



EDITORIAL

Medicamentos de alto impacto sanitario y económico: el necesario equilibrio entre innovación y sostenibilidad



Medicines of high health and economic impact: The required balance between innovation and sustainability

Francisco J. Morales-Olivas

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València, Valencia, España

Disponible en Internet el 2 de febrero de 2019

El uso de medicamentos en niños presenta peculiaridades debidas al menor conocimiento de sus efectos sobre este grupo de población, las dificultades metodológicas y las limitaciones éticas de la investigación clínica pediátrica. Además, la mayor parte de las enfermedades raras se dan en niños y la disponibilidad de tratamiento farmacológico para ellas es escasa o inexistente. A estas dificultades se añade que, según algunos, el desarrollo de los llamados medicamentos de alto impacto económico, eufemismo para evitar decir muy caros, amenaza la sostenibilidad del sistema sanitario. El panorama puede parecer sombrío, pero un análisis adecuado de la situación permite albergar esperanzas sobre un futuro con más y mejores medicamentos para los pacientes pediátricos.

En este número de Anales de Pediatría se publican dos estudios que ayudan a comprender la situación real del uso de medicamentos innovadores. Uno¹ describe el efecto en la vida real de ivacaftor, un fármaco potenciador de la proteína reguladora de la conductabilidad transmembrana en la fibrosis quística, que en ensayos clínicos ha demostrado mejorar el estado nutricional y la función pulmonar. El estudio incluye cuatro niños de entre 6 y 14 años con fibrosis quística y mutación F508del/G551D, seguidos durante una media de 24 meses de tratamiento con ivacaftor. El

objetivo era comprobar si los beneficios obtenidos en los pacientes cuidadosamente seleccionados de los ensayos clínicos, son extensibles a pacientes reales que no cumplen los criterios de inclusión de los ensayos. Los resultados se describen por separado para cada uno de los pacientes y todos mejoran. Ninguno presentó reacciones adversas. Los autores discuten meticulosamente los resultados y comentan la utilidad de este tipo de estudios para evaluar la efectividad de fármacos que han demostrado ser eficaces en condiciones experimentales. Es importante señalar que uno de los pacientes tuvo que esperar a cumplir 6 años para ser tratado. La razón es que el medicamento no tiene una presentación que permita dosificar adecuadamente en niños de menos de 25 kg de peso y la autorización es para pacientes de 6 años o mayores y al menos con ese peso.

No deja de resultar llamativo que un fármaco diseñado para el tratamiento de una enfermedad cuyo diagnóstico se suele hacer en los primeros años de vida, no tenga una presentación para los niños más pequeños, a pesar de las ventajas económicas que proporciona la clasificación como medicamento huérfano.

Puede parecer que la publicación de los resultados en un grupo de 4 pacientes, que además son heterogéneos, tiene poco interés científico, pero dada la dificultad para realizar ensayos clínicos en estos grupos de edad, puede resultar muy útil el registro de los datos de pacientes tratados, para recoger y analizar los efectos de los nuevos medicamentos

Correo electrónico: Francisco.Morales@uv.es

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.12.013>

1695-4033/© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

después de su autorización, y así confirmar, o no, su valor real en terapéutica. Un estudio irlandés², recientemente publicado, realizado con datos de un registro de pacientes de fibrosis quística seguidos durante 36 meses de tratamiento con ivacaftor obtiene resultados similares a los de Gómez-Cámara et al. y concluye que además de mejorar los resultados de salud, el fármaco permite una reducción de los costes sanitarios en estos pacientes.

Este aspecto, la reducción de costes sanitarios diferentes del coste de los medicamentos, es importante a la hora de evaluar de forma adecuada la influencia de los medicamentos de alto impacto económico sobre la sostenibilidad del sistema sanitario. No se debe olvidar que el gasto en medicamentos no es la mayor partida del gasto sanitario y que menos del 30% de la factura farmacéutica corresponde a fármacos protegidos por patente. Si los problemas de sostenibilidad realmente se produjeran, hay expertos que proponen soluciones como la fijación de precios basada en el valor real de los medicamentos, el techo de gasto por producto, el pago por paciente curado, los precios decrecientes en función del número de pacientes tratados o una combinación de todos ellos, que permita compartir los riesgos entre los sistemas de salud y las compañías farmacéuticas. El precio no debería ser una limitación si el medicamento realmente soluciona un problema sin tratamiento eficaz.

El otro estudio³ describe el uso de la combinación de ledipasvir/sofosbuvir en niños infectados por el virus de la hepatitis C. Esta combinación está autorizada desde 2014 para mayores de 12 años, pero según los autores, no lo estaba en el momento de realizar el estudio que incluye 9 pacientes, 2 de ellos menores de 10 años que fueron tratados con la mitad de la dosis habitual (45/200 mg frente a 90/400 mg). Hasta ahora solo hay un ensayo clínico publicado en niños mayores de 12 años. Las características de los pacientes no eran homogéneas y los resultados no se describen de forma individualizada, por lo que aunque los autores concluyen que el tratamiento es efectivo, con reducción de la carga viral a las 12 semanas, y que solo 3 pacientes tuvieron reacciones adversas leves, no resultaría posible incorporar los efectos sobre los niños de menos de 12 años a una hipotética base de datos. Los autores indican que en los niños más pequeños el uso fue compasivo, pero hay que recordar que desde la entrada en vigor del RD 1015/2009 que regula la disponibilidad de medicamentos en condiciones especiales, se ha simplificado el uso de medicamentos autorizados en condiciones distintas de las de la ficha técnica que ya no requiere autorizaciones administrativas previas. Es suficiente con informar sobre beneficios y riesgos, lo que debe quedar recogido en la historia clínica y obtener la firma del consentimiento informado. El uso compasivo está hoy reducido a medicamentos en fase de investigación clínica utilizados fuera de un ensayo clínico.

Si en el pasado se decía que había que proteger a los niños de la investigación clínica, hoy podemos afirmar

que la mejor forma de protegerlos es que participen en investigación clínica ética y de calidad, lo que no significa exclusivamente ensayos clínicos. Los datos individuales de pequeñas series adecuadamente registrados pueden evitar la realización de ensayos complejos. Esta posibilidad está demostrada con la aplicación del artículo 45 del Reglamento 1901/2006 de la UE que requiere a las empresas farmacéuticas la documentación disponible sobre estudios pediátricos para actualizar la información de medicamentos para los que existía investigación, incluso publicada, pero no estaba reflejada en las correspondientes fichas técnicas. Después de 7 años de trabajo, muchas han sido modificadas, incluyendo aclaraciones sobre uso pediátrico, aspectos específicos de seguridad e incluso nuevas indicaciones⁴. La afirmación recurrente de que falta información pediátrica, no parece del todo cierta, más bien hay muchos datos dispersos que pueden ser muy útiles si se analizan de manera conjunta. Toda la información obtenida por la aplicación del artículo 45 está recogida en una base de datos de libre acceso⁵.

Las condiciones de uso de los medicamentos en pacientes pediátricos han mejorado durante los últimos años, pero todavía el uso off-label es demasiado frecuente. La aparición de nuevos fármacos eficaces, pero con alto coste económico, obliga a recoger y analizar toda la información disponible para decidir cuanto antes si tienen o no alto valor terapéutico. Dadas las dificultades para realizar ensayos clínicos en niños, la creación de registros de los datos publicados en estudios como los comentados, puede contribuir a un mejor uso de los medicamentos.

Bibliografía

1. Gomez-Pastrana D, Nwokoro C, McLean M, Brown S, Christiansen N, Pao CS. Efectividad de ivacaftor en vida real en niños con fibrosis quística y mutación G551D. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:148-56.
2. Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal trends in real-world outcomes following initiation of ivacaftor: A cohort study from the cystic fibrosis registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Nov 14, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnatsATS.201802-1490C> [Publicación electrónica].
3. Quintero J, Juampérez J, Julio E, Cabello V, Mercadal-Hally M, Soler-Palacín P, et al. Combinación de ledipasvir/sofosbuvir como tratamiento de la infección crónica por hepatitis. *An Pediatr (Barc)*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.07.007>
4. Saint-Raymond A, Pelle B, Zaccaria C, Sennwitz M, Branch S. Usage of unpublished paediatric data. *Arch Dis Child*. 2016;101:81-4.
5. EMA List of recommended changes to product information for nationally-approved medicines: [consultado 26 Dic 2018]. Disponible en: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h./Paediatric.Regulation/Article_45_and_previous.Worksharing/CMDh-124-.2008-Rev4.xls