

# Maestría en Sistemas de Salud y Seguridad Social

## Trabajo Final de Maestría

Autor: Roberto Bitton

### **EVALUACIÓN DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO Y DE BENEFICIOS SANITARIOS EN LA INCORPORACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EN LOS SUBSISTEMAS DE SALUD PRIVADOS Y PAMI EN ARGENTINA**

2013

Director de Tesis: Dr. Mario Glanc

*Citar como:* Bitton R. (2013). *Evaluación del impacto presupuestario y de beneficios sanitarios en la incorporación de nuevos medicamentos oncológicos en los subsistemas de salud privados y PAMI en Argentina.* [Trabajo Final de Maestría, Universidad ISALUD]. RID ISALUD.  
<http://rid.isalud.edu.ar/handle/1/492>



# **INDICE**

<b>1- INTRODUCCIÓN, DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS</b>	<b>PAG. 3</b>
<b>2- LOS DETERMINANTES DE LA MORTALIDAD</b>	<b>PAG. 15</b>
<b>3- DEFINICIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO, SISTEMA DE SALUD EN ARGENTINA, IMPORTANCIA DE SUBSISTEMAS DE SALUD PRIVADOS Y PAMI</b>	<b>PAG. 21</b>
<b>4- PROCESOS DE APROBACIÓN, REGULACIÓN DE PRECIO Y REEMBOLSO DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN ARGENTINA Y LATINO-AMERICA</b>	<b>PAG. 30</b>
<b>5- EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER</b>	<b>PAG. 35</b>
<b>6- ESTADO DEL ARTE: UTILIZACIÓN DE EVALUACIONES ECONOMICAS Y DE EVALUACIONES DE IMPACTO PRESUPUESTARIO EN LA TOMA DE DECISIÓN DE COBERTURA O REEMBOLSO DE MEDICAMENTOS</b>	<b>PAG. 47</b>
<b>7- METODOLOGÍA: MODELO DE IMPACTO PRESUPUESTARIO (MIP) Y BENEFICIOS CLÍNICOS</b>	<b>PAG. 51</b>
<b>7.1- ESTRUCTURA DEL MODELO DE IMPACTO PRESUPUESTARIO</b>	<b>PAG. 52</b>
<b>7.2- INPUTS Y SUPUESTOS PRINCIPALES UTILIZADOS</b>	<b>PAG. 53</b>
<b>7.3- ANÁLISIS</b>	<b>PAG. 55</b>
<b>8- RESULTADOS</b>	<b>PAG. 56</b>
<b>8.1- RESULTADOS EN CÁNCER DE MAMA COMPARACIÓN DEL BENEFICIO E IMPACTO PRESUPUESTARIO EN SUBSISTEMA PRIVADO Y PAMI</b>	<b>PAG. 56</b>
<b>8.2- RESULTADOS EN CÁNCER DE PULMON COMPARACIÓN DEL BENEFICIO E IMPACTO PRESUPUESTARIO EN SUBSISTEMA PRIVADO Y PAMI</b>	<b>PAG. 60</b>
<b>8.3- RESULTADOS EN CÁNCER COLO-RECTAL COMPARACIÓN DEL BENEFICIO E IMPACTO PRESUPUESTARIO EN SUBSISTEMA PRIVADO Y PAMI</b>	<b>PAG. 66</b>
<b>9- DISCUSIÓN</b>	<b>PAG. 71</b>
<b>10- CONCLUSIONES</b>	<b>PAG. 72</b>
<b>11- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>PAG. 76</b>

# 1- INTRODUCCIÓN, DESARROLLO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

La evaluación económica de nuevas tecnologías sanitarias ha sido vista por algunos autores como un intento de contener los gastos crecientes en salud, particularmente en lo referido a gastos en medicamentos. Muchos países desarrollados han experimentado en las últimas décadas, un incremento muy rápido de sus gastos asociados a medicamentos con crecimientos reales que excedían porcentualmente el aumento del producto interno bruto. La mayor parte de los análisis económicos en salud involucran estudios de costo-efectividad o costo-utilidad y el objetivo final es poder decidir si el costo de oportunidad de los recursos asignados a una nueva tecnología, se justifican en función del beneficio esperado en el estado de salud de la población. Sin embargo muchas veces la información de costo-efectividad o costo-beneficio no es suficiente para poder tomar la decisión de incorporar una nueva tecnología para una organización financiadora de salud. La pieza de información faltante es la evaluación del impacto presupuestal de dicha incorporación, ya medido en términos de factibilidad aplicada a los recursos disponibles. En otras palabras: Estimar si el presupuesto de la organización estará en condiciones de absorber el nuevo gasto  $Y$ , en la medida que los recursos disponibles no son infinitos, cuales serán las prestaciones va a tener que resignar para poder cubrir la nueva incorporación tecnológica?

Este trabajo se desarrollará sobre 2 líneas fundamentales. Primero se explorará el impacto en términos de beneficios clínicos de la incorporación de nuevas drogas oncológicas en las últimas décadas, y segundo, se desarrollará un análisis del impacto presupuestario de la incorporación de algunas nuevas moléculas seleccionadas en las tres enfermedades oncológicas más prevalentes en el hemisferio occidental, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer colo-rectal, en estadios avanzados (metastásicos o irreseccables) en algunos de los subsistemas de salud argentino.

Las grandes mejoras en la expectativa de vida de la población global se han dado históricamente en épocas en que la tecnología médica estaba en sus inicios, la industria farmacéutica era rudimentaria (ni siquiera los antibióticos habían sido inventados), las campañas de vacunación no existían, y nuestro conocimiento de la biología de las enfermedades era escaso (REF 1, Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. The determinants of Mortality. Journal of Economic perspectives. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120). Corresponde entonces preguntarse acerca de los avances de la ciencia y tecnología médica a partir de la última mitad del siglo XX y su vinculación con su impacto real en salud y en los presupuestos de las organizaciones financiadoras de salud.

El área de Oncología es una especialidad especialmente importante por dos razones: primero en la actualidad el Cáncer se ha transformado en la segunda causa de mortalidad (después de las enfermedades Cardio y cerebrovasculares) en países desarrollados y en poblaciones urbanas de los países en vías de desarrollo, y segundo se ha producido en la últimas 2 décadas un aumento del gasto en bienes y servicios de salud relacionados con la Oncología, debido en parte a la mayor prevalencia de la enfermedad relacionada con el envejecimiento poblacional y a un cambio paradigmático fundamental en la forma en que se descubren y desarrollan nuevas drogas en Oncología, lo que ha tenido como consecuencia directa un crecimiento importantísimo en los precios de las terapias oncológicas.

El plan de este trabajo es focalizarse en dos subsistemas dentro del sistema de salud argentino, PAMI y sistema privado de prepagas y obras sociales de dirección, dada su importancia en el valor real dentro de la economía y finanzas del sistema de salud argentino, como también

importancia en cuanto a la generación de prácticas y guías de tratamiento debido a que los principales líderes de opinión médica forman parte de estos subsistemas. Es evidente que el análisis se limitará a un grupo específico de enfermedades, y necesariamente se limitará a un cierto número de enfermedades y moléculas, pero a fin de que el análisis sea relevante hemos decidido explorar las patologías que tienen un impacto mayor en términos de mortalidad en nuestro país, estas son el cáncer de pulmón metastásico e irresecable, el cáncer de mama metastásico e irresecable y el cáncer colo-rectal metastásico e irresecable. El plan incluye efectuar un análisis de impacto presupuestario evaluando la incorporación de la nueva molécula al formulario terapéutico y tomando como comparador la combinación de tratamientos más comunes utilizados previamente a la incorporación: por ejemplo la incorporación de cetuximab para cáncer colo-rectal, la incorporación de afatinib para cáncer de pulmón y la incorporación de pertuzumab para cáncer de mama Her2Neu positivos.

En otras palabras el objetivo es analizar cómo modifican las nuevas incorporaciones terapéuticas el costo global de cada subsistema de salud, analizando el impacto presupuestario incremental de la incorporación de las mismas y relacionar esta información con las mejoras de expectativa de vida incremental esperada en la población tratada.

La metodología se basará inicialmente en la estimación del tamaño de la demanda a partir de supuestos epidemiológicos asignables a población general y su referenciación a la población objetivo y relacionar esta información con supuestos de eficacia obtenidos a partir de ensayos clínicos aleatorizados de fase III efectuados para lograr la aprobación de las drogas ante las instancias regulatorias. Una de las fuentes de datos son observaciones epidemiológicas fundamentalmente de mortalidad, mientras que las fuentes de supuestos de eficacia se obtendrán de los ensayos clínicos randomizados de fase III de registro de cada una de las drogas evaluadas de evidencias clínicas distintas.

El modelo no pretende una estimación económica precisa en tanto y en cuanto las condiciones de compra, modificaciones de precios y cambio de condiciones contractuales entre compradores y vendedores introducen sesgos particulares, pero más allá de la precisión de los datos el objetivo consiste en el análisis conceptual del gasto incremental y su vinculación con las decisiones sanitarias.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

Desde mediados del siglo XX, la velocidad de incorporación de tecnologías sanitarias generadas en los países desarrollados e incorporados subsecuentemente en Argentina, ha excedido todas las expectativas. En las últimas décadas los avances en medicina y biología molecular han revolucionado la práctica de la medicina, nuevos métodos diagnósticos y nuevos medicamentos dirigidos a novedosos blancos moleculares han sido lanzados al mercado y se asume comúnmente que han tenido un gran impacto en el estado de salud de la población. Sin embargo aunque notables desde el punto de vista tecnológico, estos nuevos descubrimientos no parecen haberse traducido en mayores beneficios en salud para la población general, al menos en lo que se refiere a aumentos de expectativa de vida global (REF 1, Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. The determinants of Mortality. Journal of Economic perspectives. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120). Sin embargo los nuevos avances tecnológicos se acompañan de costos de tratamiento crecientes (REF 2, Balch P. Limits on Medicare's Ability to Control Rising Spending on Cancer Drugs. NEJM 360;6, February 5, 2009: 626-633).

La farmacoeconomía puede ser englobada dentro de una disciplina más amplia, que es la de la evaluación económica de las tecnologías sanitarias. De hecho la metodología empleada no varía substancialmente si estamos evaluando el impacto sanitario de una nueva molécula o de un nuevo método diagnóstico. El fin último de todas estas evaluaciones es el de seleccionar aquellas intervenciones que tengan un impacto sanitario más positivo. Dicho en otras palabras las evaluaciones farmaco-económicas deben servir para generar instrumentos que aporten elementos para la toma de decisiones en la gestión de salud, ya sea la aprobación de una nueva molécula, o de un nuevo método diagnóstico, así como proporcionar argumentos a favor o en contra de su incorporación al vademécum y la negociación de precios.

Todas las evaluaciones farmaco-económicas intentan definir los costos generados y los beneficios obtenidos al incorporar una nueva tecnología (o una nueva droga). Esta definición sirve para poder comparar distintas tecnologías a incorporar y decidir cual representa una mejor inversión de los fondos disponibles. En teoría un gestor encargado de decidir respecto a la incorporación de dos nuevas tecnologías, si actuara como un decisor racional, tendería a elegir la opción de menor costo a igualdad de beneficios obtenidos.

La definición de beneficio hace referencia a una mejora en una variable biológica medida antes y después de tratar a un paciente o grupo de pacientes con una nueva droga. Esta mejora de variable biológica puede ser, a título de ejemplo tanto una reducción de la presión arterial, como modificación de una variable biológica (reducción de colesterolemia) , como aumento de intervalo de tiempo que el paciente está vivo (sobrevida global). Este beneficio cuantitativamente expresado es lo que determina si la nueva droga evaluada es eficaz o no.

En general la eficacia de una nueva droga debe ser demostrada en estudios clínicos aleatorizados evaluando la nueva droga contra un grupo control que es en general el mejor tratamiento disponible para la enfermedad que está siendo tratada con la nueva droga. Para demostrar que los beneficios observados (la eficacia) con la nueva droga son mayores que los observados con el tratamiento control, debería observarse una diferencia de eficacia entre los dos tratamientos con un cierto nivel de significancia estadística que asegure que las diferencias observadas entre ambos tratamientos no se deben al azar. Cuando se lee que una droga es superior a otra con un nivel de significancia estadística de  $p=0.04$ , significa que la probabilidad que la diferencia entre ambos tratamientos sea producida por el azar es de solo 4%. En general cuando se planifican los estudios clínicos de aprobación de drogas se requiere que el diseño estadístico asegure que los niveles de significancia sean de  $p=0.05$  (5%) o menores. Si se observan estas diferencias se dice que el beneficio observado es estadísticamente significativo (REF 3, Simon R. Clinical Trials for predictive Medicine. *Statist. Med.* 2012, 31 3031–3040).

Es importante señalar que a veces, debido a que muchos estudios clínicos incorporan un gran número de pacientes, se puede observar que un beneficio clínico reportado en un estudio clínico es de una baja magnitud, por ejemplo una nueva droga reduce solo un par de milímetros de mercurio la presión arterial, o aumenta la supervida global 1 o 2 semanas, respecto al tratamiento estándar, pero a pesar de ello alcanza niveles de significancia estadística menores de  $p=0.05$ . En estos casos el beneficio observado tiene significancia estadística pero la significancia clínica del beneficio es dudosa. Muchas veces sin embargo algunas agencias regulatorias aprueban nuevas drogas, en particular en especialidades como la Oncología que son percibidas como de alta necesidad médica, con la sola demostración de significancia estadística aún en casos donde la significancia clínica sea dudosa debido a que la magnitud del beneficio observado es muy bajo (REF 4, Johnson J. R., Ning Y., Farrell A. et al. Accelerated approval of Oncology products: The Food and Drug Administration experience. *JNCI*. Vol 103, Issue 8, April 20, 2011: 636-644).

El nivel o grado de evidencia clínica es un sistema jerarquizado, basado en las pruebas o estudios de investigación, que ayuda a los profesionales de la salud a valorar la fortaleza o solidez de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una estrategia terapéutica. Desde finales de la década de 1990, cualquier procedimiento realizado en Medicina, ya sea preventivo, diagnóstico, terapéutico, pronóstico o rehabilitador, tiene que estar definido por su nivel de evidencia científica, corriente que se llama Medicina basada en la evidencia o basada en las pruebas (REF 5, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, Paul Glasziou, and R. Brian Haynes. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM (3rd ed). Edinburgh: Churchill Livingstone, Chapter 1, 2005).

Los niveles de evidencia son los siguientes:

- **Ia:** La evidencia proviene de meta-análisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.
- **Ib:** La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.
- **Ia:** La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.
- **Iib:** La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero cuyo efecto puede evaluarse.
- **III:** La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.
- **IV:** La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Es importante mencionar que si el estudio estuvo adecuadamente diseñado desde el punto de vista metodológico y estadístico podemos encontrarnos con casos en una nueva droga presente un nivel de evidencia Ib, por lo que puede ser aprobada por las agencias regulatorias como la FDA o la ANMAT, tener grado de recomendación elevada por estar basada en un estudio aleatorizado controlado bien diseñado, pero presentar una magnitud de beneficio clínico baja que haría dudar de la conveniencia de prescribirla o decidir financiar su cobertura. Este ejercicio del "sentido común clínico", esta racionalidad clínica es vital para ayudar en la toma de decisión respecto a la incorporación de nuevas tecnologías.

La siguiente figura muestra un gráfico de costo-efectividad. Como se puede observar en la figura 1 (REF 6, Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos. Editores Sacristan del Castillo J.A., Badia Llach X., y Rovira Forns J. Editores Medicos 1995, Madrid. Capitulo No 1, Farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos. Introducción. Sacristan del Castillo J.A.; página 22), el gráfico consta de un eje de abscisas donde se representan los costos incrementales de la nueva tecnología evaluada, y un eje de ordenadas donde se representan los resultados de efectividad incremental obtenidos. Ambos ejes se cortan en el punto cero, y hacia la derecha y arriba del cero tanto los costos incrementales como la efectividad incremental son positivas y aumentan en la medida que se alejan del valor cero. Por el contrario hacia la izquierda y abajo del cero tanto los costos incrementales como la efectividad incremental son negativas y se hacen más negativas en la medida que se alejan del valor cero. Los estudios farmaco-económicos intentan definir la mejor de 2 (o más) opciones, tratando de elegir aquella que tenga la mejor "relación costo-efectividad" y se utiliza este gráfico para representar los resultados de costo efectividad o costo utilidad.

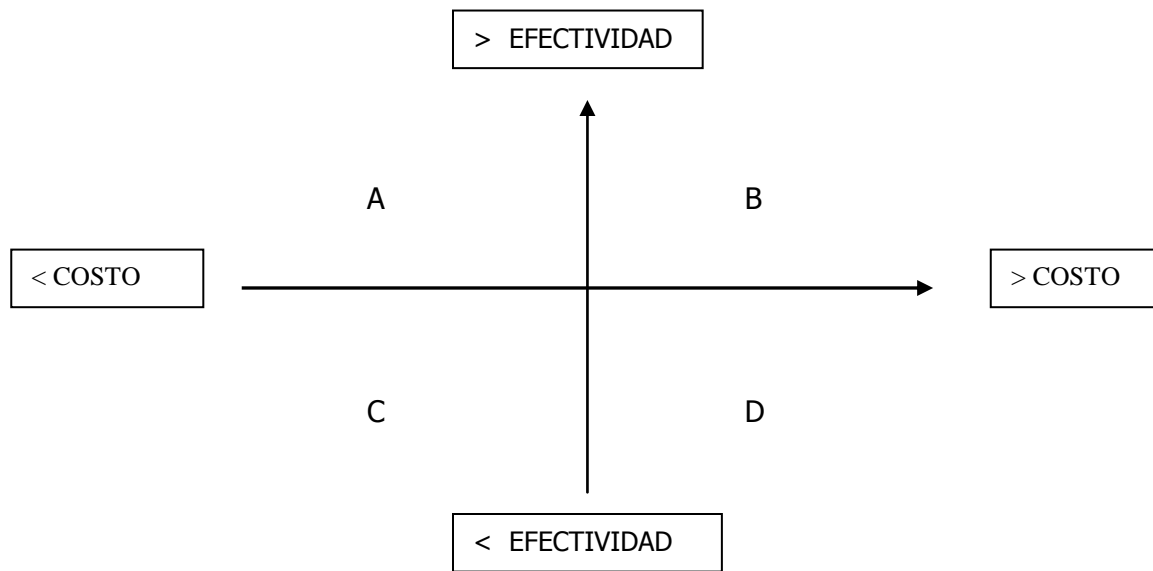


Figura 1: Relación entre costo y efectividad de un fármaco respecto a otro. (Modificado de Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos. Editores Sacristan del Castillo J.A., Badia Llach X., y Rovira Fornis J. Editores Medicos 1995, Madrid. Capitulo No 1, Farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos. Introducción. Sacristan del Castillo J.A.; pagina 22.)

Dependiendo de cuales sean los valores de costo y efectividad incremental, un resultado dado puede situarse en cualquiera de los cuadrantes delimitados por los 2 ejes (REF 6, Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos. Editores Sacristan del Castillo J.A., Badia Llach X., y Rovira Fornis J. Editores Medicos 1995, Madrid. Capitulo No 1, Farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos. Introducción. Sacristan del Castillo J.A.; página 22). Los cuadrantes A (una opción es más efectiva y cuesta menos) y C (una opción es menos efectiva y más cara) no plantean ninguna duda con respecto a la elección, la primera es una opción que ahorra costos y tiene igual mayor beneficio por lo que sería siempre la opción preferible, mientras que la segunda es una opción más cara y menos beneficiosa por lo que nadie la elegiría. La posibilidad D es casi excepcional. El problema suele plantearse en el cuadrante B, cuando la efectividad de una opción es superior a la otra, pero su costo también es mayor, esta situación es la que se presenta más comúnmente en la evaluación de nuevas tecnologías.

Por supuesto no todos los puntos del cuadrante B son iguales puede haber nuevas drogas con un muy alto costo y un pequeño incremento en la efectividad que están alejados del cero en el eje de abscisas pero cercano al cero en el eje de ordenadas (abajo y a la derecha en el cuadrante), así como drogas con un bajo costo y un gran incremento en la efectividad que están cercanas al cero en el eje de abscisas pero lejanos del cero en el eje de ordenadas (arriba y a la izquierda en el cuadrante). Por ejemplo es posible una droga A con un beneficio incremental de menos de 1 mes de sobrevida global con un costo de tratamiento mensual muy alto, u otra droga B que produzca una beneficio incremental de sobrevida global mayor a 1 año también con costos de tratamiento muy altos. Ambas drogas se encuentran en el mismo cuadrante porque tienen mayores costos y mayores efectividades, sin embargo la elección

racional sería elegir la droga B. La farmaco-economía nos puede proveer de elementos metodológicos para ayudarnos a diferenciar entre las drogas que produzcan mejoras en los beneficios clínicos a costos mayores de la terapia estándar en una forma racional.

Por supuesto que si fuera a ser lanzada al mercado una nueva alternativa terapéutica curativa para un cáncer en particular o modificara ciertamente la tendencia de mortalidad de los pacientes tratados, no resultaría ético ni aceptable la omisión o exclusión en el arsenal terapéutico de cualquier financiador. El dilema que enfrentan los tomadores de decisión de las organizaciones financiadoras de salud es que la mayor parte de las veces las nuevas moléculas se aprueban e incorporan en la farmacopea con demostración de significancia estadística pero con un beneficio clínico dudoso (debido a que la magnitud del beneficio producido es bajo) y a costos mucho mayores que las terapias convencionales usadas habitualmente en el manejo de las enfermedades.

En otros términos, que sucedería si una nueva molécula de alto costo no curase una enfermedad, ni aumentase significativamente la sobrevivencia media, sino que solo aumentase la sobrevivencia media en un plazo muy corto pero a expensas de un alto costo de tratamiento? Cual debería la racionalidad que defina la decisión en este caso?

Idénticas reflexiones aplican para el caso en que una nueva droga, solo produjese modificaciones variable "blanda" de la enfermedad, como un marcador indirecto de la enfermedad como pueden ser la medición de la presión arterial, el colesterol o un marcador tumoral, o reducción del tamaño tumoral, pero no en variables "duras" como mortalidad global, mortalidad cardiovascular o mortalidad por cáncer.

La farmaco-economía ofrece diversas herramientas al respecto. Los estudios de costo efectividad o costo utilidad son ejemplos de ello. Los primeros informan acerca del costo incurrido por unidad natural de beneficio clínico obtenido (por ejemplo costo por año de vida ganado o por fractura prevenida). Los estudios de costo efectividad permiten comparar drogas con mecanismos similares de acción, pero no permiten comparar un antihipertensivo con una droga antineoplásica. Los estudios de costo utilidad fueron diseñados para permitir comparaciones en diferentes áreas terapéuticas, se basan en traducir por diversos métodos los beneficios clínicos obtenidos de sus unidades naturales a unidades comunes de utilidad como "años de vida ganados ajustados por calidad de vida" (AVAC) o "años de vida ganados ajustados por discapacidad" (AVAD), y asociar ese beneficio en utilidad al costo incurrido en obtenerlo. De esta forma los beneficios se expresan en costo por AVAC tanto para drogas usadas en distintas especialidades permitiendo seleccionar la droga con mayor "costo-utilidad" a fin de proveer elementos de juicio para la toma de decisión (REF 7, Drummond M, Brixner D, Gold M, et al. Toward a Consensus on the QALY. Value in Health. Special Issue: Moving the QALY Forward: Building a Pragmatic Road. Vol 12, Issue Suppl. 1. pages S31–S35, March/April 2009).

En 1900 la principal causa de muerte en EEUU eran la influenza y la neumonía, seguidas por la tuberculosis y la gastroenteritis. En el siglo XXI las principales causas de muerte en el hemisferio occidental son enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades cerebrovasculares (REF 8, Hunter D, Reddy S. Non Communicable Diseases. NEJM 369; 14. October 3, 2013: 1336-1343). ¿Qué fue lo que ocurrió?, ¿Qué produjo este cambio?.

En un periodo de 100 años el patrón de mortalidad en el mundo desarrollado cambio dramáticamente. Al inicio del siglo XX las 3 principales causas de muerte eran infecciosas, actualmente son Las enfermedades crónicas no transmisibles, fenómeno denominado

“transición epidemiológica” (REF 9, Wilkinson R. G. The Epidemiological Transition: From Material Scarcity to Social Disadvantage? Daedalus, Vol. 123, No. 4, Health and Wealth (Fall, 1994), pp. 61-77). Consecuentemente el tipo de servicios sanitarios requeridos hoy será muy distinto comparado a lo requerido en 1900. La pregunta que cabe formularse es la siguiente: ¿en qué medida la medicina y la ciencia contribuyeron a estos cambios en los patrones de mortalidad?

La figura 2 ilustra respecto a los cambios de mortalidad, expresados en expectativa de vida ocurridos a lo largo del siglo XX en los Estados Unidos.

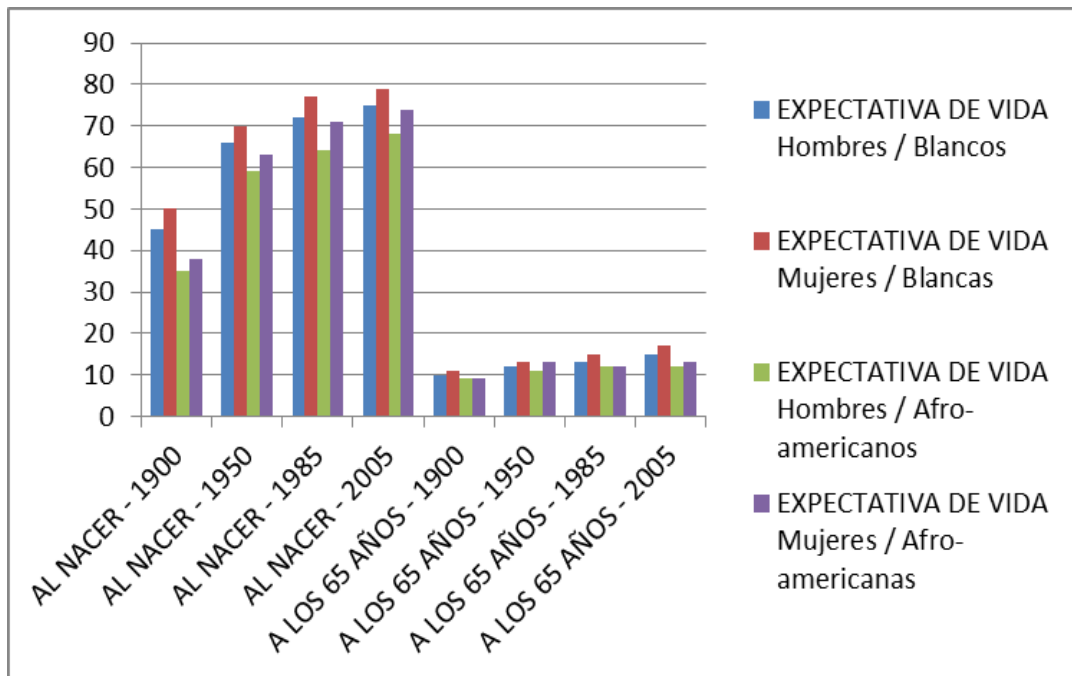


Figura 2: Esperanza de vida al nacer y a los 65 años, clasificadas por sexo y raza en EEUU. Años 1900, 1950, 1985 y 2005 (Modificado del Centro Nacional de Estadísticas de Salud: EEUU 2007 DHHS publication number 68-1243 Washington DC, Public Health Service, March 2007.)

La figura 2 muestra la esperanza de vida al nacer y a los 65 años en los EEUU, para personas blancas y afro-americanas tanto de sexo masculino como femenino (REF 10, Centro Nacional de Estadísticas de Salud: EEUU 2007 DHHS publication number 68-1243 Washington DC, Public Health Service, March 2007). Obsérvese que los años de vida que se esperarían que una persona viviese contabilizada desde el nacimiento, para todos los grupos reportados, mejoraron dramáticamente en el siglo XX, pero la mayor parte de este cambio ocurrió entre los años 1900 y 1950. Recuérdese que en 1950, los antibióticos habían sido recientemente descubiertos y su uso aún no estaba generalizado, además no existían la mayoría de las vacunas actualmente disponibles. Lo que explica este aumento importante de la esperanza de vida al nacer entre 1900 y 1950 no fueron los avances médico-científicos específicamente, sino disminuciones en la mortalidad por enfermedades infecto-contagiosas y en la mortalidad infantil producidas por mejoras de infraestructura cloacal, acceso a agua potable, mejores condiciones de vida, mejor alimentación, en general mejoras en factores socio-económicos (REF 1, Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. The determinants of Mortality. Journal of Economic perspectives. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120.). Si en cambio observamos la esperanza de vida para individuos de 65 años, observaremos que una mejoría muy pequeña se produjo entre 1900 y

2005. En otras palabras aquel individuo que llegaba a los 65 años en 1900 no vivía mucho menos que el individuo que llega a los 65 años en la actualidad. En términos de las enfermedades que afligen a los adultos, hemos sido poco exitosos en extender la esperanza de vida.

## ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS:

Los datos de incidencia y mortalidad por cáncer para todos los distintos tipos de cánceres entre 1973 y 2008 en los Estados Unidos, revelan que la mortalidad global por cáncer en ambos sexos en 1973 fue de 200 casos fallecidos cada 100.000 habitantes para alcanzar un pico de 215 casos / 100.000 habitantes en 1991 y alcanzar una reducción de 20% desde ese pico en 2009 con 173 casos / 100.000 habitantes (REF 11, Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11–30). Estas reducciones de mortalidad por cáncer se encuentran asociadas a mejoras en los métodos de tamizaje de cáncer de mama y colo-rectal, así como a reducciones de incidencia de cáncer de pulmón asociadas al éxito de políticas antitabáquicas implementadas en Estados Unidos en las últimas décadas (REF 11, Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11–30).

Sin embargo cuando analizamos las variaciones de mortalidad por cánceres individuales en el mismo período separándolas por estadios tumorales podemos ver que la mortalidad por cáncer en los estadios avanzados (metastásicos e irresecables) para los tumores sólidos más prevalentes no ha disminuido apreciablemente en las últimas 4 décadas (REF 11, Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11–30. REF 12, Greelee R, Murray C. et al. Cancer Statistics 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7 - 33. REF 13, Silverberg E. Boring C. et al. Cancer Statistics 1990. CA Cancer J Clin; 40, Num 1: Jan-Feb 1990. REF 14, Silverberg E. Cancer Statistics 1980. CA Cancer J Clin 30, Num 1: Jan-Feb 1980.) como se observa en la tabla 1.

Prob. Sobrevida a 5 años	Ca de Mama	Ca Colo-rectal	Ca de Pulmon	
1980	18%	5%	1%	Ref 14
1990	19%	6%	1%	Ref 13
2000	22%	9%	2%	Ref 12
2013	24%	12%	4%	Ref 11

Tabla 1: Probabilidad de supervivencia a 5 años esperada para pacientes con estadio IV de cánceres de Mama, Pulmon y Colo-rectal entre 1980 y 2013 (Modificado de: REF 11, Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11–30. REF 12, Greelee R, Murray C. et al. Cancer Statistics 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7 - 33. REF 13, Silverberg E. Boring C. et al. Cancer Statistics 1990. CA Cancer J Clin; 40, Num 1: Jan-Feb 1990. REF 14, Silverberg E. Cancer Statistics 1980. CA Cancer J Clin 30, Num 1: Jan-Feb 1980).

El intervalo de tiempo entre 1970 y 2013 cubre uno de los períodos más importantes en cuanto a la introducción de nuevas drogas antineoplásicas, de hecho las principales drogas en uso en la actualidad fueron sucesivamente incluidas en este período, el cis-platino a principio de la década del 70, las antraciclinas a fines de la década del 70 (doxorubicina y daunorubicina), los alcaloides de la vinca en los 80 (vincristina, vinblastina, vindesina), los taxanos en los 90 (paclitaxel y posteriormente docetaxel), los anticuerpos monoclonales antineoplásicos y antiangiogénicos a fines de la década de los noventa y primera década de este siglo.

La observación de que la mortalidad específica por cáncer para estadios con enfermedad a distancia (estadio IV) no ha mejorado en forma importante, mientras que la mortalidad global por cáncer para todos los estadios combinados ha mejorado en forma importante, sugiere fuertemente que la mejora en mortalidad se debe al diagnóstico de estadios más tempranos y no a la incorporación de nuevas moléculas a los formularios terapéuticos (REF 15, Jemal A. Bray F. Center M. et al. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011; 6, 1: 69-90).

Un fenómeno similar se observa para el resto de los tumores sólidos más prevalentes. Con excepción de la reducción de la mortalidad específica global (todos los estadios) por Cáncer de Pulmón en hombres a partir de la década del 90, poco ha cambiado en las últimas 4 décadas del siglo XX, la reducción de mortalidad por cáncer de pulmón en hombres ha comenzado a disminuir en la última década del siglo XX, debido a una disminución del consumo de tabaco en los hombres producido por agresivas campañas anti-tabaco impulsadas por el gobierno de los EEUU en las últimas 2 décadas y no a mejores terapias antineoplásicas en esta enfermedad (REF 15, Jemal A. Bray F. Center M. et al. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011; 6, 1: 69-90).

En Oncología en la última década numerosas drogas se incorporaron al armamentarium terapéutico de la mano de importantes descubrimientos en biología molecular y en las cadenas de transducción de señales intracelulares en células tumorales y del microambiente tumoral. La evaluación del beneficio clínico tradicionalmente utilizado en Oncología para medir la eficacia en general y tomar decisiones de aprobación de comercialización de nuevas drogas se asocian a la demostración de mejoras en la sobrevida global (intervalo de tiempo que el paciente permanece vivo), variable "dura" considerada de mayor validez para evaluar una nueva droga. Sin embargo ofrece la dificultad de requerir intervalos de seguimiento de las cohortes de pacientes enroladas en los estudios clínicos muy prolongados y por ende los costos asociados al desarrollo de dichos estudios clínicos son considerables.

En las últimas décadas se ha observado cada vez más frecuentemente que las agencias regulatorias aceptan para fines de aprobación de nuevas moléculas diseños de ensayos clínicos de registro utilizando variables "blandas" como variable principal de estudio en lugar de variables duras como sobrevida global, estas variables "blandas" incluyen tanto mejoras en la sobrevida libre de progresión de enfermedad (intervalo de tiempo que el paciente permanece vivo y sin progresión de la enfermedad neoplásica), como la comprobación de reducciones del tamaño tumoral (Tasa de Respuesta Tumoral), o reducciones de los niveles plasmáticos de marcadores tumorales. El supuesto subyacente es que cambios en estas variables blandas anteceden y permiten predecir adecuadamente cambios en la sobrevida global. Desafortunadamente en muchas ocasiones mejoras en estas variables blandas no predijeron adecuadamente las mejoras en la sobrevida global, existiendo numerosos ejemplos de drogas oncológicas aprobadas basándose en mejoras de la sobrevida libre de progresión que después no demostraron producir mejoras en la sobrevida global (REF 4, Johnson J. R., Ning Y., Farrell A. et al. Accelerated approval of Oncology products: The Food and Drug Administration experience. JNCI. Vol 103, Issue 8, April 20, 2011: 636-644).

Entre 1998 y 2012, se aprobaron en los Estados Unidos de América 6 anticuerpos monoclonales y 14 pequeñas moléculas inhibidores de tirosin kinasas y de otras vías intracelulares de transducción de señales en 39 indicaciones en diversos tumores sólidos. Quince de esas aprobaciones se basaron en mejoras en sobrevida global (overall survival), 19 en mejoras del intervalo libre de progresión (progression free survival), 3 por la simple documentación de respuestas tumorales en casos de tumores avanzados y en dos casos por mejoras en el Hazards rate de intervalo libre de recaída (REF4, Johnson J. R., Ning Y., Farrell A. et al. Accelerated

approval of Oncology products: The Food and Drug Administration experience. JNCI. Vol 103, Issue 8, April 20, 2011: 636-644). Las moléculas aprobadas que lo fueron por mejoras en el intervalo libre de progresión en su mayoría no demostraron mejoras en la sobrevida global. Tomadas en su conjunto los beneficios incrementales producidos por estas drogas fueron modestos. El aumento incremental promedio observado para las drogas que fueron aprobadas en base a aumentos del tiempo libre de progresión fue de 3,89 meses; mientras que para las drogas que fueron aprobadas en base a aumentos de la sobrevida global el promedio del aumento incremental fue de 3,30 meses.

Las tablas 2 y 3, muestran las aprobaciones de los distintos anticuerpos monoclonales y de las pequeñas moléculas entre los años 1998 y 2012 por la FDA de los Estados Unidos.

DROGA	AÑO	INDICACION	VARIABLE	RESULTADO INCREMENTAL (meses ó %)
<b>Bevacizumab</b>	2004	CRC MTS	OS	5,3
	2006	CRC MTS 2da linea	OS	2,2
	2006	Pulmon no microcitico 1ra linea	OS	2
	2009	Renal MTS	PFS	4,8
	2009	Glioblastoma	RR	25,90%
<b>Trastuzumab</b>	1998	MAMA MTS	PFS	2,7
	2006	MAMA ADYUV	3 Yr DFS	12%
	2010	UNION GE / GASTRICO Her2Neu+	OS	1,4
<b>Cetuximab</b>	2004	CRC MTS	PFS	2,6
	2006	Cabeza y Cuello MTS 1ra linea + XRT	OS	13,7
	2011	Cabeza y Cuello MTS 1ra linea no elegibles XRT	OS	2,5
	2012	CRC MTS 1ra linea	OS	4
<b>Panitumumab</b>	2006	CRC MTS 2da linea	PFS	1,2
<b>Ipilimumab</b>	2011	Melanoma MTS	OS	4
<b>Pertuzumab</b>	2012	MAMA MTS Her2+	PFS	6,1

**Tabla 2. Aprobaciones en Estados Unidos de Anticuerpos Monoclonales en Oncología, 1998-2012** (Modificado de REF 4, Johnson J. R., Ning Y., Farrell A. et al. Accelerated approval of Oncology products: The Food and Drug Administration experience. JNCI. Vol 103, Issue 8, April 20, 2011: 636-644).

DROGA	AÑO	INDICACION	VARIABLE	RESULTADO INCREMENTAL (meses ó %)
Erlotinib	2004	Pulmon no microcitico IIIb/IV 2da linea	OS	2
	2005	Pancreas MTS 1ra linea	OS	0,4
	2010	Pulmon no microcitico IIIb/IV Mantenimiento	OS	1
Lapatinib	2007	MAMA MTS o Local 2da linea	PFS	2,1
	2010	MAMA MTS (+ letrozole)	PFS	5,6
Pazopanib	2009	Renal MTS 1ra linea	PFS	5
	2012	Sarcoma partes blandas 2da linea	PFS	3
Sunitinib	2006	GIST 2da linea	PFS	5,25
	2007	Renal MTS 1ra linea	PFS	6,3
	2011	PNET MTS o local irreseccable	PFS	4,8
Gefitinib	2003	Pulmon no microcitico IIIb/IV 2da linea	RR	10,60%
Temsirolimus	2007	Renal MTS 1ra linea	OS	3,6
Everolimus	2009	Renal MTS 2da linea	PFS	1,3
	2011	PNET MTS o local en progresion	PFS	6,4
	2012	MAMA MTS RE+ 2da linea	PFS	4,6
Sorafenib	2005	Renal MTS 1ra linea	PFS	2,7
	2007	Hepatocarcinoma irreseccable	OS	2,8
Vemurafenib	2011	Melanoma MTS (BRAF V600E+)	PFS	3,7
Crisotinib	2011	Pulmon no microcitico IIIb/IV ALK+	RR	55,50%
Imatinib	2002	GIST 1ra linea (sin grupo control, OS total 49 m)	OS	N/A
	2008	GIST adyuvante	RFS HR	0,45
Vandetanib	2011	Medular tiroides MTS	RFS HR	0,35
Regorafenib	2012	CRC MTS 2da linea	OS	1,4
Axitinib	2012	Renal MTS 2da linea	PFS	2

**Tabla 3. Aprobaciones en Estados Unidos de Pequeñas Moléculas en Oncología, 1998-2012** (Modificado de REF 4, Johnson J. R., Ning Y., Farrell A. et al. Accelerated approval of Oncology products: The Food and Drug Administration experience. JNCI. Vol 103, Issue 8, April 20, 2011: 636-644)

Estas tablas permiten revisar no sólo que tipos de variables fueron utilizadas, si fueron variables blandas, o variables duras como sobrevida global, sino también que incremento de beneficio produjeron esas drogas en los ensayos clínicos de aprobación comparados con el mejor tratamiento disponible hasta el momento de aprobación. Esta evaluación del beneficio clínico es una parte de la ecuación, la otra parte son los precios del tratamiento con las nuevas drogas incorporadas al mercado.

El siguiente gráfico muestra el precio promedio de las diversas drogas oncológicas que han sido aprobadas en las últimas décadas al momento del lanzamiento en los Estados Unidos (REF 2, Bach P. Limits on Medicare's Ability to Control Rising Spending on Cancer Drugs. NEJM 360;6 February 5, 2009: 626-633). Los datos son presentados por cada quinquenio entre 1965 y 2009, ajustado el precio promedio a USD 2007. Se evidencia que el precio promedio muestra una tendencia a incrementarse en forma exponencial.



Figura 3. Precio promedio al momento de aprobación por FDA de las drogas oncológicas lanzadas en USA entre 1965 y 2009, todos los valores ajustados a USD del 2007 (Tomado de REF 2, Bach P. Limits on Medicare's Ability to Control Rising Spending on Cancer Drugs. NEJM 360;6, February 5, 2009: 626-633).

Con referencia a la Figura 1, la mayor parte de las aprobaciones en Oncología pertenecen a la clase de intervenciones incluidas en el cuadrante B, en particular en las zonas del cuadrante que se encuentran abajo y a la derecha (alto incremento del costo y pequeños incrementos de efectividad), las drogas y las nuevas tecnologías, se aprueban basados en incrementos menores de eficacia, incluso a veces sin mostrar mejoras significativas en variables duras de beneficio clínico como la mortalidad global, sino en marcadores sustitutos, estando asociadas con un gran aumento del costo de estas nuevas intervenciones. Esta combinación, con aumento de los costos de tratamiento asociado a pequeñas mejoras del beneficio clínico hace que las evaluaciones fármaco-económicas sean necesarias para poder tomar decisiones de aprobaciones para comercialización, inclusión en formularios terapéuticos y niveles de reembolso y cobertura.

## OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS

Algunas de las preguntas que motivaron e intentaremos en este trabajo son las siguientes:

- i) ¿En qué medida ha impactado la incorporación de nuevos agentes antineoplásicos, en particular los agentes dirigidos contra nuevos blancos moleculares y los anticuerpos monoclonales, en la mortalidad de los cánceres avanzados más prevalentes?
- ii) ¿Favorece el proceso de aprobación de drogas en nuestro país el uso racional de medicación oncológica, o debería incorporar herramientas de la Farmacoeconomía para evaluar apropiadamente las nuevas tecnologías?

De estas preguntas se desprenden los objetivos generales y específicos.

## **OBJETIVOS GENERALES**

Evaluar el impacto presupuestario de la incorporación de nuevas moléculas seleccionadas, en particular los agentes dirigidos contra nuevos blancos moleculares para las enfermedades oncológicas causantes de mayor mortalidad en la República Argentina, los cánceres de Pulmón, Mama y Colo-rectal, en estadios avanzados (metastasicos e irresecables). en un financiador privado y un financiador perteneciente a la Seguridad Social el PAMI (Programa de Asistencia Médica Integral del Instituto Nacional de Seguridad Social de Jubilados y Pensionados-INSSJyP) en Argentina y relacionarlo con los beneficios en eficacia esperados.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Analizar los gastos en salud, medidos como impacto presupuestario en los subsistemas de salud privados y PAMI, generados por la incorporación de nuevas moléculas en estadios avanzados (metastásicos e irresecables) de cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer colo-rectal.

Aportar una metodología de análisis complementaria a los estudios de costo efectividad y costo beneficio que posibilite una herramienta adicional en la decisión de aprobación de drogas o su incorporación en formularios terapéuticos a cargo de terceros pagadores

Proponer una modificación en el proceso de aprobación de drogas en el país incorporando la utilización de herramientas farmaco-económicas e incorporando conceptos racionales económicos para negociaciones de precio y de los porcentajes de cobertura y reembolso.

## **2- LOS DETERMINANTES DE LA MORTALIDAD**

A lo largo del siglo XX tanto en los Estados Unidos, como en otros países desarrollados, se observó un crecimiento del ingreso real de la población que estuvo acompañado por una disminución de la mortalidad (y aumento de la esperanza de vida) de casi 30 años. Estas mejoras en expectativa de vida en Estados Unidos fueron acompañadas por mejoras similares en otros países ricos y de hecho desde la década de 1970 ha habido una convergencia en la mayor parte de los países desarrollados en cuanto a mortalidad de adultos (REF 1, Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. The determinants of Mortality. Journal of Economic perspectives. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120).

A nivel global las variables de salud, en particular la expectativa de vida está fuertemente correlacionada con el ingreso, y se asume que el ingreso se asocia a nivel individual con mejoras en los niveles de nutrición y estándares de vivienda, esta observación descripta originalmente por Preston (REF 16, Preston S. The changing relation between mortality and level of economic development. Population Studies, 1975, July, 29,2 : 231-248) demuestra que comparando Producto Interno bruto (PIB) per cápita y expectativa de vida de diversos países del mundo, la expectativa de vida está fuertemente correlacionada con el PIB per capita observándose que los países con menores ingresos tienen expectativas de vida muy bajas.

Es importante mencionar que esta expectativa de vida elevada prácticamente se alcanzó en Estados Unidos a fines de la década de 1940, mientras que en los años siguientes a la segunda guerra mundial, la diferencia de expectativa de vida al nacer entre países ricos y pobres fue reduciéndose progresivamente en el mundo. Los países pobres disfrutaron de aumentos importantes en las décadas de 1950, 1960 y 1970, en muchos casos encontrándose ejemplos

de países que ganaron 1 año de vida de expectativa de vida por año en esas décadas. Lamentablemente la epidemia de HIV/SIDA en Africa y los cambios políticos en Rusia y Europa del Este alteraron ese escenario. Los estimados actuales de expectativa de vida en Africa subsahariana son inferiores a los existentes en la década de 1950 mientras que la expectativa de vida en Rusia se redujo 7 años durante la década de 1990 (REF 17, Becker G., Philipson T., Soares R. The quantity and quality of life and the evolution of world inequality. American Economic Review. 2005, 95, 1: 277-291).

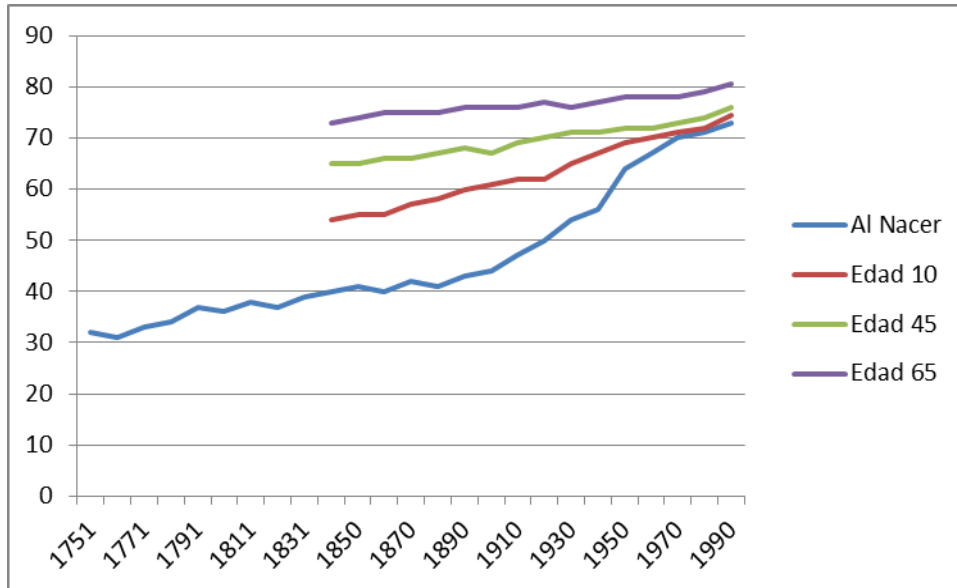
Es importante mencionar que no solo existe una relación directamente proporcional entre ingresos per cápita y expectativa de vida entre los distintos países sino que esa misma relación existe dentro de cada país, habitantes con menores ingresos viven menos que los habitantes con mayores ingresos, por ejemplo americanos en el percentil 5 % más bajo de distribución del ingreso tienen una expectativa de vida en todos los niveles etarios 25% más baja que los americanos en el percentil 5% más alto de la distribución del ingreso (REF 18, Rogot E., Sorlie P., Johnson N., Schmitt C.. A mortality study of 1.3 Million persons. Bethesda MD: National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 1992). Estas diferencias en la expectativa de vida entre diversos segmentos de una población son llamados "gradientes" y son parte de un patrón más vasto que relaciona mortalidad con varias medidas de status socioeconómico. En Inglaterra y Gales por ejemplo, trabajadores manuales de sexo masculino tienen una expectativa de vida en promedio 8,4 años menores que los profesionales de sexo masculino.

Durante la mayor parte de la historia de la humanidad, desde el amanecer del Homo Sapiens, (aprox. Hace 100.000 años) hasta la primera revolución agrícola 10.000 años antes de Cristo, la población mundial se mantuvo estable en alrededor de 4 millones de habitantes y la expectativa de vida al nacer para nuestros ancestros cazadores y recolectores era de alrededor de 25 años. Hubo muy pocas mejoras durante la época del Imperio Romano, e incluso en 1700 en Inglaterra y Holanda, los 2 países más ricos de la época la expectativa de vida al nacer era sólo de 37 años (REF 19, Wrigley E. Schofield R. The population history of England, 1541-1871: A Reconstruction. 1981, Cambridge, MA: Harvard University Press).

En el siglo XVIII la mortalidad comenzó a declinar y alrededor de 1820 la expectativa de vida al nacer en Inglaterra había ascendido a 41 años, 7 años más que en el siglo previo. Entre 1820 y 1870 el período de mayor industrialización la expectativa de vida en Inglaterra se mantuvo estable en 41 años. Desde 1870 la mortalidad comenzó a declinar continuamente, la expectativa de vida trepó a 50 años en la primera década del siglo XX y actualmente se encuentra alrededor de los 77 años. En Estados Unidos la mortalidad siguió un patrón similar, la reducción de la mortalidad comenzó alrededor de 1790 y ascendió de 47 años en 1900 a 78 años en la actualidad (REF 19, Wrigley E. Schofield R. The population history of England, 1541-1871: A Reconstruction. 1981, Cambridge, MA: Harvard University Press).

Sin embargo la reducción de mortalidad no fue uniforme en función de la edad, la mayor parte de las reducciones de mortalidad se produjeron en edades tempranas. Entre 1840 y 1950 la expectativa de vida al nacer se incremento en 30 años, mientras que la expectativa de vida a la edad de 10 años aumento solo en 15 años en el mismo intervalo de tiempo, y la expectativa de vida a la edad de 45 años aumento solo en 7 años en el mismo intervalo de tiempo. Esos patrones dispares se explican por la disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas que afecta en mayor medida a la población pediátrica, qué ha sido históricamente más vulnerable a infecciones que la población adulta (REF 19, Wrigley E. Schofield R. The population history of England, 1541-1871: A Reconstruction. 1981, Cambridge, MA: Harvard University Press). En 1848, el 60% de las muertes en Inglaterra eran producidas por enfermedades

infecciosas, entre 1840 y 1950 la mortalidad por enfermedades infecciosas disminuyó en un 90%, interesantemente antes que la mayoría de los antibióticos fueran siquiera inventados, como los infantes y los niños son más vulnerables a infecciones sus tasas de mortalidad fueron las más afectadas por la disminución de las enfermedades infecciosas.



**FIGURA 4: EDAD ESPERADA AL MOMENTO DE MUERTE, INGLATERRA Y GALES** (TOMADO DE REF 19, Wrigley E. Schofield R. The population history of England, 1541-1871: A Reconstruction. 1981, Cambridge, MA: Harvard University Press).

Mejoras en la nutrición de la población han sido sugeridas como la explicación de este aumento de la expectativa de vida en Inglaterra, la productividad del sector agrícola aumentó significativamente durante el siglo XVIII permitiendo la generación de un excedente de producción que mejoró los estándares de nutrición de la población. Una población mejor alimentada resiste mejor las infecciones bacterianas y se recupera mejor de las infecciones. El médico y demógrafo inglés Thomas McKeown fue el primer autor en señalar la importancia de la nutrición en las mejoras del estado de salud de la población publicando varios artículos hasta culminar en su libro de texto de 1976. McKeown razonó que ni cambios en los cuidados de salud personal ni cambios en políticas de salud pública habían sido implementados previamente a las primeras décadas del siglo XX, cuando gran parte de la disminución de mortalidad había sucedido en Inglaterra. En un ejemplo famoso, McKeown demostró que la mortalidad por tuberculosis se había reducido en un 80% antes que hubiera algún tratamiento efectivo para la enfermedad estuviera disponible (REF 20, McKeown T. 1976. The Modern Rise of Population. New York: Academic Press).

Una evidencia más directa del rol de la nutrición en las mejoras de salud y reducción de la mortalidad proviene de los trabajos de Fogel (REF 21, Fogel R. 1997. New findings in secular trends in nutrition and mortality: some implications for population theory. In Hand-book of Population and Family Economics. Mark Rosensweig and Oded Starks Eds. New York: Elsevier Science, North Holland, pp. 433-481), este autor reportó el enorme aumento de la ingesta calórica observado durante el siglo XVIII, medida directamente por datos de producción agrícola y por revisión de diarios personales de la época, e indirectamente a través de cambios en la altura de los adultos.

Entre principios del siglo XVIII y principios del siglo XX el ingreso calórico diario por persona aumento un 40% y la altura promedio de los europeos aumento poco más de 10 centímetros. Este autor propuso que la mayor parte de la reducción de la mortalidad observada en los 200 años entre principios del siglo XVIII y fines del siglo XIX se produjeron por mejoras en los niveles de nutrición.

Otros autores consideran que hay una poderosa interacción ida-y-vuelta entre enfermedad y nutrición, niños que están frecuentemente desnutridos usualmente sufren de enfermedades infecciosas pobremente controladas, asimismo las enfermedades infecciosas que cursan con diarrea previenen la absorción de nutrientes y producen trastornos nutricionales, por ello en niños que habitan en regiones con diarreas endémicas se tiende a observar mayores tasas de desnutrición (REF 22, Dagupta P. Ray D. 1990. Adapting to undernourishment: the biological evidence and its implications. In *The Political Economy of Hunger, Volume I: Entitlement and Wellbeing*. Jean Dreze and Amartya Sen, eds. New York: Oxford University press). Es probable por lo tanto que sean las enfermedades y no la desnutrición, o la interacción entre enfermedades y los trastornos nutricionales el factor más importante en los cambios de mortalidad observados.

Sin embargo si el nivel de ingreso per cápita fuese la principal razón de las mejoras de expectativa de vida no podrían explicarse que en la actualidad para un nivel dado de ingresos la población vive substancialmente más que lo que se observaba en el pasado. Por ejemplo el ingreso per capita de China en el año 2000 es similar al de Estados Unidos en 1880, sin embargo la expectativa de vida era de alrededor de 72 años, la misma que tenía Estados Unidos en 1972 (REF 1, Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. *The determinants of Mortality. Journal of Economic perspectives. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120*). Preston de hecho estimo que sólo un 15% del incremento de la expectativa de vida entre la década del 30 y del 70 es resultado de mejoras del ingreso per capita por si solo (REF 23, Preston S. *Causes and Consequences of Mortality declines in Less developed countries during the 20th Century. In Population and Economic Change in Developing countries. R. A. Esaterlin, Ed. Chicago: University of Chicago Press*). Evidentemente otros factores se sumaron a las mejoras del ingreso para explicar las mejoras en la expectativa de vida en particular en los países en vías de desarrollo.

Mejoras en la salud pública son la explicación más probable de este factor adicional en las mejoras de expectativas de vida observadas. Proyectos de salud pública a nivel Macro incluyen la implementación de filtrado y cloración de la provisión de agua de las ciudades, la construcción masiva de proyectos cloacales, el drenaje de pantanos, la implementación de procesos de pasteurización de leche y otros alimentos y las campañas de vacunación masiva. Actividades de salud pública a nivel Micro incluyen actividades efectuadas por los individuos pero estimuladas por el estado, como por ejemplo hervir el agua de consumo, protección de alimentos de los insectos, preservación de cadenas de frio, lavado de manos, y cumplimiento de los cronogramas de vacunación. La dramática reducción de enfermedades de transmisión a través de alimentos y agua (fiebre tifoidea, cólera, disentería, etc) luego de la implementación de medidas de salud pública refleja la importancia de estas en la reducción de la mortalidad, La mortalidad por enfermedades infecciosas transmitidas por alimentos y el agua se redujo de 214 casos de fallecidos anuales por 100.000 habitantes en 1850 a cero en 1970 (REF 24, Cutler D, Miller G. 2005. *The role of public health improvements in health advances: The twentieth-century United States. Demography. February, 42,1: pp 1-22*).

A partir de la 3ra década del siglo XX las mejoras en los tratamientos médicos comenzaron a cobrar mayor importancia: los primeros antibióticos desarrollados a fin de la década del 30 y en la década del 40 fueron los primeros de una serie de terapias médicas. Las sulfas y la penicilina fueron las drogas maravillosas de su era. Para 1960 la mortalidad por enfermedades infecciosas había disminuido a sus niveles actuales en los países desarrollados desde un pico de 275 casos anuales fallecidos por 100.000 habitantes en 1920 a 20 casos anuales fallecidos por 100.000 habitantes en 1980 (REF 1, Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. The determinants of Mortality. Journal of Economic perspectives. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120).

Desde 1960 hasta la actualidad la mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha disminuido en un 50%, y las reducciones en la mortalidad cardiovascular son responsables de un 70% del aumento de la expectativa de vida ocurrido entre el año 1960 y el año 2000 (REF 25, Cutler D. Your money or your life. 2004. Oxford: Oxford University press; technical appendix available at ([http://post.economics.harvard.edu/faculty/dcutler/book/technical\\_appendix.pdf](http://post.economics.harvard.edu/faculty/dcutler/book/technical_appendix.pdf))). Además de los avances en los tratamientos médicos otro factor, probablemente el más importante, responsable de la reducción de la mortalidad cardiovascular es la disminución del tabaquismo. Desde el reporte de 1964 del Cirujano General de los Estados Unidos referido a los daños producidos por el tabaco hasta el año 2000 el consumo de tabaco se redujo en este país a la mitad, las continuas campañas de salud pública contra el uso de tabaco así como la aplicación de impuestos a la venta de tabaco y legislaciones restrictivas en cuanto al consumo de cigarrillos han sido una parte importante de esta reducción (REF 1, Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. The determinants of Mortality. Journal of Economic perspectives. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120).

Con respecto al resto de las mejoras de expectativa de vida ocurridas desde 1960 hasta el año 2000, un 19% fue estimado como producido por reducciones de mortalidad infantil asociados al gran desarrollo de la medicina neonatal para infantes de bajo peso al nacer. El resto de las mejoras de expectativa de vida se relacionan con mejoras de mortalidad por causas externas, principalmente accidentes automovilísticos, una reducción de mortalidad por influenza/neumonía y una pequeña reducción de la mortalidad por cáncer (REF 25, Cutler D. Your money or your life. 2004. Oxford: Oxford University press; technical appendix available at ([http://post.economics.harvard.edu/faculty/dcutler/book/technical\\_appendix.pdf](http://post.economics.harvard.edu/faculty/dcutler/book/technical_appendix.pdf))).

En los países desarrollados la historia de la reducción de mortalidad y aumento de expectativa de vida, parecería tener 3 fases. La primera fase desde mediados del siglo XVIII hasta fines del siglo XIX en que las mejoras de expectativa de vida se asociaron fundamentalmente a mejoras en la nutrición relacionadas con el incremento del ingreso producido por el crecimiento económico. La segunda fase comienza a fines del siglo XIX con la implementación de medidas sanitarias a nivel macro con el acceso a suministro de agua potable, recolección urbana de residuos, pasteurización de leche, e implementación de prácticas simples de cuidados de salud personal como lavado de manos y consumo de agua hervida. La tercera fase comenzó a fines de la década de 1930 cuando la era de la medicina de alta complejidad se inició primero con desarrollo de vacunas y antibióticos y luego con las intervenciones intensivas y de alto costo que caracterizan a la medicina actual (REF 1, Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. The determinants of Mortality. Journal of Economic perspectives. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120).

La situación en los países en vías de desarrollo es mucho más compleja debido a la heterogeneidad de las situaciones políticas y económicas de los distintos países, hay países que aún no alcanzan a iniciar la transición epidemiológica y otros que tienen patrones de mortalidad

y natalidad similares a países desarrollados a pesar de no alcanzar ingresos per cápita similares a los países desarrollados " (REF 9, Wilkinson R. G. *The Epidemiological Transition: From Material Scarcity to Social Disadvantage?* *Daedalus*, Vol. 123, No. 4, Health and Wealth (Fall, 1994), pp. 61-77) . En muchos países en vías de desarrollo (particularmente aquellos que no alcanzaron la transición epidemiológica), 30 % de las muertes se dan en la población pediátrica, comparados con menos de 1% de las muertes en niños observada en los países desarrollados (REF 26, Paul Amuna and Francis B. Zotor (2008). *Epidemiological and nutrition transition in developing countries: impact on human health and development. Proceedings of the Nutrition Society*, 67, pp 82-90).

Globalmente podemos decir que la mayoría de los países en vías de desarrollo han alcanzado la transición epidemiológica y enfrentan una situación epidemiológica donde las enfermedades no transmisibles representan un mayor problema de salud que las infectocontagiosas. De hecho han sucedido enormes mejoras en la expectativa de vida en los últimos 60 años en muchos países en vías de desarrollo, en la India y China, la expectativa de vida ha aumentado 30 años desde 1950, y lo mismo ha sucedido en gran parte de Latinoamérica. Incluso en Africa donde el progreso económico ha sido mucho menor, la expectativa de vida había aumentado 13 años entre 1950 y 1980 antes de comenzar a declinar ante la epidemia de HIV/SIDA. Las mejoras que tardaron cerca de 200 años en implementarse en los países desarrollados fueron introducidas en un relativamente corto periodo de tiempo, el intervalo de los 50 años posteriores a la segunda guerra mundial, llevando a estas enormes mejoras de expectativa de vida. Como esa gran mejora de la expectativa de vida, que fundamentalmente se dio en población pediátrica, no estuvo acompañada con reducciones de la fertilidad, la implementación combinada de mejoras en salud pública a nivel macro, a nivel personal y las mejoras del estado nutricional llevaron al explosivo crecimiento poblacional observado desde la segunda mitad del siglo XX hasta la actualidad (REF 1, Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. *The determinants of Mortality. Journal of Economic perspectives*. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120).

La epidemia global de enfermedades no transmisibles presenta grandes desafíos a los sistemas de salud de todos los países, aunque los problemas varían entre los países desarrollados y en vías de desarrollo. Los países desarrollados enfrentan el desafío de los altos costos de los servicios de salud de alta tecnología para poblaciones envejecidas. Los sistemas de salud de países en vías de desarrollo en cambio deben enfrentar el desafío simultáneo de proveer servicios de salud a segmentos de población con patrones de mortalidad asociadas a enfermedades infecto-contagiosas (pre transicionales), desnutrición y enfermedades maternas y perinatales y al mismo tiempo de proveer servicios de salud de alta tecnología y alto costo a otros segmentos de la población (REF 8, Hunter D. Reddy S. *Non Communicable diseases. NEJM* 369; 14, October 2, 2013). Estos problemas generalmente en los países en vías en desarrollo se asocian a sistemas deficientes de registro y vigilancia de enfermedades y factores de riesgo, así como problemas severos de acceso a nuevas drogas, servicios de imágenes y laboratorio adecuados y tests diagnósticos.

En los países en vías de desarrollo la protección financiera de los altos costos de tratamiento de las enfermedades no transmisibles, en la forma de financiamiento público o sistemas de seguros privados, es limitada. La estructura de servicios de salud es también limitada con infraestructura médica no desarrollada y carencia de profesionales suficientemente entrenados. Paradójicamente algunos países en vías desarrollo tienen centros de tercer nivel en las ciudades principales con profesionales muy bien entrenados proveyendo servicios generalmente a la población de altos recursos, sin embargo incluso en esos países la provisión de servicios para enfermedades no transmisibles en los niveles de cuidados primarios y secundarios es deficiente.

En general los sistemas de salud están mejor diseñados para proveer cuidados episódicos para enfermedades de agudos y no han hecho las adaptaciones necesarias para proveer cuidados continuos para enfermedades crónicas (REF 8, Hunter D. Reddy S. Non Communicable diseases. NEJM 369; 14, October 2, 2013).

### **3- DEFINICIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO, SISTEMA DE SALUD EN ARGENTINA, SUBSISTEMAS DE SALUD PRIVADOS Y PAMI**

Toda descripción y análisis de un sistema de salud debe ser hecha revisando el contexto histórico que existía al momento de su formación, no hay sistemas de salud buenos y malos, todos los sistemas de salud tienen en principio ventajas y desventajas e incluso sistemas que son vistos desde el exterior de un país como sistemas cercanos al ideal, tienden a tener sus principales detractores en el propio país. En general los sistemas de salud provienen de dos modelos genéricos: el primer modelo es el de los servicios nacionales de salud, en los que los recursos pertenecen al Estado y se financian mediante impuestos generales, y el segundo modelo es el de la seguridad social, donde los recursos pueden ser estatales o privados y se financian mediante alcuotas del salario, por lo que las asociaciones profesionales, uniones, o sindicatos tienden a jugar en general un rol central. A partir de estos dos modelos prototípicos –la Seguridad Social (Seg. Soc.) alemana en 1883 (también llamado “sistema Bismarkiano” por haber sido concebido por el canciller Otto Von Bismark) y el Servicio Nacional de Salud (SNS) británico en 1948 (también llamado “sistema Beveridgiano” en referencia a Lord William Beveridge el político inglés cuyos informes sobre la seguridad social de los trabajadores de Reino Unido fueron la base de la reforma que generó el sistema nacional de salud inglés) – en todo el mundo se reprodujeron organizaciones sanitarias similares, con rasgos predominantes de uno u otro modelo, aunque en muchos casos se generaron formas mixtas de organización y financiamiento combinando rasgos de ambos modelos (REF 27, Matta M, Leiva L. Sistemas de salud en el mundo. Buenos Aires: Editorial Dunken, 2008, Tomo I, p 61-103).

En los países de la Mancomunidad Británica, Japón y algunos países europeos como España predominó el modelo de SNS, mientras que en los países de Europa continental y América Latina predominó el modelo de Seg. Soc. (REF 28, Arce H. El Sistema de Salud; de dónde viene y hacia dónde va. Buenos Aires: Editorial Prometeo, 2010, p 149-1).

Como dijimos anteriormente es imposible separar la génesis de un modelo u otro de las circunstancias históricas del momento en que vieron la luz, por ejemplo cuando en Alemania se sentaron las bases del modelo “Bismarkiano”, el país se encontraba en momento de fuerte efervescencia de los movimientos sindicales y de los partidos socialistas, la generación de coberturas de servicios sociales fue entre otras la respuesta del establishment para contener las demandas de los movimientos sociales. Asimismo es imposible entender en qué forma se generó el Sistema de Salud inglés en 1948, sin recordar que la atención médica en todos los niveles, excepto el de los médicos de atención primaria, había estado de facto militarizado desde el comienzo de la segunda guerra mundial en 1940 a fin de mejorar la eficiencia de la atención de salud del personal militar y de la población civil, y durante toda la contienda todos los hospitales y personal de salud del sistema hospitalario pasaron a depender de las fuerzas armadas cesando de hecho gran parte de la actividad privada y por ende los incentivos económicos de los mercados privados de salud (REF 27, Matta M, Leiva L. Sistemas de salud en el mundo. Buenos Aires: Editorial Dunken, 2008, Tomo I, p 61-103). En la actualidad, todas las

estructuras sanitarias tienden a adoptar formas combinadas, tanto en sus fuentes de financiamiento como en la naturaleza de los prestadores de servicios de salud (REF 29, Wagstaff A. Social Health Insurance Reexamined. Development Research Group, World Bank Policy Research Working Paper 4111, Washington D.C., January 2007).

En América Latina predominaron sistemas combinados en los que coexistieron diferentes componentes: subsistemas de servicios públicos financiados por el Estado, con subsistemas de Seg. Soc. de origen estatal, financiados mediante aportes salariales y dirigidos a trabajadores formales, cuyos prestadores fueron generalmente privados, y también subsistemas privados a través de compañías de seguros de salud con o sin fines de lucro. Un rasgo importante de los países latinoamericanos ha sido la existencia de un circuito económico informal o de economía en negro con grandes sectores de la población no incluidos en los circuitos de economía registrada, por lo que las coberturas de Seg. Soc. no proveen cobertura a estos sectores. Dependiendo del país el porcentaje de población en negro varía pero en la mayoría de los países de la región tienden a incluir al menos un tercio de la población (REF 29, Wagstaff A. Social Health Insurance Reexamined. Development Research Group, World Bank Policy Research Working Paper 4111, Washington D.C., January 2007).

Por otra parte, a diferencia del resto de los países, donde la Seg. Soc. fue de origen estatal, en Uruguay y Argentina este tipo de cobertura de salud se originó a partir de organizaciones no estatales, fragmentadas, sindicatos o asociaciones profesionales y las mutuales de colectividades de procedencia inmigratoria común.

El sistema de salud argentino es un sistema heterogéneo, fragmentado con una mezcla de componentes públicos y privados, es realmente difícil de entender la base racional subyacente a la organización del sistema de salud en Argentina sin repasar primero la historia del sistema de salud en el país. Como fue mencionado anteriormente es necesario contextualizar históricamente la creación del sistema de salud antes de poder analizarlo. Aunque hoy existe consenso respecto a la importancia de la intervención del Estado en la salud, esto no siempre fue así. De hecho, gran parte de la discusión actual en relación a las alternativas para la reforma sectorial pasan por la definición del rol del Estado con respecto a la salud puesto que pocas son las políticas sociales que poseen similar importancia y complejidad de la relacionada con la atención de la salud, pero además porque salud (y educación) cumplen un rol equalizador de las inequidades sociales, la provisión de servicios de salud de buena calidad a la población de bajos recursos tiene la capacidad de reducir gran parte de las diferencias sociales reduciendo inequidades. Por eso su preservación es una preocupación central de individuos y sociedades y de ahí la importancia de las políticas destinadas a protegerla.

## **Organización Actual del Sistema de Salud Argentino.**

El rasgo más relevante del Sistema de Salud de Argentina está determinado en primer lugar por la organización federal del país, producto de la descentralización efectuada durante la década del '90 de la red de hospitales públicos nacionales creados en los '40 y '50, las provincias retienen su autonomía para administrar los servicios de salud y educación. A esta condición estructural debe agregarse la pluralidad de iniciativas y jurisdicciones, así como su persistente fragmentación institucional, que acentúa la dispersión de los centros de decisión.

Comparativamente, Brasil también tiene una organización federal y una pluralidad de recursos mayor que la Argentina, pero ha logrado concentrar en un único ente recaudador la administración de los fondos públicos y de la SeS, el Sistema Único de Salud (SUS). Por su

parte Uruguay, cuya Seg. Soc. es de origen extra-estatal y fragmentado, logró concentrar los fondos públicos y mutuales en un organismo estatal autárquico equivalente al SUS, denominado Fondo Nacional de Salud (FoNaSa). Algo similar ocurre con Chile, donde los usuarios de las Instituciones de Salud Previsional (ISAPRES), pese a que aportan a un seguro privado, deben mantener sus contribuciones y dependencia regulatoria de un ente similar al de Uruguay, también denominado FoNaSa.

En la Argentina, la creación de la Administración Federal de Ingresos Públicos (AFIP) logró concentrar la recaudación de todos los aportes y contribuciones de Obras Sociales, jubilaciones y subsidios familiares. En lo referente a las autoridades sanitarias y la administración de los recursos asistenciales, existe una distribución de facultades decisorias y de regulación entre la Nación y las provincias, cuyo equilibrio les impide concentrar atribuciones suficientes para planificar reformas trascendentes en la gestión global del sistema.

A nivel nacional, el Estado se encarga de diversas funciones: planificar y diseñar programas preventivos nacionales; financiar programas de asistencia social; administrar el fondo de distribución (creado con aportes y contribuciones de la masas salarial de empleados bajo relación de dependencia afiliados a obras sociales nacionales y sindicales); regular estas obras sociales sindicales y nacionales a través de la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS); proveer cobertura de la patología de baja incidencia a través de la Administración de programas especiales (APE), organismo dependiente de la SSS; administración del PAMI en todas las jurisdicciones; regulación de policía farmacéutica y tecnológica a través del ANMAT (administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología; y finalmente gestionar directamente algunos laboratorios de investigación médica a través del ANLIS (administración nacional de laboratorios de investigación en salud).

A diferencia del estado nacional, los estados provinciales tienen un rol central en las prestaciones de servicios de salud, ellos se encargan de la administración de los hospitales provinciales y centros de salud públicos; administración de la obra social provincial; gestión local de los programas nacionales de asistencia social; y regulación de la matriculación y habilitación de servicios privados a nivel provincial.

Dentro de los establecimientos públicos, el Estado Nacional sólo administra los hospitales Garrahan, Posadas, Sommer, la colonia Montes de Oca y los hospitales Garrahan y Del Cruce con administración compartida. La mayor parte de los hospitales de país son administrados por las 24 jurisdicciones provinciales o por las diversas jurisdicciones municipales dentro de la provincias. Existen no obstante otros hospitales dependientes del nivel nacional, pero se encuentran fuera de la cartera de Salud, como los de las Fuerzas Armadas y de Seguridad y los universitarios. Pese a que la mayor cantidad de camas pertenece al subsector estatal, en términos de atención médica y facturación, los servicios privados concentran las 2/3 partes del movimiento económico (REF 30, Arce H. La Medicina Prepaga en Argentina. Medicina y Sociedad, Vol. 31, N° 3, Buenos Aires, 2011. En: [http://www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones/00\\_1SEP2011/](http://www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones/00_1SEP2011/)).

La mayor fragmentación se observa en el campo de la Seg. Soc., actualmente se contabilizan 300 Obras Sociales nacionales (OSN) reguladas por la SSS, de las que 217 se encuadraban como sindicales, 25 de personal de dirección y 58 de otras categorías. Además existen otras Obras Sociales que, aunque también son nacionales, están fuera del alcance regulatorio de la SSS: las de las Fuerzas Armadas y de Seguridad, las del personal universitario y las de los Poderes Legislativo y Judicial.

También en el nivel nacional debe incluirse a la mayor entidad del país, el PAMI. Por último, deben agregarse 24 Obras Sociales provinciales (OSP), reguladas por legislaciones locales que, junto con el PAMI, representan entre el 40 y el 70% de la población cubierta en los distintos escenarios provinciales. Este heterogéneo conjunto comparte sus pautas operativas con las entidades gremiales de prestadores -por ejemplo federaciones médicas, asociaciones de clínicas y sanatorios-, que actúan como intermediarias en el circuito administrativo de facturación y cobranzas entre las obras sociales y los prestadores individuales.

Asimismo parte de la población es usuaria de Empresas de Medicina Prepaga (EMP's) por contratación directa o como beneficio laboral cuando la empresa en que trabajan contrata a estas empresas. Además muchas Obras Sociales contratan a EMP's para brindar servicios de salud a sus afiliados. Este fenómeno se debe a que las Obras Sociales delegan la gestión de sus afiliados de más altos ingresos a una EMP, a fin de evitar su migración hacia otras Obras sociales. Desde la sanción de la Ley 26 682 en 2011, la regulación de las EMP's quedó en la órbita de la SSS. La verdadera dimensión de la Medicina Prepaga es un tema controvertido, dado que no existen registros unificados de usuarios en poder de autoridades regulatorias. Además de las empresas más conocidas, existe un conjunto de entidades mutuales, pequeños planes de alcance vecinal, cooperativas, abonos de sanatorios privados o de empresas de emergencias, que duplican la cantidad de población que habitualmente se registra en este subsector. Asimismo debe tenerse en cuenta que una parte significativa de la población cuenta con doble cobertura, lo que complica aún más establecer su tamaño real (REF 31, ARCE, H. E. Organización y financiamiento del sistema de salud en la Argentina. Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 72, n. 5, oct. 2012 ).

La población que carece de cobertura, ya sea porque no tiene capacidad contributiva o porque se desenvuelve en la economía informal, es usuaria de los servicios públicos a los que accede en forma gratuita, incluyendo medicamentos básicos. El alcance de los servicios estatales es amplio e incluso son accesibles en barriadas marginales de las ciudades. La principal dificultad se presenta en localidades aisladas, de baja densidad de población, donde debe resolverse prioritariamente el traslado a centros de mayor poder resolutivo. Fuera de los aspectos asistenciales, los organismos estatales administran un conjunto de programas preventivos, que no se limitan a los usuarios de servicios públicos sino que alcanzan a toda la población, como vacunaciones, planes materno-infantiles, prevención de endemias (Chagas, Dengue, Sida), saneamiento ambiental, educación sanitaria y otros.

**Financiamiento del Sistema de Salud.** Las dimensiones económicas del Sistema deben explorarse en diferentes fuentes y estimaciones, debido precisamente a la diversidad de actores que conforman el Sector Salud. Una primera aproximación consiste en estimar el gasto global y la participación de cada subsector ejecutando esos recursos (REF 32, Tobar F, Olaviaga S, Solano R. Retos postergados y nuevos desafíos del sistema de salud argentino. CIPPEC, Documento de Políticas Públicas N° 99, Buenos Aires, 2011). La inequidad del Sistema se refleja en la existencia de un componente importante de gasto de bolsillo del orden del 30%, donde las 2/3 partes corresponde a gastos de farmacia. Del total del gasto público, aproximadamente una cuarta parte es ejecutada por la Nación y el resto por las provincias, pero dentro del Estado nacional se distribuye entre diferentes carteras, por lo que el Ministerio de Salud nacional ejecuta menos del 4% del gasto global del Sector.

Jurisdicción	Gasto estimado (millones de pesos por año; Paridad 2010: 1 USD = 3,81 a 3,99 \$)	Porcentaje
Pública	36.140	27,3
Seguridad Social (Obras sociales nacionales + provinciales + PAMI)	48.314	36,6
Medicina Prepaga	7.449	5,6
Gasto de Bolsillo	40.301	30,5
Total	132.204	100,0

TABLA 4, gasto en salud por jurisdicción en 2010 (en millones de pesos), (Tomado de REF 32, Tobar F, Olaviaga S, Solano R. Retos postergados y nuevos desafíos del sistema de salud argentino. CIPPEC, Documento de Políticas Públicas N° 99, Buenos Aires, 2011).

Comparando el gasto de la Argentina con el de otros países americanos (REF 33, WHO 2012, website <http://www.who.int/countries/en/>), se observa que nuestro país se encuentra en el grupo de los 4 países que más gastan en la región (USA, Canadá, Argentina y Uruguay). Sin embargo, la mayor dimensión del gasto no se refleja en mejores resultados sanitarios, ya que en varias de las variables estudiadas (expectativa de vida saludable; mortalidad en menores de 5 años; mortalidad entre 15 y 60 años) nuestro país se encuentra en el grupo de 4 países de la región que tienen peores resultados en salud (Argentina, Mejiro, Brasil y Venezuela). La combinación de ser uno de los países que más gastan y al mismo tiempo presenta peores resultados en salud llama poderosamente la atención y sugiere la posibilidad de un gasto ineficiente en salud.

	ARG	CAN	MEX	CHI	BRA	URU	USA	VEN	CUB
<b>Ing. Per Cap (USD 2010)</b>	11.670	36.280	11.990	11.300	8.700	9.940	44.070	10.970	N/D
<b>Exp. Vida Nacer (h/m)</b>	72/78	78/83	72/77	75/81	68/75	72/79	75/80	71/78	76/80
<b>Exp. Vida Saludable (h/m)</b>	62/68	70/74	63/68	65/70	57/62	63/69	67/71	62/67	67/70
<b>Mortalidad &lt; 5 años (por 100.000)</b>	17	6	35	9	20	15	8	21	7
<b>Mortalidad entre 15-60 años (h/m) por 100.000</b>	162/ 86	89/55	155/89	121/60	230/121	164/88	137/80	187/95	127/82
<b>Gas. Sal. Per Cap</b>	1.665	3.672	756	697	765	989	6.714	396	363
<b>Gas. Sal. % PBI</b>	10,1	10	6,2	5,3	7,5	8,2	15,3	5,1	7,1

*N/D=datos no disponibles*

*Datos de Expectativa de vida al nacer y expectativa de vida saludable se expresan en años*

*Cifras de mortalidad se expresan en casos fallecidos por 100.000 habitantes*

*Gasto en salud per cápita expresado en USD del 2010*

**Tabla 5= gasto y resultados en salud para países de las Americas (tomado REF 33, WHO 2012, website <http://www.who.int/countries/en/>)**

En conclusión, el país realiza un gran esfuerzo global en materia de salud, pero sus resultados no se ven reflejados en indicadores de morbi-mortalidad que estén por debajo de los de otros países que tienen un gasto menor. La marcada fragmentación y dispersión de centros de decisión entre distintos actores ha determinado un equilibrio que impide abordar reformas estructurales de fondo. La autoridad sanitaria nacional no reúne poder suficiente para imponer innovaciones legislativas que deriven en cambios trascendentes; para hacerlo debe concitar consensos muy amplios, que escapen a su capacidad de influir sobre los poderes provinciales y los recursos que gestiona.

## **Modelos de integración de sistemas de salud, Marco de la OMS**

Siguiendo a Murray y Frenk podemos intentar describir en detalle el funcionamiento de los sistemas de salud en general utilizando el marco de trabajo de la OMS descrito en 1999. En todo sistema de salud las agencias involucradas llevan adelante cuatro funciones básicas, estas son las siguientes (REF 34, Murray C and Frenk S (1999 A WHO framework for Health System Performance Assessment. Evidence for Health Policy Discussion paper 6):

- 1- Función Reguladora
- 2- Financiamiento
- 3- Provisión de Servicios
- 4- Generación y desarrollo de recursos humanos

La función reguladora está en manos de los gobiernos en todos los países para asegurar que los estándares de calidad en la provisión de servicios sean cubiertos, asimismo la generación de recursos humanos es una función que sólo puede ser ejercida por el estado nacional, debido a que implica la interacción de diversas agencias de salud y del sistema educativo y un nivel de coordinación que sólo puede ser ejercido a nivel central. En particular el planeamiento a futuro de la generación de recursos humanos es un aspecto central de esta función, debido a que el entrenamiento de los profesionales de salud requiere largos años de estudio generalmente financiados por el estado.

Las funciones de regulación y desarrollo de recursos humanos corren a lo largo de todas las actividades del sistema de salud, también las actividades de financiamiento y provisión de servicios están reguladas y requieren el desarrollo de recursos humanos adecuados.

Los economistas de salud típicamente han concentrado sus análisis en el estudio del financiamiento y provisión de servicios de salud. Estas 2 funciones a su vez pueden ser separadas en una serie de funciones menores concatenadas.

El financiamiento incluye tres actividades principales, la recolección de fondos, la concentración de fondos en un pool central, y la función de compra de bienes y servicios.

La recolección de fondos, se hace por diversos medios, en general incluye el pago de impuestos directos e indirectos, así como el pago de aportes y contribuciones patronales, el objetivo es recolectar fondos para poder financiar los servicios de salud para grandes sectores de la población o dependiendo del sistema para la población completa de un país.

La concentración de los fondos recolectados en un pool (o un fondo) común es necesario para poder financiar el sistema de salud en su conjunto y compensar los distintos riesgos de salud que puedan tener distintos sectores de la población.

La compra de bienes y servicios es una función central que implica la toma de decisión de que servicios y bienes deben ser comprados y cuáles no.

Finalmente la provisión de servicios de salud es la función tradicionalmente ejercida por los profesionales del sector salud, incluyendo hospitales, centros de atención primaria, consultorios médicos, laboratorios bioquímicos, etc.

Estas 4 funciones pueden ser ejecutadas por una o más agencias en un determinado país, y las actividades a su vez pueden estar integradas tanto a nivel vertical como horizontal, dependiendo del tipo de integración se pueden describir 4 modelos posibles de financiamiento y provisión de servicios de salud. Estos modelos fueron denominados modelo tipo "Loza"; Tipo "Tubo"; Tipo "Pedazos" y Tipo "Mosaico".

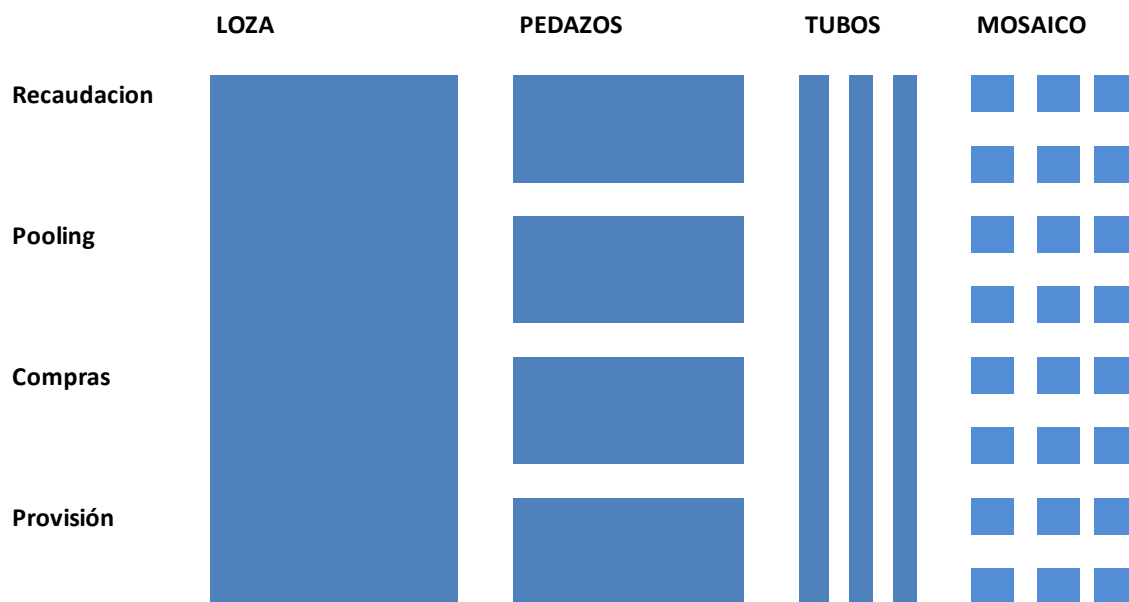


Figura 5 = Modelos de integración de sistemas de salud, Marco de la OMS (Tomado de Murray C y Frenk S 1999)

El modelo tipo "Loza" es un modelo de sistema de salud completamente integrado, tanto a nivel vertical y horizontal, el sistema nacional de salud (NHS) inglés previamente a las reformas de Margaret Thatcher en la década del 90, o los sistemas de salud en Rusia y los países de Europa de Este previamente a la caída de la cortina de hierro, o el sistema de salud cubano son buenos ejemplos de este tipo de sistema.

El modelo tipo "Pedazos" (en inglés "Chunky"), las organizaciones tienen un alto grado de integración horizontal, pero no tienen integración vertical. En este modelo los fondos son recolectados por el Tesoro nacional, Otras agencias que pueden ser o no el Departamento de salud se encargan de mancomunar los fondos y posteriormente de tomar las decisiones de compra de los distintos bienes y servicios. Finalmente otra agencia o agencias se encarga de la provisión de servicios de salud. En la mayoría de los países que tienen este tipo de modelo, la provisión de servicios tiende a no estar integrada, presentando una miríada de hospitales, ONGs y consultorios privados de los médicos de asistencia primaria proveyendo servicios en forma independiente. Este sistema se usa actualmente en países del la Commonwealth Británico (Australia, Reino Unido en la actualidad, Irlanda, en España, en Colombia, etc.

El modelo tipo "Tubo", consiste en distintas organizaciones completamente integradas verticalmente, pero sin ninguna integración horizontal, estas organizaciones compiten entre ellas ofreciendo sus servicios a la población, una vez seleccionado la organización los consumidores no pueden adquirir bienes o servicios de salud en otras organizaciones. Los ejemplos típicos de este modelo, son los sistemas prepagos en Argentina, los sistemas locales de salud en los países escandinavos, donde agencias regionales se encargan de todas las funciones de salud en esa región (aunque no hay competencia entre ellas debido a que la población está obligada a usar el sistema que le corresponde por lugar de residencia), las HMOs (Health Maintenance Organizations) en los Estados Unidos.

Finalmente el modelo tipo "Mosaico", las cuatro funciones están fragmentadas tanto a nivel vertical como horizontal, múltiples agencias están involucradas en las cuatro funciones incluyendo la recolección de fondos y la combinación de los fondos en fondos mancomunados, el sistema de salud de los Estados Unidos tiene muchos rasgos de sistema tipo Mosaico (aunque sería más apropiado describir el sistema de los Estados Unidos como una combinación de Tubo y Mosaico).

Utilizando el marco conceptual de la OMS se puede intentar describir el sistema de salud de Argentina, en la siguiente figura podemos ver cuáles son sus componentes y como se articulan:

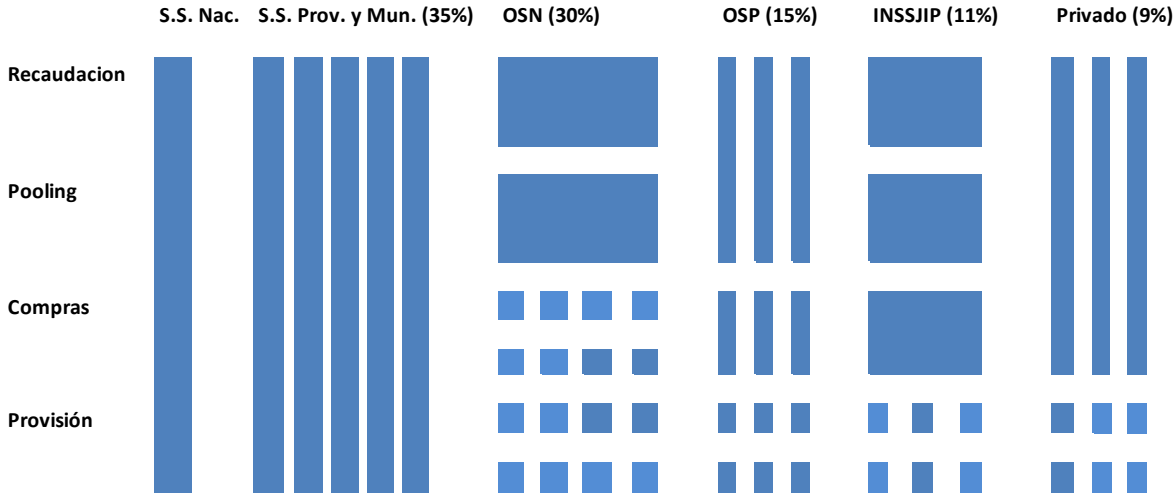


Figura 6: Sistema de salud Argentino de acuerdo al marco de la OMS (Elaboración propia, basado en Murray C y Frenk S, 1999)

Como vemos en la Figura en el SS Argentino cohabitan diversos subsectores un sector publico principalmente Provincial y Municipal, junto con el sector de la seguridad social de base sindical, sumado a un sector de obras sociales de gobiernos provinciales, PAMI y el subsector privado (REF 31, ARCE, H. E. Organización y financiamiento del sistema de salud en la Argentina. Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 72, n. 5, oct. 2012 ). EL sistema de salud nacional tiene fundamentalmente funciones regulatorias y de generación de recursos humanos; el sistema de salud provincial y municipal publico brinda cobertura a un 35% de la población y es un sistema tipo Tubo donde cada una de las 24 provincias tiene un sistema de salud local completamente integrado vertical y horizontalmente, no hay competencias entre ellas, en general los usuarios utilizan los servicios de cada servicio de salud provincial independientemente de su domicilio generalmente haciéndose atender en otras jurisdicciones si perciben que la calidad del servicio es superior. Dependiendo de la provincia una parte variable de los fondos utilizados puede provenir del Estado Nacional, aunque la mayor parte de los fondos provienen de los Tesoros provinciales.

El subsistema de Obras Sociales nacionales brinda cobertura a un 30% de la población (REF 31, ARCE, H. E. Organización y financiamiento del sistema de salud en la Argentina. Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 72, n. 5, oct. 2012 ), el estado nacional a través de la AFIP recolecta los fondos y posteriormente los transfiere a la Superintendencia de Servicios de Salud, que redistribuye los fondos de acuerdo a los riesgos de cada una de las organizaciones con objetivo de compensar los perfiles de riesgo de la población cubierta por cada una de las Obras sociales, estas 2 funciones se organizan con un modelo tipo "Pedazos". Respecto a la compra y provisión de servicios cada una de las obras sociales toma sus propias decisiones de compra, así como hay una mirada de instituciones que proveen servicios de salud, incluso algunas obras sociales teniendo proveedores propios, pero la mayoría de las obras sociales no, estas dos funciones se organizan de acuerdo a un modelo tipo Mosaico.

Las Obras sociales provinciales brindan cobertura a un 15 % de la población (REF 31, ARCE, H. E. Organización y financiamiento del sistema de salud en la Argentina. Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 72, n. 5, oct. 2012 ), son organizaciones que fundamentalmente atienden empleados de los gobiernos provinciales, están organizadas localmente y no compiten, presentan un modelo tipo Tubo integrado para las funciones de recolección y combinación de fondos que generalmente ejecuta el estado provincial, mientras que cada obra social ejerce la función de compra y la provisión se organiza en forma de Mosaico con múltiples proveedores.

PAMI brinda cobertura a un 11% de la población (REF 31, ARCE, H. E. Organización y financiamiento del sistema de salud en la Argentina. Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 72, n. 5, oct. 2012 ) y tiene una organización tipo "Pedazos" para las funciones de Recolección de fondos que efectúa el Tesoro Nacional, de Combinación de fondos que ejecuta el ANSES, y de compra que ejecuta el mismo PAMI. La provisión de servicios se hace por múltiples proveedores en forma de Mosaico.

Finalmente el sistema privado prepago (9% de la población) tiene una estructura tipo Tubo, con organizaciones que compiten por proveer servicios en la misma población y con integración completa de las funciones de recolección de fondos, combinación de fondos y compra, mientras que la provisión de servicios es generalmente en Mosaico para la mayoría de las compañías, con múltiples proveedores proveyendo servicios en forma no exclusiva.

El sistema argentino se encuentra muy fragmentado conviviendo modelos tipo tubo no competitivos locales de los sistemas públicos provinciales y municipales, con sistemas tipo tubo

del sector privado en la funciones de recolección y compra, con modelos tipo mosaico fundamentalmente en lo referido a la provisión de servicios, esta última característica en todos los subsectores menos el público provincial y municipal.

PAMI (PAMI) y el subsector privado son sectores importantes y sobretodo más homogéneos que podrían facilitar los intentos de análisis. PAMI incluye en este momento poco más de 4 millones y medio de afiliados por lo que representa una masa substancial del gasto en salud, no solo por la cantidad de afiliados sino por la calidad de estos afiliados, al ser la mayoría de los afiliados de PAMI de población añosa se puede asumir que el consumo de servicios y bienes en salud de alta tecnología y alto costo va a ser superior al de la población general.

Al ser tanto PAMI como el subsector privado, sectores relativamente más homogéneos con centralización de sistemas de compras, fueron los sistemas elegidos para este análisis debido a la mayor facilidad de obtener datos. Los otros subsectores del sistema de salud son más heterogéneos y por ello fueron dejados de lado en este ejercicio.

#### **4- PROCESOS DE APROBACIÓN, REGULACIÓN DE PRECIO Y REEMBOLSO DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN ARGENTINA Y LATINO-AMERICA**

Los productos oncológicos incluyen tanto drogas de síntesis química como productos biológicos, que son aprobados en los países desarrollados por la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos y la European Medicinal Agency (EMA) en la Comunidad Europea basándose en dos tipos de aprobaciones, las que se llaman aprobaciones regulares son las más tradicionales y requieren evidencia substancial de beneficio clínico (eficacia) provenientes de ensayos clínicos randomizados adecuadamente diseñados y con buen poder estadístico, tradicionalmente el beneficio clínico implicaba la demostración prolongación de la sobrevida global y mejoras significativas en la calidad de vida (REF 35, Johnson J., Williams G. Pazdur R.. End Points and United States Food and Drug Administration Approval of Oncology Drugs. J Clin Oncol; 21, Num 07 (april 1), 2003: pp 1404-1411).

En Oncología, debido a la alta necesidad médica de terapias efectivas, sumado a la importante presión de grupos de pacientes, industria farmacéutica y políticos, cada vez más frecuentemente las drogas se aprueban por el mecanismo de "aprobación acelerada" (REF 4, Johnson J., Ning Y., Farrell A., et al. Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience. Journal of the National Cancer Institute; Vol. 103, Issue 8, April 20, 2011: 636-644). Este procedimiento implica que las drogas son aprobadas en resultados obtenidos con variables de beneficio "blandos", como por ejemplo intervalo libre de progresión de enfermedad o tasa de respuesta tumoral, que se supone predicen adecuadamente beneficios clínicos en sobrevida global. Este proceso de aprobación acelerada requiere que las drogas sean posteriormente a su aprobación evaluadas en ensayos clínicos de fase III adecuadamente diseñados y en caso que esos ensayos clínicos no confirmen el beneficio clínico se podría cancelar la aprobación de venta y comercialización (REF 4, Johnson J., Ning Y., Farrell A., et al. Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience. Journal of the National Cancer Institute; Vol. 103, Issue 8, April 20, 2011: 636-644). Sin embargo el ejemplo reciente de la indicación de Avastin en Ca de Mama avanzado prueba que muchas veces el retiro de la indicación no es fácil y además aunque se

retire la indicación en los mercados centrales, muchas veces esa indicación no es retirada en otros mercados una vez que se obtuvo la aprobación inicial.

En los Estados Unidos por ejemplo entre 1992 y 2010 la FDA aprobó 35 productos en 47 indicaciones, de estas solo se confirmaron los beneficios clínicos en 26 de estas 47 indicaciones, en las 21 indicaciones restantes se completaron ensayos clínicos que fallaron en solo 3 casos, en el resto de las indicaciones (dieciocho) los ensayos clínicos confirmatorios nunca llegaron a completarse. Aunque en los 3 casos en que no se logró demostrar el beneficio clínico esperado se retiró la autorización de comercialización, en los 18 casos restantes a pesar de no completarse los ensayos clínicos la aprobación de comercialización nunca fue retirada (REF 4, Johnson J., Ning Y., Farrell A., et al. Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience. Journal of the National Cancer Institute; Vol. 103, Issue 8, April 20, 2011: 636-644).

Las implicancias de esto son importantes, sobre todo en países que siguen el esquema de aprobación de la FDA, porque muchas drogas aprobadas lo son basándose en beneficios clínicos menores, incluso en muchos casos se basan en mejoras de endpoints sustitutos de poca predictividad (o al menos dudosa) para los beneficios clínicos reales medidos en variables clásicas como sobrevida global o mejoras de calidad de vida.

En la República Argentina las funciones de regulación del mercado de medicamentos y tecnologías médicas son ejercidas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), este es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, creado mediante decreto 1490/92 (REF 36, [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/NormasGenerales/Decreto\\_1490-1992.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/NormasGenerales/Decreto_1490-1992.pdf)). La agencia colabora en la protección de la salud humana, asegurando la calidad de los productos de su competencia: medicamentos, alimentos, productos médicos, reactivos de diagnóstico, cosméticos, suplementos dietarios y productos de uso doméstico. Su jurisdicción abarca todo el territorio nacional. Fue creado en agosto de 1992. La ANMAT depende técnica y científicamente de las normas y directivas que le imparte la Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud, con un régimen de autarquía económica y financiera. (REF 45, sitio web ANMAT, <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/institucional.asp>).

En este marco, la ANMAT tiene como objetivo principal: "...garantizar que los medicamentos, alimentos y dispositivos médicos a disposición de la población, posean eficacia (cumplimiento del objetivo terapéutico, nutricional o diagnóstico) seguridad (alto coeficiente beneficio/riesgo) y calidad (respondan a las necesidades y expectativas de la ciudadanía)..." (REF 37, Administración Nacional de medicamentos, Alimentos y Tecnología médica. ANMAT. On line <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/institucional.asp>).

Otros objetivos de la ANMAT son los siguientes. Autorizar y registrar la elaboración y comercialización de especialidades medicinales, productos para diagnóstico y cosméticos, así como su actualización y modificaciones a este fin fiscaliza los establecimientos dedicados a la elaboración, importación, fraccionamiento y/o comercialización de los productos mencionados, además de establecer las normativas y especificaciones técnicas que deben reunir. La administración es responsable de controlar la composición, calidad, eficacia e inocuidad de los productos citados. También está a cargo de autorizar, registrar, controlar y fiscalizar la calidad y sanidad de los alimentos, incluyendo los suplementos dietarios, así como los materiales en contacto con los alimentos. Todas estas funciones las cumple en coordinación con las jurisdicciones sanitarias federales. Asimismo está encargada de participar en la elaboración y actualización de normas sanitarias.

Entre otros de sus objetivos está el autorizar, registrar, controlar y fiscalizar la calidad y sanidad de los productos de uso doméstico, así como también los materiales en contacto con los mismos.

También se encarga de autorizar dispositivos de uso médico, materiales y equipos de uso en medicina humana así como de formular y aplicar normas que aseguren la calidad de los procesos de producción, importación y depósito de los dispositivos de uso médico.

La ANMAT además tiene funciones de Farmacovigilancia, debiendo vigilar la aparición de efectos indeseables, falta de eficacia y calidad de los productos de su incumbencia, mediante el desarrollo de redes de información que reúnen las notificaciones que realizan profesionales, instituciones y usuarios, a través de los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia, Tecnovigilancia y Vigilancia Alimentaria.

La administración debe comunicar y difundir, a los profesionales y al público en general, la información que resulta relevante para la salud, mediante publicaciones periódicas y no periódicas.

Además busca promover que la investigación clínica de nuevos medicamentos en la Argentina sea efectuada en base a la "Buena Práctica para Estudios de Farmacología Clínica", cumpliendo con normas éticas de alcance internacional y bajo un programa específico de inspección.

Regula la publicidad de medicamentos de venta libre, suplementos dietarios y dispositivos de uso médico, debiendo autorizar su implementación a fin de facilitar y orientar a los consumidores (REF 37, Administración Nacional de medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. On line <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/institucional.asp>).

La legislación de medicamentos en nuestro país, es decir las leyes y decretos que regulan el registro y circulación de medicamento en nuestro país son los siguientes (REF 38, Vernengo M, Pérez J. Análisis de legislación comparada de medicamentos. Revisión y análisis de la legislación vigente en los países objeto de estudio. 1992. Edición digital. Biblioteca Digital de la Universidad de Chile (SISIB) On line [www.trantor.sisib.uchile.cl/bdigital](http://www.trantor.sisib.uchile.cl/bdigital) ):

En el año 1964 se aprobó la Ley de Medicamentos Nro 16.463 y su Decreto Reglamentario Nro 9763/64 (REF 39, [http://www.fefara.org.ar/files/LEY1463\\_decreto\\_reglamentario.pdf](http://www.fefara.org.ar/files/LEY1463_decreto_reglamentario.pdf)). Esta Ley estableció el régimen de los precios de los productos farmacéuticos, así como las bases actuales de la vigilancia sanitaria en relación a drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana.

En el año 1992 durante el gobierno del Dr. Menem, y a instancia de su ministro de Economía Domingo Cavallo se elabora el decreto 150/92 que es el que rige en la actualidad (REF 40, <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Decreto150-1992.pdf>). Al derogar disposiciones sobre registro, vigentes desde 1964, el Decreto No. 150 clasifica para tales efectos a los productos farmacéuticos en tres categorías diferentes:

**1.** Medicamentos innovadores, o sea los constituidos por principios activos que no se han registrado previamente en el país o que presentan alguna novedad o ventaja terapéutica por su forma farmacéutica o vía de administración, dosis o concentración, o por proponerse para una nueva indicación terapéutica.

**2.** Medicamentos autorizados para su consumo en el mercado interno de países con sistemas adecuados de registro y control, taxativamente enumerados en un Anexo llamado Anexo I, bajo la presunción de que tales registros se han hecho con todas las garantías que aseguran la eficacia e inocuidad para su uso por la población en general. El registro de estos productos farmacéuticos se realizará en forma automática previa verificación de la documentación que acredite la aprobación, registro y comercialización en alguno de los países mencionados, y siempre y cuando no haya sido rechazado o retirado del mercado en alguno de ellos. El registro solo será válido para la importación proveniente de esos países y no para su elaboración en la Argentina. Estas condiciones permiten el registro "automático" del medicamento.

**3.** Medicamentos similares a los ya registrados para su comercialización en el mercado local. Los productos farmacéuticos incluidos en esta categoría podrán ser elaborados en el país o importados de países ingresados en una segunda lista que incorporará a los que emitan certificados de exportación en los términos recomendados por la OMS (Resolución WHA 41.1811988) y que posean un grado de desarrollo científico y técnico de su industria farmacéutica aceptable para los Ministerios de Salud y Acción Social y de Economía.

A fin de obtener la aprobación de los productos farmacéuticos solo se requiere la presentación de documentación que acredite la eficacia y la inocuidad de los mismos para su uso propuesto, según lo determinen las Normas Técnicas que elabore la autoridad sanitaria, en el caso de los medicamentos innovativos y de los productos farmacéuticos que se importen de países no incluidos en las nóminas anteriormente mencionadas o cuyas autorizaciones no sean válidas para su consumo en el mercado interno de los países de las listas. En el año 1992 se aprobó el Decreto No. 150 que estableció adicionalmente en su Capítulo IV la obligatoriedad del uso de los nombres genéricos en todos los textos normativos, en las adquisiciones de medicamentos que realice la administración pública nacional, en los rótulos y prospectos de productos farmacéuticos y en las prescripciones médicas, sí bien de acuerdo con las Resoluciones No. 268 y 748, el médico podrá agregar una marca si desea que esta sea la única dispensada imposibilitando la sustitución genérica. Los farmacéuticos deben ofrecer al público las especialidades medicinales que correspondan al medicamento prescripto por el nombre o los nombres genéricos de sus principios activos componentes de la formulación (REF 38, Vernengo M, Pérez J. Análisis de legislación comparada de medicamentos. Revisión y análisis de la legislación vigente en los países objeto de estudio.1992.Edición digital. Biblioteca Digital de la Universidad de Chile (SISIB) On line [www.trantor.sisib.uchile.cl/bdigital](http://www.trantor.sisib.uchile.cl/bdigital) ).

Finalmente en el año 2002 se promulgo la Ley de Prescripción por Nombre Genérico (DCI) cuyos Objetivos Específicos eran Promover la competencia por precio y Mejorar la calidad de la prescripción. Entre las medidas implementadas se determinaba la Obligación del prescriptor de consignar el nombre genérico del medicamento y se establecía el Derecho del usuario a elegir según su preferencia, así como se habilitaba al profesional farmacéutico a dispensar la alternativa comercial elegida. Los instrumentos legales utilizados para implementar esta política fueron el Decreto 486 / 02, con sus resoluciones 326 / 02; así como Leyes Provinciales y la Ley Nacional 25649 / 02 (REF 41, [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Ley\\_Medicamentos\\_Genericos\\_25649.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Ley_Medicamentos_Genericos_25649.pdf)).

En conclusión los procedimientos para aprobación de nuevas drogas en Argentina requieren la presentación de un dossier con los datos de la droga y evidencia de aprobación por la FDA, la EMA o aprobación en algún otro país que este incluido en el Anexo I. En nuestro país la aprobación por la ANMAT implica la aprobación directa de comercialización, asimismo no hay mecanismos regulación del precio, siendo este determinado libremente en negociaciones entre

las partes. Lo mismo sucede con el reembolso para comercializar el producto en el sistema de salud argentino, no hay mecanismos de regulación de reembolso en el sistema público y el sistema de seguridad social, estando sujeto a la libre negociación de las partes.

Es importante destacar que aunque la cobertura de salud (tanto bienes como servicios) en Oncología tiene una cobertura del 100%, no se requieren evaluaciones económicas de ningún tipo para adoptar las nuevas tecnologías o intervenciones, y simplemente alcanza con la aprobación de la ANMAT para ser cubierta por el sistema de salud (REF 42, Agustovsky F., Diaz Rojas J., Bosi Ferraz M.. Status Update of the reimbursement review environment in the public sector across four Latin american countries. Value in Health Regional Issues 1 (2012): 223-227).

## **5- EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER**

El Cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial con cerca de 8 millones de pacientes fallecidos por año de acuerdo a estimaciones del año 2010 (REF 8, Hunter D., Reddy S.. Non communicable diseases. NEJM 369; 14, October 3, 2013: 1336-1343). La carga sanitaria y económica producida por el Cáncer está aumentando en los países en desarrollo debido al envejecimiento poblacional, al desarrollo económico que ha traído aparejado mejoras en condiciones socioeconómicas que han producido una caída de la mortalidad por enfermedades infectocontagiosas – un fenómeno también llamado de “transición epidemiológica - y a la adopción de estilos de vida similares a los de los países desarrollados que ha conllevado aumento del consumo de tabaco, mayor sedentarismo y cambios dietarios.

Los datos de esta sección han sido obtenidos de datos provenientes del Instituto Nacional del Cancer de Argentina (REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>) y de GLOBOCAN 2008 (REF 44, GLOBOCAN 2008. <HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/>), un conjunto de estimados estadísticos producidos por La agencia internacional para Investigación del Cáncer (IARC) para el 2008, los datos de incidencia se derivan de registros nacionales o regionales de Cáncer de cada uno de los países participantes.

GLOBOCAN 2008 representa la fuente más actualizada de datos de incidencia y mortalidad a nivel global, lamentablemente al incluir datos globales incluyen datos de una mayoría de países que no tienen registros prospectivo de cáncer o tienen algunos registros aislados que no cubren la totalidad de los países. Es importante mencionar que GLOBOCAN no es actualizado anualmente, esperándose la próxima actualización para el año 2015.

A pesar que algunos de los registros participantes de los países en desarrollo pueden ser considerados en términos relativos de menor calidad que las de los países desarrollados, esta fuente sigue siendo a nivel mundial la principal fuente de información a nivel global de información epidemiológica del Cáncer. Los casos totales de muertes por Cáncer son recolectados anualmente por la Organización Mundial de Salud (OMS) y son en general más confiables debido a que son producidos a nivel nacional por cada uno de los países y tienen en general cobertura nacional y disponibilidad a largo plazo.

De acuerdo a los estimados de GLOBOCAN para 2008 se produjeron a nivel mundial 12,7 millones de casos anuales de Cáncer y 7,6 millones de muertes por dicha enfermedad. La carga de enfermedad es importante tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, 56 % de esos casos se produjeron en países desarrollados mientras que el 44 % restante se produjo en países en vías de desarrollo.

El Cáncer de mama en mujeres y el de pulmón en hombres son los cánceres más diagnosticados y además representan las principales causas de muerte para cada uno de los sexos a nivel global. El Cáncer de próstata precede en los países desarrollados al de pulmón como el cáncer más diagnosticado pero es el tercero como causa de muerte. Estos 3 cánceres son seguidos por los cánceres de estómago e hígado en hombres y por cervix y pulmón en mujeres en países en desarrollo, y por cánceres colo-rectal y pulmonar en mujeres y colo-rectal o pulmonar / próstata en hombres en países desarrollados (REF 15, Jemal A., Bray F., Melissa M., et al. Global Cancer Statistics 2011. CA Cancer Journal Clin 2011;61:69–90).

En promedio a nivel mundial, la chance de desarrollar algún tipo de cáncer antes de los 65 años de edad es de un 10%. En general las tasas de incidencia (y mortalidad) son mayores en América del Norte, Australia-Nueva Zelandia y Europa occidental; las tasas más bajas se observan en algunas regiones del continente Africano. Latinoamérica tiene tasas intermedias en general, aunque los países de Sudamérica templada (Argentina, Chile, y Uruguay), tienen tasas comparables a algunos países de Europa Occidental (REF 15, Jemal A., Bray F., Melissa M., et al. Global Cancer Statistics 2011. CA Cancer Journal Clin 2011;61:69–90).

Mientras que los índices combinados de incidencia para los países desarrollados casi duplican los índices de incidencia en países en vías de desarrollo, los índices combinados de mortalidad solo son 21 % mayores en hombres y 2 % mayores en países desarrollados cuando se comparan con los países en vías de desarrollo. Estas disparidades entre incidencia y mortalidad entre países desarrollados y en vías de desarrollo parecería reflejar diferencias en las prácticas de diagnóstico precoz y tamizaje así como en la disponibilidad y utilización de servicios de salud para tratamiento (REF 15, Jemal A., Bray F., Melissa M., et al. Global Cancer Statistics 2011. CA Cancer Journal Clin 2011;61:69–90). Es importante mencionar que los cánceres tienden a ser diagnosticados en estadios más tardíos en los países en vías de desarrollo y esto asociado a un menor acceso a centros apropiados de tratamiento y drogas puede tener un efecto negativo en la sobrevida.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer son la edad y el tabaquismo. Dos tercios de los casos de cáncer ocurren en personas mayores de 65 años. La probabilidad que una persona desarrolle cáncer es dependiente de su edad y se detalla en el siguiente cuadro.

<b>Edad</b>	<b>Riesgo absoluto de cáncer</b>	
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Hasta los 39 años</b>	uno cada 58	una cada 52
<b>40 a 59 años</b>	uno cada 13	una cada 11
<b>60 a 79 años</b>	uno cada 3	una cada 4

Tabla 5: Riesgo de cáncer según la edad (Modificado de (REF 11, Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11–30).

El consumo de tabaco es la causa prevenible más importante de cáncer y de enfermedad cardiovascular. Existen correlaciones claras entre la tasa de mortalidad, la incidencia de cáncer de pulmón, el número de cigarrillos consumidos diariamente y la profundidad de la inhalación. El tabaquismo es también el factor causal de otros cánceres como los de cabeza y cuello,

vejiga, riñón y esófago. Asimismo, el consumo de cigarrillos y pipa están asociados con el desarrollo de cánceres de boca. La prevención del consumo de tabaco y la cesación del mismo en fumadores puede, potencialmente, salvar más vidas que cualquier otra estrategia de salud pública (REF 15, Jemal A., Bray F., Melissa M., et al. Global Cancer Statistics 2011. CA Cancer Journal Clin 2011;61:69–90). Los riesgos del consumo de tabaco se extienden también a los no fumadores. Los estudios epidemiológicos sugieren que el tabaquismo ambiental es una causa importante de cáncer de pulmón y de enfermedades pulmonares en la población no fumadora expuesta al humo del cigarrillo.

Claramente, las políticas mundiales de salud para combatir y prevenir el tabaquismo son insuficientes, siendo uno de los desafíos más importantes que enfrenta la comunidad médica en este nuevo siglo, la implementación de políticas efectivas. La comunidad médica, especialmente los especialistas en cuidados primarios deben necesariamente ser parte de este esfuerzo. Por supuesto que no es una tarea sencilla, incluso en los Estados Unidos, el país donde se han establecido las políticas más agresivas de lucha contra el tabaquismo, responsables de haber logrado importantes reducciones en la incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón en los hombres, el gobierno federal sigue otorgando subsidios a agricultores productores de tabaco y no logra disminuir las formas de publicidad encubierta desarrolladas por las compañías tabacaleras. De hecho, el gran avance de las últimas décadas en la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón en hombres que comenzó a observarse en el lustro 1990-1995, amenaza verse revertida por un nuevo aumento de las tasas de consumo de tabaco en los adolescentes.

En los países en vías de desarrollo, la situación es mucho peor, ya que la comercialización de tabaco está sujeta a menos regulaciones y las tasas de consumo de cigarrillos no han dejado de aumentar en los últimos 50 años. Las compañías tabacaleras no tienen ningún tipo de restricción en cuanto a las campañas publicitarias que pueden desarrollar y culturalmente existe menor respeto a los derechos de los no fumadores.

Lamentablemente, todos los avances científicos de los últimos 40 años, el desarrollo de la quimioterapia anti-neoplásica, las nuevas técnicas quirúrgicas, los avances en las técnicas de radioterapia, el desarrollo de transplantes alogénicos para enfermedades hemato-oncológicas, el gran desarrollo de la biología molecular, los grandes descubrimientos en la génesis tumoral, el desarrollo de terapias dirigidas a blancos moleculares y el desarrollo de anticuerpos monoclonales con técnicas de hibridación, etc., si bien han ayudado a pacientes con algunos cánceres en particular, no han modificado substancialmente la mortalidad específica por cáncer en general cuando este no es diagnosticado tempranamente y es curable por un abordaje terapéutico quirúrgico (Tomado de: REF 11, Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11–30. REF 12, Greelee R, Murray C. et al. Cancer Statistics 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7 - 33. REF 13, Silverberg E. Boring C. et al. Cancer Statistics 1990. CA Cancer J Clin; 40, Num 1: Jan-Feb 1990. REF 14, Silverberg E. Cancer Statistics 1980. CA Cancer J Clin 30, Num 1: Ja-Feb 1980).

Esto no quiere decir que los avances obtenidos no sean potencialmente útiles, en particular los importantes descubrimientos en biología molecular están sentando la base sobre las que están desarrollándose nuevas formas de terapias antineoplásicas: terapias dirigidas a blancos moleculares, terapia genética, vacunas antineoplásicas, oligonucleótidos "antisentido", terapia antiangiogénica, formas efectivas de quimioprevención del cáncer, etc. Muchas de estas formas de terapia ya fueron aprobadas por las autoridades regulatorias y están siendo utilizadas en muchos países del mundo, incluyendo Argentina y el resto de Latinoamérica, en particular terapias dirigidas a blancos moleculares como el gen Bcr/Abl en pacientes con leucemia

mieloide crónica y el gen Her 2 Neu en pacientes con cáncer de mama, inhibidores de receptores de angiogénesis, etc.

Los estimados estadísticos utilizados para evaluar el impacto del cáncer a nivel mundial intentan cuantificar ya sea la presencia de enfermedad en sí misma (la "necesidad"), o la "demanda" de servicios que esa enfermedad genera. Las tasas de incidencia proveen un estimado del riesgo de desarrollar cáncer en poblaciones específicas, los cambios en las tasas de incidencia son un indicador de mucha utilidad para evaluar el impacto de estrategias de prevención. Las tasas de mortalidad en cambio proveen un tipo de información distinta, pueden ser utilizados como un indicador de la incidencia de casos de enfermedad avanzada (irreseccable o con metástasis a distancia), que tienden a ser los casos que requieren mayor cantidad de servicios de salud y se relacionan más directamente con el impacto de enfermedad. Además debido a que casi todos los países tienen registros de mortalidad a través de los certificados de defunción son relativamente fáciles de obtener y no requieren la implementación de registros prospectivos. El principal problema en la utilización de los datos de mortalidad es cierta tendencia al sub-registro en los certificados de defunción, sin embargo la mortalidad por cáncer provee un claro indicador de la carga de enfermedad y usado en conjunción con datos de incidencia global es útil para evaluar el impacto de programas de diagnóstico temprano y distintos tratamientos.

Algunos indicadores compuestos, que usan información referida a la duración y severidad de la enfermedad, tienen una utilidad genuina en establecer prioridades a la hora de la toma de decisiones por autoridades de salud pública. Estos incluyen Años de vida perdida por persona (cuantos años de vida normal son perdidos comparados con la expectativa de vida de ese grupo etario producto de la mortalidad por cáncer), y años de vida perdidos ajustados por calidad de vida o discapacidad. Estos últimos indicadores requieren que una escala numérica sea utilizada para valorar los años de vida vividos sin reducción de calidad de vida entre el diagnóstico de la enfermedad y la muerte del paciente.

El problema con estos indicadores es que simplemente hay muy poca información confiable con respecto a calidad de vida para los distintos tratamientos en las diferentes indicaciones en la mayoría de los países del mundo. Sin embargo la tendencia de las agencias regulatorias a solicitar información fármaco-económica previo a la incorporación en formularios terapéuticos, o previamente a la aprobación de un nuevo producto está empezando a generar un cuerpo de evidencia importante al respecto.

En el caso particular de Argentina, las estimaciones epidemiológicas más recientes son del Instituto Nacional del Cáncer del año 2013 (REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>) y del Instituto Angel Roffo del año 2011 (REF 45, Loria D., Lence Anta J., Guerra M., et al. Tendencia de mortalidad por Cáncer en Argentina, Cuba y Uruguay en un periodo de 15 años. Revista Salud Publica Cuba. 2011. Vol 36, 02-10: 1-14). Se observan, en general, similares tasas de incidencia y mortalidad que en los países desarrollados, lo que, probablemente, refleja un sesgo de selección urbana. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) que dividió al mundo para su análisis estadístico en 20 regiones ubicó a Argentina en la región "Sudamérica" y esta región sigue similares patrones de distribución de incidencia y mortalidad que los países desarrollados (REF 15, Jemal A., Bray F., Melissa M., et al. Global Cancer Statistics 2011. CA Cancer Journal Clin 2011;61:69-90).

Lamentablemente hay una escasez crónica de información epidemiológica prospectiva en nuestro país de hecho los únicos 2 registros prospectivos que funcionan en Argentina son el de las ciudades de Concordia y Bahía Blanca, cuyos datos parecerían confirmar tendencias de

incidencia similares a países desarrollados, más cercanos por supuesto a los números de Europa Occidental que a los de Estados Unidos (con la excepción de incidencias más elevadas de cáncer de cuello uterino).

Cuáles son los Cánceres más frecuentes?

La siguiente tabla muestra el número absoluto de casos fallecidos a nivel Global para los 12 principales cánceres de acuerdo a los estimados de GLOBOCAN 2008.

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
PULMON	1.378.400	951.000	427.400
ESTOMAGO	738.000	464.400	273.600
HIGADO	695.900	478.300	217.600
COLO-RECTAL	608.700	320.600	288.100
MAMA	458.400	0	458.400
ESOFAGO	406.800	276.100	130.700
CERVIX	275.100	0	275.100
PANCREAS	266.000	138.100	127.900
PROSTATA	258.400	258.400	0
NHL	191.400	107.300	84.100
VEJIGA	150.200	112.300	37.900
OVARIO	140.200	0	140.200

Tabla 6. Mortalidad Mundial por Cáncer, número absoluto de casos fallecidos para los 12 principales cánceres (Modificado de REF 52, GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/))

Por la cantidad de casos fallecidos a nivel global el cáncer de pulmón fue el primero en importancia en 2008, seguidos de los cánceres de estomago, hígado, colo-rectal, mama, esófago, cérvix, páncreas, próstata, LNH, vejiga y ovario. Al analizar los casos de muertes a nivel global, la inclusión de la región de Asia Pacífico, hace que 2 cánceres relativamente poco importantes en el hemisferio occidental como el cáncer de estómago y el de hígado pasen a ocupar el segundo y tercer puesto en las causas de mortalidad por cáncer.

Asimismo en la siguiente tabla podemos ver los primeros 12 cánceres más frecuentes en términos de incidencia anual de acuerdo a GLOBOCAN 2008 (número absoluto de nuevos casos por año), a nivel global y ordenados por frecuencia.

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
PULMON	1.608.800	1.095.200	513.600
MAMA	1.383.500	0	1.383.500
COLO-RECTAL	1.233.700	663.600	570.100
ESTOMAGO	989.600	640.600	349.000
PROSTATA	903.500	903.500	0
HIGADO	748.300	522.400	225.900
VEJIGA	584.400	297.300	287.100
CERVIX	529.800	0	529.800
ESOFAGO	482.300	326.600	155.700
NHL	355.900	199.600	156.300
ENDOMETRIO	287.100	0	287.100
OVARIO	225.500	0	225.500

Tabla 7. Incidencia Mundial por Cáncer, número absoluto de nuevos casos para los 12 principales cánceres (Modificado de REF 44, GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/))

Finalmente en la siguiente tabla podemos ver la letalidad específica anual de los tumores más frecuentes, la letalidad se calcula como el cociente entre número absoluto de nuevos casos diagnosticados por año y el número absoluto de casos fallecidos por año. Este estimado refleja el éxito relativo de la combinación de diagnóstico precoz y tratamientos efectivos para estos cánceres a nivel global de acuerdo a GLOBOCAN 2008.

	INCIDENCIA	MORTALIDAD	LETALIDAD
PULMON	1.608.800	1.378.400	86%
MAMA	1.383.500	458.400	33%
COLO-RECTAL	1.233.700	608.700	49%
ESTOMAGO	989.600	738.000	75%
PROSTATA	903.500	258.400	29%
HIGADO	748.300	695.900	93%
VEJIGA	584.400	150.200	26%
CERVIX	529.800	275.100	52%
ESOFAGO	482.300	406.800	84%
NHL	355.900	191.400	54%
ENDOMETRIO	287.100	54000	19%
OVARIO	225.500	140.200	62%

Tabla 8. Letalidad Mundial por Cáncer, Porcentaje de Letalidad específica de los 12 principales cánceres (Modificado de REF 44, GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/))

I) Cáncer de pulmón: El cáncer de pulmón es el cáncer más diagnosticado y la principal causa de mortalidad por cáncer en hombres a nivel global, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. La enfermedad es más común en hombres que en mujeres, del poco más de 1,6 millones de casos anuales, 1,09 millones se diagnosticaron en hombres y 513.000 en mujeres

(REF 44, GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/)), aunque la incidencia y mortalidad en mujeres ha aumentado muy rápidamente en las últimas décadas (es el cáncer en mujeres que más ha aumentado en los últimos 30 años, casi sobrepasando al cáncer de mama como causa de mortalidad). Las regiones del mundo con mayor incidencia son Europa, Norte América, Australia-Nueva Zelandia y Sud-América (REF 46, Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol. 2008;3:819-831).

La causas del cáncer de pulmón fueron descritas por estudios epidemiológicos que se llevaron a cabo desde el fin de la segunda guerra mundial. El consumo de tabaco es la causa más importante de cáncer de pulmón y de todos los cánceres humanos tomados en conjunto (REF 47, Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackey J. The Tobacco Atlas. 3rd ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2009). El aumento de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón es proporcional, tanto a la cantidad de cigarrillos consumidos, como a la duración del hábito. Luego de la cesación del consumo, el riesgo relativo disminuye un 50% luego de cinco años y un 80% luego de una década. Desde el punto de vista histológico, el cigarrillo causa, principalmente, tumores de tipo epidermoide, de pequeñas células y carcinomas anaplásicos. El adenocarcinoma también está asociado, al consumo de tabaco.

Sin embargo hay diferencias interesantes con respecto a la relación entre los subtipos histológicos y el consumo de tabaco, analizados por sexo y raza. En los Estados Unidos el carcinoma epidermoide alcanzó un pico en 1981 y comenzó a disminuir, mientras que la incidencia de adenocarcinoma continuo incrementándose (hasta 1987 en hombres afro-americanos y hasta 1991 en hombres blancos). Como resultado entre 1988 y 1992 ambos tipos histológicos el epidermoide y el adenocarcinoma fueron igualmente frecuentes (REF 11, Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11–30). En contraste con la década del 50 cuando el adenocarcinoma constituía sólo una pequeña minoría de los casos . En mujeres sin embargo la incidencia ha continuado incrementándose aunque parecería haber datos que sugieren que el subtipo epidermoide habría alcanzado su pico en los inicios de los años 90. Tendencias similares han sido reportadas en Holanda y otros países de Europa, así como en Japón (REF 48, Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. Int J Cancer. 2010; 126:1454-1466). Estas diferencias pueden ser debidas a distintas razones, en parte podrían ser debidas a cambios en la clasificación y codificación histológica así como mejoras de métodos diagnósticos para tumores más periféricos, pero parecería más probable que se debiesen a un aumento de la proporción de ex fumadores en la población debido a que la incidencia de carcinoma epidermoide desciende más rápidamente que la del adenocarcinoma. También podrían haber contribuido a este fenómeno cambios en la composición de los cigarrillos con el aumento de venta y consumo de cigarrillos con filtro, bajos en nicotina y alquitrán. Los fabricantes han cambiado la composición introduciendo un aumento del contenido de nitrato, lo que produce mayores concentraciones de nitrosamina específica del tabaco (TSNA), en particular NNK, un producto altamente carcinogénico que produce adenocarcinomas en modelos experimentales de carcinogénesis en animales. Además los cigarrillos bajos en nicotina y alquitrán producen en pacientes fumadores un aumento de la intensidad y frecuencia de las inhalaciones y por ende mayor exposición a los carcinógenos. La mayor frecuencia, volumen e intensidad de las inhalaciones hace que las partículas sean inhaladas a mayor velocidad y alcancen áreas periféricas de los pulmones más fácilmente (bronquiolos y alvéolos) donde pueden producir adenocarcinomas. Este efecto probablemente será más visible en las cohortes de hombres jóvenes fumadores, dado que la mayoría de las mujeres han fumado cigarrillos bajos en nicotina y alquitrán durante la mayor parte de sus carreras de fumadoras.

Otro factor causal importante es el tabaquismo pasivo: desde 1981, cuando la asociación entre la exposición involuntaria al humo de cigarrillos y el cáncer de pulmón fue descrita por primera vez, más de 30 estudios epidemiológicos han analizado este fenómeno y confirmado las observaciones iniciales. La mayor parte de los estudios se han hecho en esposos o esposas no fumadores, cuyo cónyuge era fumador.

En general, un patrón común ha emergido de estos estudios, indicando una asociación positiva, generalmente dependiente del grado de exposición, entre el humo de tabaco ambiental y el cáncer de pulmón. Es improbable que esta asociación esté originada por el azar y es generalmente aceptado en la actualidad incluir al "tabaquismo pasivo" como uno de los factores de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón, con un riesgo relativo de 1,3.

La relación entre polución ambiental y cáncer de pulmón es mucho menos clara. Muchos de los estudios epidemiológicos iniciales que señalaban esta asociación no tomaban en cuenta factores asociados como el consumo de cigarrillos y factores sociodemográficos, que podían explicar esa asociación.

II) Cáncer de estómago: Este tumor es el segundo cáncer en mortalidad a nivel mundial y el cuarto en incidencia con 989.600 nuevos casos/año, y 738.600 muertes/año (REF 44, GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/)). Un 38% de los casos ocurren en China, donde es el cáncer más común en ambos sexos. La tasa de incidencia más alta del mundo se observa en Japón donde llega a 77,9 cada 100.000 habitantes. Las tasas en Norteamérica son las más bajas del mundo, mientras que las de Sudamérica templada intermedias. La tasa de letalidad es, en general, alta en todo el mundo excepto en Japón (0,47) donde los planes de diagnóstico precoz masivo se practican desde los años sesenta. En Latinoamérica y Norteamérica las tasas de letalidad son del 75%.

Por razones poco claras, la incidencia de este tumor ha descendido globalmente entre un 4 y un 5% (REF 49, Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. Int J Cancer. 2009;125:666-673). Dos hipótesis intentan explicar este descenso: mejor conservación y procesamiento de los alimentos y disminución de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en las nuevas cohortes de personas nacidas en las últimas décadas con menor transmisión de la infección en la infancia debido a mejoras en las condiciones de vida y la higiene.

III) Cáncer de hígado: Este tumor es el tercer cáncer más importante a nivel global en lo referido a mortalidad, pero el sexto en términos de incidencia (REF 44, GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/)). Ochenta por ciento de los casos ocurren en países en vías de desarrollo, principalmente África Central y Occidental y Sudeste y Este de Asia. Su incidencia es, en general, baja en Latinoamérica.

Los factores de riesgo más importantes son la infección con virus de la hepatitis B y C, así como el consumo de alimentos contaminados con aflatoxina. Ambos virus multiplican por 20 el riesgo de desarrollar cáncer de hígado. Debido a que el virus de hepatitis B es el más prevalente de los dos, la distribución mundial de este tumor sigue las áreas de mayor prevalencia de infección por este virus. La alta prevalencia de cáncer de hígado en Asia y regiones de África Subsahariana refleja en gran medida la elevada prevalencia de infecciones crónicas producidas por el virus de la Hepatitis B, con 8% de la población de estas regiones crónicamente infectados por el virus (REF 50, London WT, McGlynn KA. Liver cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni FJ Jr, eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd ed. New York: Oxford University Press;

2006:763-786), las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B son responsables de un 60% de los casos de cáncer de hígado en los países en vías de desarrollo.

Hacia 2009, 178 países habían introducido la vacunación contra el virus de la hepatitis B en sus calendarios de vacunación (REF 51, World Health Organization. Vaccine-Preventable Diseases: Monitoring System 2009 Global Summary. WHO/UNICEF Coverage Estimates for 1980-2008, as of August 2009. Available at: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/routine/immunization\\_coverage/en/index4.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/routine/immunization_coverage/en/index4.html)). Un ejemplo interesante de intervenciones preventivas es el de Taiwan, donde la inmunización de los recién nacidos con vacuna contra hepatitis B fue implementada en el año 1984, observándose en las cohortes de niños vacunados una reducción dramática de la incidencia de cáncer de hígado a los seis y nueve años de edad (REF 52, Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. J Natl Cancer Inst. 2009;101: 1348-1355).

IV) Cáncer colo-rectal: Este tumor representa la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel global y el tercero en incidencia, es frecuente tanto en hombres como en mujeres, siguiendo a los cánceres de pulmón y mama en lo referido a incidencia, y con respecto a mortalidad siguiendo a los cánceres de pulmón, estomago e hígado (REF 44, GLOBOCAN 2008. <HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/>). Las tasas de mortalidad no son significativamente diversas entre EE.UU. y Argentina, siendo respectivamente 16,7 y 13,7 cada 100.000 habitantes (REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>).

En general, la incidencia es mayor en Norteamérica y Europa del Norte y menor en Asia y Africa. La incidencia aumenta rápidamente en las poblaciones migrantes de países de baja incidencia a países de alta incidencia, reflejando probablemente la influencia de factores dietarios en su etiología (REF 53, Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18:1688-1694). En los países en desarrollo se observa un fenómeno similar en los grandes centros urbanos. Se supone que al adoptarse los hábitos dietéticos de los países desarrollados aumentan su incidencia de cáncer colo-rectal.

Los factores específicos asociados al cáncer colo-rectal no han sido identificados y, probablemente, no lo sean nunca debido a que la combinación completa de la dieta puede ser el factor que proteja de este tumor y no un factor aislado. La protección se asocia con dietas ricas en fibras y pobres en carnes rojas y grasas animales. Las fibras contenidas en los vegetales y las frutas frescas podrían ser un importante factor de protección.

Los individuos con historia familiar de cáncer colo-rectal tienen un riesgo aumentado al menos dos veces de desarrollar este tipo de cáncer. Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar tienen una probabilidad de desarrollar cáncer cercana al 100%. Otra enfermedad que muestra agregación familiar es el cáncer colo-rectal hereditario no-poliposico, caracterizado por una edad de diagnóstico de cáncer temprana y asociación con otros cánceres en la familia. La colitis ulcerosa extensiva y la enfermedad de Crohn (en menor grado) también se asocian con un riesgo aumentado de cáncer colo-rectal.

El ejercicio físico se ha asociado con un efecto protector contra el cáncer colo-rectal, así como el uso de antiinflamatorios no esteroideos, aunque los estudios clínicos efectuados con aspirina no han logrado demostrar consistentemente una reducción del riesgo de cáncer colo-rectal. Actualmente, nuevos estudios se están llevando a cabo para evaluar la eficacia de los inhibidores de la cicloxigenasa 2 (COX2) para disminuir la probabilidad de desarrollar este tipo de cáncer. Sin embargo el reciente retiro del mercado del rofecoxib por aumento de incidencia

de eventos cardiovasculares y la reciente suspensión del estudio del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos evaluando celecoxib como potencial agente quimiopreventivo para cáncer colo-rectal en pacientes con adenomas colónicos, a raíz de los resultados preliminares que indicaban un posible aumento de toxicidad cardiovascular durante el ensayo clínico, prácticamente han producido en la comunidad oncológica un cambio de opinión respecto a la factibilidad y conveniencia de utilizar esta clase de drogas como agentes quimiopreventivos.

Uno de los puntos más importantes a remarcar es el diagnóstico precoz (REF 54, Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colo-rectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149:659-669). Dos métodos se han evaluado y en muchos países se usan para el diagnóstico precoz de este tumor: el examen de sangre oculta en la materia fecal y la sigmoidoscopia. A pesar de que, en los estudios iniciales, la sensibilidad del examen de sangre oculta fue baja (de 2 a 50% dependiendo del estudio y el tipo de rehidratación de la muestra) y los costos de la sigmoidoscopia, altos; hay suficiente evidencia de que estos métodos de rastreo fueron efectivos en reducir la mortalidad por cáncer colo-rectal en estudios aleatorizados. Si bien es cierto que faltan estudios de costo-beneficio y de calidad de vida y que todavía está en discusión la frecuencia con la que se deberían efectuar estas maniobras de rastreo, hay pocas dudas con respecto a la necesidad de efectuar algún tipo de estrategia. La Fuerza Preventiva de Tareas de EE.UU (USPTF) recomendó en 1996 efectuar anualmente examen de sangre oculta en la materia fecal o sigmoidoscopia en los individuos mayores de 50 años asintomáticos. Probablemente, cuando su empleo se haya generalizado, esta estrategia ayude a reducir la mortalidad por cáncer colo-rectal en el futuro.

V) Cáncer de mama: A pesar de ser el segundo cáncer en incidencia a nivel global (con 1.383.500 nuevos casos/año), pero el quinto con respecto a la mortalidad global (458.000 muertes/año) existen variaciones regionales substanciales en la incidencia de cáncer de mama. Los más altos índices se encuentran en Norteamérica y en Europa del Norte y los más bajos, en los países del Lejano Oriente (REF 44, GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/)).

En los países desarrollados este tumor representa el primer cáncer en cuanto a incidencia diagnosticado en mujeres, con 692.200 nuevos casos por año, siendo el también el primero en mortalidad en mujeres con 189.500 muertes por año estimadas para el 2008 (REF 55, Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* 2010;341:c3620).

Dentro de Sudamérica, Brasil tiene tasas más bajas (REF 15, Jemal A., Bray F., Melissa M., et al. *Global Cancer Statistics 2011.* *CA Cancer Journal Clin* 2011;61:69-90), mientras que Argentina se acerca a los valores observados en países desarrollados (REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>). La incidencia está aumentando globalmente, pudiendo deberse a la mayor detección de casos tempranos debido al uso más frecuente de mamografías.

Aunque se considera comúnmente que el cáncer de mama como componente de síndromes de cáncer familiar representa aproximadamente sólo un 5% de los casos, los estudios epidemiológicos han mostrado reiteradamente que la historia familiar es un importante factor de riesgo. Comparadas con las mujeres sin historia familiar, las mujeres con familiares de primer grado con cáncer de mama tienen un riesgo aumentado dos veces. Si bien la expresión de los genes BRCA1 y 2 se asocian con una probabilidad mayor del 90% de desarrollar cáncer de mama, no queda claro en que poblaciones debe buscarse y es controvertida su detección

(REF 56, King M., Marks J., Mandell J. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. Science, 24 October 2003: Vol. 302 no. 5645 pp. 643-646). En general, al presentarse una paciente que refiere tener el antecedente de dos familiares con cáncer de mama es aconsejable referirla a algún especialista con experiencia en consejo genético, especialmente si en los familiares la enfermedad se produjo a edades tempranas y, sobretodo, si el origen étnico de la familia es judío de Europa oriental (ashkenazi).

Otros factores que se asocian con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama son la menárca a edad temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad. El nacimiento del primer hijo a edad temprana se asocia inversamente con la presencia de cáncer de mama, mientras que las edades tempranas de los siguientes nacimientos parecen tener una influencia menor. Las mujeres con su primer hijo nacido luego de los 35 años de edad parecen tener un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama que las nulíparas. El aborto inducido parece conferir un aumento ligero del riesgo de desarrollar cáncer de mama pero la evidencia es todavía poco conclusiva. La lactancia materna prolongada tiene un efecto protector, pero parece restringirse a pacientes premenopáusicas. La actividad física, particularmente a edades tempranas, podría disminuir el riesgo de cáncer de mama (REF 57, Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. Maturitas. 2001;38:103-113; discussion 113-116).

La mayoría de los estudios epidemiológicos no muestran una elevación del riesgo de cáncer de mama en pacientes que toman anticonceptivos orales. Sin embargo, algunos subgrupos parecen tener un riesgo aumentado, especialmente los que han usado ese método de anticoncepción por periodos prolongados.

La enfermedad fibroquística de mama, particularmente cuando se acompaña de proliferación celular y rasgos de atipia, es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de cáncer de mama.

Aunque la mayoría de los epidemiólogos sugieren un efecto dietario en el cáncer de mama, es poco claro cuales sustancias en la dieta (si es que hay alguna en particular) son las claves del efecto protector de las dietas de tipo mediterráneo y con alto contenido de fibras y vegetales. La evidencia epidemiológica sugiere fuertemente una asociación entre peso corporal y un mayor riesgo de cáncer de mama, aunque el efecto deletéreo de la obesidad parece ser más importante en la posmenopausia.

VI) Cáncer de próstata: Este cáncer representa el quinto tumor en cuanto a incidencia a nivel global, pero debido a la eficacia de los métodos de detección precoz a pasado a ocupar la novena posición en cuanto a mortalidad con una letalidad de 29 %, siendo el segundo cáncer diagnosticado más frecuentemente en hombres y el sexto en mortalidad en este grupo poblacional. Representa el 14 % del total de nuevos casos anuales de cáncer y un 6 % del total de muertes por cáncer en hombres a nivel global (REF 52, GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/)).

En los países desarrollados este tumor representa el primer cáncer en cuanto a incidencia diagnosticado en hombres, con 648.400 nuevos casos por año, siendo el tercero en mortalidad con 136.500 muertes por año estimadas para el 2008. La tasa de mortalidad ajustada por edad en EE.UU. es de 16,8 cada 100.000 habitantes (siendo en todo el conjunto de países desarrollados de 10,6), mientras que en Argentina es de 13,1 cada 100.000 (REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>), reflejando otra vez el fenómeno de que nuestras grandes masas urbanas tienen un epidemiología similar a los países

desarrollados. Este cáncer es más raro en otras partes del mundo como Africa y Asia (REF 58, Baade PD, Youlden DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. Mol Nutr Food Res. 2009;53: 171-184).

El factor de riesgo más importante es la edad. La combinación del envejecimiento poblacional con su alta incidencia a edades avanzadas hacen de este tumor un acuciante problema para la salud pública.

A nivel global, un 40% de los casos se diagnostican en estadios localmente avanzados o diseminados a distancia, donde las posibilidades de cura son limitadas y el costo y complejidad de las terapias altísimo. Sin embargo en los Estados Unidos la mayoría de los casos son diagnosticados en estadios más tempranos donde la utilización de determinaciones de niveles de APE como técnica de tamizaje se ha generalizado.

Las tasas de incidencia varían más de 25 veces a nivel mundial, con las más altas cifras reportadas en Australia, Europa y Norteamérica, fundamentalmente debido a la alta utilización del testeo del antígeno prostático específico como método de tamizaje, estas regiones tienen además bajas tasas de letalidad asociadas probablemente al diagnóstico temprano. Por ejemplo las tasas de incidencia ajustadas en Australia / Europa occidental / Norteamérica fueron respectivamente de 104,2 / 94,1 / 85,6, mientras que la mortalidad en esas mismas regiones fue en 2008 de 15,4 / 12,4 / 9,9. En contraste las tasas de incidencia ajustadas en el Caribe / Sud África y África occidental fueron de 71,1 / 53,9 / 22,2, mientras que la mortalidad en esas mismas regiones fue de 26,3 / 19,3 / 18,3. Sudamérica tiene tasa de incidencia de 50,2 y de mortalidad de 16,2 (REF 15, Jemal A., Bray F., Melissa M., et al. Global Cancer Statistics 2011. CA Cancer Journal Clin 2011;61:69-90).

Las tasas de mortalidad han descendido en muchos países desarrollados en parte debido a mejoras en diagnóstico precoz y acceso a tratamiento con intención curativa. El rol específico del testeo con antígeno prostático específico (APE) a nivel poblacional ha sido difícil de cuantificar, un estudio randomizado estadounidense de gran tamaño (REF 59, Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009;360:1310-1319.) no encontró beneficio en el uso del APE como tamizaje en la población mientras que otro estudio similar europeo reportó un beneficio modesto (REF 60, Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360:1320-1328.). Las recomendaciones en cuanto al screening poblacional son aún confusas y en algún sentido controversiales, sin embargo la American Cancer Society recomienda que los hombres a partir de los 50 años deben ser informados por sus prestadores de la disponibilidad del examen digital prostático y el testeo de APE para poder tomar la decisión de efectuarlo o no anualmente. Es improbable que los altos niveles de testeo con APE que se efectúan actualmente en Norteamérica, Australia, y Europa Occidental, así como en los grandes centros urbanos en Sudamérica se vean reducidos debido a la falta de evidencia científica.

Cáncer de cuello uterino: Este cáncer es mucho más común en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados, donde la incidencia y la mortalidad han disminuido sustancialmente debido a la implementación de políticas de diagnóstico precoz.

Es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado en mujeres y la cuarta causa en esta población de muerte por cáncer a nivel mundial, representando un 9 % de los nuevos cánceres totales (529.800 casos por año) y un 8 % de las muertes por cáncer (275.100 muertes por año) en mujeres a nivel global (REF 44, GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/)).

En general, más del 85 % de los casos mundiales ocurren en los países en vías de desarrollo, por ejemplo en la India se estimaron para 2008 unas 77,100 muertes por cáncer de cuello uterino representando el 27 % del total global de muertes anuales por este tumor.

Globalmente la tasa de mortalidad ajustada por edad para este tipo de tumor a principio del siglo XX era de 32 cada 100.000 habitantes en 1930, y con la implementación de programas de tamisaje descendió en los países desarrollados a aproximadamente 3,2 cada 100.000, a principios de este siglo. Sin embargo el conjunto de los países en vías de desarrollo presentan en la actualidad tasas de mortalidad ajustada de 9,8 de acuerdo a las estimaciones más recientes (REF 61, Mathew A, George PS. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix–worldwide. Asian Pac J Cancer Prev. 2009; 10:645-650).

Como comparación, la tasa mortalidad ajustada en Argentina hacia fines de la década del 1980 se estimaba en casi 5 cada 100.000 habitantes, mientras que era de 16; 12,5 y 10,5 en Mexico, Chile y Costa Rica, respectivamente. Por supuesto que la mayoría de los países en vías de desarrollo no tienen estadísticas epidemiológicas confiables. Encontrarnos en Argentina con pacientes que aún hoy fallecen por cáncer de cervix avanzado reflejando la carencia de políticas de salud, la falta de campañas educativas dirigidas a la población, la inadecuada distribución de los recursos de salud y la falta de acceso a los cuidados médicos (REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>).

Varios factores de riesgo han sido identificados para el cáncer de cervix, la etiología viral de este tumor ha sido claramente establecida. De las enfermedades de transmisión sexual, el papilomavirus humano (HPV) y, particularmente, los serotipos 16 y 18 son probablemente los determinantes más importantes de este cáncer. Usando técnicas de hibridización molecular se ha logrado identificar el ADN del HPV en alrededor de un 95% de los cánceres escamosos del cervix. La información apoyando la etiología por el virus herpes simplex tipo 2 es mucho más débil.

Los otros dos factores asociados al riesgo de cáncer de cervix son la edad de la primera relación sexual y el número de parejas y están probablemente asociados a la transmisión de enfermedades sexuales, siendo solamente un marcador de las conductas de la población.

La importancia relativa de este tumor ha sido evaluada estimando los años de vida perdidos por este tumor en distintas regiones del mundo. Mientras que a nivel global el cáncer de cuello uterino es sólo responsable de un 2% de los años de vida perdidos debido a cáncer, cuando es analizado por regiones, en Latinoamérica y Caribe es la causa más importante de años de vida perdidos, con unos 3,21 años de vida perdidos cada 1000 mujeres (ajustado por edad). Este tumor debería ser claramente una de las mayores prioridades en el diseño de políticas de salud en nuestro país.

En los últimos años se ha evaluado con éxito la eficacia de vacunas monovalentes contra el HPV16 y bivalentes contra los HPV 16 y HPV 18; habiendo demostrado ambas ser capaces, en ensayos clínicos bien diseñados, aleatorizados con grupos control adecuados, de reducir tanto la incidencia de infecciones por HPV 16 y HPV 18, como de neoplasias cervicales asociadas a infección por HPV (REF 62, Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. Lancet Oncol. 2005;6:271-278). Estas vacunas pueden representar en el futuro una importante arma en las

estrategias de prevención contra el cáncer de cuello uterino. Estudios fármaco-económicos serán necesarios para ver la costo-efectividad y costo-utilidad de estas vacunas comparando contra el costo del Papanicolaou como método de screening durante la vida fértil de las pacientes. Sin embargo muchos países – incluyendo Argentina – ya han incluido estas vacunas en el calendario de vacunación obligatorio.

## **6- ESTADO DEL ARTE: UTILIZACIÓN DE EVALUACIONES ECONOMICAS Y DE EVALUACIONES DE IMPACTO PRESUPUESTARIO EN LA TOMA DE DECISIÓN DE COBERTURA O REEMBOLSO DE MEDICAMENTOS**

Por análisis del impacto presupuestario entendemos el estudio de la probable variación que sobre el presupuesto del ente financiador de una nueva alternativa sanitaria provocará la introducción de la misma a corto y largo plazo. Esa alternativa puede consistir en una nueva técnica quirúrgica, un nuevo fármaco, una nueva técnica analítica, etc. Agencias regulatorias nacionales como el National Institute of Clinical Excellence (NICE) en Inglaterra, el Comité Asesor de Beneficios Farmaceuticos ((PBAC) en Australia, o la Comisión nacional para la incorporación de Tecnologías en el Sistema Unico de Salud (CONITEC) en Brasil actualmente requieren no solo la presentación de evaluaciones de costo-efectividad al solicitar la aprobación de nuevas drogas sino también de estimaciones del impacto presupuestario para el financiador local (REF 63, Mauskopf J., Earnshaw S. and Mullins D. Budget Impact analysis, review of the State of the Art. Expert Rev Pharmacoeconomic Outcomes Res. 2005, 5 (1): 65-79).

### **Utilización de los resultados de la evaluación económica en la toma de decisiones en el sector sanitario.**

Es evidente que la evaluación económica se ha desarrollado de una forma notable en el campo académico de la salud pública y economía de la salud. Aunque la presencia de las evaluaciones económicas en el campo de la salud es palpable, lo que se desconoce o no se conoce suficientemente, es la utilidad de estos estudios para los decisores sanitarios especialmente en países donde no se encuentran formalmente conectados los mecanismos de aprobación de intervenciones sanitarias, con su reembolso por las distintas organizaciones financiadoras y por negociaciones del precio de venta de dicha intervención. Hay en general algunas barreras importantes para la utilización de datos obtenidos por evaluaciones económicas. Ellas incluyen algunas de las siguientes en casi todas las organizaciones:

- 1) Dificultad para movilizar recursos de un sector (presupuesto) a otro.
- 2) El riesgo de que la sponsorización de los estudios por parte de los proveedores pueda introducir sesgos en los resultados.
- 3) Baja flexibilidad para liberar recursos previamente asignados a un determinado programa para asignarlos a nuevas terapias en un determinado año fiscal.
- 4) El ahorro que pueda producirse representa un costo de oportunidad ahorrado más que un ahorro real.
- 5) Desconfianza en las técnicas de modelamiento: la mayoría de los estudios fármaco-económicos no se efectúan como parte de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III

para registro de los nuevos fármacos, sino que utilizan en general técnicas de modelamiento para evaluar las tecnologías que se basan en algunos datos provenientes de los ensayos clínicos previos y otros supuestos no comprobados empíricamente, debido a ello muchos decisores desconfían de la exactitud de las conclusiones de las evaluaciones económicas.

El punto 2 es particularmente importante debido a que la mayoría de las evaluaciones económicas plantean importantes dudas en los decisores por el hecho de que el soporte financiero para la realización de muchos de estos estudios proviene de la industria farmacéutica.

## **¿Integrar el impacto presupuestario en la evaluación económica?**

La validez del análisis económico a un nivel individual, como por ejemplo un estudio de costo-efectividad o costo-utilidad de una nueva tecnología, puede que no sea suficiente para la toma de decisiones, debido a que estas evaluaciones evalúan la costo-efectividad o costo-utilidad a nivel del individuo tratado, de hecho los resultados informados por estas evaluaciones se expresan en cantidad de dinero gastado por año de vida ganado o alguna otra variable de beneficio. El decisor necesita conocer, además, que es lo que sucederá a nivel de la población total cubierta por la organización financiadora en el caso de que se lleve a cabo la introducción de la alternativa que el análisis económico recomienda, en otras palabras el decisor necesita conocer que sucederá en las finanzas de la organización si todos los pacientes elegibles para tratamiento lo reciben. En este sentido, el enfoque que se propone para la utilización de evaluaciones económicas combinadas comprende tres niveles con el fin de realzar la información que proporcionan dichos estudios.

Un primer nivel es el que ocupan los resultados obtenidos de la evaluación económica asociada a un ensayo clínico. A este nivel lo que se obtiene es el resultado, por ejemplo la relación costo-efectividad, pero referido de forma específica a los sujetos que se han integrado en el ensayo. Sin embargo como siempre que se trata de extrapolar los resultados de un ensayo clínico a una población más general se plantea el problema de ¿Hasta qué punto la práctica clínica habitual es la que se ha seguido en la realización del ensayo?.

A esta cuestión intenta responder el segundo nivel del enfoque. En esta fase, la evaluación intenta adaptarse al máximo a las condiciones realmente imperantes. Es el momento en el que pasamos de los estudios experimentales a los observacionales. Un claro ejemplo de este tipo de estudios serían los estudios fase IV de utilización de medicamentos, que deben ser un perfecto reflejo de la forma en que son prescritos y consumidos. Algunos aspectos de la evaluación, por ejemplo los costos de los recursos, pueden tomar valores claramente diferentes. En el caso del ensayo clínico suelen utilizarse los costos de los recursos implicados obtenido a partir de cálculos realizados en la institución o instituciones en donde se desarrolla el ensayo lo cual no garantiza que sean representativos de la totalidad del sistema sanitario.

El tercer nivel es el que intenta evaluar el impacto de la introducción de una alternativa sobre una organización financiadora de salud. En este nivel es preciso tener en cuenta todos los movimientos que en el consumo de recursos pueden producirse, analizando como impactaran en el presupuesto de la organización. Si la alternativa que se introducirá sustituye a una que hasta ese momento era la práctica habitual, es necesario estudiar todas las implicaciones; por ejemplo, ¿qué ocurrirá con el personal y las instalaciones asociadas a la antigua alternativa? ¿se convertirán en obsoletos o podrán reciclarse? Puede ocurrir también, que además de producirse una sustitución aparezca un incremento de tasas de consumo. Imaginemos un fármaco con

administración por vía oral que sustituye a otro cuya vía de administración era parenteral. Seguramente será elegido por algunos pacientes y facultativos que anteriormente utilizaban la otra alternativa pero, además, existirán otros individuos que ahora se sentirán más proclives a su utilización dada la mayor comodidad que implica la administración por vía oral. Naturalmente, en este tercer nivel no se cuenta con la exactitud y precisión que son habituales en el primer nivel, el de los ensayos clínicos controlados. Es preciso realizar supuestos y estimaciones que para algunos analistas alejan a los resultados que se obtengan del campo científico. Los acercan, sin embargo, a una posición que puede ser de mucha utilidad para el decisor.

El análisis del impacto presupuestario debe ser considerado como un elemento complementario de la evaluación económica. Lo que parece que cada vez está más fuera de duda es que el estudio del impacto presupuestario es necesario para el decisor, proveyendo información, complementaria a otros estudios económicos. El impacto presupuestario se ha convertido en un elemento necesario para la toma de decisiones y junto con la evaluación económica forman un conjunto de gran utilidad para el decisor en el sector sanitario.

Es evidente que un resultado positivo de una alternativa de tratamiento no conduce de forma sistemática a una ampliación del presupuesto que puede destinarse a su financiación. El problema con el que se enfrenta el decisor sanitario es que su presupuesto difícilmente puede modificarse a corto plazo, al menos en un determinado año fiscal. Por lo tanto determinar la factibilidad desde el punto de vista presupuestal de poder incluir la nueva tecnología evaluada, siempre y cuando exista efectividad clínica verificable, en su organización se convierte en el principal problema del decisor.

El interés último del decisor, es por supuesto proporcionar la terapia más efectiva del modo más eficiente, sin embargo operativamente tiene que prestar atención, al menos a corto plazo dentro de un mismo año fiscal, a su presupuesto, por tanto, el análisis de lo que le ocurrirá al mismo es necesario para saber si podrá financiar la nueva intervención con recursos ya signados o deberá solicitar una ampliación presupuestaria. En este sentido los aspectos a tener en cuenta cuando se pretende estimar el impacto sobre el presupuesto serán los siguientes:

- El grado de sustitución con las terapias existentes. Es importante conocer el costo neto de la introducción.
- El tamaño del segmento de la población que será potencialmente usuario de la nueva alternativa.
- La factibilidad con el presupuesto actual y la conveniencia de asignar recursos a esta condición.
- El impacto sobre la demanda de recursos (incremento o reducción del consumo de otros recursos sanitarios).

Finalmente hay aspectos metodológicos que deben ser tenidos en cuenta al diseñar, ejecutar y evaluar análisis de impacto presupuestario.

La perspectiva a utilizar debe ser claramente explicitada y debe ser razonable, en general la perspectiva del financiador debe ser utilizada. Segundo los modelos interactivos son más útiles dado el grado de incertidumbre imperante en este campo. Por supuesto toda la información debe aparecer claramente explicada y justificada así como los supuestos que se hayan establecido.

La tasa de adopción de los nuevos tratamientos.- Se trata de un factor incierto. Para su estimación puede tomarse como base de cálculo la sustitución de una terapia utilizada actualmente, si la hay y se usa, en el tratamiento de la misma sintomatología. Debe tenerse en cuenta también, que puede producirse una demanda inducida por la introducción de la nueva intervención sanitaria.

Deben identificarse aquellos subgrupos poblacionales que pueden beneficiarse de la introducción del nuevo producto desde una perspectiva clínica y económica. Presentación de resultados.- Al igual que en las recomendaciones para la evaluación económica, se sugiere la presentación en unidades monetarias y físicas o naturales.

La probabilidad de la reutilización de los recursos.- El ahorro que puede producirse como consecuencia de la introducción de la nueva alternativa es posible que no llegue a materializarse ya que esos mismos recursos pueden ser reutilizados en otras actividades o en otras patologías. Eso es algo que, siempre que sea posible, deberían indicar los modelos que se utilicen para la medición.

Horizonte temporal.- Independientemente del tiempo en el que estará actuando el nuevo fármaco o terapia, el horizonte temporal en el que está interesado el decisor será habitualmente de un año. Por tanto, esta estimación deberá incluirse en el análisis irrespectivamente de que puedan también tratarse períodos mayores.

Incertidumbre y análisis de sensibilidad.- Es aconsejable incorporar un análisis de sensibilidad debido al grado de incertidumbre, en ocasiones muy elevado, con el que se trabaja.

Finalmente sin entrar a discutir si se trata de un tercer nivel dentro del proceso de la evaluación económica de tecnologías sanitarias, o si se trata de un buen complemento de la misma, parece evidente que nos hallamos ante una técnica o enfoque que es demandado de forma explícita por el decisor sanitario cada vez con mayor frecuencia. También es evidente, que la elaboración de este tipo de estudios mejoraría en el caso de que se llegara al establecimiento de un cierto consenso con respecto a la metodología a emplear. Esta mejora es algo que también redundaría en beneficio del decisor sanitario ya que le proporcionaría una posibilidad de comparación de la que ahora no dispone.

## **7- Metodología: Modelo de Impacto Presupuestario (MIP) y Beneficios Clínicos**

Este MIP estima el impacto presupuestario incremental de la incorporación de las nuevas intervenciones terapéuticas de alto costo dirigidas a los nuevos targets moleculares en cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de colon como opción de tratamiento para pacientes con tumores avanzados (No extirpables o metastásicos), combinando datos epidemiológicos, supuestos de estudios de mercado y penetración de la nueva tecnología y costos del tratamiento.

El modelo fue poblado con estimaciones epidemiológicas de nuevos casos con enfermedad metastásica o no extirpable derivados de datos de mortalidad anual provenientes del Instituto Nacional del Cancer (INC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación (REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>).

El modelo considera diversos comparadores, incluyendo quimioterapia que fueron reportados como las terapias más comúnmente utilizadas en estos casos en las recientes Guías de manejo de cada uno de los tumores de la NCCN (National Comprehensive Cancer network) y el Consenso Argentino Inter-sociedades de manejo de los tres tumores en su versión más actualizada disponible al año 2013.

Los supuestos de participación de mercado de cada una de las terapias evaluadas fueron proporcionados por un panel de tres expertos independientes teniendo en cuenta los patrones de tratamiento para esta enfermedad. Dichos expertos fueron médicos con especialización en Oncología con más de 10 años de experiencia como especialistas que trabajan tanto en practica privada en consultorio como en servicios de Oncología en hospitales de referencia de 3er nivel o institutos especializados de Oncología. Las estimaciones de penetración de Mercado de las terapias evaluadas en los tres primeros años luego de su inclusión en el formulario farmacológico fueron provistas por un panel de tres expertos independientes de industria farmacéutica en unidades de negocios de oncología. Los expertos consultados son profesionales en marketing farmacéutico con más de 10 años de experiencia en posiciones de marketing y ventas en industria farmacéutica en unidades de negocio de Oncología, trabajando en laboratorios multinacionales que desarrollan, lanzan y comercializan productos innovadores de investigación. Los costos de tratamiento fueron obtenidos de bases de datos públicas (REF 64, <http://ar.kairosweb.com>) de medicamentos en Argentina y recolección de datos de instituciones privadas y valores de venta de las distintas formulaciones farmacéuticas de los distintos laboratorios farmacéuticos (comunicación personal). Cabe aclarar que la mayoría de estos tratamientos de alto costo son cubiertos por vía de excepción, previa auditoría por parte del financiador tanto en el mercado privado como en PAMI.

Los costos de medicación y prestaciones están expresados en pesos argentinos a Agosto de 2013, debido a las dificultades de predicción no se hicieron provisiones para inflación en años 2 y 3 de los cálculos, las diferencias entre la inflación anual oficial proyectada de alrededor de 10% y la inflación no oficial de alrededor de 25% anual hacen difícil toda predicción. Como valor de referencia el tipo de cambio oficial al momento del cálculo de este modelo de impacto presupuestario era de 5,5 \$ por USD.

## **7.1- Estructura del Modelo de Impacto Presupuestario**

La estructura del modelo se muestra en la Figura 1. El modelo calcula el impacto presupuestario total anual de incorporar la nueva droga como opción de tratamiento para pacientes con enfermedad no extirpable o metastásico en el formulario terapéutico de una determinada institución financiadora (subsector privado y PAMI). El primer paso es determinar, en una determinada población cubierta, el número de nuevos casos anuales diagnosticados con enfermedad avanzada (metastásica o no extirpable), así como las tasas de tratamiento, para establecer el número de pacientes elegibles a ser tratados con las nuevas drogas u otros tratamientos alternativos.

Los pacientes elegibles son agrupados en distintos tipos de tratamiento basándonos en el supuesto de contribución al mercado de cada una de las alternativas de tratamiento disponibles. Los costos de tratamiento correspondientes; que incluyen costo de la droga, utilización de recursos y manejo de toxicidades, son calculados de acuerdo a esas proporciones. La duración media del tratamiento de cada alternativa evaluada, es usada para calcular los

costos totales de tratamiento y la media de la sobrevida es utilizada para estimar los costos del seguimiento.

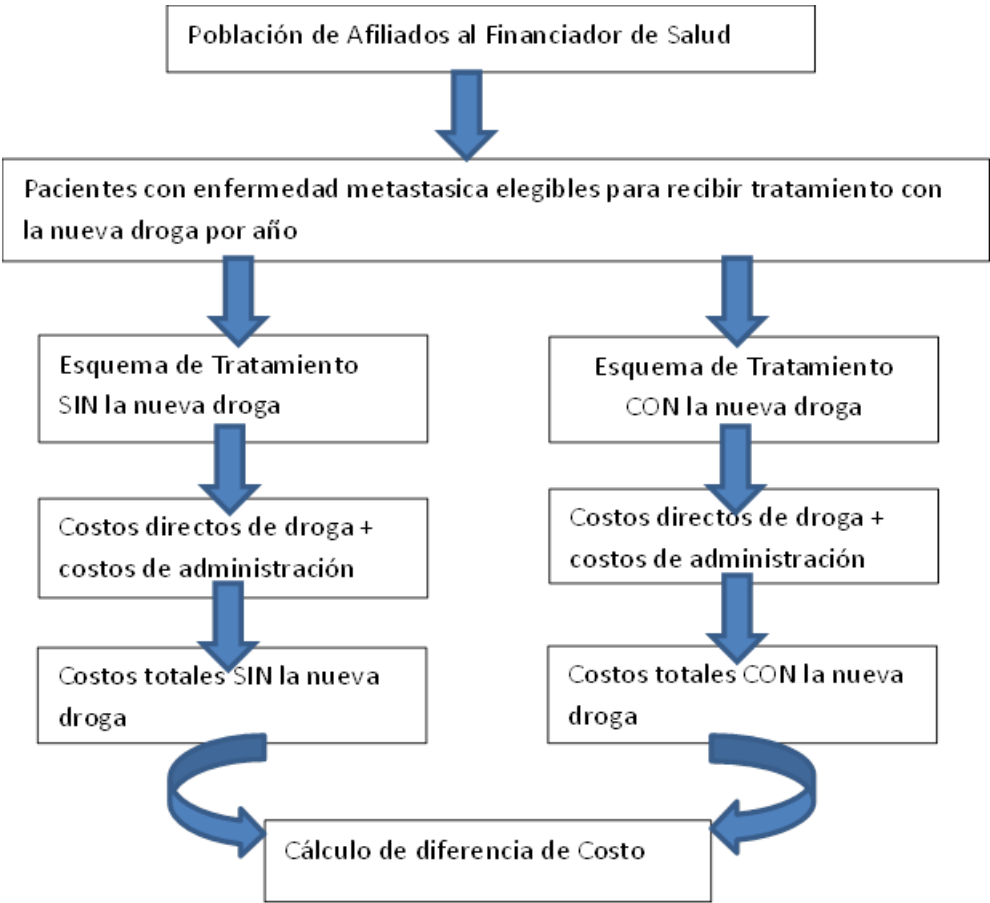


Figura 7: Diagrama de Flujo del Modelo de Impacto Presupuestario

## 7.2- Inputs y Supuestos

En las siguientes subsecciones se describen los inputs del modelo así como los supuestos asumidos.

### Población

El modelo simula a una financiador privado de Argentina con una cobertura hipotética de 1.000.000 de afiliados, y a un financiador de la seguridad social con 4.500.000 de afiliados, tratando de aproximar el modelamiento a la estructura del PAMI (REF 65, <http://www.PAMI.org.ar/>). El número absoluto anual de nuevos casos de enfermedad no extirpable o metastásico se estimó asumiendo que el 100% del número absoluto de casos

fallecidos reportados por estas tres enfermedades (Ca de pulmón, Ca de mama y Ca de colon) se atribuían a estadios metastásicos de las enfermedades.

Los últimos datos publicados de incidencia, mortalidad y prevalencia estimados para el Cáncer de Pulmón, Cáncer de Mama y Cáncer Colo-rectal obtenidos del sitio web Instituto Nacional del Cancer (INC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación (REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>), se presentan en la siguiente tabla.

	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
Número de casos	Inc. / Mort. / Prev. 5 años	Inc. / Mort. / Prev. 5 años	Inc. / Mort. / Prev. 5 años
Ca. Colo-rectal	11043 / 6936 / 27066	5796 / 3633 / 14291	5247 / 3303 / 12775
Ca. Pulmon	10296 / 9152 / 10170	7445 / 6645 / 7329	2851 / 2507 / 2841
Ca. Mama	18712 / 5873 / 66151	N/A	18712 / 5873 / 66151

Tabla 9. Incidencia, Mortalidad y Prevalencia en Argentina para los cánceres de Mama, Pulmón y Colo-rectal (Modificado de REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>).

Los datos de incidencia incluyen por supuesto la totalidad de los nuevos casos diagnosticados en el país por año (expresados como número absoluto), es evidente que en tumores donde exista una adecuada política de tamizaje y detección temprana la mayoría de los casos diagnosticados representarán tumores en estadios muy tempranos, por lo que las cifras estimadas de incidencia no serán útiles para definir la población a tratar con enfermedad metastásica o avanzada. Las cifras de mortalidad en cambio reflejan mucho más exactamente la población en estudio, hay un sub-diagnóstico debido a que los datos del Instituto Nacional del Cáncer son obtenidos a través de certificados de defunción del Ministerio de Salud, sin embargo son la mejor aproximación disponible a utilizar y representan una población claramente definida, todos los casos de muerte por tumor fallecen por compromiso metastásico en órganos vitales.

En cada año de modelización se asume un porcentaje decreciente entre segunda y tercera línea de tratamiento, mientras que no se asume que el porcentaje de pacientes tratados disminuirá entra la primera y segunda línea. Estas estimaciones de tratamiento fueron obtenidas de entrevistas con oncólogos practicantes. Se asume que los patrones de tratamiento de esta población del sistema de salud privado argentino siguen los patrones de tratamiento internacionales. Otro supuesto utilizado en el modelo es que durante el intervalo de tiempo analizado de 3 años, las tasas de nuevos casos y las proporciones de tratamiento de primera, segunda y tercera línea se mantienen constantes. Además se asume que el uso de las drogas evaluadas será únicamente para la indicaciones aprobadas por ANMAT.

## Tratamientos alternativos y Contribución de Mercado

La contribución de mercado de las alternativas utilizadas en los subsectores evaluados para el tratamiento de estos tres tipos de cánceres se basan en las guías de tratamiento 2013 de la National Comprehensive Cancer Network de los Estados Unidos (REF 66, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf); REF 67, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf); REF 68, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) ) y en la guías de tratamiento

intersociedades de argentina más actuales disponibles (REF 69, Consenso Nacional Intersociedades sobre carcinoma de Pulmón no células pequeñas (CPNCP). Marzo de 2012. <http://www.acamedbai.org.ar/consensos/consensocadepulmonCPNCP2012.pdf>).

## Inputs de Tratamientos y supuestos

Los inputs de tratamiento incluyen: (1) la frecuencia de administración de las diversas drogas evaluadas; (2) la media de duración de tratamiento (para los comparadores o alternativas); y (3) la media de sobrevida global. Esta información fue obtenida del prospecto de cada una de las drogas, de acuerdo a la versión más reciente aprobada disponible (REF 70, PERJETA® FULL PRESCRIBING INFORMATION [HTTP://WWW.GENE.COM/DOWNLOAD/PDF/PERJETA\\_PRESCRIBING.PDF](http://www.gene.com/download/pdf/perjeta_prescribing.pdf); REF 71, AFATINIB® FULL PRESCRIBING INFORMATION [HTTP://BIDOCS.BOEHRINGER-INGELHEIM.COM/BIWEBACCESS/VIEWSERVLET.SER/DOCBASE=RENETNT&FOLDERPATH=/PRESCRIBING+INFORMATION/PIs/GILOTRIF/GILOTRIF.PDF](http://bidoocs.boehringer-ingelheim.com/biwebaccess/viewServlet.ser/docbase=renetnt&folderpath=/prescribing+information/pis/gilotrif/gilotrif.pdf); REF 72, ERBITUX ® FULL PRESCRIBING INFORMATION. [HTTP://PACKAGEINSERTS.BMS.COM/PI/PI\\_ERBITUX.PDF](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_erbitux.pdf) ).

## Costos de tratamientos y supuestos

El MIP determina el costo total por ciclo de tratamiento para cada tratamiento alternativo y para las drogas evaluadas; estos son usados como insumos para los cálculos del modelo. El peso y superficie corporal promedio usado en el modelo como default fue de 70 Kg y 1.80 m2.

Los costos de tratamiento para las diversas drogas evaluadas fueron provistos por las compañías farmacéuticas productoras de cada producto. Los costos de tratamientos alternativos, fueron obtenidos de bases de datos públicas de medicamentos en Argentina (REF 64, <http://ar.kairosweb.com>), complementando con datos provenientes de organizaciones de salud privadas, así como también los datos de así como los costos de infusión, y costos de manejo terapéutico fueron obtenidos por encuestas directas a departamentos médicos y contables de organizaciones de salud privadas así como departamentos de facturación de Hospitales privados argentinos.

Las drogas a ser evaluadas serán Pertuzumab (Perjeta) en Ca de Mama Her 2 Neu positivo en primera línea metastasico; Afatinib (Gilotrif) en Ca de Pulmon EGF con mutaciones sensibles del receptor positivas en primera línea metastasico; y Cetuximab (Erbix) en Ca Colo-rectal avanzado en combinación con quimioterapia en pacientes con mutaciones de KRAS. Este ultimo caso servirá principalmente como ejemplos de una droga ya establecida y lanzada al mercado, hay opciones alternativas que serán lanzadas en las mismas indicaciones en el próximo año (ya aprobadas por FDA), entre ellas el Regorafenib pero debido a que el precio no ha sido informado por la compañía productora se decidió proceder con el análisis del Cetuximab en esa indicación.

## 7.3- Análisis General

El propósito de este modelo fue medir el impacto presupuestario de la incorporación de diversas drogas dirigidas a targets moleculares de alto costo al **formulario farmacológico** de una

organización de medicina privadas y a PAMI en Argentina para el tratamiento de pacientes con Ca Colo-rectal, de Pulmon y de Mama.

## 8- Resultados

Los resultados de esta tesis representan antes que nada un ejercicio, una aproximación a como se puede utilizar el análisis de impacto presupuestario como un elemento más (junto con estudios de costo-efectividad y costo-utilidad) en la toma de decisiones respecto a la incorporación de nuevas tecnologías en organizaciones financiadoras de salud.

Presentaremos los resultados para los 3 cánceres evaluados (Ca de Mama, Ca de Pulmon y Ca colo-rectal) sucesivamente. Los ejemplos seleccionados han sido la incorporación de dos nuevas drogas aun no lanzadas en Argentina el Pertuzumab y el Afatinib en los dos primeros cánceres y de una droga lanzada hace unos años el Cetuximab en el caso del cáncer colo-rectal. En este último caso, se decidió analizar la incorporación de Cetuximab en lugar de una nueva droga para la misma indicación el Regorafenib, debido a que no hay aún definición por parte del Proveedor respecto al precio de mercado al que va a ser comercializada.

Con respecto a los precios de mercado de Pertuzumab y Afatinib, la estimación utilizada fue obtenida de comunicaciones personales con representantes de cada una de las compañías farmacéuticas.

Los ejemplos seleccionados ilustran adecuadamente los dilemas que enfrentan los decisores del sector salud al momento de tomar decisiones de incorporación de nuevas moléculas en el área de oncología. Algunas de las moléculas evaluadas, como el cetuximab tienen un impacto relativamente pequeño en el beneficio clínico observado (solo un incremento de 1,4 meses en la sobrevida libre de progresión) que podrían hacernos dudar respecto a la conveniencia de cubrir esa prestación, mientras que el pertuzumab impacta en forma más importante, con una mejora de 6,1 meses en el intervalo libre de progresión y mejoras en la sobrevida global, lo que haría que nos inclinásemos a cubrir el costo de esta droga. El afatinib representa un caso intermedio con una mejora de 4,5 meses en la sobrevida libre de progresión, sin mejoras en la sobrevida global (REF 70, PERJETA® FULL PRESCRIBING INFORMATION [HTTP://WWW.GENE.COM/DOWNLOAD/PDF/PERJETA\\_PRESCRIBING.PDF](http://www.gene.com/download/pdf/perjeta_prescribing.pdf); REF 71, AFATINIB® FULL PRESCRIBING INFORMATION [HTTP://BIDOC.S.BOEHRINGER-INGELHEIM.COM/BIWEBACCESS/VIEWSERVLET.SER/DOCBASE=RENENTNT&FOLDERPATH=/PRESCRIBING+INFORMATION/PIS/GILOTTRIF/GILOTTRIF.PDF](http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/biwebaccess/viewServlet.ser/docbase=renetnt&folderpath=/prescribing+information/pis/gilotrif/gilotrif.pdf); REF 72, ERBITUX ® FULL PRESCRIBING INFORMATION. [HTTP://PACKAGEINSERTS.BMS.COM/PI/PI\\_ERBITUX.PDF](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_erbitux.pdf) ).

### 8.1- RESULTADOS EN CÁNCER DE MAMA COMPARACIÓN DEL BENEFICIO E IMPACTO PRESUPUESTARIO EN SUBSISTEMA PRIVADO Y PAMI

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al dominio extracelular del factor de crecimiento epidérmico HER2 (subdominio II), bloqueando así la heterodimerización de este receptor con otras proteínas de la misma familia, incluyendo EGFR, HER3 y HER4 (REF 70, PERJETA® FULL PRESCRIBING INFORMATION

[HTTP://WWW.GENE.COM/DOWNLOAD/PDF/PERJETA\\_PRESCRIBING.PDF](http://www.gene.com/download/pdf/perjeta_prescribing.pdf)). Como consecuencia de este bloqueo, se inhiben las dos principales vías de señalización intracelulares: MAP y PI3K, dando lugar a la inhibición del crecimiento y a la apoptosis celular.

Pertuzumab fue aprobado por ANMAT el 25/04/2013 pero aún no fue lanzado al mercado, la droga está indicada en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irreseccable. que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante.

La dosis inicial es de 840 mg administrados en infusión intravenosa de 60 minutos, seguidos de una dosis de 420 mg cada 3 semanas, en infusión de 30-60 minutos. En caso de que por algún motivo haya que retrasar la administración del siguiente ciclo, y transcurran más de seis semanas desde el ciclo previo, habrá que administrar de nuevo la dosis de carga de 840 mg; si transcurren menos de seis semanas entre ciclos se puede reanudar con la dosis de mantenimiento de 420 mg.

La solución para infusión deberá prepararse utilizando una técnica aséptica. El contenido del vial se diluirá en 250 ml de suero fisiológico 0,9%. La solución se administrará de manera inmediata. En caso de no utilizarse inmediatamente, podrá ser almacenada entre 2°C-8°C hasta 24h.

Tras pertuzumab se administrará trastuzumab, con una dosis de carga de 8 mg/kg en el primer ciclo, seguido de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, diluido en 250 ml de suero fisiológico 0,9%, y en perfusión intravenosa de 90 minutos. Si se tolera bien, las dosis posteriores se podrían administrar en infusión de 30 minutos. Finalmente se administrará el docetaxel, a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, subiendo a 100 mg/m<sup>2</sup> según tolerancia, cada 3 semanas, diluido en 250 ml de suero fisiológico 0,9% o glucosado 5% (concentración < 0,74 mg/ml), y en perfusión intravenosa de 1h.

La determinación adecuada del receptor HER2 es fundamental para seleccionar a los pacientes candidatos a este tratamiento. Pertuzumab sólo ha demostrado beneficio clínico en pacientes con cáncer de mama HER2+ evidenciado con una valoración de 3+ IHC por Dako Herceptest™ (test basado en técnicas inmunohistoquímicas de bloques tumorales fijados) ó FISH 2+ por Dako HER2 FISH PharmDx™ (test basado en la hibridación *in situ* por técnicas de fluorescencia). Estos test deben ser realizados por un laboratorio especializado, que garantice la validación de los procedimientos de valoración.

Los datos epidemiológicos para ingresar al modelo fueron obtenidos del Instituto Nacional del Cancer de Argentina (REF 43, INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>), se partió de la base de que el número de nuevos pacientes fallecidos por cáncer de mama fue de 5873 casos en 2008. Ajustando esa cifra de mortalidad para una organización prepaga teórica de 1 millón de afiliados se consideró la cifra de mortalidad como una indicador aproximado de los pacientes con estadio IV, con la siguiente salvedad se consideró que la mortalidad específica de estadios IV en esta enfermedad era solo del 50% con la mitad de los pacientes de un año sobreviviendo para ser incluidos en el recuento del año siguiente. Debido a ese arrastre de un año al siguiente se multiplico la incidencia del año base x 1,5 para el año 1, por 1,75 para el año 2 y por 1,87 para el año 3. Asimismo se consideró que solo un 20% de los pacientes con Ca de mama metastásico presentaban sobreexpresión de Her 2 Neu por lo que se ajustó por 0,2 la cifra de casos anuales para definir la cantidad de pacientes elegibles para tratamiento con Pertuzumab (u otros inhibidores de Her 2 Neu).

La tabla 10 muestra la cantidad de pacientes elegibles para tratamiento con Pertuzumab en el subsistema privado y PAMI, estas cifras representan valores absolutos, por ello dado que la base de pacientes en PAMI es cuatro veces y media la cantidad de pacientes en la organización de medicina prepaga privada (4,5 versus 1 millón), el número de pacientes elegibles para tratamiento es mayor en PAMI.

PREPAGA	Pre Pertuzumab	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Pertuzumab	29,37	43,80	51,00	55,00
PAMI	Pre Pertuzumab	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Pertuzumab	132,14	198,00	229,60	246,80

Tabla 10. Pacientes elegibles para tratamiento con Pertuzumab.

La participación de mercado del Pertuzumab fue calculada en forma agresiva partiendo de una 40% en el primer año, aumentando a 60% en el segundo año y llegando a 80% en el tercer año. La razón de esta agresividad es que la droga es percibida como de alto impacto médico en cuanto a la eficacia y probablemente sea cubierta rápidamente por el sistema de salud, de hecho es mucho más efectiva que otras drogas lanzadas recientemente por lo que es lógico predecir una participación de mercado agresiva comparada con otras opciones terapéuticas.

Uno de los supuestos utilizados está relacionado con el precio de venta de Pertuzumab a los distintos Financiadores de salud en Argentina, este fue estimado tomando como base el precio del Trastuzumab (Herceptin® de laboratorios Roche) y calculándole un aumento del 33%, tanto para el subsistema privado y PAMI (comunicación personal con personal de laboratorios ROCHE); sin embargo como mencionamos anteriormente esta tesis es un ejercicio de como se pueden implementar los estudios de análisis de impacto presupuestario (AIB), los supuestos son intercambiables y cual sea el precio final al momento del lanzamiento en el mercado Argentina de la droga es menos importante que la metodología de utilización de datos y supuestos, en caso que el precio final sea distinto al supuesto utilizado el modelo es fácilmente modificable para ajustarlo al cambio de ese dato.

Los costos totales anuales de tratamiento (Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel versus Trastuzumab+Docetaxel) calculados para subsistema privado y PAMI se muestran en la tabla siguiente, en estos se incluyeron además de los costos directos de las drogas por ciclo (costo de carga, costo de mantenimiento), el costo de laboratorios por ciclo, la infusión endovenosa en hospital de día por ciclo y los costos de visitas clínicas por ciclo. Para obtener los costos totales anuales por pacientes se multiplicó el costo por ciclo por el número promedio de ciclos de tratamiento. Estos costos representan cuánto cuesta para un paciente individual el tratamiento anual completo con el régimen combinado con Pertuzumab y sin Pertuzumab.

Costos de Droga / PREPAGA	
	Costo total
Pertuzumab / trastuzumab / Docetaxel	\$ 510.566
Trastuzumab / Docetaxel	\$ 226.048
Costos de Droga / PAMI	
	Costo total
Pertuzumab / trastuzumab / Docetaxel	\$ 450.736
Trastuzumab / Docetaxel	\$ 199.680

Tabla 11. Costo Anual por paciente tratado, del tratamiento de esquemas con y sin Pertuzumab (Prepaga y PAMI).

La cantidad de pacientes tratados de año base a año 3, en el subsistema privado y en PAMI es la siguiente:

PREPAGA	Pre PERTUZUMAB	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Anti Her2Neu	29	44	51	55
Pacientes tratados con Pertuzumab+TRAS+DOC	0	18	31	44
Pacientes tratados TRAS+DOC	29	26	20	11
PAMI	Pre PERTUZUMAB	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Anti Her2Neu	132	198	230	247
Pacientes tratados con Pertuzumab+TRAS+DOC	0	79	138	197
Pacientes tratados TRAS+DOC	132	119	92	49

Tabla 12. Cantidad estimada de pacientes tratados por año, con esquemas con y sin Pertuzumab, año base a año 3 (Prepaga y PAMI).

Como explicamos anteriormente estos estimados surgen de aplicar la participación de mercado creciente de Pertuzumab a lo largo de los 3 primeros años de lanzamiento.

Asimismo de la aplicación de los costos de tratamiento anual a la cantidad de pacientes tratados se obtienen los costos anuales de las distintas opciones terapéuticas (ver siguiente tabla).

PREPAGA	Pre Pertuzumab	Año 1 (MS 40%)	Año 2 (MS 60%)	Año 3 (MS 80%)
Estimado pacientes elegibles para trat. Anti Her2Neu	29,37	43,80	51,00	55,00
Pacientes tratados con Pertuzumab+TRAS+DOC	\$ -	\$ 8.945.116	\$ 18.176.150	\$ 26.549.432
Pacientes tratados TRAS+DOC	\$ 6.639.030	\$ 5.940.541	\$ 4.611.379	\$ 2.486.528
PAMI	Pre Pertuzumab	Año 1 (MS 40%)	Año 2 (MS 60%)	Año 3 (MS 80%)
Estimado pacientes elegibles para trat. Anti Her2Neu	132,1425	198	229,6	246,8
Pacientes tratados con Pertuzumab+TRAS+DOC	\$ -	\$ 35.736.829	\$ 71.108.111	\$ 104.769.076
Pacientes tratados TRAS+DOC	\$ 26.386.214	\$ 23.721.984	\$ 18.338.611	\$ 9.856.205

Tabla 13. Costo total anual Prepaga y PAMI, de esquemas de tratamiento con y sin Pertuzumab (Prepaga y PAMI).

Las siguientes figuras grafican en forma más clara los datos provenientes de la tabla, representan el costo total anual para la organización prepaga de 1 millón de afiliados y para PAMI de la incorporación del PERTUZUMAB en el formulario terapéutico de la organización.

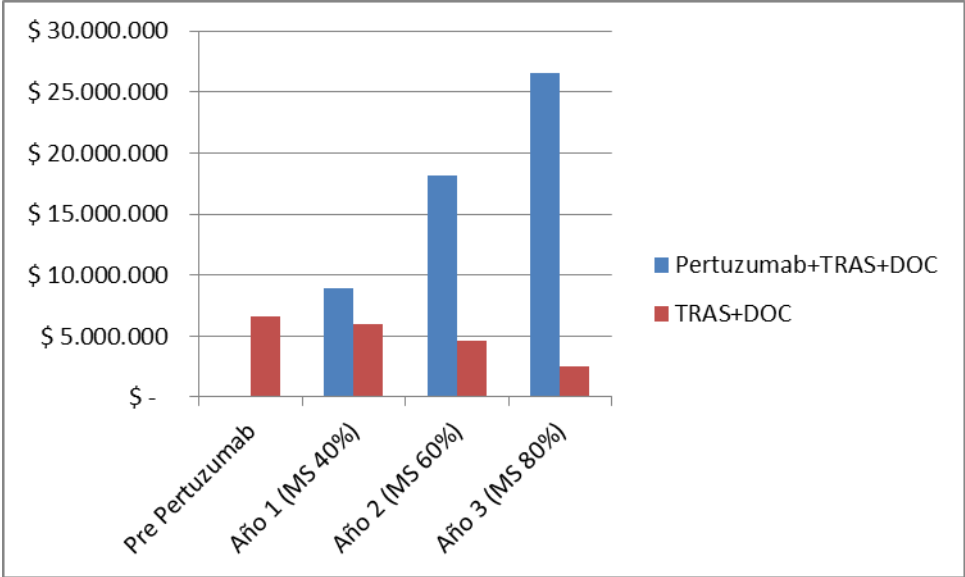


Figura 10, Impacto presupuestario Financiador Prepago, de la Incorporación de Pertuzumab, Año Base a Año 3.

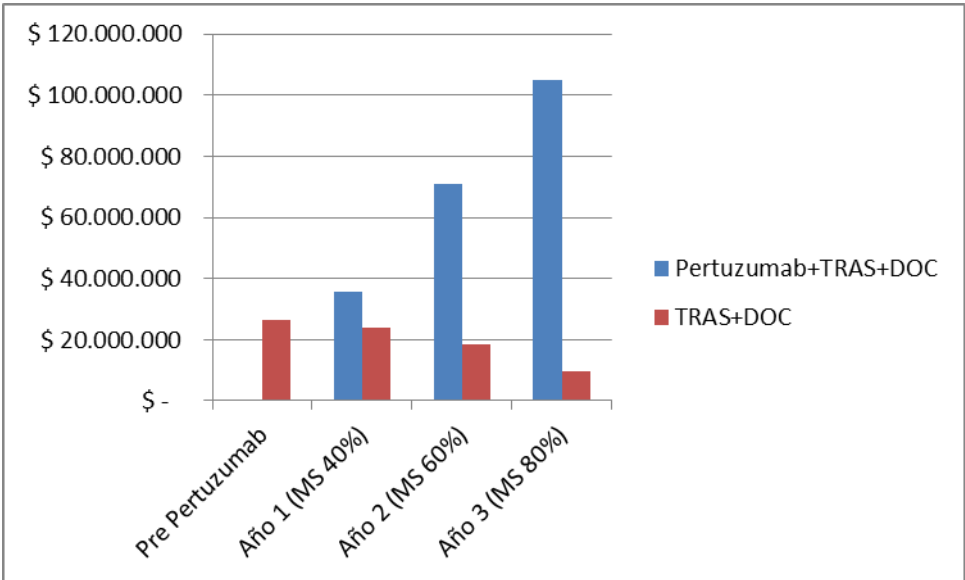


Figura 11, Impacto presupuestario PAMI, de la Incorporación de Pertuzumab, año Base a Año 3.

En conclusión, nos encontramos ante un nuevo anticuerpo monoclonal, con un mecanismo de acción diferente y complementario al del trastuzumab. Existen un número limitado de ensayos que avalan su eficacia clínica para la indicación evaluada (Ca Mama MTS HER 2+), pero los

resultados obtenidos muestran una mejora en la eficacia del tratamiento, asociando pertuzumab a la terapia estándar actual (trastuzumab + docetaxel), siendo esta mejora, superior a 6 meses, pero obviamente no curativa. El costo incremental anual de 284.518 \$ en el sistema prepago y 251.056 \$ en PAMI es elevado para ambos subsistemas de salud, sin embargo la diferencia de eficacia de 6,1 meses hace que la ecuación costo beneficio pueda ser aceptable para las organizaciones financiadoras.

Aún no conocemos el precio final, y el supuesto de un precio incrementado en 33% respecto al trastuzumab puede ser incorrecto, probablemente el precio de venta que va a tener Perjeta al momento del lanzamiento sea elevado e incremente notablemente el costo total de la terapia en las pacientes candidatas al tratamiento, en general todas aquellas pacientes que vayan a ser tratadas con docetaxel y trastuzumab. Dado el elevado número de pacientes que cumplen estos criterios, el uso según la indicación aprobada de pertuzumab va a suponer un impacto presupuestario importante en todas las organizaciones financiadoras de salud reflejados en los estimados de \$ 26.549.432 para un sistema financiador prepago de 1 millón de afiliados y en \$ 104.769.076 para PAMI luego de 3 años de lanzada con una participación de mercado de 80% al fin del 3er año, representando un costo total anual por afiliado de \$ 26,54 por afiliado por año en el subsistema privado y de \$ 23,28 por afiliado por año en PAMI.

## **8.2- Resultados en Cáncer de Pulmón Comparación del beneficio e Impacto Presupuestario en Subsistema Privado y PAMI**

El Afatinib es un agente antineoplásico, un inhibidor de las tirosin-kinasas que se une covalentemente y bloquea irreversiblemente la transmisión de señales de todos los homodímeros y heterodímeros de los receptores de la familia de los ErbB, incluyendo EGFR (ErbB1), Her 2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4 (REF 71, AFATINIB® FULL PRESCRIBING INFORMATION [HTTP://BIDOC.S.BOEHRINGER-INGELHEIM.COM/BIWEBACCESS/VIEWSERVLET.SER/DOCBASE=RENETNT&FOLDERPATH=/PRESCRIBING+INFORMATION/PIS/GILOTRIF/GILOTRIF.PDF](http://BIDOC.S.BOEHRINGER-INGELHEIM.COM/BIWEBACCESS/VIEWSERVLET.SER/DOCBASE=RENETNT&FOLDERPATH=/PRESCRIBING+INFORMATION/PIS/GILOTRIF/GILOTRIF.PDF)).

El nombre comercial es Gilotrif y fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Julio del 2013, la droga fue aprobada para ser comercializada como nuevo tratamiento oral de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

La autorización de Afatinib en Estados Unidos se basa en los datos del estudio pivotal LUX-Lung3, en el que se comparó afatinib con una quimioterapia basada en pemetrexed/cisplatino. Este estudio mostró que los pacientes que recibieron afatinib analizados con intención de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de progresión de 11,1 meses frente a 6,9 meses en los tratados con pemetrexed/cisplatino (REF 71, AFATINIB® FULL PRESCRIBING INFORMATION [HTTP://BIDOC.S.BOEHRINGER-INGELHEIM.COM/BIWEBACCESS/VIEWSERVLET.SER/DOCBASE=RENETNT&FOLDERPATH=/PRESCRIBING+INFORMATION/PIS/GILOTRIF/GILOTRIF.PDF](http://BIDOC.S.BOEHRINGER-INGELHEIM.COM/BIWEBACCESS/VIEWSERVLET.SER/DOCBASE=RENETNT&FOLDERPATH=/PRESCRIBING+INFORMATION/PIS/GILOTRIF/GILOTRIF.PDF)). Asimismo, en un análisis de subgrupo los pacientes con las dos mutaciones más frecuentes de EGFR (Del19 y L858R) tratados con afatinib tuvieron una supervivencia libre de progresión de 13,6 meses frente a 6,9 meses en los pacientes del grupo de control. Además, los pacientes tratados con afatinib experimentaron una mejoría de los síntomas del cáncer de pulmón y de la calidad de vida en comparación con los que fueron

tratados con quimioterapia estándar, según manifestaron ellos mismos mediante las encuestas realizadas. La aprobación en Argentina se espera para fin de 2013 o principios de 2014.

El Afatinib se administra en una dosis de 40 mg diarios por vía oral indefinidamente, el tratamiento sólo se suspende en caso que el paciente presente alguna toxicidad severa o se detecte alguna evidencia de progresión de la enfermedad tumoral. El diseño del ensayo clínico de registro LUX-Lung 3 comparó Afatinib contra el esquema de poli-quimioterapia considerado más activo en la actualidad para Cáncer de Pulmón no microcítico y no escamoso, la combinación de PEMETREXED + Cis Platino.

Los datos epidemiológicos para ingresar al modelo fueron obtenidos de datos del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, se partió de la base de que el número de nuevos pacientes fallecidos por cáncer de pulmón fue de 9152 casos en 2008. Ajustando esa cifra de mortalidad para una organización prepaga teórica de 1 millón de afiliados se consideró la cifra de mortalidad como un indicador aproximado de los pacientes con estadios IV. A fines prácticos se consideró que la mortalidad específica de estadios IV en esta enfermedad era cercana al 100%, por lo que no se calculó arrastre de paciente de un año a otro. Asimismo se consideró que solo un 20% de los pacientes con Ca de pulmón no microcítico metastásico presentaban mutaciones del receptor EGF por lo que se ajustó la participación de mercado del Afatinib a un tope de 15% del total de pacientes con Ca de pulmón no microcítico metastásico, asumiendo de esta forma que la droga llegaría al 80% de los casos elegibles al tercer año del lanzamiento.

El comparador seleccionado por el proveedor para el ensayo clínico de registro de Afatinib, fue la combinación de PEMETREXED + Cisplatino, el motivo de dicha elección fue por considerar que Pemetrexed + cisplatino es la combinación de dos drogas más efectiva en esta indicación. La combinación de Pemetrexed + cisplatino fue aprobada en primera línea en cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado, en base a los resultados de un ensayo clínico de fase III que comparaba esta combinación de pemetrexed + cisplatino versus una combinación de gemcitabina + cisplatino que demostró que pemetrexed + cisplatino no era inferior a gemcitabina + cisplatino alcanzando ambos una supervivencia media de 10,3 meses, pero con mejor perfil de toxicidad (REF 73, Scagliotti G.V., Parikh P., Pawel J., et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO July 20, 2008 vol. 26 no. 21, pp: 3543-3551). Sin embargo la combinación de pemetrexed + cisplatino no fue comparada con otros esquemas de poli-quimioterapia muy utilizados como el Taxol + carboplatino en el Cáncer de pulmón. Pemetrexed es la droga quimioterapéutica más cara del mercado argentino, la dosis utilizada es de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, costando el tratamiento por ciclo para un paciente de 1,8 m<sup>2</sup> de superficie corporal \$ 10.890 en el subsistema privado y \$ 8.820 el PAMI. Los costos son muy superiores a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos, el taxol por ejemplo cuesta \$ 85 la ampolla y el carboplatino por ejemplo cuesta \$ 54 la ampolla. Además aunque Pemetrexed + platino es una combinación muy utilizada en CA de pulmón no microcítico y no escamosos, el taxol + carboplatino, debido a su bajo costo y a presentar un nivel comparable de eficacia, es probablemente la combinación más utilizada en Ca de pulmón no microcítico escamoso y NO escamoso. Por ello se decidió incluir una tercera rama de TAXOL + Carboplatino, un comparador de bajo precio, al modelo del Análisis de Impacto presupuestario. Para ello fue necesario analizar todos los pacientes con Cáncer de Pulmón no microcítico, tanto escamosos como no escamosos, pero para simplificar los supuestos se prefirió ajustar las participaciones de mercado, en lugar de poner factores de ajuste relacionados con la frecuencia de sobre-expresión de las mutaciones y la histología tumoral.

La siguiente tabla muestra la cantidad de pacientes con Ca de Pulmon no microcitico Metastasio elegibles para recibir tratamiento con Afatinib, Pemetrexed+Cis platino o Taxol + carboplatino, en una organización prepaga de 1 millon de afiliados y en PAMI.

PREPAGA	Pre Afatinib	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Afatinib	228,8	228,8	228,8	228,8
PAMI	Pre Afatinib	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Afatinib	1029,6	1029,6	1029,6	1029,6

Tabla 14. Pacientes elegibles para tratamiento con Afatinib.

Los estimados de participación de mercado fueron calculados en forma agresiva partiendo del año Base pre-Afatinib y comenzando con un 5% del total de pacientes elegibles, para aumentar a un 10% en el segundo año y llegar a un 15% en el tercer año. Como mencionamos anteriormente, 15% es un estimado agresivo debido a que el tope de prevalencia de mutaciones tratables fue asumido como un 20% del total por ello 15% de participación de mercado representa un 75% del total de pacientes elegibles. La siguiente tabla muestra la participación de mercado de las 3 opciones terapéuticas evaluadas.

	MS Pre-Afatinib	MS Afatinib		
		Año 1	Año 2	Año 3
Afatinib	0%	5%	10%	15%
Pemetrexed/Cis platino	30%	25%	20%	15%
Carboplatin/Paclitaxel	70%	70%	70%	70%

Tabla 15. Participación de Mercado de Afatinib (Market Share), Año Base a Año 3.

El precio estimado de Afatinib fue obtenido a partir de una comunicación personal con miembros del departamento de finanzas del laboratorio que lo comercializa, el supuesto de precio es la variable aislada más importante para la estimación del impacto presupuestario debido a la gran diferencia de costo entre esta variable y todas las otras variables involucradas (costo de visita clínica, laboratorios, costo de infusión, etc).

La siguiente tabla nos muestra los costos totales por paciente por año de tratamiento (se asumen duraciones de tratamiento de 6 meses para las 2 opciones de quimioterapia y de 11 meses para la opción de Afatinib), los costos totales incluyen costos directos de droga sumados a costos médicos, costos de infusión si aplican y costos de laboratorios de seguimiento, los costos por ciclo se multiplicaron por el número de ciclos promedio por año para obtener los costos anuales.

Costos de Droga / PREPAGA	
	Costo total
Afatinib	\$ 242.880
PEM/CIS	\$ 135.984
TAX/CARBO	\$ 8.784
Costos de Droga / PAMI	
	Costo total
Afatinib	\$ 188.540
PEM/CIS	\$ 110.544
TAX/CARBO	\$ 8.184

Tabla 16. Costo Anual por paciente tratado, de esquemas de tratamiento con y sin Afatinib (Prepaga y PAMI).

La cantidad de pacientes tratados de año Base a año 3 en ambas organizaciones de salud es la siguiente.

PREPAGA	Pre Afatinib	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Afatinib	228,8	228,8	228,8	228,8
Pacientes tratados con Afatinib	0	11,44	22,88	34,32
Pacientes tratados con PEM/CIS	68,64	57,2	45,76	34,32
Pacientes tratados con TAX/CARBO	160,16	160,16	160,16	160,16
PAMI	Pre Afatinib	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Afatinib	1029,6	1029,6	1029,6	1029,6
Pacientes tratados con Afatinib	0	51,48	102,96	154,44
Pacientes tratados con PEM/CIS	308,88	257,4	205,92	154,44
Pacientes tratados con TAX/CARBO	720,72	720,72	720,72	720,72

Tabla 17. Cantidad estimada de pacientes tratados por año, con esquemas con y sin Afatinib, año base a año 3 (Prepaga y PAMI).

Asimismo de la aplicación de los costos de tratamiento anual a la cantidad de pacientes tratados reflejada en la tabla surgen los costos anuales de las distintas opciones terapéuticas (ver la tabla siguiente).

PREPAGA	Pre Afatinib	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Afatinib	228,8	228,8	228,8	228,8
Pacientes tratados con Afatinib	\$ -	\$ 2.778.547	\$ 5.557.094	\$ 8.335.642
Pacientes tratados con PEM/CIS	\$ 9.333.942	\$ 7.778.285	\$ 6.222.628	\$ 4.666.971
Pacientes tratados con TAX/CARBO	\$ 1.406.845	\$ 1.406.845	\$ 1.406.845	\$ 1.406.845
PAMI	Pre Afatinib	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. Afatinib	1029,6	1029,6	1029,6	1029,6
Pacientes tratados con Afatinib	\$ -	\$ 9.706.039	\$ 19.412.078	\$ 29.118.118
Pacientes tratados con PEM/CIS	\$ 34.144.831	\$ 28.454.026	\$ 22.763.220	\$ 17.072.415
Pacientes tratados con TAX/CARBO	\$ 5.898.372	\$ 5.898.372	\$ 5.898.372	\$ 5.898.372

Tabla 18. Costo total anual Prepaga y PAMI, esquemas de tratamiento con y sin Afatinib.

Las siguientes figuras grafican de forma más clara los datos provenientes de la tabla previa, representan el costo anual total para las dos organizaciones de salud estudiadas de la incorporación del AFITINIB en el formulario terapéutico de las organizaciones financiadoras.

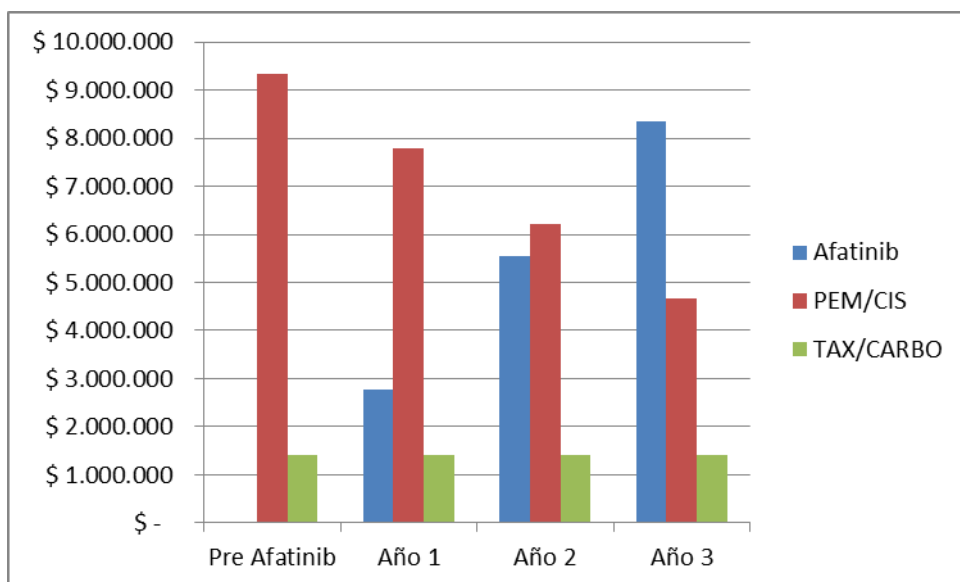


Figura 12, Impacto presupuestario Financiador Prepago, de la Incorporación de Afatinib, Año Base a Año 3.

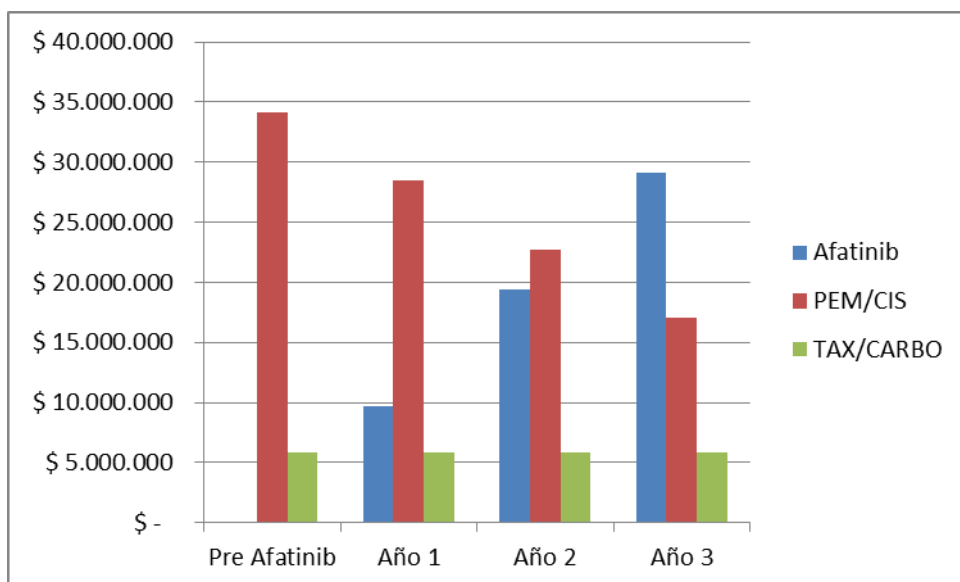


Figura 13, Impacto presupuestario PAMI, de la Incorporación de Afatinib, Año Base a Año 3.

Las estimaciones de costo se efectuaron en base al ensayo clínico LUX 3, que al utilizar como comparador el esquema de quimioterapia Pemetrexed + Cis platino, un esquema caro comparado con otros esquemas de quimioterapia, presenta resultados de incremento de costo anual de \$ 106.896 para la organización privada y de \$ 77.996 para PAMI, estos incrementos de costo pueden ser considerados moderados para un beneficio esperado de eficacia de 4,1 meses, sin embargo si hiciéramos este mismo ejercicio para taxol + carboplatino las cifras serían muy distintas.

Al utilizar como comparador la combinación de Taxol + Carboplatino, el incremento de costo anual asciende a \$ 234.096 para la organización prepaga y a \$ 180.356 para PAMI. Es interesante ver como la selección del comparador cambia en forma importante la ecuación económica modificando los resultados del Análisis de costos incrementales en forma importante. La razón de efectuar este ejercicio cambiando el comparador es debido a que en nuestro país la penetración de mercado de Pemetrexed es menor al de otros esquemas de quimioterapia dado su alto costo y falta de evidencia de beneficios clínicos respecto a otros esquemas en dupletes usados en esta enfermedad, de hecho la aprobación de Pemetrexed en PAMI es por vía de excepción mientras que el resto de los esquemas de quimioterapia tienen aprobación estándar y están incluidas en convenio.

En conclusión, el afatinib es un nuevo inhibidor de la actividad tirosin kinasa de la familia de receptores ErbB, con un mecanismo de acción aparentemente diferente al del Erlotinib y Gefitinib, drogas con las que potencialmente compite. La evidencia disponible indicaría que el Afatinib parecería ser más eficaz que estas dos drogas, aunque no hay comparaciones directas entre ellas. Asimismo se dispone de datos de calidad de vida que podrían ser utilizados para efectuar una adaptación de potenciales estudios de costo-efectividad y costo-utilidad en el mercado local, algo que sería recomendable antes de definir la cobertura en las organizaciones financiadoras de salud.

Un supuesto que puede afectar en forma importante este análisis es el precio final, y aunque la información obtenida respecto al precio en Argentina puede modificarse es probable que el precio de venta que va a tener Afatinib al momento del lanzamiento sea elevado (y superior a Pemetrexed, Erlotinib y Gefitinib) e incremente notablemente el costo total de la terapia en los pacientes candidatas al tratamiento. Dado el elevado número de pacientes con Ca de Pulmon no microcitico, el uso de Afatinib y los otros inhibidores de EGFR va a suponer un impacto presupuestario importante en todas las organizaciones financiadoras de salud reflejados en los estimados de \$ 8.335.642 para un sistema financiador prepago de 1 millón de afiliados (costo por afiliado por año = \$ 8,33 ) y en \$ 29.118.118 para PAMI luego de 3 años de lanzada con una participación de mercado de 75% al fin del 3er año del total de pacientes con mutaciones tratables en el receptor del Factor de Crecimiento Epitelial (EGF).

### **8.3- RESULTADOS EN CÁNCER COLO-RECTAL COMPARACIÓN DEL BENEFICIO E IMPACTO PRESUPUESTARIO EN SUBSISTEMA PRIVADO Y PAMI**

El manejo actual de Cáncer Colo-rectal (REF 72, ERBITUX ® FULL PRESCRIBING INFORMATION. [HTTP://PACKAGEINSERTS.BMS.COM/PI/PI\\_ERBITUX.PDF](http://PACKAGEINSERTS.BMS.COM/PI/PI_ERBITUX.PDF)) exige evaluaciones anatomo-patológicas exhaustivas a fin de determinar cuál es el tratamiento más adecuado para los pacientes afectados por esta enfermedad. En la era previa al advenimiento de las terapias dirigidas a

blancos moleculares, todos los pacientes eran elegibles para recibir tratamiento con diversos esquemas de poliquimioterapia antineoplásica, en la actualidad sin embargo la toma de decisión terapéutica apropiada exige al menos la determinación de 2 marcadores biológicos: la evaluación de la sobreexpresión del receptor EGF y la determinación de la presencia de KRAS no mutado (wild type KRAS) o la presencia de mutaciones para KRAS. En general el EGFR se encuentra sobre-expresado entre 75% a 80% de los casos, por esa razón en la práctica clínica muchas veces no se exige esta determinación para aprobar un tratamiento con inhibidores de ese receptor debido a la alta probabilidad pretest de tener el receptor sobre-expresado. La presencia de KRAS wild type es encontrada sin embargo en 55% de los pacientes con Ca colo-rectal metastásico. Ambas condiciones juntas se dan por lo tanto en un 41% de los pacientes ( $0,75 \times 0,55 = 0,4125$ ). La expresión del subtipo no mutado del KRAS es condición sine qua non para el tratamiento con anticuerpos inhibidores de EGFR (Cetuximab y Panitumumab) debido a que la presencia de mutaciones de KRAS es un marcador de falta de respuesta a estas terapias. En muchos casos algunos oncólogos utilizan un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el bevacizumab en casos de Cáncer colo-rectal que presentan mutaciones de KRAS. Este modelo de impacto presupuestario evaluará el uso de Cetuximab en Cáncer Colo-rectal en pacientes con enfermedad metastasica que sobre-expresa EGFR y presenta KRAS no mutado (wild type) a fines de simplificar el análisis.

Los datos epidemiológicos para ingresar al modelo de Cáncer Colo-rectal fueron obtenidos de estimaciones del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina (REF 43), se partió de la base de que el número de nuevos pacientes fallecidos por este tumor en Argentina fue de 6936 casos en 2008. Ajustando esa cifra de mortalidad para una organización prepaga teórica de 1 millón de afiliados se consideró la cifra de mortalidad como un indicador aproximado de los pacientes con estadios IV, con la siguiente salvedad se consideró que la mortalidad específica de estadios IV en esta enfermedad era solo del 50% con la mitad de los pacientes de un año sobreviviendo para ser incluidos en el recuento del año siguiente. Debido a ese arrastre de una año al siguiente se multiplico la incidencia del año base x 1,5 para el año 1, por 1,75 para el año 2 y por 1,87 para el año 3. Asimismo se consideró que solo un 41% de los pacientes con Ca de Colo-rectal metastasico presentaban sobreexpresión de EGFR receptor y expresión de KRAS wild type por lo que se ajustó por 0,4 la cifra de casos anuales para definir la cantidad de pacientes elegibles para tratamiento con Cetuximab (o Panitumumab).

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es parte de las vías de señalización involucradas en el control de la sobrevida celular, progresión del ciclo celular, angiogénesis, migración e invasión celular/metástasis. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico dirigido específicamente contra el EGFR. Se une a EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces mayor que los ligandos endógenos y bloquea la función del receptor. Induce la internalización de EGFR y de ese modo puede llevar a la regulación negativa (down-regulation) de EGFR. Cetuximab también hace que las células efectoras citotóxicas del sistema inmune ataquen a las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, ADCC). Cetuximab no se une a otros receptores de la familia HER.

El Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colo-rectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen KRAS de tipo nativo tanto en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino, así como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan (REF 72, ERBITUX® FULL PRESCRIBING INFORMATION. [HTTP://PACKAGEINSERTS.BMS.COM/PI/PI\\_ERBITUX.PDF](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_erbix.pdf)).

El Cetuximab fue aprobado por ANMAT en 2008 en la indicación original para tratamiento de cabeza y cuello y recibió aprobaciones sucesivas en indicaciones expandidas en 2010 y 2011 para Ca Colo-rectal avanzado en primera línea como agente único inicialmente y en combinación con quimioterapia después. La droga se administra con una dosis de carga inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal seguida de una dosis de mantenimiento de 250 mg/m<sup>2</sup>.

La tabla 22 muestra la cantidad de pacientes elegibles para tratamiento con Cetuximab en el subsistema privado y PAMI, aplicando como fue mencionado un arrastre de pacientes de un año al siguiente y el ajuste de 0,41 por sobreexpresión de EGFR y presencia de KRAS wild type.

PREPAGA	Pre CETUXIMAB	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. CETUXIMAB	71,09	106,64	124,41	132,95
PAMI	Pre CETUXIMAB	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. CETUXIMAB	319,92	479,88	559,87	598,26

Tabla 19. Estimado de pacientes elegibles para tratamiento con Cetuximab.

La participación de mercado del Cetuximab fue calculada en forma poco agresiva partiendo de una 15% en el primer año, aumentando a 30% en el segundo año y llegando a 50% en el tercer año. La razón de esta baja penetración es que la droga es percibida como de bajo impacto médico en cuanto a la eficacia y creemos que un 50% al tercer año refleja la participación de mercado que el producto tiene en la práctica habitual.

El precio de Cetuximab fue estimado de comunicaciones personales con personal de laboratorios que comercializa el producto.

Los costos totales anuales de tratamiento (FOLFOX 6 versus FOLFOX 6 + Cetuximab) calculados para subsistema privado y PAMI se muestran en la tabla siguiente, en estos se incluyeron además de los costos directos de las drogas (costo de carga, costo de mantenimiento), el costo de laboratorios, la infusión endovenosa en hospital de día y los costos de visitas clínicas, la base de costos es anual.

Costos de Droga / PREPAGA	
	Costo total
FOLFOX + CETUXIMAB	\$ 282.120
FOLFOX	\$ 15.624
Costos de Droga / PAMI	
	Costo total
FOLFOX + CETUXIMAB	\$ 221.956
FOLFOX	\$ 14.224

Tabla 20. Costo anual por paciente tratado, de esquemas de tratamiento con y sin Cetuximab, (Prepaga y PAMI).

La cantidad de pacientes tratados de año Base a año 3 en ambas organizaciones de salud es la siguiente.

PREPAGA	AÑO BASE	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. CETUXIMAB	0,00	106,64	124,41	132,95
FOLFOX + CETUXIMAB	0,00	16,00	37,32	66,47
FOLFOX	71,09	90,64	87,09	66,47
PAMI	AÑO BASE	Año 1	Año 2	Año 3
Estimado pacientes elegibles para trat. CETUXIMAB	0,00	479,88	559,87	598,26
FOLFOX + CETUXIMAB	0,00	71,98	167,96	299,13
FOLFOX	319,92	407,90	391,91	299,13

Tabla 21. Cantidad estimada de pacientes tratados por año, con esquemas con y sin Cetuximab, año base a año 3 (Prepaga y PAMI).

Asimismo de la aplicación de los costos de tratamiento anual a la cantidad de pacientes tratados reflejada en la tabla surgen los costos anuales de las distintas opciones terapéuticas (ver la tabla siguiente).

PREPAGA	AÑO BASE	Año 1 (MS 15%)	Año 2 (MS 30%)	Año 3 (MS 50%)
Estimado pacientes elegibles para trat. CETUXIMAB	71,09	106,64	124,41	132,95
FOLFOX + CETUXIMAB	\$ -	\$ 4.513.920	\$ 10.528.718	\$ 18.752.516
FOLFOX	\$ 1.110.710	\$ 1.416.159	\$ 1.360.694	\$ 1.038.527
PAMI	AÑO BASE	Año 1 (MS 15%)	Año 2 (MS 30%)	Año 3 (MS 50%)
Estimado pacientes elegibles para trat. CETUXIMAB	0	479,8845	559,8673	598,2556
FOLFOX + CETUXIMAB	\$ -	\$ 15.976.393	\$ 37.279.730	\$ 66.391.479
FOLFOX	\$ 4.550.542	\$ 5.801.970	\$ 5.574.386	\$ 4.254.683

Tabla 22. Costo anual total de esquemas de tratamiento en Cáncer Colo-rectal con y sin Cetuximab, Financiador Prepago y PAMI.

Las dos siguientes figuras muestran más claramente el impacto a lo largo de los 3 años de horizonte temporal de la incorporación del Cetuximab en el formulario farmacéutico de un financiador privado de 1 millón de afiliados y en PAMI.

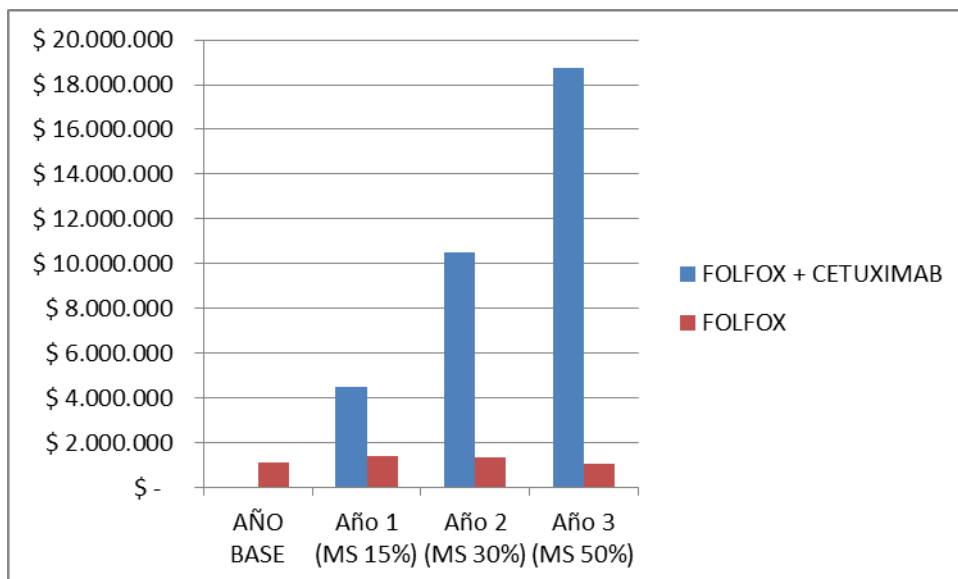


Figura 14, Impacto presupuestario Financiador Prepago, de la Incorporación de Cetuximab, Año Base a Año 3.

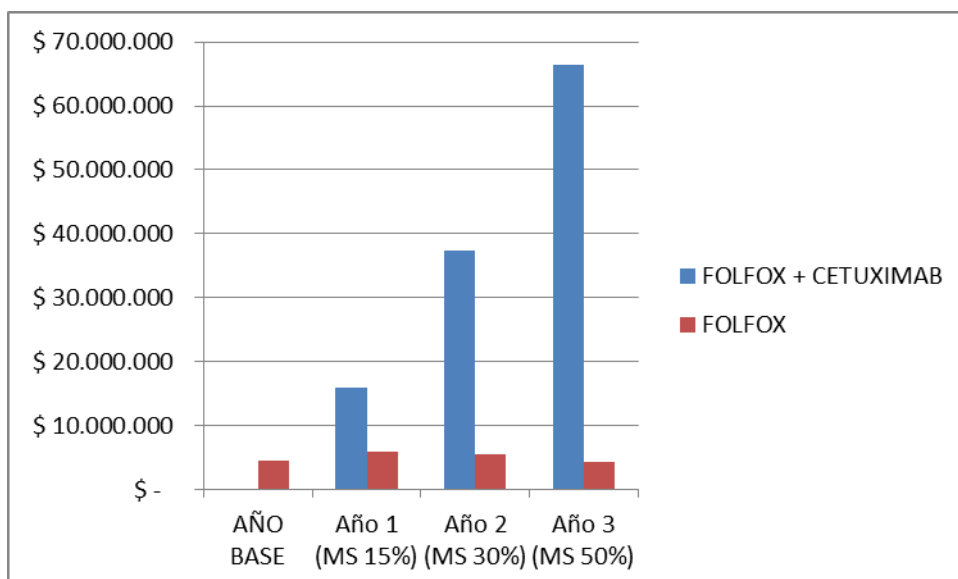


Figura 15, Impacto presupuestario PAMI, de la Incorporación de Cetuximab, Año Base a Año 3.

En conclusión, el Cetuximab es un anticuerpo monoclonal lanzado hace varios años atrás, existen un número importante de ensayos clínicos que avalan la eficacia clínica de la droga para la indicación evaluada (Ca Colo-rectal Metastásico EGFR+ y KRAS wild type), pero los resultados obtenidos muestran una mejora en la eficacia del tratamiento comparativamente con FOLFOX o FOLFIRI, siendo esta mejora, significativa en lo referido a intervalo libre de progresión, pero clínicamente poco relevante debido a que solo prolonga dicho intervalo 1,4 meses. Aunque esta diferencia de eficacia fue suficiente para lograr la aprobación global del anticuerpo la relevancia

y el impacto clínico de su incorporación en los formularios de salud en esta indicación es discutible. El incremento del costo anual de \$ 266.496 en el sistema prepago y de \$ 207.732 en PAMI es probablemente demasiado elevado como para justificar la cobertura de este producto en ambos subsistemas de salud debido a la baja diferencia de eficacia de 1,4 meses entre la poliquimioterapia estándar y el tratamiento combinado de poliquimioterapia + Cetuximab.

## **9- DISCUSIÓN**

Este trabajo pretende sentar las bases del uso de modelos epidemiológicos para poder calcular el impacto presupuestario de la incorporación de nuevos fármacos en Oncología en dos organizaciones financiadoras del sistema de salud argentino, una empresa privada de medicina prepaga de 1 millón de afiliados y el PAMI. Ambas organizaciones son importantes, PAMI porque debido a que por su tamaño es la organización financiadora más grande del país y las empresas de medicina prepagas pertenecen a un subsistema muy importante porque es un subsistema de alto costo que da cobertura a un segmento de población minoritario pero sumamente influyente y además es probablemente el subsistema de salud argentino más innovador donde se incorporan inicialmente las nuevas tecnologías y desde donde dichas prácticas son imitadas posteriormente por los otros subsistemas. Como todo trabajo de modelamiento, este trabajo tiene limitaciones inherentes a la propia metodología utilizada. Primero no hay registros prospectivos confiables de cáncer en el país por lo que los datos epidemiológicos utilizados como inputs del modelo fueron obtenidos del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, que a su vez recibe sus datos del Min. De Salud basados en certificados de defunción. La obtención de datos de certificados de defunción está sujeto a un importante sub-registro por lo que uno de los potenciales problemas de este trabajo es que se haya subestimado el tamaño de mercado y la cantidad de pacientes tratados.

Sin embargo datos obtenidos de proveedores de las drogas evaluadas estiman que aproximadamente se indican por mes en PAMI recetas de Trastuzumab para unos 280 pacientes con cáncer de mama avanzado, este número no es muy lejano a nuestra estimación de 246 pacientes recibiendo pertuzumab a fin del 3er año de evaluación.

Otro punto importante a mencionar son las estimaciones de costo de medicación, la principal variable de análisis es por supuesto el precio de venta final del medicamento al financiador. Dos de los casos evaluados el de Pertuzumab en Ca de Mama y el de Afatinib en Ca de Pulmon están sujetos a variaciones importantes dado que los productos no han sido lanzados aun en el mercado argentino. En caso de producirse variaciones importantes el modelo puede ser fácilmente modificable, sin embargo los datos de precio fueron obtenidos de representantes de áreas de ventas y finanzas de los laboratorios productores de los medicamentos en estudio. Con respecto al precio de venta de Cetuximab fue obtenido de fuentes relacionadas con el laboratorio proveedor de la droga.

Este trabajo de modelamiento no incluyó el costo de manejo de toxicidades de la intervención en estudio y del comparador la razones de esta decisión fueron que primero este ejercicio de modelamiento no se basaba en datos recolectados de un ensayo clínico prospectivo sino que se obtuvieron de inputs epidemiológicos, además las nuevas intervenciones estudiadas tenían un perfil de seguridad muy razonable por lo que no se asumía que los costos de la nueva intervención fueran a ser muy distintos de los costos de manejo de toxicidades en los grupos control.

## 10- CONCLUSIONES

Varias conclusiones generales pueden obtenerse de este trabajo de modelamiento: Primero observando la experiencia acumulada de aprobaciones de nuevos fármacos en los últimos 12 años parecería claro que las drogas que se incorporan al mercado son aprobadas con incrementos de eficacia pequeños, muchas veces solo con mejoras breves en el intervalo de tiempo libre de progresión y sin mejoras claras en sobrevida global o con mejoras de sobrevida global de muy corta duración.

Parecería observarse en la Oncología un impacto incremental en los beneficios clínicos decreciente, mientras que los costos asociados a los lanzamientos de nuevas drogas parecerían aumentar en forma exponencial. Es importante preguntarse si esta situación es sustentable desde el punto **de la sociedad en su conjunto**), es claro que si el decisor se focalizase sólo en los pacientes individuales este tipo de discusiones carecerían de sentido, es cuando se empieza a tomar la perspectiva de la organización **financiadora** en su conjunto cuando es claro que esta tendencia que se observa en la especialidad no es sostenible en el largo plazo.

Asumiendo que los recursos son escasos, seguir financiando medicaciones de altísimo costo con un impacto mínimo en salud puede no ser una política sustentable para asegurar la viabilidad de las **organizaciones financiadoras** y la posibilidad de seguir proveyendo servicios de salud adecuados a la población cubierta. Un ejemplo interesante es la reciente aprobación del Ipilimumab, un anticuerpo Monoclonal indicado en pacientes con Melanoma maligno metastásico en primera línea (no tratados previamente) que tiene un costo promedio por ampolla de aproximadamente 20.000 dólares. El tratamiento completo requiere al menos la aplicación de 6 dosis, por lo que el costo anual total por paciente es de 240.000 dólares y el beneficio observado con respecto al tratamiento comparador (dacarbazina) en los ensayos clínico de fase III de registro, fue de 2,1 meses de sobrevida global (11,2 meses de sobrevida global para Ipilimumab versus 9,1 meses de sobrevida global para dacarbazina). Desde el punto de vista fármaco-económico cabría preguntarse cuál sería la costo-efectividad o costo-utilidad de esta droga dado que la provisión del tratamiento completo requeriría la inversión de 240.000 dólares para obtener un beneficio en la sobrevida de 2,1 meses, lamentablemente no se efectuaron estudios de costo-efectividad o costo-utilidad adaptados al mercado argentino. Aunque el impacto presupuestario de la incorporación de drogas de alto costo como el Ipilimumab puede ser moderado debido a que la indicación aprobada tiene una prevalencia reducida, solo son elegibles para recibir tratamiento los pacientes con melanoma maligno metastasico, el impacto podría ser mucho mayor si la población elegible para recibir tratamiento aumentase en caso de obtenerse una extensión de la indicación con la aprobación del tratamiento en indicaciones más tempranas como la indicación del tratamiento adyuvante luego de la resección del tumor primario en pacientes con estadio III de enfermedad.

Asimismo existe un análisis alternativo a este problema (a esta situación de elevado impacto presup.), este se asocia con los costos de oportunidad determinados por la decisión de invertir en un nuevo producto de alto costo, ya que necesariamente a igualdad de presupuesto va a haber otras prestaciones que no van a poder ser cubiertas. El dilema se produce a que debido al re-direccionamiento de recursos para cubrir prestaciones de alta complejidad y alto costo, muchas veces se dejan de cubrir algunas prestaciones más comunes (y potencialmente más efectivas) poniendo en riesgo el acceso a servicios y bienes de salud para otros segmentos de la población cubierta por la organización financiadora.

Las drogas como el Pertuzumab, con 6 meses de mejora del intervalo libre de progresión y con mejoras de sobrevida global, son la excepción más que la regla, la mayor parte de las nuevas aprobaciones en Oncología producen beneficios clínicos incrementales modestos. Entre 1998 y 2012, se aprobaron en Argentina 6 anticuerpos Monoclonales y 14 pequeñas moléculas inhibidores de kinasas de tirosina y de otras vías intracelulares de transducción de señales en 39 indicaciones en diversos tumores sólidos. Quince de esas aprobaciones se basaron en mejoras en sobrevida global, 19 en mejoras del intervalo libre de progresión, 3 por la simple documentación de respuestas tumorales en casos de tumores avanzados y en dos casos por mejoras en las tasas del intervalo libre de recaída (REF 4). El aumento incremental promedio observado para las drogas que fueron aprobadas en base a aumentos del tiempo libre de progresión fue de 3,89 meses; mientras que para las drogas que fueron aprobadas en base a aumentos de la sobrevida global, el promedio del aumento incremental fue de 3,30 meses.

Asimismo esa reducida mejora incremental del beneficio clínico es acompañada de elevados costos de desarrollo y onerosos precios de venta a organizaciones financiadoras del sistema de salud, por ello es que consideramos que las drogas tienen un impacto incremental decreciente en lo referido a beneficio clínico, pero están acompañados de aumentos de costos que parecería aumentar en forma acelerada. Esta situación no es sustentable a largo plazo, por ejemplo de acuerdo a los resultados presentados en sección 8.1 el impacto presupuestario del Pertuzumab al fin del 3er. año sobrepasaría los 100 millones de pesos para la población cubierta por PAMI. Esta organización gasta un promedio de 50 millones de pesos mensuales en medicación onco-hematológica, lo que totalizaría unos 600 millones de pesos por año. Por ende, una sola droga como el Pertuzumab puede llegar a consumir una sexta parte del gasto total de la organización. Como se menciona previamente, este nivel de gasto en Pertuzumab puede conllevar costos de oportunidad importantes, poniendo en riesgo la cobertura de otros bienes y servicios de salud potencialmente más costo-efectivos para la totalidad de la población cubierta por el Financiador.

Con respecto a conclusiones específicas para los 3 productos estudiados, creemos que el Pertuzumab presenta una utilidad clínica apreciable y debido a que presenta una diferencia incremental efectividad clínica mayor a 6 meses, por lo que el costo incremental anual de tratamiento es aceptable.

El Cetuximab, por otro lado, presenta una eficacia incremental muy pobre, por lo que es difícil imaginar que hubiese sido aprobada si una evaluación económica exhaustiva se hubiese efectuado al momento de la incorporación de esta droga en los formularios farmacéuticos de los org. Financiadores del país. Esta droga presenta un costo incremental anual muy elevado produciendo un beneficio clínico reducido de solo 1,4 meses de aumento de sobrevida libre de progresión. Este costo es extremadamente alto, sobre todo en sistemas como el de PAMI donde hay grandes heterogeneidades en la calidad de atención a lo largo del país.

El Afatinib representa un caso intermedio, la eficacia incremental es moderada de aproximadamente unos 4 meses, con costos muy elevados si los comparamos con los dupletes de quimioterapia más usados en Argentina, datos de estudios de eficacia que incluyan evaluaciones de calidad de vida y estimaciones de costo utilidad adecuados a la realidad local deberían ser requeridos para evaluar la incorporación de la droga en los formularios farmacéuticos de las distintas organizaciones financiadoras de salud en el país.

El uso de modelos de impacto presupuestario es estratégico para tomar decisiones de cobertura de las nuevas intervenciones, este tipo de análisis representa una herramienta más, complementaria con otros estudios fármaco-económicos como los estudios de costo-efectividad

y costo-utilidad, pero permite tener una idea más acabada del efecto potencial de la cobertura de las nuevas drogas o intervenciones en las finanzas de la organización financiadora a corto, mediano y largo plazo.

El rol del economista de salud consiste en proveer herramientas a los decisores para una adecuada toma de decisión. Sin embargo la economía de la salud puede analizar la realidad de los sistemas sanitarios y plantear temas de debate, que deberían ser discutidos en forma transparente y pública por los decisores a fin de permitir que diversos actores sociales estén involucrados en la generación de las políticas públicas.

Un ejemplo de estos temas de debate sería un tema central en Oncología, consensuar y determinar un valor mínimo de beneficio clínico incremental producido que se va a requerir a las nuevas tecnologías de salud como condición para su aprobación en el mercado Argentino. Las aprobaciones de drogas oncológicas han sido lanzadas al mercado con beneficios incrementales que varían entre 0,4 meses a poco más de 6 meses, desde el punto de vista clínico una prolongación del intervalo de vida o del intervalo libre de progresión de menos de un mes no es considerado similar a una prolongación de dichos intervalos de 6 meses o más, las aprobaciones de drogas deberían reflejar estas diferencias. Debemos debatir si como sociedad estamos dispuestos a seguir financiando tratamientos con drogas de alto costo que producen beneficios incrementales de pequeña cuantía.

Si a la dimensión del beneficio clínico le agregamos una segunda dimensión de análisis de costos, deberíamos debatir si hay un valor máximo de costo por unidad de beneficio clínico obtenido que el sistema de salud no esté dispuesto a financiar. Otras sociedades han sostenido estos debates generado organizaciones de evaluación de nuevas tecnologías sanitarias cuyo fin no es contener sino racionalizar el gasto en salud.

Una reflexión final respecto al régimen de aprobación de fármacos en Argentina, es altamente riesgoso para la sustentabilidad económico financiera de las organizaciones financiadoras del sistema de salud argentino, que la ANMAT continúe aprobando drogas sin requerir evaluaciones económicas con sus respectivos estudios de impacto presupuestario, adecuadas para las diversas organizaciones financiadoras. Muchos países en el mundo han implementado procedimientos de aprobación de comercialización-reembolso-precio de nuevos fármacos atados a evaluaciones económicas. Dentro de América Latina Brasil es un claro ejemplo, tres agencias están involucradas en el proceso de aprobación, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) aprueba la droga desde el punto de vista de beneficio clínico y seguridad clínica, pero junto con esta agencia, dos agencias más la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED) y la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el SUS (Sistema Único de Salud) – (CONITEC) regulan el precio y reembolso en el sistema público de salud basándose en la presentación de un dossier de evaluaciones económicas, que incluyen estudios de costo efectividad y costo utilidad así como análisis de impacto presupuestario.

Desde el punto de vista de las políticas públicas, un gran número de países han decidido que no se puede continuar aprobando sin ningún requerimiento de tipo económico las nuevas tecnologías sanitarias sin considerar si el sistema de salud en su conjunto (o algunos subsistemas de salud) pueden financiar el costo de cubrir dicha medicación en la totalidad del universo de pacientes afectados. Rehuir la discusión entre políticos decisores, economistas de salud, y otros actores de la sociedad respecto a la implementación de políticas de racionamiento, así como también rehuir la toma de decisión y el costo político que ella implica para después implementar barreras de acceso burocráticas para disminuir los gastos en salud es éticamente cuestionable (además de ineficiente para contener el gasto).

La mayoría de los países de Europa Occidental y muchos países de Latinoamérica; como por ejemplo Brasil, Chile, Méjico y Colombia, han dado este debate e implementado sistemas de evaluaciones de tecnología. Argentina carece en la actualidad de estrategias centralizadas de racionalización del gasto y las aprobaciones de drogas se efectúan aún sin requerimiento de evaluaciones económicas adaptadas a la realidad local, así como tampoco hay regulación de precios de los nuevos medicamentos lanzados en el país.

Las decisiones subyacentes son políticas y toda toma de decisión que implique cierta restricción al acceso a bienes y servicios de salud puede ser interpretada como un racionamiento y tiene necesariamente un costo político, sin embargo es más riesgoso a largo plazo forzar la capacidad de cobertura del sistema de salud, sin control de costo efectividad, precio o niveles de cobertura. La alternativa actual, de fomentar un sistema donde por ley se legisla que la totalidad de las prestaciones oncológicas deberán ser cubiertas por el sistema de salud, cuando en realidad se implementan una multiplicidad de barreras de accesibilidad, que terminan restringiendo el acceso de la población a tratamientos, bienes y servicios de salud presenta peores consecuencias para la población cubierta tanto por los sistemas de seguros de salud, público y privado, como por los hospitales públicos.

Una discusión pública y transparente es necesaria para definir si la sociedad esta dispuesta a implementar políticas públicas, que impliquen algún tipo de racionamiento de las intervenciones sanitarias de alto costo, cuando el beneficio observado es de baja magnitud, así como también a definir claramente que nivel de beneficios son considerados como niveles mínimos aceptables para la aprobación de nuevas drogas oncológicas en intervenciones no curativas.

Finalmente la implementación de evaluaciones económicas y de su impacto presupuestario, no sólo da información útil para decidir la incorporación de nuevas drogas en el formulario terapéutico de las organizaciones financiadoras y prestadoras de servicios de salud, sino que además puede suministrar información relevante en discusiones con los proveedores del sector salud a fin de negociar reducciones de precio o descuentos para las distintas organizaciones. La implementación de evaluaciones económicas y de su análisis de impacto presupuestario, permitirá racionalizar los gastos, a fin de diseñar un sistema de cobertura de salud más racional y equitativo.

## 11- BIBLIOGRAFÍA

1. Cutler D., Deaton A., and Lleras-Muney A. The determinants of Mortality. *Journal of Economic perspectives*. Vol 20, Number 3, Summer 2006: 7-120
2. Balch P. Limits on Medicare's Ability to Control Rising Spending on Cancer Drugs. *NEJM* 360;6, February 5, 2009: 626-633
3. Simon R. Clinical Trials for predictive Medicine. *Statist. Med.* 2012, 31 3031–3040
4. Johnson J. R., Ning Y., Farrell A. et al. Accelerated approval of Oncology products: The Food and Drug Administration experience. *JNCI*. Vol 103, Issue 8, April 20, 2011: 636-644
5. Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, Paul Glasziou, and R. Brian Haynes. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM (3rd ed). Edinburgh: Churchill Livingstone, Chapter 1, 2005
6. Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos. Editores Sacristan del Castillo J.A., Badia Llach X., y Rovira Fornis J. Editores Medicos 1995, Madrid. Capitulo No 1, Farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos. Introducción. Sacristan del Castillo J.A.; página 22
7. Drummond M, Brixner D, Gold M, et al. Toward a Consensus on the QALY. *Value in Health*. Special Issue: Moving the QALY Forward: Building a Pragmatic Road. Vol 12, Issue Suppl. 1. pages S31–S35, March/April 2009
8. Hunter D, Reddy S. Non Communicable Diseases. *NEJM* 369; 14. October 3, 2013: 1336-1343
9. Wilkinson R. G. The Epidemiological Transition: From Material Scarcity to Social Disadvantage? *Daedalus*, Vol. 123, No. 4, Health and Wealth (Fall, 1994), pp. 61-77
10. Centro Nacional de Estadísticas de Salud: EEUU 2007 DHHS publication number 68-1243 Washington DC, Public Health Service, March 2007
11. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11–30
12. Greelee R, Murray C. et al. Cancer Statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50 : 7-33
13. Silverberg E. Boring C. et al. Cancer Statistics 1990. *CA Cancer J Clin*; 40, Num 1: Jan-Feb 1990.
14. Silverberg E. Cancer Statistics 1980. *CA Cancer J Clin* 30, Num 1: Ja-Feb 1980.
15. Jemal A. Bray F. Center M. et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 6, 1: 69-90
16. Preston S. The changing relation between mortality and level of economic development. *Population Studies*, 1975, July, 29,2 : 231-248
17. Becker G., Philipson T., Soares R. The quantity and quality of life and the evolution of world inequality. *American Economic Review*. 2005, 95, 1: 277-291

18. Rogot E., Sorlie P., Johnson N., Schmitt C.. A mortality study of 1.3 Million persons. Bethesda MD: National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 1992
19. Wrigley E. Schofield R. The population history of England, 1541-1871: A Reconstruction. 1981, Cambridge, MA: Harvard University Press
20. McKeown T. 1976. The Modern Rise of Population. New York: Academic Press
21. Fogel R. 1997. New findings in secular trends in nutrition and mortality: some implications for population theory. In Hand-book of Population and family Economics. Mark Rosensweig and Oded Starks Eds. New York: Elsevier Science, North Holland, pp. 433-481
22. Dagupta P. Ray D. 1990. Adapting to undernourishment: the biological evidence and its implications. In The Political Economy of Hunger, Volume I: Entitlement and Wellbeing. Jean Dreze and Amartya Sen, eds. New York: Oxford University press
23. Preston S. Causes and Consequences of Mortality declines in Less developed countries during the 20th Century. In Population and Economic Change in Developing countries. R. A. Esaterlin, Ed. Chicago: University of Chicago Press
24. Cutler D, Miller G. 2005. The role of public health improvements in health advances: The twentieth-century United States. Demography. February, 42,1: pp 1-22
25. Cutler D. Your money or your life. 2004. Oxford: Oxford University press; technical appendix available at ([http://post.economics.harvard.edu/faculty/dcutler/book/technical\\_appendix.pdf](http://post.economics.harvard.edu/faculty/dcutler/book/technical_appendix.pdf))
26. Paul Amuna and Francis B. Zotor (2008). Epidemiological and nutrition transition in developing countries: impact on human health and development. Proceedings of the Nutrition Society, 67, pp 82-90
27. Matta M, Leiva L. Sistemas de salud en el mundo. Buenos Aires: Editorial Dunken, 2008, Tomo I, p 61-103
28. Arce H. El Sistema de Salud; de dónde viene y hacia dónde va. Buenos Aires: Editorial Prometeo, 2010, p 149-1
29. Wagstaff A. Social Health Insurance Reexamined. Development Research Group, World Bank Policy Research Working Paper 4111, Washington D.C., January 2007
30. Arce H. La Medicina Prepaga en Argentina. Medicina y Sociedad, Vol. 31, N° 3, Buenos Aires, 2011. En: [http://www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones/00\\_1SEP2011](http://www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones/00_1SEP2011)
31. ARCE, H. E. Organización y financiamiento del sistema de salud en la Argentina. Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 72, n. 5, oct. 2012
32. Tobar F, Olaviaga S, Solano R. Retos postergados y nuevos desafíos del sistema de salud argentino. CIPPEC, Documento de Políticas Públicas N° 99, Buenos Aires, 2011
33. WHO 2012, website <http://www.who.int/countries/en/>
34. Murray C and Frenk S (1999 A WHO framework for Health System Performance Assessment. Evidence for Health Policy Discussion paper 6

35. Johnson J., Williams G. Pazdir R.. End Points and United States Food and Drug Administration Approval of Oncology Drugs. *J Clin Oncol*; 21, Num 07 (april 1), 2003: pp 1404-1411
36. [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/NormasGenerales/Decreto\\_1490-1992.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/NormasGenerales/Decreto_1490-1992.pdf)
37. Sitio web ANMAT, <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/institucional.asp>
38. Vernengo M, Pérez J. Análisis de legislación comparada de medicamentos. Revisión y análisis de la legislación vigente en los países objeto de estudio.1992.Edición digital. Biblioteca Digital de la Universidad de Chile (SISIB) On line [www.trantor.sisib.uchile.cl/bdigital](http://www.trantor.sisib.uchile.cl/bdigital)
39. [http://www.fefara.org.ar/files/LEY1463\\_decreto\\_reglamentario.pdf](http://www.fefara.org.ar/files/LEY1463_decreto_reglamentario.pdf)
40. <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Decreto150-1992.pdf>
41. [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Ley\\_Medicamentos\\_Genericos\\_25649.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Ley_Medicamentos_Genericos_25649.pdf)
42. Agustovsky F., Diaz Rojas J., Bosi Ferraz M.. Status Update of the reimbursement review environment in the public sector across four Latin american countries. *Value in Health Regional Issues* 1 (2012): 223-227
43. INC 2013, <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
44. GLOBOCAN 2008. [HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/](http://GLOBOCAN.IARC.FR/)
45. Loria D., Lence Anta J., Guerra M., et al. Tendencia de mortalidad por Cancer en Argentina, Cuba y Uruguay en un periodo de 15 años. *Revista Salud Publica Cuba*. 2011. Vol 36, 02-10: 1-14
46. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008;3:819-831
47. Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackey J. *The Tobacco Atlas*. 3rd ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2009
48. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *Int J Cancer*. 2010; 126:1454-1466
49. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*. 2009;125:666-673
50. London WT, McGlynn KA. Liver cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni FJ Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006:763-786
51. World Health Organization. Vaccine-Preventable Diseases: Monitoring System 2009 Global Summary. WHO/UNICEF Coverage Estimates for 1980-2008, as of August 2009. Available at: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/routine/immunization\\_coverage/en/index4.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/routine/immunization_coverage/en/index4.html)
52. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101: 1348-1355

53. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colo-rectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1688-1694
54. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colo-rectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149:659-669
55. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospectivetrend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* 2010;341:c3620
56. King M., Marks J., Mandell J. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science,* 24 October 2003: Vol. 302 no. 5645 pp. 643-646
57. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas.* 2001;38:103-113; discussion 113-116
58. Baade PD, Youlden DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53: 171-184
59. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-1319
60. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360:1320-1328
61. Mathew A, George PS. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix–worldwide. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009; 10:645-650
62. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-278
63. Mauskopf J., Earnshaw S. and Mullins D. Budget Impact analysis, review of the State of the Art. *Expert Rev Pharmacoeconomic Outcomes Res.* 2005, 5 (1): 65-79
64. <http://ar.kairosweb.com>
65. <http://www.PAMI.org.ar>
66. NCCN Guideline 2013 Breast cancer  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
67. NCCN Guideline 2013 Non small cell lung cancer  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
68. NCCN Guideline 2013 Colon cáncer  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)

69. Consenso Nacional Inter-sociedades sobre carcinoma de Pulmón no células pequeñas (CPNCP). Marzo de 2012.  
<http://www.acamedbai.org.ar/consensos/consensocadepulmonCPNCP2012.pdf>

70. PERJETA® FULL PRESCRIBING INFORMATION  
[HTTP://WWW.GENE.COM/DOWNLOAD/PDF/PERJETA\\_PRESCRIBING.PDF](http://www.gene.com/download/pdf/perjeta_prescribing.pdf)

71. AFATINIB® FULL PRESCRIBING INFORMATION [HTTP://BIDOCS.BOEHRINGER-INGELHEIM.COM/BIWEBACCESS/VIEWSERVLET.SER/DOCBASE=RENETNT&FOLDERPATH=/PRESCRIBING+INFORMATION/PIS/GILOTRIF/GILOTRIF.PDF](http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/biwebaccess/viewServlet.ser/docbase=renetnt&folderpath=/prescribing+information/pis/gilotrif/gilotrif.pdf)

72. ERBITUX ® FULL PRESCRIBING INFORMATION. [HTTP://PACKAGEINSERTS.BMS.COM/PI/PI\\_ERBITUX.PDF](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_erbitux.pdf)

73. Scagliotti G.V., Parikh P., Pawel J., et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO July 20, 2008 vol. 26 no. 21, pp: 3543-3551.