

ESTUDIOS DE FARMACOECONOMÍA

Ángel Sanz Granda

FÁRMACOS AHORRADORES DE CICLOSPORINA (8/14)

Ciclosporina A (CSA) es un agente inmunosupresor de amplio uso en los trasplantes de órganos y en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, debido al bloqueo en la producción de interleukina-2, la cual está asociada con una disminución de la respuesta a antígenos clase I y II que son los responsables del proceso de rechazo post injerto. Desde su introducción en estos procesos se ha logrado una mejora muy importante en los resultados de dichos trasplantes. El único inconveniente que posee es su elevado coste, lo que supone un gran consumo de recursos económicos en cualquier sistema de salud. Estudios que evaluaban el coste anual por paciente de la terapia inmunosupresora con azatioprina y prednisolona en \$US 1000 a \$US 2000, indican que la adición de CSA originó un incremento anual de \$US 5000 - \$US 8000. Ahora bien, aunque el coste total del trasplante ha sufrido un incremento debido a la nueva terapia inmunosupresora, la supervivencia del órgano trasplantado ha aumentado notablemente, además de reducir los tiempos de hospitalización, la tasa de fracasos terapéuticos y la frecuencia de complicaciones. Todo lo expuesto hace que la adición de CSA se traduzca en que la relación coste-efectividad se haya incrementado sensiblemente.

La CSA se metaboliza vía citocromo P450 por lo que es de esperar que cualquier fármaco que actúe a dicho nivel metabólico interfiera con aquélla. Los autores revisan la literatura al respecto (1) focalizándose acerca de la administración concomitante de otros fármacos, como agentes ahorradores de CSA (AAC).

Los azoles (ketoconazol, fluconazol e itraconazol) inhiben el sistema enzimático del citocromo P450 y se utilizan habitualmente en pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos puesto que el mismo tratamiento inmunosupresor predispone a una mayor prevalencia de infecciones fúngicas (Fig. 1). Ketoconazol, por ese motivo, compite por la ruta metabólica de la CSA, originando un aumento en los niveles plasmáticos de la misma que obliga a una reducción de la dosis del inmunosupresor, lo cual produce un ahorro en los costes de adquisición de CSA. También puede reducir otros costes mediante la disminución de las estancias hospitalarias ya que se alcanza más rápidamente una estabilización de los niveles de CSA, o un descenso en la tasa de infecciones fúngicas. Fluconazol actúa del mismo modo produciendo un incremento notable de los niveles de CSA, con lo que se produce un ahorro en la utilización de ésta, de hasta el 50%. Y lo mismo ocurre con Itraconazol, salvo que con el elevado coste de éste, se precisaría una dosis de CSA de 550 mg/día para que se neutralizaran los costes totales añadiendo este fármaco.

Fármaco	Trasplante	Disminución dosis de CSA	Ahorro de costes \$US/ paciente/ año
Ketoconazol	Corazón	80 - 88 %	4.938 - 5.200
	Riñón	69 - 86 %	2.295 - 3.582
	Hígado	70 %	1.280
Fluconazol	Hígado	33 - 54 %	3.600
Itraconazol	Hígado	50 %	700
Diltiazem	Corazón	33 - 48	975
	Riñón	29 - 50 %	915 - 3.000
	Hígado	38 %	Sin datos
Verapamilo	Corazón	25	6.510
	Riñón	33 %	Sin datos

Tabla I

En los pacientes que han sufrido un trasplante de riñón, la hipertensión arterial puede acelerarles el deterioro de la función renal. Además el uso de CSA está asociado con una mayor prevalencia del aumento de la presión arterial. Los bloqueantes de los canales del calcio (BCC) (diltiazem, verapamilo y nicardipina) reducen dicha presión y aumentan el flujo circulatorio a nivel renal y la filtración glomerular. Pueden ser capaces de minimizar la nefrotoxicidad de CSA por su efecto antagonista de la

acción vasoconstrictora. También pueden prevenir el daño renal crónico asociado al uso de CSA debido a su acción supresora de la agregación plaquetaria. Los BCC usados concomitantemente con CSA inhiben también de forma significativa el metabolismo de ésta, elevando los niveles séricos y precisando una disminución de su dosis en los receptores del trasplante. Diltiazem, por este motivo, puede originar un sensible ahorro de costes de CSA, de hasta el 50 %. Las dosis habitualmente usadas oscilan de 60 a 120 mg/día, si bien estudios recientes sugieren que dosis menores provocarían también incrementos notables en los niveles de CSA. En adición a este beneficio económico se han demostrado igualmente beneficios clínicos, observándose un menor número de episodios de disfunción primaria y menos rechazos severos. Pero hay que tener muy presente que existe una gran variabilidad en el efecto de la interacción por lo que se precisa una monitorización estrecha. Verapamilo produce también una inhibición del metabolismo de CSA, haciendo que la dosis de ésta sea menor. Además incrementa la filtración glomerular con lo que el beneficio producido no es sólo de tipo económico. Nicardipina presenta la misma acción a nivel del ahorro en la administración de CSA.

Algunos antibióticos macrólidos (eritromicina, josamicina y claritromicina) inhiben también el citocromo P450, si bien sus efectos a largo plazo no han sido evaluados aún. El zumo de uva, mediante uno de sus componentes, el naringeno, incrementan igualmente las concentraciones séricas de CSA. No obstante hay gran variedad de factores que alteran su acción, por lo que el efecto en los niveles de aquélla varían del -16 al +200 %.

Los autores concluyen que los AAC originan un beneficio económico mediante la disminución de la dosis de CSA, pero también exigen una monitorización más estrecha en forma de incremento en las determinaciones séricas de CSA, de otros tests de laboratorio y de consultas médicas, que incrementan los costes totales. Es preciso también un mayor rigor en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, puesto que obviarlo se traduce en un aumento del riesgo de rechazos, lo que incrementa fuertemente los costes por fracaso terapéutico. El farmacéutico, mediante un estrecho seguimiento del paciente trasplantado, puede actuar muy positivamente en la disminución de costes del injerto.

(1) "The clinical and economic potential of Cyclosporin drug interactions" Martin J., Daoud J., Schroeder J. y First M., *Pharmacoeconomics*, 1.999; 15 (4): 317-337.

ESTUDIOS FARMACOECONOMICOS EN EL SIDA (8/16)

Los costes en recursos sanitarios destinados a los pacientes con HIV positivo han ido creciendo progresivamente durante las últimas dos décadas. En lo referente a los medicamentos, se ha pasado de la monoterapia a la terapia triple, originando un aumento muy considerable de los costes de adquisición de los aquéllos. Al mismo tiempo se ha conseguido reducir notablemente la progresión de la enfermedad, lo que implica una disminución en ciertos tipos de costes, como los hospitalarios, y un aumento de la calidad de vida de los pacientes afectados.

Se hace preciso entonces estudiar, desde el punto de vista farmacoeconómico, el impacto a nivel económico de una patología tan importante como la referenciada, a fin de que los responsables en la distribución de recursos tengan unas bases racionales que sirvan de criterios en sus decisiones finales. El *HIV Health Economics Collaboration* (HHC) ha procedido a la revisión de la literatura acerca de estudios farmacoeconómicos en la patología por HIV en Europa. (1). La primera consecuencia que obtienen es que las conclusiones que se puedan extraer de los estudios en Europa difiere notablemente de la de los realizados en U.S.A. debido principalmente a la diferente forma de financiación del sistema sanitario que allí tienen. Para ello han procedido a revisar la literatura producida entre 1.985 y 1.998 acerca de economía de la salud en la patología mencionada, en Europa, siguiendo criterios de selección tales como que se haga referencia explícita a una perspectiva, que se describan tanto costes como beneficios, que se utilice una tasa de descuento temporal y que se realice un análisis de sensibilidad, entre otros. De esta forma se extraen 79 estudios farmacoeconómicos (Tabla II)

Estudios farmacoeconómicos sobre la patología por VIH

51 estudios de utilización de recursos
12 estudios de costes de la patología
7 evaluaciones de tratamientos por infecciones oportunistas

Tabla II

Muchos estudios se han referido al uso de recursos utilizados en las personas con HIV (+). Los que se refieren al uso de inhibidores de la proteasa muestran hasta un 35% de reducción en los costes de hospitalización junto con un 35% de reducción de nuevos casos de SIDA y 46% de descenso en la mortalidad. Igualmente manifiestan el impacto del tiempo de inicio de la terapia sobre la morbilidad y sobre la utilización de recursos. Otros más interesantes evalúan la monoterapia versus la terapia combinada, concluyendo que aunque los costes de adquisición de los medicamentos aumentan considerablemente, se compensa ampliamente con hasta un 39% de disminución en las admisiones en el hospital, hasta un 40% en la mortalidad y hasta un 61% en los costes de monitorización.

Otros estudios se centran en los costes de la enfermedad. Uno de ellos manifiesta que los costes de mortalidad de la patología por HIV excederían a los asociados con el consumo de tabaco o alcohol, si bien estas estimaciones se realizaron antes de la introducción de la terapia combinada.

Algunos estudios hacen referencia a las evaluaciones de las complicaciones por infecciones oportunistas, las cuales pueden representar un elevado porcentaje de los costes totales. Particular atención se presta a la retinitis por citomegalovirus, concluyendo que la alternativa con mejor ratio coste-beneficio la presenta el tratamiento instaurado cuando se presente la infección, quedando la profilaxis con el peor ratio.

Por último se hallan estudios farmacoeconómicos de tipo coste-efectividad, siendo sorprendente que haya muy pocos análisis de este tipo. Cuando se evalúa la terapia de combinación se concluye, al igual que en estudios anteriores, que la terapia combinada genera un ahorro de costes que es mayor a medida que los costes médicos se incrementan.

Los autores concluyen que si bien hay pocos estudios de esta naturaleza, realizados en Europa, una tónica constante que se observa en la gran mayoría de ellos es el éxito en la reducción de la progresión de la enfermedad así como de los recursos utilizados cuando se utiliza la terapia combinada. Esta conclusión pone de manifiesto, una vez más, que los costes de adquisición de los medicamentos (el llamado gasto farmacéutico) pueden representar en muchas ocasiones, sólo una pequeña parte del coste total del tratamiento de una patología y que, como es en este caso, el aumento en este tipo de costes supone un notable ahorro no sólo en unidades monetarias sino en calidad de vida del paciente.

(1) "Health economics in HIV disease. A review of the european literature", Youle M., Trueman P. y Simpson K, *Pharmacoeconomics*, 1.999; 15 (1): 1-12.

ANTECEDENTES DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y PRECIOS DE REFERENCIA

En un principio todos los medicamentos que constaban en el Registro Oficial de Especialidades Farmacéuticas del Ministerio de Sanidad y Consumo eran financiados por el Sistema Nacional de Salud. A partir del primer Decreto de Financiación Selectiva de Medicamentos, en el año 1.993, cualquier especialidad registrada puede o no incorporarse al nomenclator de la Administración. De aquí se deduce la importancia que tiene una u otra política de registros y financiación en el coste de los medicamentos. El autor analiza la experiencia que una determinada política de actuación en esta materia ha tenido lugar en la Comunidad Valenciana (1).

Se argumenta que las especialidades *me-again* -marca comercial que repite un mismo principio activo en su composición- suponen más del 60% de los medicamentos comercializados cada año y que los *me-too* -principio activo que teniendo una misma estructura molecular sólo varía en algún radical- oscilan sobre el 50% de los principios activos que cada año salen al mercado. En base a ésto se afirma que estas especialidades de reciente comercialización parecen ser las responsables del incremento del gasto ya que en el primer trimestre de 1.996 los medicamentos registrados desde 1.991 representaron el 39% del coste total de prescripciones mientras que sólo contenían el 20% de las unidades prescritas.

Por todo lo expuesto la Consellería de Sanidad del Gobierno de la Generalitat Valenciana implantó una serie de medidas que trataran de contrarrestar el coste mencionado (Tabla III).

Directrices maestras de actuación
<ul style="list-style-type: none">- Acuerdo con los Colegios Oficiales de Farmacéuticos para la dispensación de 25 principios activos- Campañas de comunicación sobre el acuerdo- Perfil terapéutico y económico de cada prescriptor- Información individual de los precios del mercado- Implantación de la Atención Farmacéutica Integral- Concurso público centralizado de adquisición de absorbentes de incontinencia de orina- Normativa de racionalidad de la visita médica- Creación de puestos de Farmacéuticos de Área para fomento del uso racional del medicamento- Inspección de los mayores prescriptores

Tabla III

El acuerdo con los Colegios Oficiales de Farmacéuticos planteó unas directrices dirigidas a fomentar la utilización de especialidades con un menor coste de adquisición. Así, desde abril de 1.996, fecha de inicio de la experiencia, hasta diciembre de 1.997, el ahorro en los costes de los principios activos seleccionados fue de 1.070 millones de pesetas (51 millón de media mensual), habiendo aumentado el número de prescripciones por D.O.E por mes desde las 7.045 iniciales hasta 42.149 en enero de 1.997. No obstante, en marzo de dicho año, fecha en la que entró en vigor el decreto de disminución de márgenes comerciales de las Oficinas de Farmacia y Almacenes mayoristas, el número de prescripciones descendió radicalmente alcanzando en octubre de dicho año la cifra de 11.927, manteniéndose después un nivel de estabilidad. Sin embargo la prescripción de especialidades de marca comercial con P.V.P. menor al de referencia pactado aumentó a lo largo del período estudiado representando en diciembre de 1.997 para estas especialidades, el 48,72%.

El autor concluye que si bien la colaboración ha sido notable, la prescripción en D.O.E. -especialmente después del decreto de reducción de márgenes- se ha reducido en gran manera, habiendo dejado paso de nuevo a las marcas comerciales, aunque con un P.V.P. inferior al de referencia. Este hecho lo explican los prescriptores como consecuencia, entre otras causas, de las variaciones en los formatos, colores y tamaños de los envases que se presentan en las sustituciones realizadas en la dispensación.

(1) “Proyectos de las Administraciones Públicas para incentivar el mercado de los medicamentos genéricos. Efectos de la implantación de la prescripción en D.O.E. en la Comunidad Valenciana.”, Larruga J., Farmacoeconomía, 1.999; 5 (V), 11-13.