

Importancia de la farmacoeconomía en los ensayos clínicos con productos biotecnológicos

Leslie Pérez Ruiz¹, Manuel Collazo Herrera², Normando Iznaga-Escobar³

¹ Calle 17 No. 1180, entre 16 y 18. Vedado, La Habana, Cuba. CP10400. Correo electrónico: leslie@cim.sld.cu. Fax: (537) 272-0644.

² Cuarta No. 119 Rpto. Eléctrico, Arroyo Naranjo, La Habana, Cuba. Correos electrónicos: manuel@inbem.sld.cu, manuelcollazob@infomed.sld.cu. Fax (537) 873-6320.

³ Calle 206 No. 1926, entre 19 y 21. Atabey, Playa, La Habana, Cuba. Correo electrónico: normando.iznaga@yahoo.com. Fax: (537) 272-0644.

Recibido para evaluación: 10 de febrero de 2014.

Aceptado para publicación: 24 de mayo de 2014.

RESUMEN

Objetivo: Valorar la importancia de la introducción de los estudios de evaluación económica en el desarrollo de los ensayos clínicos con productos biotecnológicos.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica para argumentar el valor que tiene la incorporación de los estudios farmacoeconómicos en las diferentes fases del desarrollo de un producto biotecnológico, como elemento fundamental para la búsqueda de eficiencia en la toma de decisiones en los sectores de la industria biofarmacéutica y el sistema nacional de salud. *Resultados:* La inserción de los estudios farmacoeconómicos en los ensayos clínicos con fármacos de producción biotecnológica es de vital importancia, ya que se podrá conocer si el fármaco es eficiente o no, decidir su inclusión en el cuadro básico de medicamentos, fijar su precio, así como compararlo con las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en el mercado y ayudar a determinar qué opciones deberían emplearse de forma rutinaria, además de maximizar las oportunidades que estas nuevas terapias pueden ofrecer. *Conclusiones:* La inclusión de los estudios farmacoeconómicos en el desarrollo de los productos biotecnológicos, posibilitará incrementar la eficiencia, de forma tal que se prioricen y asignen los recursos necesarios de la industria biofarmacéutica a las opciones terapéuticas que presenten mayores ventajas tanto económicas como sociales en términos de salud.

Palabras clave: farmacoeconomía, eficiencia, productos biotecnológicos, ensayos clínicos.

SUMMARY

The relevance of the pharmacoeconomics to clinical trials with biotech products

Objective: To assess the importance of the introduction of economic evaluation studies in the development of clinical trials with biotechnology drugs. *Methods:* A literature review was conducted in order to argue the value of incorporating pharmacoeconomic studies in the different phases of a *biotech product development* as a key element in the search for efficiency in decision-making in the biopharmaceutical industry and the national health system. *Results:* The insertion of the pharmacoeconomic studies in the clinical trial with *biotech* drugs is very important, because they will permit to know if the drug is efficient or not, their inclusion in the drug scheme, their price, as well as, to compare it with the different therapeutic alternatives available in the market and to determine the therapeutic options that should use in routine medical practice and maximize the opportunities that these new innovative drugs can offer. *Conclusions:* The inclusion of pharmacoeconomic studies in the development of *biotech product* will enable increased the efficiency, as well as, to prioritize and allocate the necessary resources of biopharmaceutical industry to the therapeutic options with greatest economic and social advantages.

Key words: pharmacoeconomics, efficiency, biotechnology drugs, clinical trials.

INTRODUCCIÓN

Existen múltiples definiciones para el término biotecnología. Estas pueden resumirse, en el empleo de microorganismos y células tanto vegetales como animales, para obtener o modificar un producto, mejorar una planta o animal, o desarrollar un microorganismo para utilizarlo con un propósito específico [1, 2].

La biotecnología tiene un enfoque multidisciplinario que abarca disciplinas y ciencias como la biología, la bioquímica, la genética, la agronomía, la química, la medicina, la veterinaria, la ingeniería, entre muchas otras [3]. El término está definido por la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) como la aplicación de los principios científicos y de la ingeniería al procesamiento de materiales por agentes biológicos para proveer bienes y servicios [3].

En Cuba se comienza a estructurar una estrategia para desarrollar el sector biotecnológico a finales de la década de los ochenta, aunque venían dándose algunos pasos desde

años previos. Durante los primeros años de la década de los noventa, en medio de la crisis económica que sufría el país, persiste la voluntad política del Gobierno de continuar avanzando en el desarrollo biotecnológico y la industria farmacéutica con el objetivo de minimizar las afectaciones de los programas de salud a partir de la producción de medicamentos, reactivos y equipamiento, tanto para sustituir importaciones como para la generación de ingresos a partir de las exportaciones.

Estos fármacos biotecnológicos se consideran de muy alto costo de producción y posteriormente para su aprobación deben pasar por etapas preclínicas y clínicas. Estas últimas se llevan a cabo mediante los ensayos clínicos (EC), los cuales por definición de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, del inglés *International Conference Harmonization*) es

... cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o identificar cualquier reacción adversa al producto en investigación, y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del producto en investigación con el objeto de determinar su *seguridad y/o eficacia* [4].

Este estudio se considera "el patrón de oro de la investigación científica" y es imprescindible para el registro médico del fármaco.

Debido al elevado costo de producción de estos medicamentos, se hace necesaria la utilización de la evaluación económica como un elemento clave en los procedimientos de decisión para la inserción de estos en la práctica médica habitual, por lo que la misma se ha convertido en uno de los ejes de la economía de la salud [5-10]. En tal sentido, la farmacoeconomía podría definirse como "la aplicación de la teoría económica al campo de la farmacoterapia" [11].

Dado que toda evaluación se basa en la comparación, la farmacoeconomía podría definirse como "las técnicas analíticas correspondientes para la determinación de la eficiencia de un tratamiento farmacológico y su valoración con otras alternativas, con el propósito de seleccionar la opción que presente una relación costo-efecto más favorable sobre la salud" [12-14]. Por tanto, uno de los retos de las compañías biotecnológicas es proveer una información completa y emplear modelos económicos como requisito indispensable para la solicitud de aprobación.

El propósito de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica que pueda demostrar las ventajas e importancia de la introducción de la evaluación económica dentro del proceso de desarrollo de un fármaco biotecnológico. Para ello, se realizó

una búsqueda bibliográfica a través de una revisión descriptiva basada en documentos primarios como artículos originales de diversas revistas, libros y otros documentos secundarios; así como se utilizaron las bases de datos Medline y SciELO mediante los descriptores: productos biotecnológicos, industria biofarmacéutica, ensayos clínicos, estudios farmacoeconómicos, y también se hizo una búsqueda en Internet en el buscador "google académico" con los mismos términos.

¿QUÉ SON LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los productos biológicos como medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos, cuyos procedimientos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustrato, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros [15, 16].

Dentro de los productos biológicos se encuentran las vacunas, hormonas, antígenos, citocinas, derivados de sangre entera y de plasma humano, sueros, inmunoglobulinas y los biotecnológicos; estos últimos han tenido un mayor desarrollo en los últimos años. Los productos biotecnológicos son proteínas fabricadas por un organismo vivo que ha sido modificado a través de tecnología ADN recombinante. Estos compuestos representan una probada eficacia en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y potencialmente mortales, pero como su desarrollo demanda una inversión considerable de tiempo y dinero, que habitualmente son protegidos por medio de patentes farmacéuticas, su costo suele ser elevado y, en consecuencia, se ve limitado el acceso de los pacientes a este tipo de terapia [17, 18].

Hasta los años ochenta, las moléculas bioactivas se descubrían accidentalmente, por escrutinio al azar (*random screening*) o por modificación de moléculas conocidas, principalmente productos naturales. Con el desarrollo de la biología molecular y celular en los años noventa y la introducción de la informática, el proceso incorporó una parte más deductiva, que finalmente ha conducido al proceso actual más integrado [1].

A diferencia de los productos farmacéuticos de síntesis química tradicional, las moléculas biotecnológicas suelen ser proteínas de alto peso molecular, con un tamaño de hasta mil veces el de las moléculas de síntesis química. La actividad biológica de estas moléculas está condicionada en gran medida por su estructura, por el grado y el patrón de glicosilación en el caso que se trate de una glicoproteína, y el perfil de isoformas del producto final [16].

A partir de la aprobación para uso médico de la primera proteína recombinante (insulina), el número de fármacos de origen recombinante registrados en alguna región del mundo excede de cien [19] y el número de fármacos en desarrollo es de cerca de quinientos [20].

El rápido crecimiento de los compuestos biotecnológicos se refleja en que mientras los biofármacos solo suponían un 4% de las autorizaciones entre 1982 y 1992, esta cifra aumentó hasta el 16% para los años 1993-2003 [21]. Asimismo, los ensayos clínicos que se desarrollan en la actualidad permiten predecir la cantidad e importancia de los medicamentos biotecnológicos en los próximos años.

Estos fármacos se indican para combatir enfermedades tales como cáncer, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, entre otras. Son fármacos con pocos efectos secundarios y representan el cambio hacia una nueva fase de terapias farmacológicas personalizadas (p. ej., Herceptin), y establecen los fundamentos de la farmacogenómica [17, 22].

En el 2006, los fármacos recombinantes experimentaron un incremento de ventas en Estados Unidos (20%) muy superior a los fármacos convencionales (8%). A pesar de que los fármacos biotecnológicos representan únicamente el 15% del total, se espera un incremento para los próximos años (18%) [20].

Se considera que el 57,9% de los nuevos fármacos biotecnológicos aportarán avances terapéuticos, frente al 37,5% de los fármacos convencionales [23]. Si se estratifica por las diferentes especialidades médicas, es en la oncología donde van dirigidos la mayoría de los futuros fármacos biotecnológicos: un 18% de los fármacos oncológicos aprobados en el período 1990-2005 tienen origen biotecnológico, mientras que esta cifra es el 15% para el resto de las áreas terapéuticas [1]. La cuota de biofármacos pasó del 8% en el período 1990-1993, al 29% en 2002-2005 en oncología, evolución que contrasta con las cifras para el resto de áreas (9% y 25%, respectivamente) [24].

Los productos farmacéuticos biotecnológicos son normalmente más difíciles de caracterizar que los medicamentos de síntesis química debido a su complejidad molecular, procesos de desarrollo y producción, así como el alto grado de innovación asociado, lo cual suponen un costo elevado que se traduce en precios de venta elevados [17].

Los avances experimentados en las dos últimas décadas en la biología molecular y en el campo de la genética han sido particularmente fructíferos en oncología, con la obtención de innovaciones que acarrearán un elevado costo por paciente tratado y, al mismo tiempo, la posibilidad de mejorar la efectividad de los tratamientos o reducir los efectos adversos, y en algunos casos concretos tratar problemas no abordables previamente.

En los países desarrollados, el envejecimiento de la población y el carácter hoy crónico de algunos tipos de cáncer, junto con las combinaciones de agentes o tratamientos y la ampliación de las condiciones e indicaciones, han dado lugar a una tendencia creciente del gasto, cuya financiación puede resultar difícilmente sostenible en el tiempo.

El gasto farmacéutico de los hospitales, causado por el uso de dichos fármacos, es superior al 10%, incluso cuando el número de productos empleados sea reducido [1]. Debido al aumento del gasto y la existente limitación de recursos disponibles, crean la necesidad de llevar a cabo análisis farmacoeconómicos de los productos biotecnológicos [1, 19, 23, 25].

A pesar de la importancia de realizar evaluaciones farmacoeconómicas (EFE) en este tipo de productos, en un artículo publicado por Saucedo, Clemente, Mendarte y Montoro pertenecientes al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Vall d'Hebron en Barcelona, se obtuvo como resultado que de 42 estudios revisados, en los cuales habían 77 fármacos de origen biotecnológico, solo 17 (20%) tenían realizadas EFE [20].

ENSAYOS CLÍNICOS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA

La fiabilidad de una evaluación económica de medicamentos depende directamente de la calidad de los datos utilizados para realizarla. Debido a que el ensayo clínico (EC) se considera el mejor método para estudiar la eficacia de un fármaco, es lógico que se considere un instrumento apropiado para incorporar al mismo una evaluación económica de las opciones comparadas [26]. Esta puede hacerse dentro o a partir de los resultados del EC. En el primer caso, la información sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos comparados, así como sobre los recursos utilizados, se obtiene de forma prospectiva, mientras que en la segunda variante, la evaluación se hace mediante información retrospectiva procedente de EC realizados o publicados [26]. Estos ensayos clínicos que incorporan una evaluación económica se denominan en inglés *piggy-back clinical trials* [7]. Es de destacar, que este trabajo solo tratará sobre el primer caso de la realización de una evaluación económica.

Existen importantes diferencias conceptuales entre las características de un ensayo clínico y las de una evaluación farmacoeconómica. Con una EFE se pretende determinar los efectos y los costos de los fármacos cuando se utilizan en la sociedad; es decir, en condiciones reales semejantes a la práctica médica habitual (efectividad). Estas condiciones no se presentan habitualmente en el EC, ya que los efectos de los fármacos en este caso son en condiciones experimentales con criterios de inclusión y exclusión bien definidos (eficacia) [27, 28].

La EFE puede hacerse en cualquier fase del desarrollo del EC. El análisis puede iniciarse en paralelo a las fases iniciales (fases I y II), en las que se estudia la tolerancia del nuevo fármaco y su eficacia en grupos de pacientes con unas características muy bien definidas [29]. Los EFE que se pueden realizar en las fases III y IV son los que informarán a los distintos agentes decisores involucrados en planificar dicho uso racional de medicamentos a todos los niveles del sistema nacional de salud [18, 30-32].

Algunos autores señalan que el número de pacientes de un EC en el que se realiza una EFE debe ser mayor con respecto al EC que no incluya dicha evaluación. Teniendo en cuenta este punto de vista, es en los EC fase III donde se evalúa la eficacia y seguridad del nuevo producto en investigación (IND del inglés *investigational new drug*) en una mayor muestra de pacientes con respecto a las fases anteriores, proporcionando de esta forma el primer gran conjunto de datos y es en esta fase donde se pueden efectuar estudios de evaluación económica dentro de los EC [27, 29] que permitan tener información previa a la comercialización, lo cual tiene una ventaja fundamental, ya que la misma puede ser utilizada en las decisiones sobre la financiación del producto y contribuir a la fijación de su precio.

La ventaja principal de realizar una EFE durante el curso del EC es la calidad de la información obtenida. La estimación de la eficacia y de los recursos utilizados, a partir de los datos de cada uno de los pacientes participantes en el estudio, supone un mayor rigor científico que las aproximaciones basadas en estudios observacionales o en opiniones de expertos, lo cual permite obtener resultados con una alta validez interna [26 33, 34].

Tanto la asignación aleatoria como el enmascaramiento (dos de los pilares metodológicos del EC) contribuyen de manera positiva en la calidad de los resultados obtenidos. La aleatorización permite que todos los sujetos tengan las mismas posibilidades de recibir cualquiera de los tratamientos, por tanto garantiza comparabilidad y neutraliza la preferencia subjetiva. Lo anterior reduce o elimina el sesgo de selección de los pacientes. Por otra parte, el enmascaramiento de los fármacos empleados en el estudio disminuye la subjetividad, reduciendo, por tanto, el sesgo de valoración. La reducción de ambos tipos de sesgos, el de selección y el de valoración, aumenta considerablemente la fiabilidad de los resultados [35-40].

En cuanto a la forma de recoger la información referente a la utilización de recursos, esta es bastante sencilla. Una vez decidida la realización de una evaluación económica dentro de un EC, así como el momento más idóneo para su inclusión, habrá que elaborar un cuaderno de utilización de recursos seleccionando los procedimientos utilizados, especialmente aquellos que puedan variar de paciente a paciente, y los que sean difíciles de recoger retrospectivamente [41]. Siempre que sea posible, se recomienda

recoger de forma separada los recursos utilizados y el precio de cada uno de ellos, para poder repetir el análisis en otros lugares donde los costos unitarios sean diferentes.

Sin embargo, existen varios problemas en la información obtenida mediante este método. Tales problemas se refieren a que tanto los costos como los efectos de las opciones comparadas se determinan en condiciones experimentales, que pueden no ser representativos de los costos y efectos reales. Debido a esto, es necesario que una vez comercializado el fármaco, deban hacerse nuevas EFE para estudiar los efectos y los costos de las opciones comparadas cuando son utilizadas en condiciones reales [27, 28].

En los EC se excluyen generalmente, a no ser que el EC lo requiera, poblaciones especiales como son niños y embarazadas. También al existir los criterios de inclusión/exclusión, muchas veces no se permite la administración concomitante de ciertos fármacos, ni la existencia de otras enfermedades de base diferentes a la estudiada, los pacientes con incumplimiento terapéutico pueden ser salida del estudio, etc. [26, 42-45].

En el EC fase III es frecuente el uso de placebo o de comparadores de referencia que, a veces, no se relacionan con los utilizados en la práctica médica diaria, así como en las condiciones reales de tratamiento muchas veces se utiliza un fármaco de forma diferente a lo establecido en la investigación; por ejemplo: nuevas indicaciones, distinta duración del tratamiento, cambio de posología o vía de administración, uso en asociación, entre otros [26, 42-45].

Otro de los inconvenientes de los EC, es el número de pacientes que suele limitarse a varios cientos (o unos pocos miles) y el seguimiento es, a menudo, más corto de lo deseable, estableciendo variables de valoración subrogadas que pueden no correlacionarse perfectamente con las finales [26].

Generalmente sucede que los recursos utilizados en los ensayos clínicos están protocolizados y el número de visitas, pruebas diagnósticas o duración de los tratamientos están prefijados. Por ello, los únicos costos que diferenciarían los distintos tratamientos serían el costo del medicamento, el de los efectos adversos y las posibles pruebas que no estuvieran predeterminadas en el protocolo. Lo anterior influye en que los costos de las opciones evaluadas no sean realistas [26].

Por otra parte, la utilización de recursos en un EC suele ser superior a la de la práctica clínica, debido fundamentalmente a la realización de un mayor número de pruebas diagnósticas y de visitas de los pacientes, aunque, en determinadas ocasiones, podrían ser menores; por ejemplo: si debido a la monitorización exhaustiva, fuese posible prevenir algún efecto adverso o tratarlo de forma más precoz [26].

No obstante, a pesar de sus limitaciones, es evidente la necesidad de incluir estas evaluaciones farmacoeconómicas en los EC, valorando la posibilidad de modificar el diseño del estudio, siempre que dichas modificaciones no conduzcan a un deterioro grave en la solidez de las conclusiones clínicas obtenidas.

Existen países como Portugal, Holanda, Finlandia, Noruega, Dinamarca donde es un requisito legal la presentación de una EFE de los nuevos medicamentos que se registren, como un criterio complementario para la negociación del precio y reembolso. En el Reino Unido se ha creado un organismo oficial (NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence), que se encargará en un futuro de decidir cuáles de los nuevos medicamentos comercializados serán reembolsados con cargo al sistema nacional de salud británico. Uno de los criterios que tendrá en cuenta este organismo a la hora de tomar decisiones, será la eficiencia del nuevo compuesto respecto a los ya existentes, por lo que la presentación de EFE a este organismo cuando se vaya a solicitar el reembolso será, prácticamente, imprescindible [46-48].

En otros países de Europa (Francia, Italia, Alemania, Suecia) su presentación, aunque no es un requisito legal todavía, sirve de gran ayuda en la fase de negociación del precio y reembolso, así como en la toma de decisión sobre qué medicamentos emplear en la práctica médica rutinaria [41]. En países como Australia, Canadá y Brasil, se agregan los estudios farmacoeconómicos a las acciones administrativas en las que las autoridades incorporan medicamentos a sus formularios terapéuticos, basándose sobre la presentación de costos relativos, relacionados o no a terapéuticas farmacológicas alternativas [49].

ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS EN LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

La inclusión de evaluaciones económicas dentro de los ensayos clínicos permite contar con información antes de la comercialización del nuevo fármaco, además de que puede ser un factor adicional a la hora de fijar su precio. Esa información resulta cada día más importante para la toma de decisiones referentes a su financiación y su posible inclusión en formularios, sobre todo en el sector biotecnológico, ya que los costos asociados a la investigación, desarrollo y fabricación de estos fármacos suelen ser sensiblemente más elevados que los de los productos tradicionales. Por estas razones, los fármacos biotecnológicos son muy sensibles al análisis farmacoeconómico [25].

La evaluación de medicamentos biotecnológicos se hace a diferentes niveles: además de la valoración para el registro y financiación a un nivel macro, los productos también

son estudiados en los niveles meso y micro por asociaciones profesionales, comisiones y profesionales. El futuro de un biofármaco, su difusión y su adopción, viene determinado por dichas evaluaciones y decisiones. Esta evaluación no es un proceso racional basado únicamente en hechos, ya que los valores de cada agente (industria, aseguradoras, autoridades sanitarias y asociaciones de pacientes) influyen en cómo cada uno selecciona e interpreta la información disponible [50].

Ni siquiera en los países donde se aplican estudios de evaluación económica de nuevas tecnologías, la eficiencia constituye el único criterio para informar una decisión en este ámbito. Muchos de los criterios contemplados *ad hoc* se asocian al objetivo de la equidad, a la incertidumbre sobre la información disponible en el momento de realizar la evaluación económica y, con carácter más limitado, a la aplicación de la “regla de rescate”. La financiación con fondos públicos del Trastuzumab y el Imatinib, ambos con razones de costo-efectividad incremental (RCEI) superiores a las generalmente admitidas, constituye un buen ejemplo de excepcionalidad de alcance internacional [51-55].

El principal reto para la industria biofarmacéutica radica en generar datos apropiados que permitan a los proveedores asistenciales comprender el valor intrínseco de esos productos. La escasez de datos y la dificultad para el tratamiento de la incertidumbre explican, en gran medida, el reducido número de estudios de costo-efectividad aplicados en el sector de los productos biotecnológicos [17]. Una revisión [25] a través de Medline encontró EFE publicados para 8 de los 26 fármacos biotecnológicos (31%) buscados. En dos situaciones clínicas el fármaco reducía costos, en 33 era altamente costo-efectivo, en 11 costo-efectivos, en cuatro casos dudosamente costo-efectivo y en 14 no costo-efectivos. La revisión concluía afirmando que, a pesar de la alta heterogeneidad metodológica, en la mayoría de las situaciones clínicas evaluadas (73%), se habían identificado con una buena relación costo-efectividad [20].

Los tratamientos de origen biotecnológico pueden ser percibidos como altamente costosos y por ello están recibiendo creciente atención por parte de las autoridades sanitarias encargadas de la gestión de los presupuestos farmacéuticos, por lo que para las mismas, el análisis costo-efectividad está adquiriendo cada vez mayor relevancia. Los pacientes con una valoración superior de los productos biotecnológicos, son aquellos en los que las terapias convencionales han fracasado y aquellos para los que no existen opciones terapéuticas. Desde una perspectiva farmacoeconómica, la relación costo-efectividad de estos productos depende, en gran medida, de la muestra de población escogida para el análisis. Esta elección tiene un mayor impacto relativo en el caso de los productos biotecnológicos, que en el caso de los fármacos convencionales.

Esta percepción se debe generalmente a un excesivo énfasis en el costo por dosis y paciente, en lugar de considerar la relación costo-efectividad. El mayor reto para las

instituciones encargadas de conducir estudios sobre evaluación económica, consiste en definir explícitamente la metodología a ser aplicada en la estimación del valor de los fármacos biológicos (p. ej., inclusión de costos indirectos, definición del horizonte temporal, fuentes de datos, selección de variables secundarias, elección de subpoblaciones, definir el papel de la modelización, etc.) [1].

Los principales desafíos para la industria biotecnológica son el diseño del programa clínico, el costo asociado al desarrollo y fabricación, y la generación de datos farmacoeconómicos robustos y adecuados a los objetivos de los agentes implicados en cada fase de los procesos de evaluación de nuevas tecnologías y precio-reembolso.

Las compañías farmacéuticas necesitan disponer de guías y directrices claras para presentar el valor de sus productos frente a los agentes decisores [56-58]. Asimismo, los procedimientos de decisión provisional sobre reembolso son cruciales para permitir a los pacientes un rápido acceso a fármacos biológicos innovadores, asegurando una relación adecuada de costo-efectividad [59]. Una vez se obtengan, en el medio y largo plazo, datos empíricos se podrá llevar a cabo una posterior evaluación de la relación costo-efectividad de ese producto innovador. En este sentido, hasta que no sea factible la recolección y evaluación de datos clínicos, los modelos económicos predictivos serán útiles para determinar el valor de ciertas medidas intermedias de resultados de salud.

La industria biotecnológica debe incluir la evaluación económica como instrumento relevante en sus procesos de decisión internos con relación a su portafolio de productos, desarrollo de productos, estimación de precios, y estrategia de marketing y ventas. Con la inclusión de los EFE en los diferentes ensayos clínicos durante el desarrollo de los productos biotecnológicos, se puede lograr que la introducción y difusión de las nuevas tecnologías sanitarias, dispongan de una información costo-efectividad que evite el financiamiento de tecnologías ineficientes y la omisión de tecnologías más eficientes en el sistema sanitario, lo cual contribuirá a la racionalización y utilización adecuada del recuso limitado [60].

CONSIDERACIONES FINALES

En los últimos años se ha agudizado el problema de la limitación de recursos a destinar para el gasto farmacéutico, lo que ha obligado priorizar su consumo de forma racional y equitativa. A la hora de decidir qué medicamentos financiar, será necesario conocer la eficiencia de las diferentes opciones existentes, junto con su eficacia y seguridad.

Los EFE van a proporcionar información sobre la eficiencia de las alternativas terapéuticas utilizables para tratar las diferentes enfermedades, siendo un instrumento de ayuda

en la toma de decisión sobre la asignación y redistribución de los recursos destinados al gasto farmacéutico. Estas evaluaciones se hacen extremadamente importantes y necesarias para tener en cuenta en el sector biotecnológico, debido al alto costo de producción que requiere el desarrollo de cada fármaco.

La realización de evaluaciones farmacoeconómicas introduce un importante matiz cualitativo y permite juzgar el interés social de un fármaco, basándose no solo en su costo, sino también en sus posibles beneficios adicionales, es decir, en su eficiencia. Por ello, las evaluaciones farmacoeconómicas deberían ser un punto de confluencia entre la industria biotecnológica, interesada en demostrar que sus productos son eficaces, seguros y eficientes, y la administración sanitaria, que debería estar interesada en promover la utilización de los fármacos que cumplan esas características.

REFERENCIAS

1. X.B. Llach, C.P. Sánchez, Evaluación económica de medicamentos biotecnológicos: retos y oportunidades, *ReES*, 6, 352-357 (2007).
2. “Biotecnología en la medicina del futuro”, Fundación Cotec para la Innovación Tecnológica, 2006.
3. B. Anaya, M. Martín, Biotecnología en Cuba. Origen y resultados alcanzados, *CEEC*, Boletín Cuatrimestral, agosto (2009).
4. Normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95), URL: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf, consultado en junio de 2013.
5. J. Cárdenas, M. Collazo, R. González, R. Miyar, A.M. Gálvez, J. Cosme, Alcance y aplicación de la economía de la salud, *Serie de Desarrollo*, No. 24. Representación de la OPS/OMS, La Habana, Cuba, 2001, pp. 6-10.
6. M.M. Collazo, I. Sosa, La farmacoeconomía: ¿debe ser de interés para evaluar la eficiencia en la toma de decisiones?, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*, 40, 54-66 (2011).
7. A. Valladares, J. González de Dios, J.A. Sacristán, Evaluación económica en medicina (II): métodos de evaluación económica y manejo de la incertidumbre asociada, *Evid. Pediatr.*, 5, 5-88 (2009).

8. J. Soto, P. Fernández, Evaluación económica de medicamentos: aplicaciones prácticas para los diferentes agentes decisores, *Med. Clin. (Barc)*, **110**, 699-702 (1998).
9. Z. Wang, J.W. Solmon, S.M. Walton, Cost-effectiveness analysis and the formulary decision-making process, *Manag. Care Pharm.*, **10**, 48-59 (2004).
10. J.M. Mason, A.R. Mason, The generalizability of pharmacoeconomic studies: Issues and challenges ahead, *Pharmacoeconomics*, **24**, 937-945 (2006).
11. G. Velásquez, Farmacoeconomía: ¿evaluación científica o estrategia comercial?, *Rev. Panam. Salud Pública*, **5**, 54-57 (1999).
12. J.A. Sacristán, X. Badia, J. Rovira, "Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos", Editores Médicos S.A., Madrid, 1995, cap. 1, pp. 19-30.
13. J.A. Sacristán, J. Oliva, J. del Llano, L. Prieto, J.L. Pinto, ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?, *Gac. Sanit.*, **16**, 334-343 (2002).
14. M. Rawlins, D. Barnett, A. Stevens, Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **70**, 346-349 (2010).
15. L. Cuñetti. Generalidades de los medicamentos biotecnológicos, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR. URL: http://www.boletinfarmacologia.bc.edu.uy/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=104, consultado en mayo de 2014.
16. Subdepartamento de Registro, Biotecnológicos, Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud Pública de Chile. URL: http://www.ispch.cl/anamed/subdepartoregistro/seccion_productos_nuevos/biotecnologicos, consultado en julio de 2013.
17. U. Staginnus, Economía y productos biotecnológicos, *ReES*, **5**, 343-347 (2006).
18. J. González de Dios, C. Ochoa, Fármacos biotecnológicos, farmacoeconomía y asistencia sanitaria basada en pruebas, *An. Pediatr.*, **60**, 207-211 (2004).
19. G. Walsh, Pharmaceutical biotechnology products approved within European Union, *EJPB*, **55**, 3-10 (2003).
20. J.L. Saucedo, S. Clemente, L. Mendarte, J.B. Montoro, Eficiencia de los fármacos de origen biotecnológico en el marco terapéutico actual, según los estudios farmacoeconómicos disponibles, *Pharmacoecon. Span. Res. Artic.*, **5**, 119-133 (2008).

21. H.G. Grabowski, Y.R. Wang, The quantity and quality of worldwide new drug introductions 1982-2003, *Health Aff. (Millwood)*, **25**, 452-460 (2006).
22. W. Hinderer, "Pharmaceutical biotechnology drug discovery and clinical applications", editado por O. Kayser, R.H. Müller, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, New York, 2004, pp. 119-144.
23. J. Honorato, Fármacos biotecnológicos y quimioterapia antiinfecciosa, *Rev. Esp. Quimioter.*, **20**, 310-316 (2007).
24. J.A. DiMasi, H.G. Grabowski, Economics of new oncology drug development, *J. Clin. Oncol.*, **25**, 209-216 (2007).
25. S. Clemente, L. Mendante, J.B. Montoro, Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles, *Med. Clin. (Barc)*, **120**, 498-504 (2003).
26. X. Badía, J.A. Sacristán, La evaluación económica de medicamentos: efectos en la industria farmacéutica y en la administración sanitaria, *Rev. San. Hig. Públ.*, **69**, 17-27 (1995).
27. M.F. Drummond, L.M. Davies, Economic analysis alongside clinical trials: Revisiting the methodological issues, *Int. J. Tech. Assess. Health Care*, **7**, 561-573 (1991).
28. S.P. Reinhart, J.P. Trotter, Incorporating economic analysis into clinical trials, *Applied Clin. Trials*, **1**, 46-50 (1992).
29. J.L. Bootman, L.N. Larson, W.F. McGhan, R.J. Townsend, Pharmacoeconomic research and clinical trials: Concepts and issues, *DICP Ann. Pharmacother.*, **23**, 693-697 (1989).
30. I. Danés, J.M. Arnau de Bolós, Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con Palivizumab, *An. Esp. Pediatr.*, **56**, 289-291 (2002).
31. J. Oliva, J. del Llano, J.A. Sacristán, Análisis de las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias realizadas en España en la década 1990-2000, *Gac. Sanit.*, **16**, 2-11 (2002).
32. M.M. Collazo, A. Fernández, I. Sosa, The economic evaluation of health technologies in Cuba: Results achieved and challenges for the country, *Int. J. Care Pathways*, **15**, 109-114 (2011).

33. J.A. Sacristán del Castillo, Evaluación económica de fármacos en los ensayos clínicos. En: J.A. Sacristán, X. Badía y J. Rovira, "Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos", Editores Médicos S.A., Madrid, 1995, pp. 101-104.
34. C. Rubio, J.A. Sacristán, X. Badía, E. Cobo, F. García. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias, *Med. Clin. (Barc)*, **122**, 578-583 (2004).
35. J.R. Laporte. Principios básicos de la investigación clínica. Capítulo III, El ensayo clínico controlado, pp. 27-54. URL: <http://www.icf.uab.es/livre/pdf/cap-3.pdf>, consultado en mayo de 2014.
36. Bases metodológicas del ensayo clínico (II). Control de sesgos. URL: http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_Clinica/FC_T3.pdf, consultado en mayo de 2014.
37. C. Rubio, Diseño estadístico de ensayos clínicos, *Med. Clin.*, **107**, 303-309 (1996). URL: <http://www.healthvalue.org/pdfs/nuevo%206.pdf>, consultado en mayo de 2014.
38. S. Day, D. Altman, Statistics notes: Blinding in clinical trials and other studies, *BMJ*, **26**, 321 (7259)-504 (2000).
39. H. Bang, L. Ni, C. Davis, Assessment of blinding in clinical trials, *Control Clin. Trials*, **25**, 143-156 (2004).
40. D. Altman, K. Schulz, D. Moher *et al.*, CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration, *Ann. Intern. Med.*, **134**, 663-694 (2001).
41. J. Soto, Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué?, *Medifam.*, **11**, 147-155 (2001).
42. B. O'Brien, Economic evaluation of pharmaceuticals. Frankenstein's monster or vampire of trials?, *Med. Care*, **34**, DS99-108 (1996).
43. L.B. Ellwein, M.F. Drummond, Economic analysis alongside clinical trials, *Int. J. Tech. Assess Health Care*, **12**, 691-697 (1996).
44. A.M. Baker, R.J.G. Arnold, D.J. Kaniecki, Economic analysis in clinical trials: Practical considerations, *Drug Inf. J.*, **33**, 1053-1060 (1999).

45. J. Soto, Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas, *Med. Clin. (Barc)*, **120**, 227-235 (2003).
46. J.P. Griffin, The need for pharmacoeconomic evaluations in the NHS, *Pharmacoeconomics*, **14**, 241-250 (1998).
47. NICE. NICE to issue faster drugs guidance for the NHS. Press release. NICE 2005/027. URL: http://nice.org.uk/newsroom/pressreleases/pressreleasesearchive/pressreleases2005/2005_027_nice_to_issue_faster_drugs_guidance_for_the_nhsjsp, consultado en diciembre de 2013.
48. NICE. Social value judgments. Principles for the development of NICE guidance, 2nd ed., London, NICE, 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/media/C18/30/SVJ2-PUBLICATION2008.pdf>, consultado en diciembre de 2013.
49. M.M. Collazo, A.M. Gálvez, A. García, C. Lara, La farmacoeconomía en Cuba. Implementación de su aplicación y proyecciones de trabajo, *ReES*, **9**, 53-58 (2010).
50. J. van Rijkom, H. Leuffens, D. Crommelin, F. Rutten, A. Broekmans, Assessment of biotechnology drugs: What are the issues?, *Health Policy*, **47**, 255-274 (1999).
51. L. Cabiedes, A propósito de la excepcionalidad de las innovaciones farmacológicas para el cáncer, *Gac. Sanit.*, **27**, 84-88 (2013).
52. J. Rafferty, NICE and the challenge of cancer drugs, *BMJ*, **338**, 271-272 (2009).
53. J. Puig-Junoy, R. Meneu, Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos, *Gestión Clínica y Sanitaria*, **7**, 88-94 (2005).
54. J.L. Segú, Nuevos medicamentos y nuevas formas de financiación: Contratos de riesgo compartido, en: "La evaluación económica en farmacogenómica oncológica y hematológica", editado por J. del Llano y J. Rovira, Instituto Roche, Madrid, 2009, pp. 115-125.
55. Y.C. Shih, M.T. Halpern, Economic evaluations of medical care interventions for cancer patients: How, why, and what does it mean?, *CA Cancer J. Clin.*, **58**, 231-244 (2008).

56. J. López, J. Oliva, F. Antoñanzas, A. García-Alte, R. Gisbert, J. Mar *et al.*, Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias, *Gac. Sanit.*, **24**, 154-170 (2010).
57. P. Jacobs, A. Ohinmas, B. Brady, Providing systematic guidance in pharmacoeconomic guidelines for analysis costs, *Pharmacoeconomics*, **23**, 143-153 (2005).
58. J. del Llano, J.L. Pinto, J.M. Abellán, "Eficiencia y medicamentos: revisión de las guías de evaluación económica. La cuarta garantía", Sanofi-Aventis, Barcelona, 2008, pp. 38-43.
59. M. J. Buxton, Economic evaluation and decision making in the UK, *Pharmacoeconomics*, **24**, 1133-1142 (2006).
60. J. Mason, Challenges to the economic evaluation of new biotechnological interventions in healthcare, *Pharmacoeconomics*, **16**, 119-125 (1999).