones que se incluyen en estos reglamentos, y posteriores evaluaciones realizadas por el Comité de Terapias Avanzadas (CAT) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los medicamentos basados en el uso de las CARTs se deberían tratar desde el punto de vista regulatorio como medicamentos de terapia génica, por lo que no deberían estar incluidos en el apartado de terapia celular. Por otro lado, también se incluye una evaluación económica de trasplante autólogo hematopoyético, terapia no catalogada como terapia avanzada según la legislación vigente al no manipularse sustancialmente las células antes de su infusión en el paciente. También habría que revisarse con más datos el tratamiento como producto de terapia avanzada del trasplante de condrocitos autólogos por la misma razón.

En relación al estudio de las evaluaciones económicas, el artículo se basa en la búsqueda de la literatura de los análisis más importantes como son los estudios de análisis coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio, aunque excluye el análisis coste-consecuencia.

Mientras que en el artículo se revisan diversos retos para la evaluación económica de estos tipos de medicamentos, la lista contemplada no es exhaustiva. Por ejemplo, Godfrey et al. destacan otras barreras para la evaluación y aprobación de estos medicamentos: por ejemplo, la evidencia basada en ensayos clínicos de un solo brazo, la falta de información sobre los costes y la efectividad de la práctica clínica estándar para estos pacientes, así como la falta de instrumentos adecuados para capturar la calidad de vida y la percepción del paciente frente a estas enfermedades [5].

Se han incluido 23 estudios en total (2000-2019), donde los resultados en salud se han calculado en base a los AVACs en la mayoría de ellos y ratios coste-efectividad incremental (16 estudios son análisis coste-utilidad y 5 análisis coste-efectividad). Sin embargo, los resultados deben de ser observados con cautela ya que el horizonte temporal entre estudios varía de 1 año al tiempo estimado de supervivencia (12 estudios) mediante la extrapolación de costes y resultados en salud. Debido a la falta de evidencia clínica, la mayoría de los estudios han recurrido a la modelización a través de árboles de decisión (12 estudios), modelos de Markov (8 estudios), microsimulación (1 estudio) o modelos de supervivencia (1 estudio).

Una limitación por destacar es que el trabajo se centra en los costes directos de los tratamientos, obviando así el análisis de otros costes, como las pérdidas de productividad laboral por incapacidad temporal, incapacidad permanente, mortalidad prematura (costes indirectos) o los costes asociados a los cuidados informales recibidos por los pacientes. Tampoco hace referencia a si alguno de los 23 artículos incluidos en este estudio hubiera estimado dichos costes.

Como conclusión, cabe señalar que se trata de un artículo relevante para seguir avanzando en la evaluación de los medicamentos de terapias avanzadas con el objetivo de facilitar su inclusión en el mercado y en el sistema sanitario público, y que los pacientes puedan beneficiarse de estas nuevas e innovadoras alternativas terapéuticas. Se identifican los desafíos a la hora de realizar evaluaciones económicas de ATMPs teniendo en consideración todos los posibles estudios (coste-utilidad, coste-beneficio, coste-efectividad) así como los datos importantes respecto a costes, AVACs e ICER. Sin embargo, los autores deberían haber prestado más atención a la regulación vigente a la hora de catalogar y clasificar los

medicamentos de terapias avanzadas evaluados en los artículos identificados. Quizás podrían haber definido una estrategia de búsqueda más acotada según tipo de terapia avanzada, jurisdicción o estado de desarrollo de los medicamentos, de forma que se pudiera ver de forma más clara estos criterios de búsqueda. Una mejor acotación hubiera reducido el sesgo de factores que deberían de haberse tenido en cuenta como, por ejemplo, las causas de la falta de evidencia de calidad. Asimismo, muchas de las evaluaciones económicas han requerido de fuertes asunciones sobre la eficacia y efectividad comparada de los medicamentos de terapias avanzadas, principalmente por la falta de evidencia clínica. Esto ha hecho necesario recurrir a la modelización econométrica, o la opinión de expertos o analistas, lo que ha podido derivar en la introducción de importantes sesgos en los resultados obtenidos. Para el futuro queda sobreponer la barrera actual asociada a la dificultad de realizar ensayos clínicos en ATMP debido principalmente a su baja prevalencia, así como la realización de evaluaciones económicas asociadas a los ensayos clínicos adaptativos.

Autoras



Angela Ponce Polo

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas
Junta de Andalucía



Marta Ortega Ortega

Departamento de Economía Aplicada, Pública y Política
Universidad Complutense de Madrid

- [1] N. M. Mount, S. J. Ward, P. Kefalas, and J. Hyllner, "Cell-based therapy technology classifications and translational challenges," *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 370, no. 1680, 2015, doi: 10.1098/rstb.2015.0017.
- [2] M. Abou-El-Enein, A. Elsanhoury, and P. Reinke, "Overcoming Challenges Facing Advanced Therapies in the EU Market," *Cell Stem Cell*, vol. 19, no. 3, pp. 293–297, 2016, doi: 10.1016/j.stem.2016.08.012.
- [3] R. M. T. ten Ham, J. Hoekman, A. M. Hövels, A. W. Broekmans, H. G. M. Leufkens, and O. H. Klungel, "Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe," *Mol. Ther. - Methods Clin. Dev.*, vol. 11, no. December, pp. 121–130, 2018, doi: 10.1016/j.omtm.2018.10.003.
- [4] D. Driscoll, S. Farnia, P. Kefalas, and R. T. Maziarz, "Concise review: The high cost of high tech medicine: Planning ahead for market access," *Stem Cells Transl. Med.*, vol. 6, no. 8, pp. 1723–1729, 2017, doi: 10.1002/sctm.16-0487.
- [5] Godfrey J, Akehurst R, Kamal-Bahl S, Chandler F. Is It Time to Find Greater Efficiencies in HTA for Rare Diseases and Cell and Gene Therapies? ISPOR Conference, November 16th 2020.