



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

Dirección de Congresos y Eventos
Comité Nacional de Medicina Interna



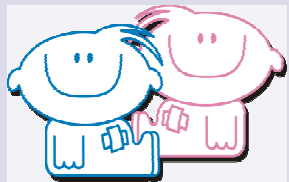
**2° CONGRESO ARGENTINO DE MEDICINA INTERNA
PEDIÁTRICA**

MESA REDONDA



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

¿Qué hacer?



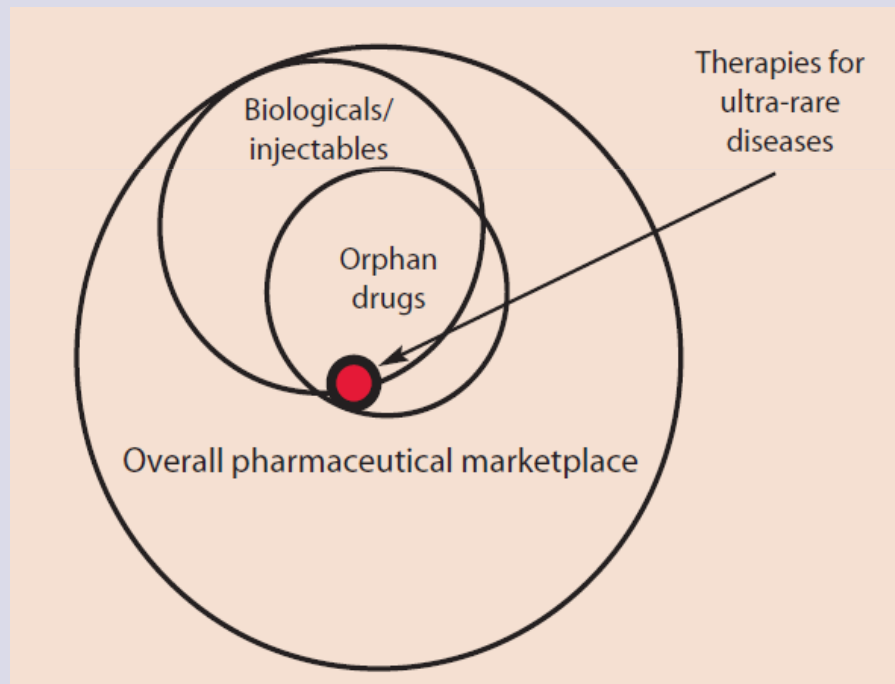
Hospital de Pediatría S.A.M.I.C.
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

DRA. GRACIELA DEMIRDJIAN
**COORDINACIÓN DE UNIDAD DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍA SANITARIA - HOSPITAL GARRAHAN**

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

BIOLOGICOS Y DROGAS HUERFANAS PARA ENFERMEDADES “RARAS”:

Baja prevalencia de enfermedad → Alto costo desarrollo → Alto costo unitario



Sin alternativas terapéuticas disponibles
Poca evidencia (eficacia, dosis, duración tto.)
Manejo especializado, bajo riesgo de off-label
Rol del pediatra: reconocer y derivar (guías)

Zitter M. *Managing Drugs for Rare Genetic Diseases: Trends and Insights. Managed Care 2005*

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

GASTO EN MEDICAMENTOS: CONTEXTO HOSPITALARIO


$$\text{GASTO HOSPITALARIO} = (\text{PRECIO} \times \text{UTILIZACIÓN})$$

$$+ \text{COSTO FRACASO TERAPÉUTICO} + \text{COSTO REACCIONES ADVERSAS}$$
$$- \text{AHORRO BENEFICIOS CLÍNICOS} - \text{AHORRO EFICIENCIA OPERATIVA...}$$



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

GASTO HOSPITALARIO:
Variabilidad en la práctica clínica

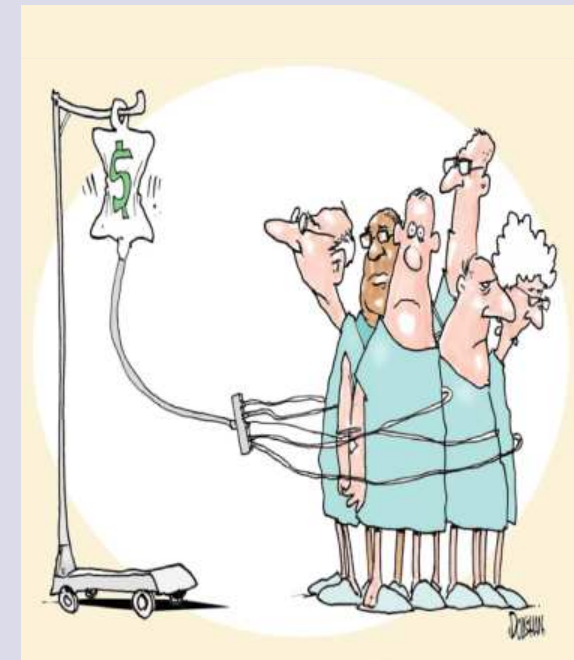
Sobre-utilización



Mala utilización

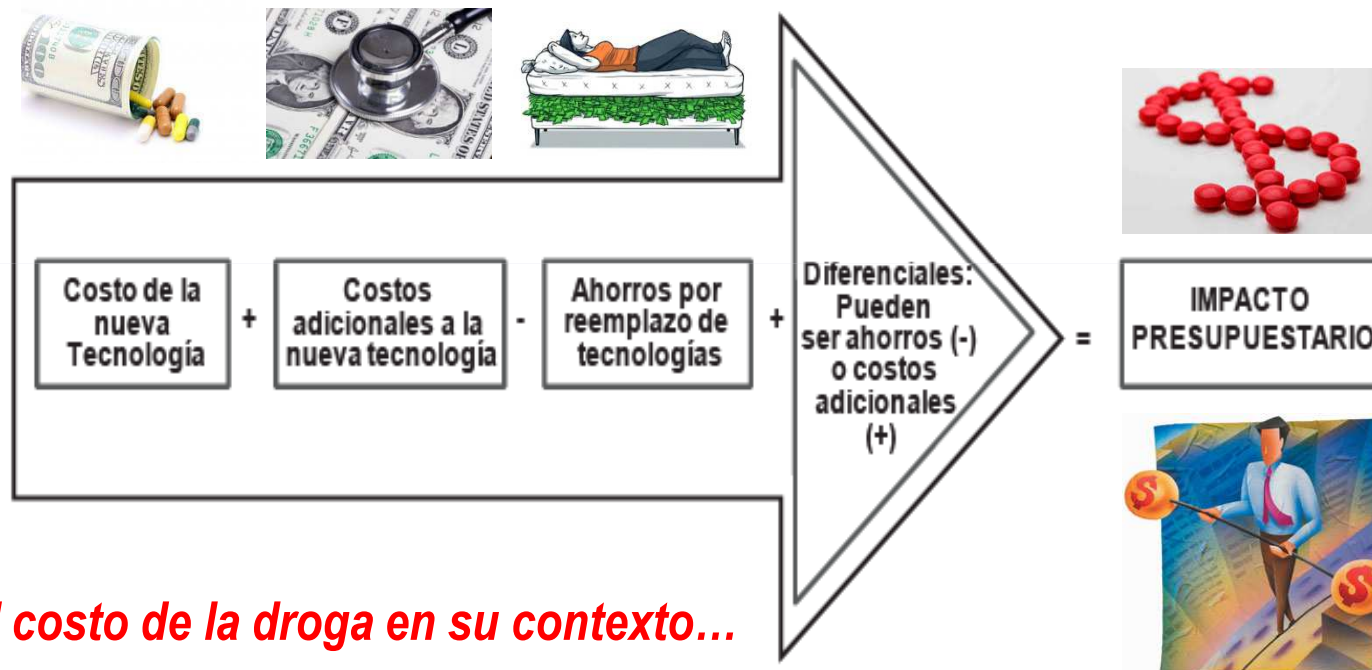


Sub-utilización



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

IMPACTO PRESUPUESTARIO



Analizar el costo de la droga en su contexto...

Figura 1. Cálculo del impacto presupuestario de acuerdo a las características de los costos y ahorros incluidos en el análisis.

Ulises Garay O, Caporale JE, Pichon-Riviere A, García Martí S et al. El análisis de impacto presupuestario en salud: puesta al día con un modelo de abordaje genérico. Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública 2011.

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

PROCESO DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS

Selección del medicamento



Entrega de droga de buena calidad



Administración al paciente



Monitoreo de los efectos

Elección de droga

Genéricos/marcas

Precio actualizado

Descuentos

Inventario

Vencimiento

Dispensación

Indicación

Vía de administración

Dosis estandarizadas

Dosis unitarias

Desperdicio

Sustracción

Farmacia Clínica

Efectividad

Efectos adversos

Duración del tto.

Suspensión tto.

Auditoría+feedback

ESTRATEGIAS DE CONTROL DE COSTOS



ASHA Technical Assistance Bulletin on Assessing Cost-Containment Strategies for Pharmacies in Organized Health-Care Settings. Am. J. Hosp. Pharm. 1992

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

ESTRATEGIAS DE CONTROL DE COSTOS

ETS



FARMACIA

CFT

CLINICA

Trabajo multidisciplinario!

ETAPA DE GESTIÓN (Farmacia):

- ▶ Marcas vs. genéricos
- ▶ Negociación de precios x volumen
- ▶ Minimización del desperdicio
- ▶ Trazabilidad, dosis unitarias ...

ETAPA DE INCORPORACIÓN (ETS):

- ▶ Rechazo por alto impacto presupuestario
- ▶ Rechazo por insuficiente evidencia
- ▶ Aprobación bajo protocolo de investigación
- ▶ Aprobación para uso restringido (subgrupos)
- ▶ Financiación por riesgo compartido...

ETAPA DE UTILIZACIÓN (Todos!):

- ▶ Autorización previa por especialista
- ▶ Terapia escalonada, duración del tto.
- ▶ Monitoreo de uso, *feedback*, alertas
- ▶ Minimización de uso "off-label", barreras
- ▶ Desmotivación mal uso (guías clínicas)

ASHP Technical Assistance Bulletin on Assessing Cost-Containment Strategies for Pharmacies in Organized Health-Care Settings. Am. J. Hosp. Pharm. 1992

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO



CASO PALIVIZUMAB

2005: Pedido de Neonatología de incorporación al vademécum del palivizumab

(Ac monoclonal para prevención de infección por VSR en prematuros)

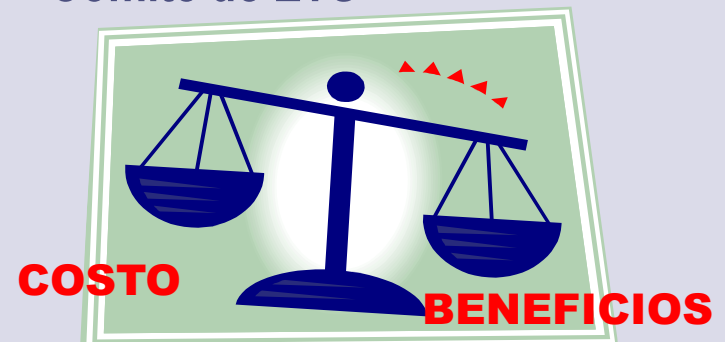
↘ Costo unitario	\$3000/ampolla
↘ N° pacientes	24 anuales
↘ Costo total	\$210.000/año

Alto costo – Prevalencia media

Comité de Drogas, Medicamentos y Farmacovigilancia → Comité de ETS



ANALISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO PALIVIZUMAB COSTO - EFECTIVIDAD



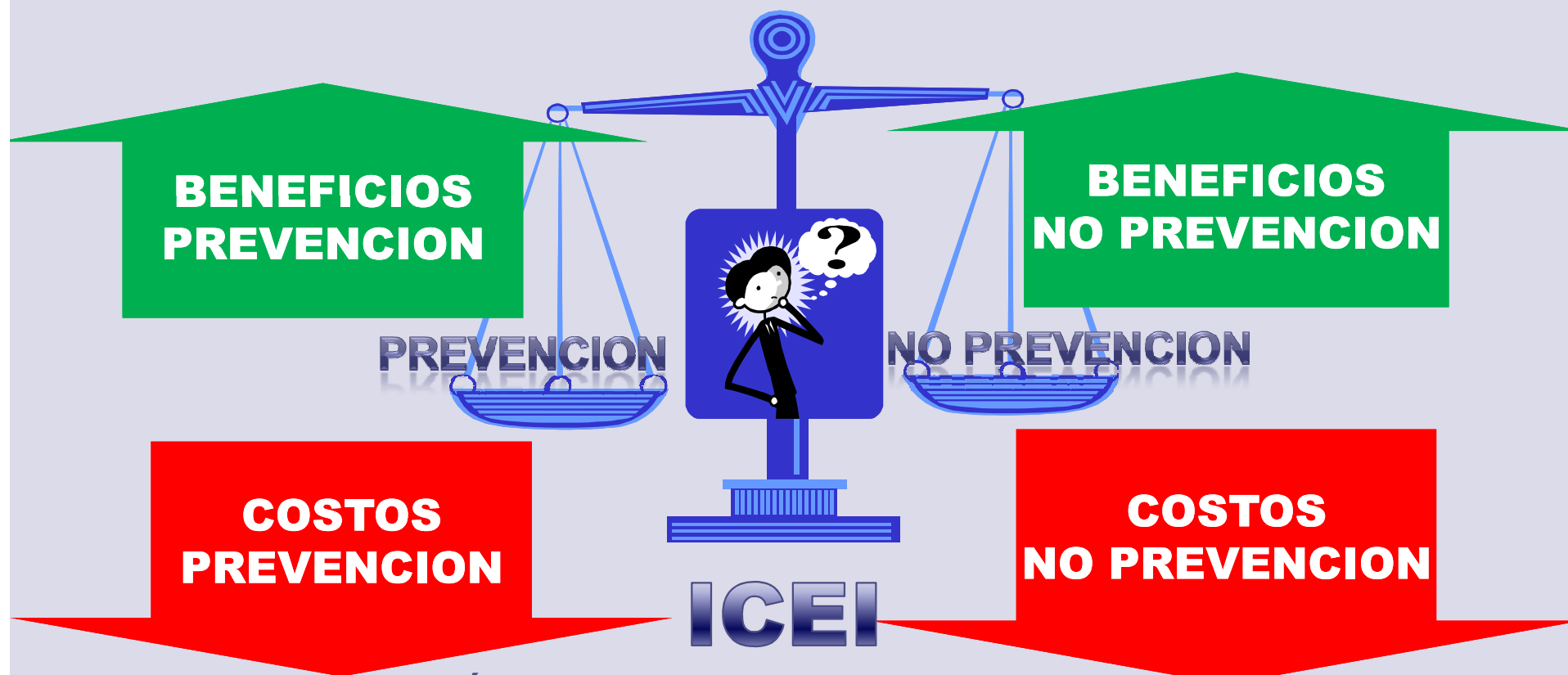
EFICIENCIA: mayor beneficio al menor costo posible

Las drogas huérfanas de alto costo no suelen ser costo-efectivas...

Entonces nunca se incorporarían...?

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

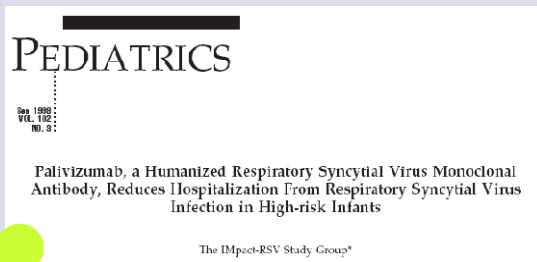
CASO PALIVIZUMAB ANALISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD



Índice de Costo-Efectividad Incremental

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO PALIVIZUMAB ANALISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD



↓ 50% internación x VSR

SIN PREVENCIÓN:

- Costo de internaciones



CON PREVENCIÓN:

- Costos de medicación
- Costos de administración
- Costos de internaciones



	SIN PREVENCIÓN	CON PREVENCIÓN
EFICACIA (N° internaciones anuales)	6	3
COSTOS (\$)	72.000	250.000

ICEI =

$$\frac{\Delta \text{Costo}}{\Delta \text{Efectividad}} = \$58.000 \text{ por internación evitada}$$



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO PALIVIZUMAB ANALISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD

ESTRATEGIA: Uso restringido a pacientes de alto riesgo

2006: Prevención con palivizumab restringida a grupo de alto riesgo de VSR (+costo-efectiva)

- Con esta **estrategia restringida**:
 - ↓ **gasto** (< pacientes)
 - ↑ **efectividad** (> impacto)
 - ↑ **costo-efectividad** (< costo por caso evitado)
- **Resultados de la aplicación de esta estrategia en 2006**:
 - *Tasa de internación ↓58% - sin UCI – sin mortalidad*
 - *Impacto presupuestario: \$120.000*



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO



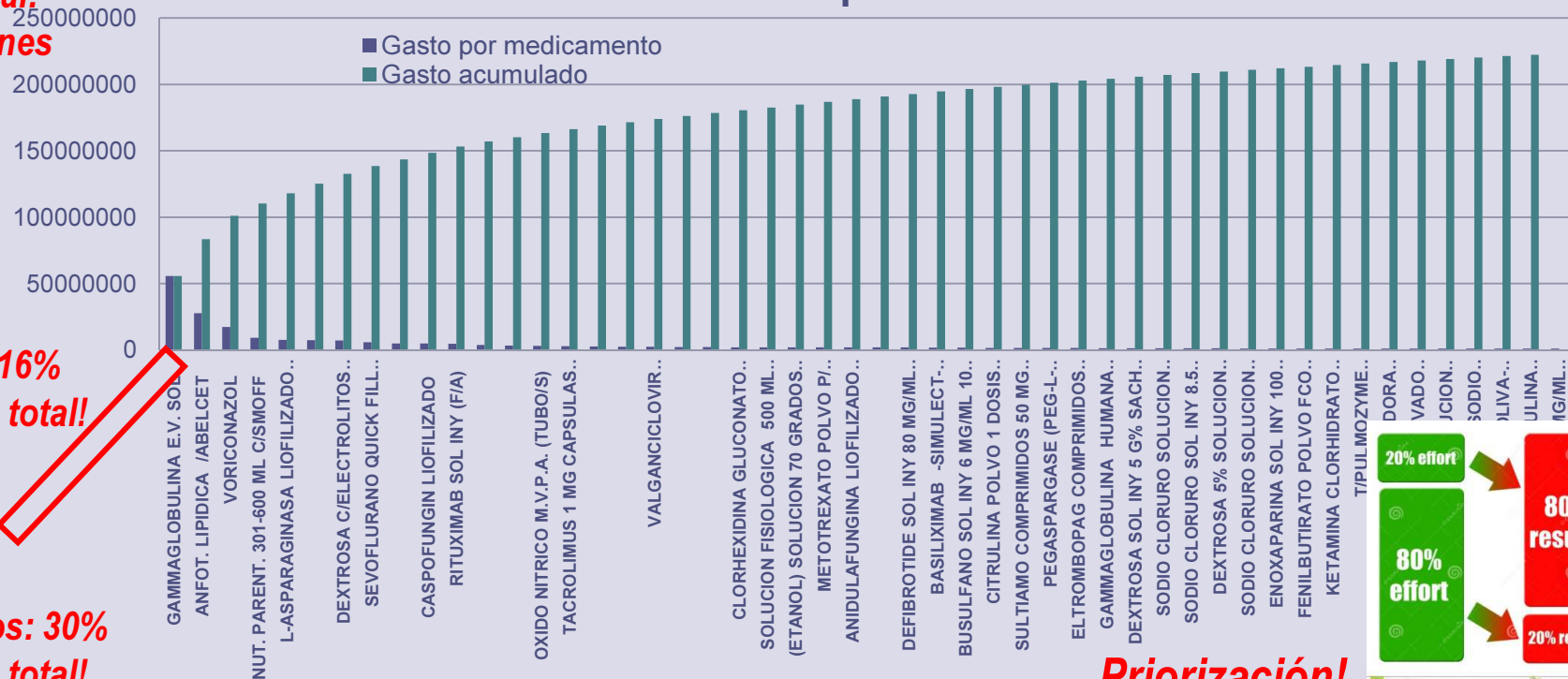
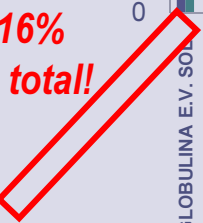
CASO GAMMAGLOBUMINA

Gasto en medicamentos Hospital Garrahan 2018

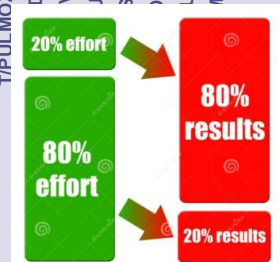
**Gasto total:
334 millones**

**Gamma: 16%
del gasto total!**

**Biológicos: 30%
del gasto total!**

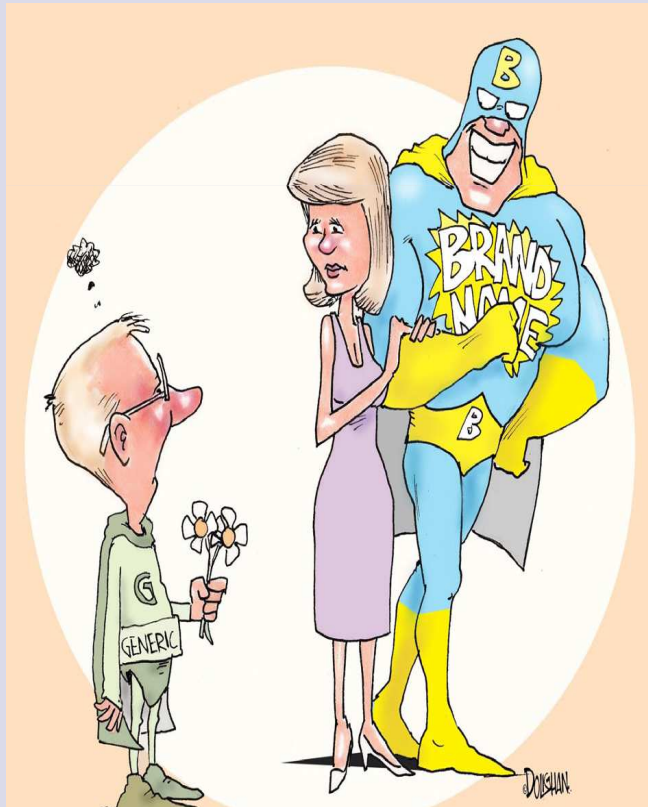


Priorización!



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO GAMMAGLOBULINA Medicamentos genéricos y confiabilidad



Journal of Clinical Immunology, Vol. 27, No. 2, March 2007 (© 2007)
DOI: 10.1007/s10875-006-9055-x

Efficacy and Tolerability of an Argentine Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency Diseases

S. KRASOVEC,^{1,2} A. ORNANI,¹ M. OLEASTRO,¹ S. ROSENZWEIG,¹ A. ROY,¹ L. PEREZ,¹ G. CAMPOS,¹ N. MARÍN,³ A. MARTINEZ,³ C. MAHIEU,⁴ M. J. MANFREDI,⁴ A. SISTI,⁴ and M. ZELAZKO⁵

Received June 23, 2006; accepted November 3, 2006
Published online: 19 January 2007

Immunoglobulina G Endovenosa UNC[®] is a 5% liquid Argentine intravenous immunoglobulin obtained from South American donors. This prospective trial was designed to evaluate if the product meets the minimal efficacy requirement of the US Food and Drug Administration of < 1 serious infection/subject/year as well as its safety in pediatric patients with Primary Immunodeficiency Diseases. Thirty patients under the age of 18, with well-defined Primary Immunodeficiency Diseases received Immunoglobulina G Endovenosa UNC[®] (330–700 mg/kg every 3–4 weeks) for 6 months. Vital signs, laboratory abnormalities, adverse events and viral tests were assessed to evaluate safety. Two serious infections occurred (pneumonia and bacteremia). The estimated infection rate was 0.114 serious

INTRODUCTION

The primary immunodeficiency diseases (PID) are a heterogeneous group of disorders due to an intrinsic defect in any of the components of the immune system. Many of them are characterized by hypogammaglobulinemia and/or defective antibody function with increased susceptibility to infections as a consequence (1, 2).

Since the 1950s replacement therapy with immunoglobulin purified from large pools of donors has been used intramuscularly with limited efficacy. In the 1980s intravenous immunoglobulin (IVIG) became available and it is the treatment of choice for patients with impaired humoral immunity to reduce both frequency and severity of bacterial infections (3).

negative. Immunoglobulina G Endovenosa UNC[®] meets the minimal efficacy requirement of the US Food and Drug Administration for pediatric Primary Immunodeficiency Diseases patients and showed efficacy and safety data comparable with other data published.

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO GAMMAGLOBULINA

Guías de práctica clínica

> 200

DOCUMENTOS!!!

BOLETÍN CIME
Centro de Información sobre Medicamentos

ÁREA DE FARMACIA

GAMMAGLOBULINA
SU USO PEDIÁTRICO BASADO EN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glóbulos blancos producidos por células plasmáticas que se originan en las linfocitas B. La gammaglobulina endógena es una fracción del plasma generada por el establecimiento de paresión de proteínas de Cabre sintetizada en su mayor parte por linfocitos B. Es un medicamento inmunomodulador, tener que evitar como buffer a amoníaco y iones de sodio.

ESPECIALIDAD	INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN BASED EN LA EVIDENCIA	EBL	EBM
PEDIATRIA	infecciones graves	...	1	1
	neumonías bacterianas	...	1	1
	neumonías virales	...	1	1
PEDIATRIA	infecciones graves	...	1	1
	neumonías bacterianas	...	1	1
PEDIATRIA	infecciones graves	...	1	1
	neumonías bacterianas	...	1	1
PEDIATRIA	infecciones graves	...	1	1
	neumonías bacterianas	...	1	1

2006 → **2019**

Nueva Evidencia

Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia

Second Edition
July 2012

Pharmacology and therapeutics

Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies

Stacy J. Barron¹, MD, Michael T. Del Vecchio², MD, and Stephen C. Aronoff², MD

Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence

Elena E. Perez, MD, PhD,^a Jordan S. Orange, MD, PhD,^b Francisc Ivan K. Chinn, MD,^b Morna Dorsey, MD, MMSc,^d Yehia El-Gamal Elham Hossny, MD, PhD,^e Bruce Mazer, MD,^g Robert Nelson, MD, Stanley C. Jordan, MD,¹ E. Richard Stiehm, MD,^k Ashley A. Vo, PhD,^l and St Petersburg, Fla; Houston, Tex; Boston, Mass; San Francisco and Los Angeles, Calif; Indianapolis, Ind; and Detroit, Mich

Intravenous immunoglobulin for the treatment of childhood encephalitis (Review)

Iro MA, Martin NG, Absoud M, Pollard AJ



Guías de Atención Pediátrica

Visto: 113067

Guías de Atención Pediátrica

GUIAS DE ATENCION PEDIATRICA

GAP 2018: Manejo del Síndrome de Realimentación

GAP 2017: Manejo de Niños con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar

GAP 2016: Manejo Nutricional en Niños Quemados Graves



Próximamente ...



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO



CASO NUSINERSEN

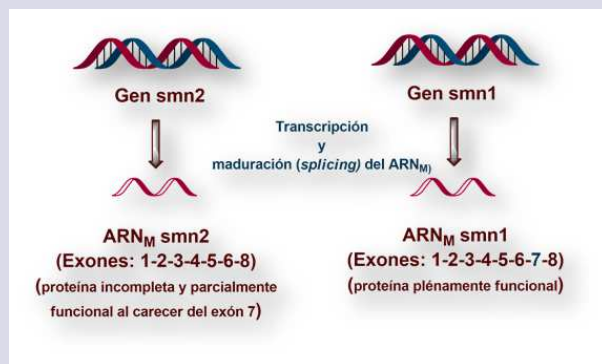
Atrofia Muscular Espinal (AME) → enfermedad genética neuromuscular progresiva (1/10.000)

Baja prevalencia (300 pacientes en Argentina, 200 niños en seguimiento Htal. Garrahan)

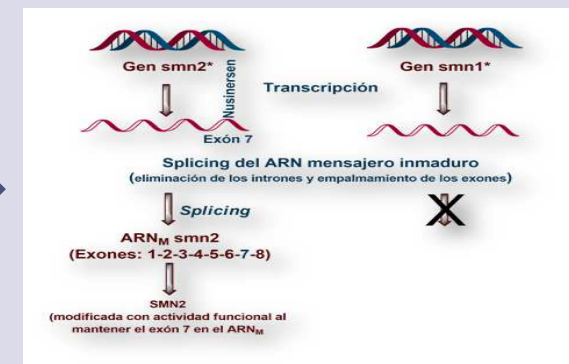
Déficit de producción proteína SMN (“*survival motor neuron*”) por gen SMN1 (cromosoma 5q)

Nusinersen (SPINRAZA®) → droga huérfana: estimula al gen SMN2 a producir proteína SMN

Vía intratecal (punción lumbar): 4 dosis carga + mantenimiento cada 4 meses de por vida



Alta complejidad → Alto costo

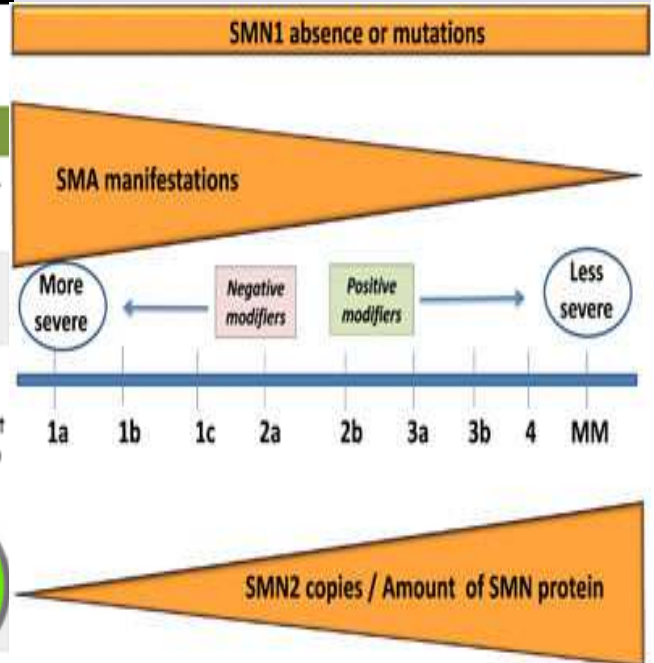
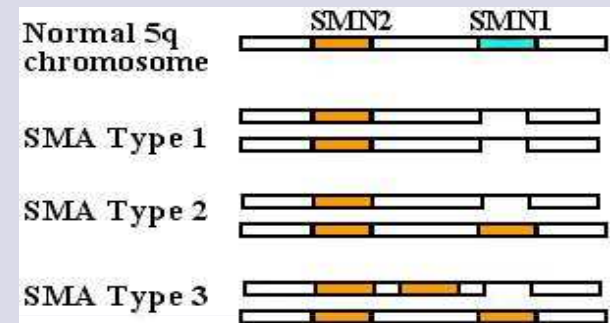


MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO NUSINERSEN

4 tipos de AME según N° de copias de gen SMN2

Estudios de investigación diseñados por tipo de AME



SMA Types

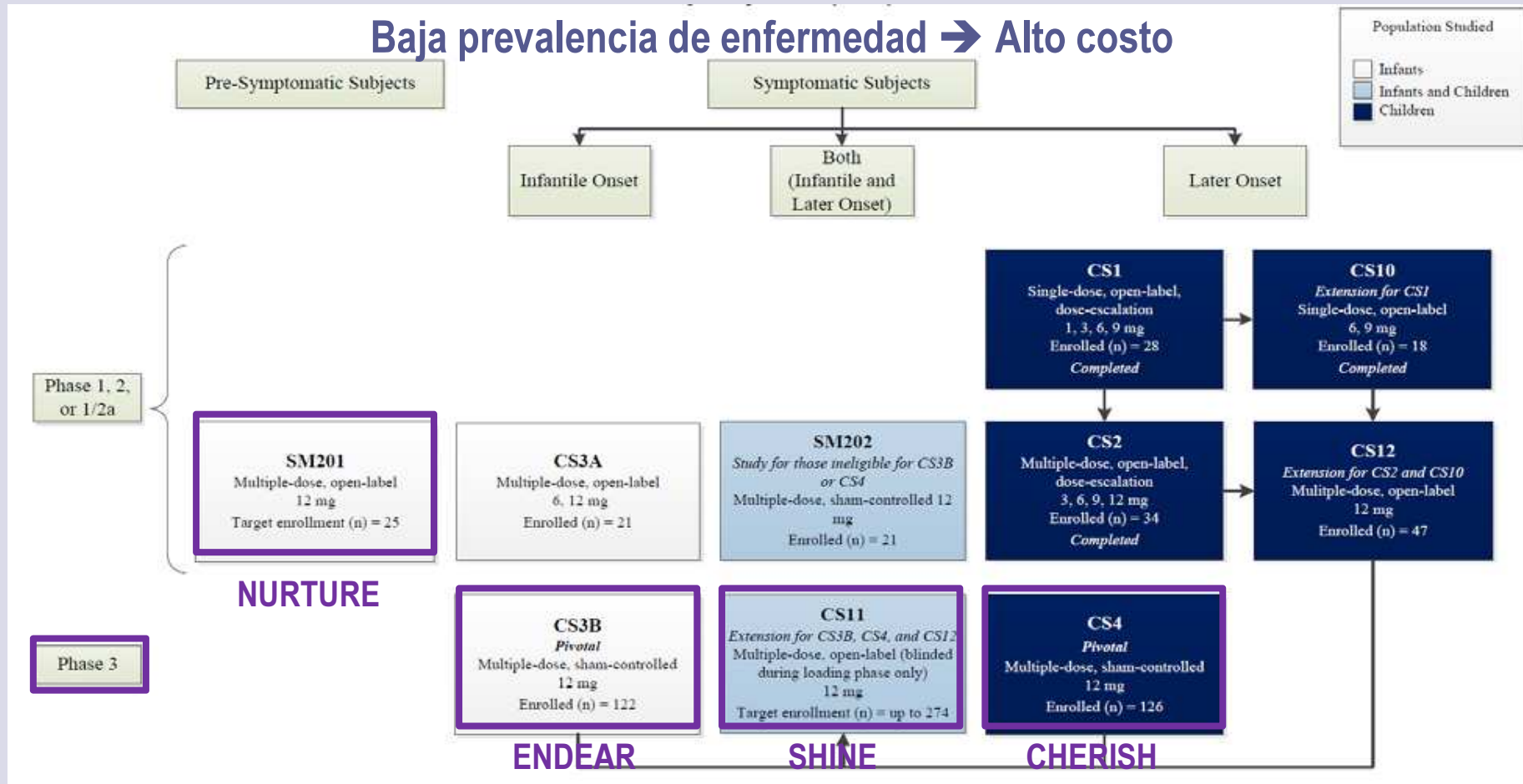
	TYPE 1	TYPE 2	TYPE 3	TYPE 4
Onset	Before 6 Months	6-18 Months	Early childhood to early adulthood (juvenile)	Adulthood (20s-30s) usually after 30
Incidence per Live Birth	Approximately 60%	Approximately 27%	Approximately 13%	Uncommon; limited information available
Developmental Milestones	<ul style="list-style-type: none"> Will never be able to sit without support Difficulty breathing & swallowing Can't crawl/will never walk 	<ul style="list-style-type: none"> Will never be able to walk or stand without support 	<ul style="list-style-type: none"> Stand alone and walk but may lose ability to walk in 30s-40s 	<ul style="list-style-type: none"> Stand alone and walk but may lose ability to walk in 30s-40s (Same as Type 3)
Survival	<ul style="list-style-type: none"> <10% Event free* by two years of age 	<ul style="list-style-type: none"> 68% alive at age 25 	<ul style="list-style-type: none"> Normal 	<ul style="list-style-type: none"> Normal



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO NUSINERSEN

Baja prevalencia de enfermedad → Alto costo



MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

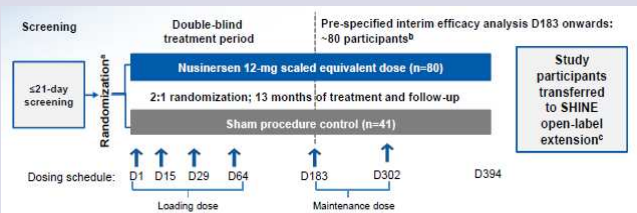
CASO NUSINERSEN

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

R.S. Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, A.M. Connolly, N.L. Kuntz, J. Kirschner, C.A. Chiriboga, K. Saito, L. Servais, E. Tizzano, H. Topaloglu, M. Tulinius, J. Montes, A.M. Glanzman, K. Bishop, Z.J. Zhong, S. Gheuens, C.F. Bennett, E. Schneider, W. Farwell, and D.C. De Vivo, for the ENDEAR Study Group*



Evidencia de Eficacia

- Calidad de evidencia
- Grado de beneficio
- Tiempo de seguimiento
- Subgrupos

Table 2. Primary and Secondary End Points.*

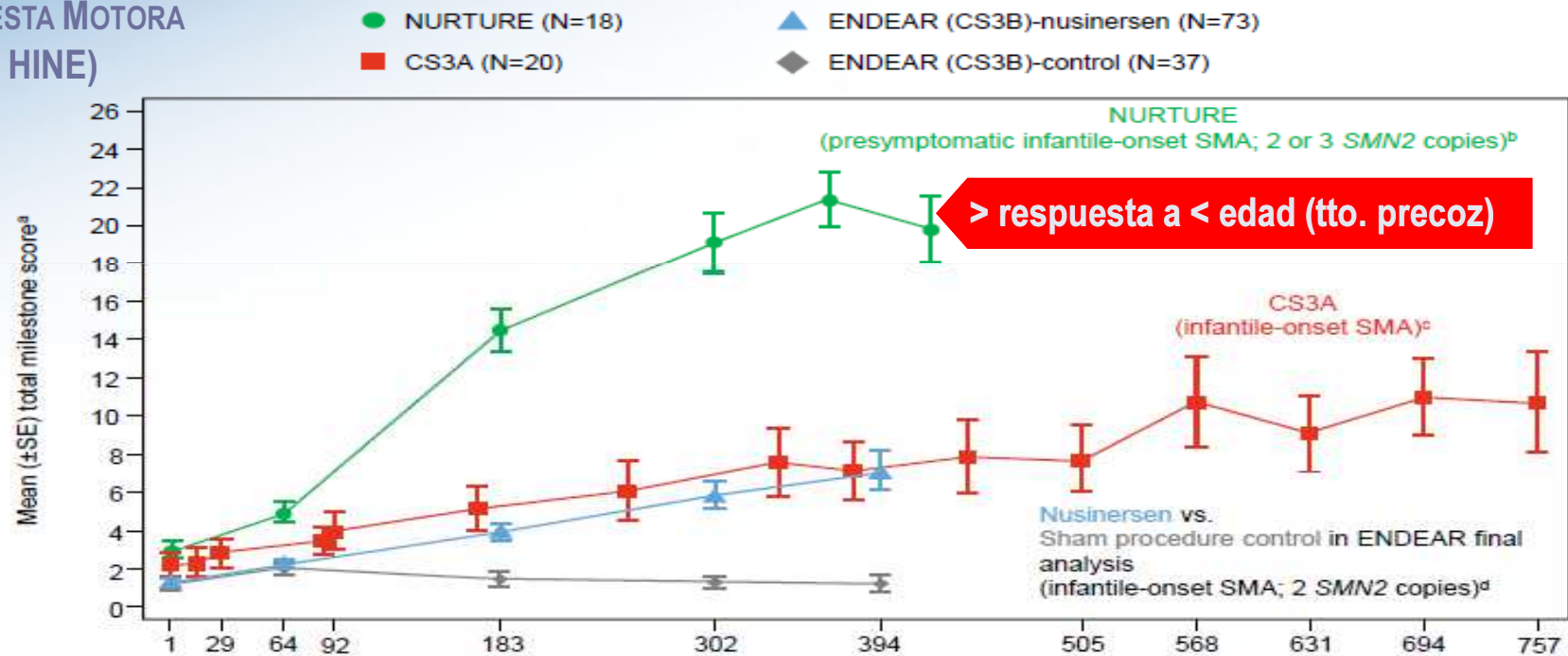
End Point	Nusinersen Group	Control Group	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)			
Primary end points				
Motor-milestone response†				
Interim analysis	21/51 (41)	0/27	—	<0.001
Final analysis	37/73 (51)	0/37	—	—
No death or use of permanent assisted ventilation‡	49/80 (61)	13/41 (32)	0.53 (0.32–0.89)	0.005
Secondary end points§				
CHOP INTEND response¶	52/73 (71)	1/37 (3)	—	<0.001
No death	67/80 (84)	25/41 (61)	0.37 (0.18–0.77)	0.004
No use of permanent assisted ventilation‡	62/80 (78)	28/41 (68)	0.66 (0.32–1.37)	0.13
CMAP response	26/73 (36)	2/37 (5)	—	—
No death or use of permanent assisted ventilation among those with disease duration ≤13.1 wk at screening‡	30/39 (77)	7/21 (33)	0.24 (0.10–0.58)	—
No death or use of permanent assisted ventilation among those with disease duration >13.1 wk at screening‡	19/41 (46)	6/20 (30)	0.84 (0.43–1.67)	—

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

SÍNTESIS ENTRE ESTUDIOS

CASO NUSINERSEN

RESPUESTA MOTORA (SCORE HINE)



	1	29	64	92	183	302	394	505	568	631	694	757
NURTURE	18	18			16							
CS3A	20	20	19	19	18	17	17	14	15	13	14	11
CS3B-nusinersen	73	66			59							
CS3B-control	37	30			23							

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO NUSINERSEN

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

R.S. Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, A.M. Connolly, N.L. Kuntz, J. Kirschner, C.A. Chiriboga, K. Saïto, L. Servais, E. Tizzano, H. Topaloglu, M. Tulinus, J. Montes, A.M. Glanzman, K. Bishop, Z.J. Zhong, S. Gheuens, C.F. Bennett, E. Schneider, W. Farwell, and D.C. De Vivo, for the ENDEAR Study Group*

Evidencia de Eficacia

Respuesta: 50%
< respuesta en subgrupo
con > edad al inicio de
tratamiento (>3 meses) o
con ventilación asistida

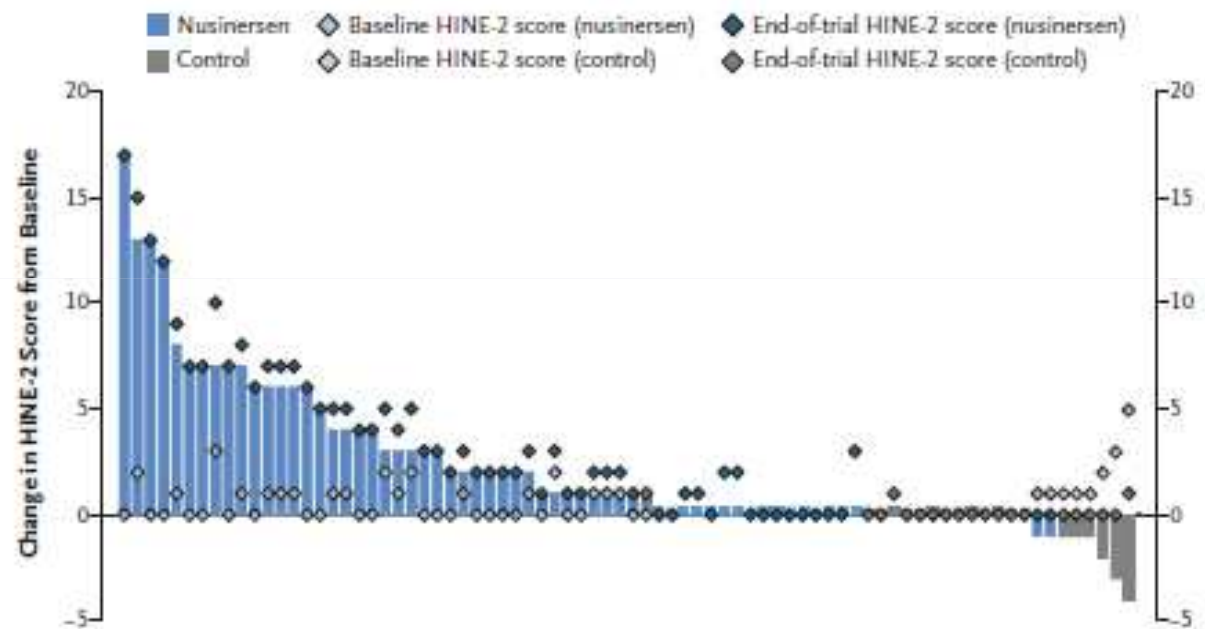


Figure 1. HINE-2 Scores.

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO NUSINERSEN

Análisis de Impacto Presupuestario



COSTO DE MEDICACIÓN ANUAL/PACIENTE: (excluye importación e internación)

1º año de tratamiento (6 dosis): U\$S750.000 (\$13.000.000) **U\$S 125.000 por dosis**

2º año de tratamiento (3 dosis): U\$S350.000 (\$6.000.000)

**10% del gasto anual en medicamentos
Farmacia HG (2017: \$130.000.000)**

IMPACTO PRESUPUESTARIO ANUAL ESTIMADO (1º año):

70 pacientes elegibles estimados anuales (25 nuevos casos diagnosticados en 2016)

Costo total anual por paciente: \$13.008.688 (medicación + internación en HDC)

Impacto presupuestario anual:

\$910.608.160

**7 veces presupuesto anual medicamentos Farmacia HG
18.28% del presupuesto anual total HG (2017: \$4.982.630.000)**

RECOMENDACIÓN:

Elevar al nivel central (**MSN**) para decisión de cobertura y financiamiento (**política de salud**)

Negociación de precios o riesgo compartido + programa de acceso controlado y estandarizado

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

CASO NUSINERSEN

“Los altos precios actuales de drogas para enfermedades raras van a ser imposibles de soportar por cualquier sistema de salud.”

Se necesita una estrategia global y cohesiva.”

**The Lancet
Neurology
October 2017**

Treating rare disorders: time to act on unfair prices

www.thelancet.com/neurology Vol 16 October 2017

JAMA Pediatrics | Special Communication

Ethical Challenges Confronted When Providing Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy

Alyssa M. Burgart, MD, MA; David Magnus, PhD; Holly K. Tabor, PhD; Erin Daksha-Talati Paquette, MD, JD; Joel Frader, MD; Jaqueline J. Glover, PhD; Brian M. Jackson, MD, MA; Charlotte H. Harrison, PhD, JD, MPH; David K. Urion, MD; Robert J. Graham, MD; John F. Brandsema, MD; Chris Feudtner, MD, PhD, MPH

Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Are We Paying Too Much for Too Little?

Vinay Prasad, MD, MPH

Nusinersen, one of several recently approved drugs intended for use in a rare disease, boasts an eye-popping price tag. Biogen Pharmaceuticals announced that nusinersen will cost \$750 000 for the first year of treatment and \$375 000 each year thereafter (prescribed indefinitely) for patients with spinal muscular atrophy (SMA).¹ Other recently approved costly thera-

jamapediatrics.com

JAMA Pediatrics February 2018 Volume 172, Number 2

MEDICAMENTOS DE ALTO COSTO

ESTRATEGIAS DE ABORDAJE

¿QUÉ HACER?

ANTES DE ROMPER EL CHANCHITO ...



- **Alto costo – Baja prevalencia (drogas huérfanas):** Evaluar evidencia de eficacia → Analizar indicaciones y grupos pasibles de tratamiento → Estimar impacto presupuestario → Negociar precio (o riesgo compartido) y/o uso bajo protocolo de investigación → Re-evaluación periódica para continuación o desinversión.
- **Alto costo – Prevalencia media:** Evaluar evidencia de eficacia → Estimar costo-efectividad e impacto presupuestario → Revisar indicaciones → Priorizar uso en grupos de alto riesgo.
- **Alto costo – Alta prevalencia:** Evaluar evidencia de eficacia y alternativas terapéuticas → Elaborar Guías de práctica clínica → Monitorear utilización y adherencia a las recomendaciones de uso → Actualizar periódicamente según nueva evidencia.

Dra. Graciela Demirdjian
gdemir@intramed.net