



REVISIONES

Perspectivas económicas de la investigación en terapia avanzada

Jose María Pamo Larrauri

Universidad de Salamanca. España.

Resumen

Desde que un nuevo medicamento de terapia avanzada sale a la luz hasta que finalmente se permite su venta en el mercado nacional, tiene que superar una serie de fases. La investigación biomédica es la primera fase, actualmente su situación resulta alentadora por el aumento del número de ensayos clínicos en España y en el resto del mundo a pesar de la coyuntura económica y de las diversas dificultades a las que tienen que enfrentarse los laboratorios farmacéuticos. La siguiente fase consiste en la obtención de la autorización de comercialización por parte de Agencia Europea del Medicamento. Tras dicha autorización, se intentará fijar un precio justo y moderado para la inclusión en el listado de prestación sanitaria por parte de la Seguridad Social. Un precio por un medicamento que aporta valor añadido a la salud y la sociedad, con el se generán ganancias para las empresas farmacéuticas que esperan compensar los años de trabajo e inversión. La apuesta por la terapia avanzada debe ser clara y contundente, financiando los proyectos de investigación en curso y animando a su creación con ayudas económicas.

PALABRAS CLAVE

Ensayo clínico; Terapia avanzada; Precio; Autorización; Ayudas del estado.

Farm Hosp. 2014;38(6):481-485

Economic perspectives of the research on advanced therapies

Abstract

Since a new advanced therapy medicinal product is discovered until finally allowed its sale in the domestic market, it has to overcome a series of stages. Biomedical research is the first phase, currently its situation is encouraging to the increase in the number of clinical trials in Spain and in the rest of the world, despite the economic situation and the various difficulties that have faced the pharmaceutical laboratories. The next phase consists in obtaining the authorization of marketing of the European Medicines Agency. After authorization, will attempt to set a fair and moderate price for inclusion in the list of health provision of Social Security. A price for a drug that provides added value to health and society, a price that is generated profits for the pharmaceutical companies that hope to make up for the years of work and investment. Commitment to advanced therapy must be clear and forceful, to fund ongoing research projects and encouraging their creation with economic aid.

KEYWORDS

Clinical trials; Advanced therapy; Price; Authorization; State aid.

Farm Hosp. 2014;38(6):481-485

Introducción

¿En estos tiempos que corren podrá la terapia avanzada avanzar?, y nunca mejor dicho, pues debe hacer frente a unas condiciones generadas por la crisis económica de nivel mundial. Esta crisis económica es también financiera y se suma una crisis de confianza y una pérdida de credibilidad no menos dañina. El mercado de crédito se resiente cerrándose en sí, reticentes a prestar y generan-

do una falta de liquidez a la inversión. La gravedad de la crisis económica, unida a las políticas de austeridad que imponen los acreedores de deuda nacional, sigue erigiéndose en una barrera para el acceso a medicamentos que aportan innovación terapéutica¹. A pesar de la coyuntura económica, los ensayos clínicos en terapia avanzada en España siguen aumentando, así lo demuestran los datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) al evaluar a lo largo de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: txito@usal.es (Jose María Pamo Larrauri).

los últimos años más de un centenar de solicitudes de ensayos clínicos con medicamentos de terapias avanzadas y autorizar 112 en los últimos 5 años, pasando de 11 en el 2009 a 30 en el 2013. Correspondiéndose con la tendencia mundial de aumento en el número de ensayos clínicos de terapia avanzada².

Sin embargo, los resultados financieros de las empresas con productos de ingeniería de tejidos ha sido bastante desalentador en los últimos tiempos, y han desaparecido empresas con buenos productos en el mercado. El colapso financiero de dos empresas insignia Tissue Advanced Sciences Inc. (liquidada en 2003) y Organogénesis; está relacionado con la recesión económica, pero también indica la disminución de la confianza de los inversores³. Los derechos del producto Dermagraft® (pertenecientes inicialmente a Tissue Advanced Sciences Inc.) fueron vendidos obteniendo rentabilidad cuyos ingresos fueron de \$ 146,7 millones en 2010, superiores a los \$ 8,6 millones en 2007⁴.

Estos resultado y otros positivos unidos a grandes ingresos y beneficios generan una buena expectativa, pero el reto pasa por mostrar con claridad una mejora terapéutica. En este sentido, actualmente, de todos los ensayos clínicos completados tan sólo han alcanzado la comercialización en España, tras su debida autorización, tres tratamientos de terapia avanzada: El implante de condrocitos autólogos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados y el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limboconiales. Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha autorizado el primer medicamento de terapia génica con el nombre comercial de Glybera® (contiene una variante del gen de la lipoproteína lipasa humana); se espera que esta autorización potencie y facilite la autorización de futuros medicamentos de terapia génica.

Los nuevos progresos científicos en biotecnología celular y molecular han conducido al desarrollo de terapias avanzadas como la terapia génica, la terapia celular somática y la ingeniería tisular, que ofrecen nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades humanas, pero también presentan nuevos desafíos desde el punto de vista de su fabricación y control, investigación clínica, evaluación y autorización en comparación los medicamentos más convencionales^{5,6}.

La autorización de comercialización llega desde Europa ya que la mayor parte de las competencias administrativas residen en la EMA, dejando un pequeño margen de actuación a los países miembros⁵. Cabe señalar algunas de las funciones que desempeña la EMA en relación con la terapia avanzada: tareas científicas y de asesoramiento de procedimientos, reuniones del foro de diálogo Innovation Task Force (ITF) con desarrolladores de productos (en este afán por el dialogo entre todas las partes implicadas resulta motivador el esfuerzo de la EMA), coordinación de las inspecciones de los Estados miembros [Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) o Good

Manufacturing Practice (GMP), Buenas Prácticas Clínicas (BPC) o Good Clinical Practice (GMC), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) o Good Laboratory Practice (GLP)]. Las competencias de la EMA no cubren los siguientes puntos relacionados con el desarrollo de medicamentos de terapia avanzada: desarrollo preclínico, autorización de los ensayos clínicos, productos legalmente en el mercado durante el período de transición, autorización de venta, precios y reembolso de medicamentos. Estas cuestiones están reguladas a nivel de Estado miembro por la autoridad nacional competente⁷.

La autorización de la Agencia Europea del Medicamento

Debido a la novedad, la complejidad y especificidad técnica de dichos productos, reglas armonizadas y especialmente adaptadas eran necesarias para garantizar la libre circulación de estos productos dentro de la Unión Europea. En consecuencia, surgió el Reglamento 1394/2007, que el 13 de noviembre de 2007 estableció las reglas específicas para la autorización, la supervisión y la farmacovigilancia de los medicamentos de terapia avanzada^{5,7}.

Una vez completada la etapa experimental positivamente la puesta en el mercado necesitará la previa autorización de la EMA, como dicta la Ley 29/ 2006 en su artículo 9⁸, obteniendo la autorización de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas, en concreto en el Reglamento 1394/2007, que establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y control de los medicamentos de uso humano^{7,8}. El procedimiento centralizado de autorización de los medicamentos de terapia avanzada se trata de una evaluación científica única de la calidad, seguridad y eficacia del producto realizado al más alto nivel por la Agencia Europea del medicamento (EMA), en concreto por Comité especializado, el Comité de Terapias Avanzadas (CAT)⁷.

Una parte importante para su aprobación consiste en el análisis coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio, comparando la capacidad terapéutica de generar lo indicado y el beneficio esperado de ese nuevo medicamento frente a su precio. Y se va un poco más lejos estudiando si aporta algo nuevo y mejor que lo ya existente. De nada serviría introducir en las guías farmacoterapéuticas actuales medicamentos menos eficaces y más caros. Como ejemplo de la terapia avanzada destacar el Condrocelect® (condrocitos autólogos), un medicamento con alto coste a corto plazo pero muy beneficioso a largo plazo. Estamos hablando de 24.879 euros (intervención médica, cultivo celular) frente a 1.035 euros de la simple artroscopia de la microfractura (MFX) que dura 2 días. Pero cuando calculamos el coste-efectividad se observa un aumento de 1,282 Años Ganados Ajustados por Calidad de vida (AVAC) o Quality-Adjusted Life Years (QALYs) a 40 años comparando con la MFX. Si bien el conocimiento del producto está más que documentado, la escasez de

datos a largo plazo impiden decantarse sin dudar por las células condrocíticas⁹.

Otro caso que nos atañe, el Glybera[®], es un nuevo medicamento autorizado recientemente que se utiliza para el tratamiento de la deficiencia de la lipoproteína lipasa en adultos que presentan ataques graves o múltiples de pancreatitis a pesar de mantener una dieta baja en grasas. Tras una minuciosa consideración de todos los datos y las circunstancias de la enfermedad, como su extraña rareza, el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP), perteneciente a la EMA, concluyó que los resultados de los estudios demostraron que los beneficios de Glybera[®] superan a sus riesgos en pacientes que padecen pancreatitis múltiples o graves. Se trata de un subgrupo de pacientes de gravedad con una necesidad médica no cubierta. El CHMP, por tanto, recomendó conceder al medicamento la autorización de comercialización¹⁰. En este sentido, aunque los costos actuales, por ejemplo de pacientes con primary immunodeficiency disorders (PID), mediante la terapia génica siguen siendo sustancialmente altos (debido a los requisitos de infraestructuras, fabricación de vector con calidad GMP, seguimientos a largo plazo) puede considerarse que para un gran número de enfermedades monogénicas, la solución del tratamiento ofrecida por la terapia génica será contrarrestar eficazmente los gastos de tratamiento crónico durante la vida de los pacientes¹¹.

Existe el peligro de una toma de decisiones exclusivamente basada en la eficacia como mencionan algunos autores¹². Si bien, esto no sucede en el último caso comentado, pues no se da una ineficiente asignación de los recursos sanitarios; por el contrario, se da una solución a un determinado grupo de pacientes con pronóstico grave.

El precio como obstáculo

Tras la autorización, un escollo a superar es la inclusión en la prestación farmacéutica y el establecimiento de las condiciones de financiación y precio en el ámbito del Sistema Nacional de Salud como señala el artículo 89 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios⁸. Se seguirán los procedimientos de inclusión en la prestación farmacéutica de la Seguridad Social y de fijación de precios, en los casos que la especialidad farmacéutica vaya a ser financiada con cargo a fondos de la Seguridad Social o fondos estatales afectos a la sanidad. Por lo tanto, quedan excluidos de la intervención administrativa los precios de aquellas especialidades que no estén financiadas. Resulta obvio que un medicamento de terapia avanzada con un coste más elevado que los medicamentos generales no sería accesible a todos los pacientes sino es por cuenta de la Seguridad Social.

Cualquier empresa innovadora aspira legítimamente a obtener el precio justo por un medicamento que aporta valor añadido a la salud y la sociedad, y que ha

supuesto una inversión de alto riesgo durante muchos años. De no ser así, nos encontraríamos ante un auténtico error global y estaríamos privando al sector de capacidad para reinvertir y seguir apostando por la I+D y de la posibilidad de contribuir al desarrollo futuro de nuevos medicamentos que mejoren la salud de la sociedad, que es el motivo principal de la actividad de los investigadores¹³. Además resulta difícil para las nuevas empresas o centros de investigación entrar en el sector aplicando los reglamentos existentes debido a la inversión necesaria para el cumplimiento de las GMPs de fabricación (personal y edificios). En muchos de los Estados miembros de la UE, sigue habiendo una falta de instalaciones con correctas GMPs en el ámbito universitario o académico que puedan tomar parte en el campo de la investigación traslacional¹⁴. En el medio hospitalario esta realidad se muestra patentente con el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el cual determinados productos de uso en la práctica en algunas instituciones hospitalarias, deberán obtener una autorización por parte de la AEMPS. Se trata de medicamentos de terapia avanzada de uso humano excluidos anteriormente de la aplicación del Reglamento 1394/2007, por el mismo. Las características que les definen y determinan a estos productos son: preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente. Entre ellos se encuentran el trasplante autólogo de condrocitos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados o el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limboconiales¹⁵.

Por ello, para el futuro éxito comercial deben ser siempre una prioridad, minimizar los costes de producción y optimizar el rendimiento de la planta de fabricación. Todo ello presenta desafíos tecnológicos y financieros normalmente no considerados por los investigadores¹⁶.

En definitiva, el elevado precio de estos nuevos y complejos medicamentos puede imposibilitar la financiación por el Sistema Nacional de Salud. En consecuencia se buscan precios de venta moderados derivados de costes de producción igual de moderados, surgidos tras la investigación de formas más baratas de producción, facilitando de este modo la salida de nuevos medicamentos al mercado. Por otro lado, un precio moderado fruto del acuerdo entre la Administración y las empresas facilitaría la introducción de las terapias avanzadas en el arsenal farmacéutico. Aún así, la calidad debe primar por encima de motivos económicos ya que la racionalización del gasto sanitario no implica supresión de estos nuevos medicamentos. No es para menos, pues la coyuntura económica ha provocado un menor gasto en medicamentos en 2012 registrando un decrecimiento del 12,26% respecto al año anterior¹⁷. Añadir que la reducción de los

precios de los productos farmacéuticos se ha extendido por toda la euro zona como la más frecuente medida de contención del gasto público que aplicaron los países durante el período 2010-2011. Por si esto fuera poco, el Impuesto sobre el Valor Añadido (IVA) en medicamentos ha aumentado en varios países. Cabe destacar a España, donde se incrementó el IVA general pero no se vio afectado el IVA sobre los medicamentos (superreducido 4%), pero si suben los productos sanitarios de tipo reducido que sube del 8% al 10%, y se espera su subida (quizás al 21%).

El apoyo económico gubernamental

A la vista del contexto económico, la apuesta por la terapia avanzada debe ser clara y contundente, financiando los proyectos de investigación en curso y animando a su creación con ayudas fomentadoras de tal fin como subvenciones, desgravación de impuestos, becas y demás instrumentos incentivadores de la investigación y del estudio. Por ejemplo, una consideración clave en la adopción de la terapia génica en las primary immunodeficiency disorders (PIDs) como una opción de tratamiento viable es desarrollar un modelo de negocio sólido para equilibrar la rentabilidad de los investigadores de la terapia génica con la accesibilidad de los tratamientos para los pacientes. Un cambio de paradigma en un paisaje terapéutico de PIDs también requerirá la coordinación de recursos e ideas entre empresas públicas y privadas para evaluar claramente el argumento de salud frente a economía a favor de la terapia génica¹¹.

Las ayudas del Estado se otorgan por los Estados a las empresas, implican una transferencia directa de fondos estatales a las empresas o la renuncia del Estado a fondos que le corresponden. Las medidas que no impliquen el uso de fondos públicos no son ayudas, aunque concedan ventaja a una empresa. Pueden otorgarse mediante prestaciones positivas, como las subvenciones, o a través de intervenciones del Estado que alivien las cargas económicas normales de las empresas, con efectos idénticos a las subvenciones. Existe una ventaja no gratuita si se concede una garantía estatal a cambio de una prima inferior a la que exigiría en circunstancias normales de mercado¹⁸.

La razón última parece clara, el crecimiento económico depende de las innovaciones tecnológicas y del desarrollo técnico, donde la intervención de la Administración es decisiva, no sólo para financiar los proyectos de inversión básica, que no tienen una aplicación práctica inmediata y que nunca serían financiados por su rentabilidad, sino incluso en el desarrollo de nuevos productos, cuya demanda inicial es muy limitada e incapaz de cubrir los costes de producción¹⁹. En ese sentido, según la Ley 29/2006 en el artículo 109 quedarán exentos de tributo los servicios y actividades relativas a medicamentos de terapia celular y génica que hayan de ser realizadas por

entidades de naturaleza pública integradas en el Sistema Nacional de Salud así como aquéllos que no vayan destinados a la comercialización de dichos productos. Se añade en el punto 5 de ese mismo artículo la posibilidad de reducir un 95% de la cuantía establecida si por razones de interés sanitario así lo entiendan la AEMPS o la Comisión Europea⁸.

Por último, existe una nueva política de pago al proveedor del medicamento que cambia de pagar por el coste, a tener en cuenta la calidad, utilidad o los resultados. Se trata de los contratos de riesgo compartido entre la Administración y el fabricante consiguiendo la financiación de los proyectos de investigación; aún con la incertidumbre de la efectividad de la inversión, el impacto presupuestario y los datos del estudio de la evaluación económica de los medicamentos. De esta manera, se vinculan los ingresos del laboratorio farmacéutico a la consecución de unos objetivos acordados en volumen (acuerdos precio-volumen), utilización o resultados alcanzados con la posible innovación tecnológica²⁰. Gracias a estos contratos, la Administración controla mejor el gasto público de los nuevos medicamentos y consigue también el objetivo de mejorar en I+D. La realidad española muestra la dificultad técnica y de diseño de dichos contratos; y su generalización resulta todo un desafío ya que la tendencia es a tratar caso por caso este tipo de contratos. Contratos ya dispuestos en ciertos Estados europeos, pero todavía no desarrollados en el España²¹. Para mostrar algunos ejemplos de aplicaciones prácticas de esta modalidad de riesgo compartido resulta imprescindible remitirse a las experiencias de la Agencia del Medicamento Neozelandesa (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC), que ha venido aplicando estos contratos a diferentes tipos de medicamentos tales como los genéricos, la atorvastatina, la paroxetina o el aciclovir (Tipo precio-volumen). Otro ejemplo representativo de esta modalidad contractual podría ser el sistema de financiación implantado en el Estado de Ontario en Canadá para la dispensación de la terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher. Dado que la relación coste-efectividad de la terapia hacía imposible su financiación pública general, se acordó la financiación selectiva en función de la severidad de la patología, permitiendo tal medida que la subpoblación más necesitada accediera a la terapia al tiempo que se estabilizaba el gasto (Tipo precio-utilización)²².

Bibliografía

1. Ruiz-Tagle, J. El Global.net. Sanidad vincula la financiación de medicamentos innovadores a una evolución positiva del PIB. Madrid: 30 de noviembre de 2012 [acceso 3 de diciembre de 2012]. Disponible en: <http://www.elglobal.net/elglobal/articulo.aspx?idart=700205&idcat=784&tipo=2>
2. Memoria de actividades de la AEMPS 2013. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [acceso 8 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>

3. Satava RM, Gaspari A, Di Lorenzo N. *Emerging Technologies in Surgery*. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2007. p. 144.
4. Pollack A. Shire Buys Biotech Firm for \$ 750 Million. *The New York Times*. 17 mayo 2011 [acceso 16 de octubre de 2014]. Disponible en: http://dealbook.nytimes.com/2011/05/17/shire-acquires-biotech-company-for-750-million/?_php=true&_type=blogs&r=0
5. Reglamento 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos terapia avanzada y por el que se modifican Directiva 2001/83/CE y el Reglamento 726/2004.
6. Ruiz S, Abad-Santos F. Regulación y evaluación de los ensayos clínicos de terapia celular. *Med Clin (Barc)*. 2010 Jun 5;135(1):35-9.
7. Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Front Immunol*. 2012;3:253.
8. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
9. Gerlier L, Lamotte M, Wille M, Kreuz PC, Vanlauwe J, Dubois D, et al. The cost utility of autologous chondrocytes implantation using ChondroCelect® in symptomatic knee cartilage lesions in Belgium. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(12):1129-46.
10. Glybera: EPAR summary for the public. EMA/506772/2012. EMEA/H/C/002145. Agencia Europea del medicamento [acceso el 19 de junio de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/huma002145/WC500135474.pdf
11. Mukherjee S, Thrasher AJ. Gene therapy for PIDs: progress, pitfalls and prospects. *Gene*. 2013 Aug 10;525(2):174-81.
12. Sacritán JA. *Farmaeconomía y desarrollo de medicamentos*. García AG. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001. p. 217-226.
13. Barja de Soroa P. Acceso al mercado en la industria farmacéutica: nuevas actitudes para un entorno diferente. *PMFARMA*. Marzo de 2013 [acceso 5 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.pmfarma.es/articulos/1333-acceso-al-mercado-en-la-industria-farmaceutica-nuevas-actitudes-para-un-entorno-diferente.html>
14. Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, Scheduling S, Koehl U, Worel N, et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy*. 2013 Oct 8.
15. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.
16. Abou-El-Enein M1, Römhild A, Kaiser D, Beier C, Bauer G, Volk HD, et al. Good Manufacturing Practices (GMP) manufacturing of advanced therapy medicinal products: a novel tailored model for optimizing performance and estimating costs. *Cytotherapy*. 2013 Mar;15(3):362-83.
17. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <http://www.msps.es> [acceso 17 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/datos/diciembre2012.htm>
18. Estoa A. *El control de las ayudas de Estado*. Madrid: Iustel; 2006. 295 p.
19. Bustos A. *Curso básico de Hacienda Pública*. 2 ed. Madrid: Colex; 2011.
20. Martín-Conde JA, Tévar Alfonso E, García García FJ. ¿Valen los medicamentos lo que cuestan?. *Farm Hosp*. 2011;35(Supl 2):32-39 .
21. Barrubés J. Enfoques y modelos de contratos de riesgo compartido entre la administración y el sector privado. [diapositivas en internet] Antares Consulting. 2013. [citado 20 marzo 2014]; 15 diapositivas. Disponibles en: <http://www.antares-consulting.com/jornadas/GSTC5/Joa%20Barrubés.%20Antares%20Consulting.pdf>.
22. Arizti I. *Contratos de riesgo compartido en el mercado farmacéutico*. Logroño: Universidad de la Rioja; 2013. 146 p. Disponible en: dialnet.unirioja.es/descarga/tesis/25827.pdf