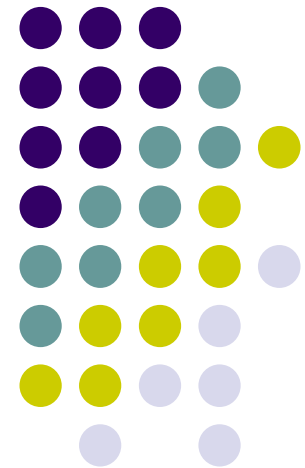


Los contratos de riesgo compartido en la financiación de medicamentos innovadores: fundamentos y aplicaciones

Pere Ibern
Universitat Pompeu Fabra
Centre de Recerca en Economia i Salut



Cuestiones clave



- Introducción
- Medicamentos innovadores: precios, coste y valor
- Fijación de precios
- Contratos de riesgo compartido
 - Caso Velcade
 - La visión del regulador
- Comentarios finales

Introducción



EDITORIAL

Tackling the clinical value conundrum

How might the challenges of demonstrating the value of new drugs be approached in the context of growing pressures on health-care budgets?

- La influencia de NICE
- Las dudas sobre coste-efectividad incremental
- La necesidad de implicarse en la evaluación en fases previas
- Las dificultades de los QALYs
- Riesgo compartido como solución potencial: los retos

“It still seem to represent one of the best near-term approaches to ensuring that the potencial value of innovative drugs is not lost owing to the pressures of cost constraints”.

Introducción

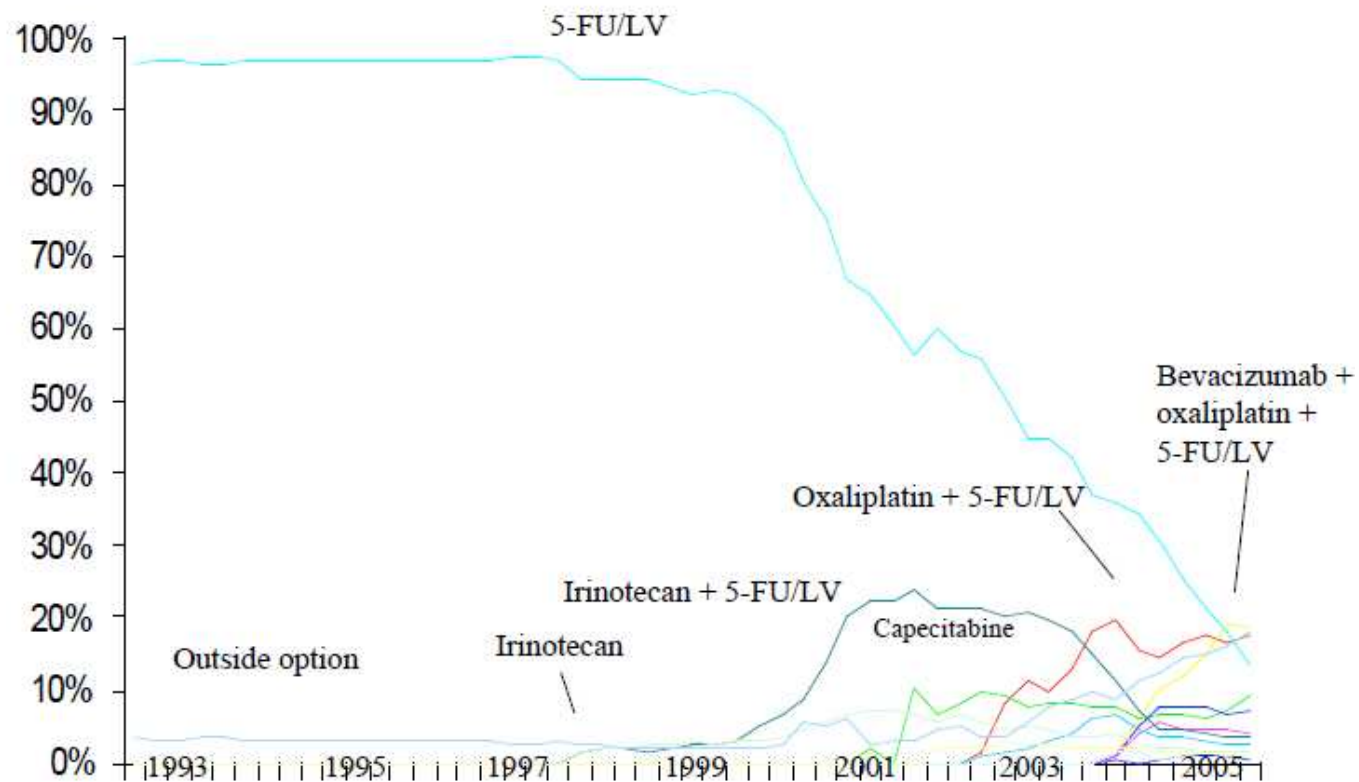


- El medicamento como “bien de confianza”
- El principal problema al que se enfrenta el consumidor es el de la “calidad oculta”: productores y vendedores saben más sobre las características de los productos que los compradores
- Las “asimetrías de información” llevan a que los consumidores puedan recibir productos de calidad inferior a la esperada.
- Cuando no es posible establecer previamente la calidad, los compradores pagarán el precio medio correspondiente a la calidad media.
- Los vendedores de bienes de alta calidad no ofrecerán productos a este precio y se retirarán del mercado. La consecuencia es que la calidad de los bienes en el mercado disminuirá y la disponibilidad a pagar de los compradores, también (Akerlof, 1970).
- Selección adversa: Bienes de alta calidad son expulsados del mercado por bienes de baja calidad
- Marcas, garantías, reputación, certificación..... Y competencia en el mercado, tratan de atenuar la información incompleta y asimétrica.
 - FDA y EMEA como instituciones que garantizan confianza
 - Pero la incertidumbre está presente...

Medicamentos innovadores y precio: cáncer de colon



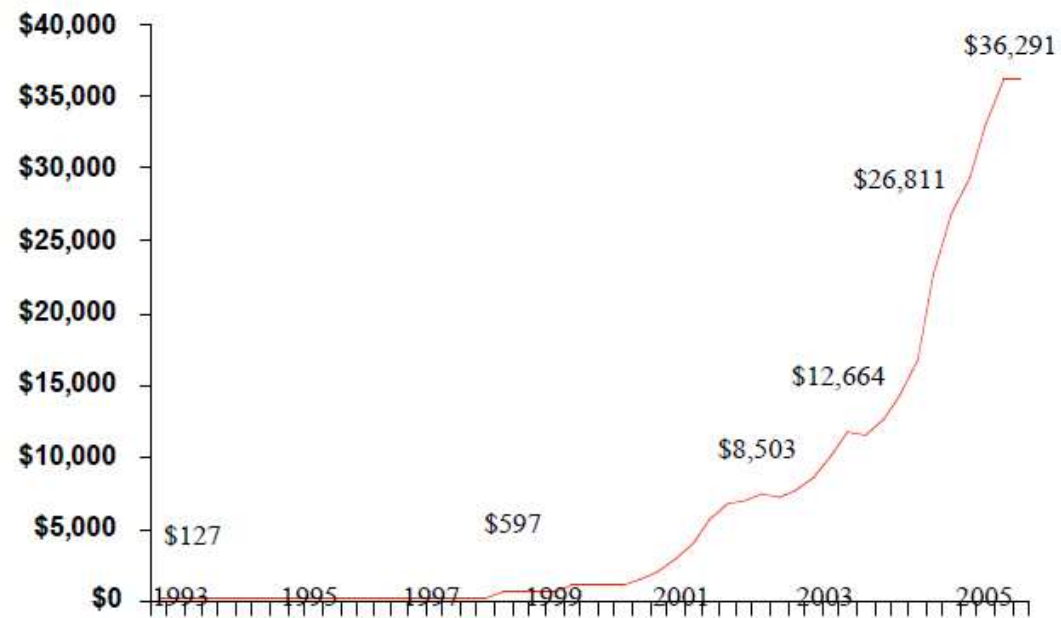
Figure 1: Regimen Market Shares, 1993-2005



Medicamentos innovadores y precio



Figure 2: Price of Regimens Weighted by Market Shares, 1993-2005



- Evolución del precio del tratamiento quimioterápico cáncer colorrectal 24 semanas: un aumento del 28.600%.

Medicamentos innovadores y precio



The New York Times
nytimes.com

PRINTER-FRIENDLY FORMAT
SPONSORED BY **FAST FOOD
NATION**

October 12, 2006

Genentech Caps Cost of Cancer Drug for Some Patients

By [ANDREW POLLACK](#)

In an apparent nod to growing concern over the rapidly climbing costs of [cancer](#) drugs, [Genentech](#) announced yesterday that it would cap the total cost of its drug [Avastin](#) at \$55,000 a year for patients below a certain income level.

The announcement came as the drug, approved two years ago as a treatment for colorectal cancer, received a new approval for use in treating advanced non-small-cell lung cancer.

Avastin costs about \$4,400 a month for treatment of colorectal cancer. But twice as much of the drug is needed for lung cancer, bringing the cost to \$8,800 a month, or more than \$100,000 a year.

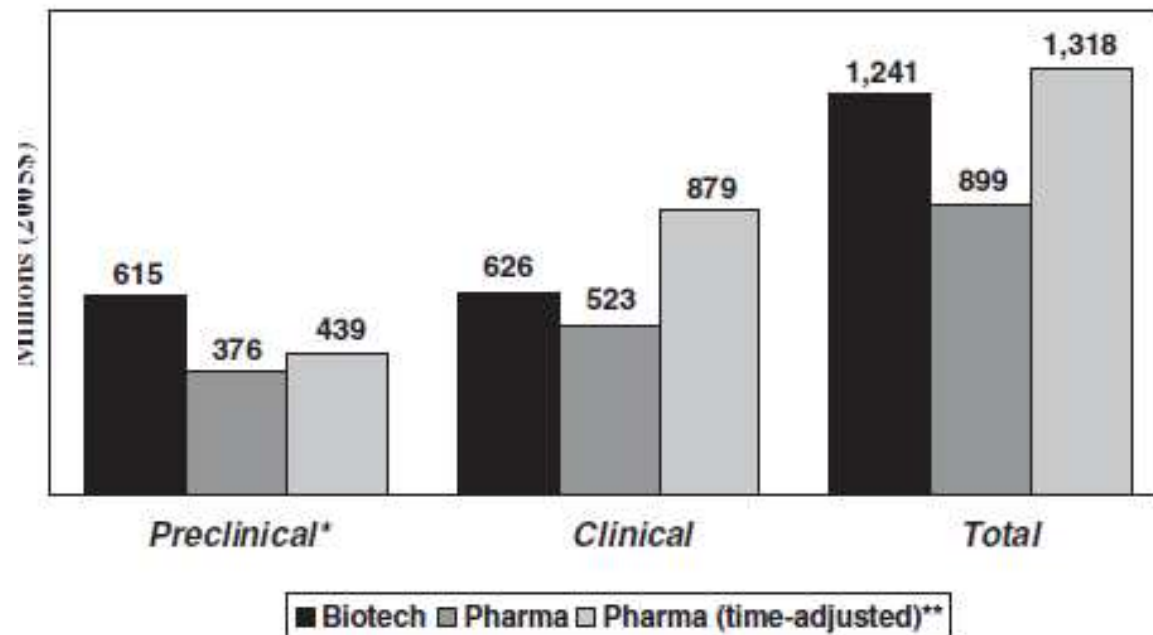
Medicamentos innovadores y precio



| COSTE DE LOS BIOFÁRMACOS EN LOS HOSPITALES ESPAÑOLES | | | | | |
|--|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------|
| Biofármaco | Población tratada en hospitales | Coste medio por paciente (euros) | Indicación | Coste total (millones C) | % del gasto total |
| Insulina | 2.050 | 1.311 | Diabetes | 2,7 | 0,3% |
| Bevacizumab | 540 | 35.000 | Cáncer colorectal | 18,9 | 2,1% |
| Cetuximab | 815 | 40.000 | Cáncer colorectal | 32,6 | 3,6% |
| PEGinterferón alfa 2A | 5.892 | 7.980 | Hepatitis C | 47,0 | 5,2% |
| Adalimumab | 4.314 | 12.850 | Artritis Reumatoide | 55,4 | 6,1% |
| Interferón beta 1b | 5.549 | 12.000 | Esclerosis múltiple | 66,6 | 7,3% |
| Trastuzumab | 4.237 | 19.000 | Cancer de mama | 80,5 | 8,8% |
| Hormona de crecimiento | 5.540 | 15.100 | Deficiencia GH | 83,6 | 9,2% |
| Rituximab | 6.501 | 13.000 | Linfoma no Hodgkin | 84,5 | 9,3% |
| Etanercept | 7.959 | 12.500 | Artritis Reumatoide | 99,5 | 10,9% |
| Infliximab | 7.744 | 13.050 | Artritis psoriásica; Chron | 101,0 | 11,1% |
| Eritropoyetina | 46.432 | 25.45 | Anemia | 118,2 | 13,0% |
| Interferón beta 1 a | 10.026 | 12.000 | Esclerosis múltiple | 120,3 | 13,2% |

- Fuente: Genoma España 2007 i Abasolo, N, Gonzalez-Valcarcel, B, Puig, J. Fármacos biotecnológicos, salud y sostenibilidad

Medicamentos innovadores y precio



* All R&D costs (basic research and preclinical development) prior to initiation of clinical testing

** Based on a 5-year shift and prior growth rates for the preclinical and clinical periods

Figure 5. Pre-approval capitalized cost per approved new molecule.

- Los medicamentos biotecnológicos tienen un coste de desarrollo un 6% menor que los medicamentos convencionales.
- Joseph A. DiMasi and Henry G. Grabowski The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different? Manage. Decis. Econ. 28: 469–479 (2007)

Medicamentos innovadores y valor



Table 2

Cost and Expected Health Outcomes of First-Line Metastatic Chemotherapy Regimens

| <u>1st Line Metastatic Regimens</u> | Year Approved in U.S. | Average Cost, 2005 | Expected Survival (Months) | Expected QALYs (Months) | Incremental Cost | <u>Incremental Cost Per</u> | |
|--|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | | | | | | Incremental Expected Life year | Incremental Expected QALY |
| Fluorouracil + leucovorin (5-FU) | 1991 | \$75 | 12.5 | 0.53 | --- | --- | --- |
| Irinotecan + 5-FU | 1996 | \$21,386 | 15.6 | 0.68 | \$21,311 | \$82,494 | \$142,988 |
| Capecitabine | 2001 | \$9,224 | 13.1 | 0.54 | \$9,149 | \$182,980 | \$974,276 |
| Irinotecan + capecitabine | 2001 | \$20,124 | 15.6 | 0.68 | \$20,049 | \$77,609 | \$134,521 |
| Oxaliplatin + 5-FU | 2002 | \$25,426 | 19.4 | 0.88 | \$25,351 | \$44,089 | \$72,117 |
| Oxaliplatin + capecitabine | 2002 | \$31,936 | 18.0 | 0.80 | \$31,861 | \$69,515 | \$116,755 |
| Bevacizumab + oxaliplatin + 5-FU | 2004 | \$76,636 | 23.2 | 1.04 | \$76,561 | \$85,863 | \$148,251 |
| Bevacizumab + oxaliplatin + capecitabine | 2004 | \$57,541 | 23.2 | 1.04 | \$57,466 | \$64,448 | \$111,276 |
| Bevacizumab + irinotecan + 5-FU | 2004 | \$46,991 | 20.3 | 0.94 | \$46,916 | \$72,178 | \$113,411 |

- Claudio Lucarelli, Sean Nicholson. A Quality-Adjusted Price Index for Colorectal Cancer Drugs. November 2008

Fijación de Precios



- Financiador: SNS
- Pago fijo del precio máximo establecido
- Sin tener en cuenta
 - Volumen
 - Adecuación
 - Resultado
- Políticas de regulación Macro
(precios de referencia, acuerdos globales, autorización previa...)

Fijación de Precios



Artículo 89. *Procedimiento para la financiación pública.*

La inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud se posibilita mediante la financiación selectiva y no indiscriminada teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y concretamente los siguientes:

- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
- c) Utilidad terapéutica y social del medicamento.
- d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica.
- e) Existencia de medicamentos u otras alternativas para las mismas afecciones.
- f) El grado de innovación del medicamento.

Artículo 90. *Fijación del precio.*

1. Corresponde al Consejo de Ministros, por real decreto, a propuesta de los Ministros de Economía y Hacienda, de Industria, Turismo y Comercio y de Sanidad y Consumo y previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, establecer el régimen general de fijación de los precios industriales de los medicamentos, así como de aquellos productos sanitarios que vayan a ser incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y que se dispensen, a través de receta oficial, en territorio nacional, que responderá a criterios objetivos.

naí. Además de los criterios previstos en el artículo 89.1, se tendrá en cuenta también el precio medio del medicamento en los Estados miembros de la Unión Europea que, sin estar sujetos a regímenes excepcionales o transitorios en materia de propiedad industrial, hubiesen incorporado

Contratos de riesgo compartido



- Acuerdo que distribuye los riesgos asociados a resultados entre las partes.
 - Garantía de resultados, mejora clínica, efectividad comprobada
- Ambas partes consiguen sus objetivos
 - Financiado: ventajas para los pacientes con el nuevo tratamiento efectivo
 - Industria: elude el riesgo de exclusión de los canales públicos, puede planificar la comercialización, costes y beneficios.

Contratos de riesgo compartido



- ¿Por qué es necesario un acuerdo?
 - Para corresponsabilizar a todos: industria, prescriptores, financiadores
 - Para discriminar aquella innovación que es coste-efectiva y fomentar la competencia entre los productos que añaden más valor
 - El mecanismo de precios se acerca más al valor
 - Para contribuir a una eficiencia mayor, evitando despilfarrar recursos sin crear valor, liberándolos para otras alternativas.



Contratos de riesgo compartido

Acuerdos centrados en el resultado

Se basa en un *Performance Agreement*.

- Financiado y empresa acuerdan el resultado clínico esperado (para productos con resultados medibles)
 - Si no se alcanza el resultado garantizado la empresa farmacéutica ofrece descuentos
 - O si se alcanza se realiza un pago adicional
 - O...

Contratos de riesgo compartido



- El ejemplo de la esclerosis múltiple
- En enero de 2002, el NICE rehusó el beta-interferon y glatimer para pacientes con esclerosis múltiple. El coste por QALY era excesivo. La empresa llegó a un acuerdo en el que se podía utilizar como ensayo clínico a largo plazo.
- Si el medicamento era menos efectivo, la industria recompensaría al NHS.
- La evaluación se realizaría durante 10 años. Sheffield University fue la universidad encargada para los tres primeros años. Después del primer informe, el profesor Nicholl sugirió que había dificultades en el esquema.
- Evaluación controvertida.
- Algunos detalles en <http://www.mstrust.org.uk/research/risksharingscheme/>.
- Artículos recientes BMJ y BiomedCentral Neurology

Contratos de riesgo compartido



The New York Times
nytimes.com

PRINTER-FRIENDLY FORMAT
SPONSORED BY
slumdog
millionaire

July 14, 2007

Pricing Pills by the Results

By [ANDREW POLLACK](#)

Drug companies like to say that their most expensive products are fully worth their breathtaking prices. Now one company is putting its money where its mouth is — by offering a money-back guarantee.

[Johnson & Johnson](#) has proposed that [Britain's](#) national health service pay for the [cancer](#) drug Velcade, but only for people who benefit from the medicine, which can cost \$48,000 a patient. The company would refund any money spent on patients whose [tumors](#) do not shrink sufficiently after a trial treatment.

The groundbreaking proposal, along with less radical pricing experiments in this country and overseas, may signal the pharmaceutical industry's willingness to edge toward a new pay-for-performance paradigm — in which a drug's price would be based on how well it worked, and might be adjusted up or down as new evidence came in.

"I think payers will say, 'If the product works and it creates value, we will reward you for it,'" said Anthony Farino, a pharmaceutical industry consultant at PricewaterhouseCoopers. " 'If not, we won't reward you.' "

Contratos de riesgo compartido

Caso Velcade



- El acuerdo:
 - Johnson & Johnson propusieron al Gobierno Británico en 2007, pagar por un medicamento para el cáncer (bortezomib – Velcade) pero sólo para aquellos pacientes que se beneficiaran del medicamento (que puede costar 48.000\$).
 - El acuerdo permite a los pacientes que demuestren una respuesta positiva total o parcial al medicamento, seguir con el tratamiento y que este sea financiado íntegramente por el SNS.
 - La compañía J&J reembolsa el dinero de aquellos paciente que no hayan mejorado lo suficiente después del tratamiento: Pay for performance.
- A qué pacientes se dirige:
 - Pacientes en primer estadio que ya han sido tratados antes y que no son indicados para un trasplante de médula.

Contratos de riesgo compartido

Caso Velcade



- El medicamento:
 - El Bortezomib (Velcade) es un medicamento anticancerígeno que pertenece a un nuevo grupo de medicamentos llamados inhibidores de la proteasoma. Detiene las células cancerígenas y les provoca la muerte.
 - El Bortezomib está pensado para ser utilizado como monoterapia, es decir, sin otros medicamentos anticancerígenos.
 - Se toma en ciclos de 4 dosis unas 2 semanas, seguidas de 10 días de descanso.
 - NICE
 - Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma . Guidance type: Technology appraisal Date issued: octubre 2007

Tipus de Contractes de risc compartit

Cas Velcade



- Evaluación:
 - Después de cuatro ciclos de tratamiento se realiza un análisis de sangre y orina para analizar si el cáncer ha respondido al medicamento.
 - Si el paciente tiene una reducción del 50% o más proteína M, el tratamiento continua y el NHS paga, si no es así, la empresa debe devolver el coste completo.
 - A partir de los resultados, se decide si el paciente cumple los criterios previamente descritos para continuar el tratamiento.
 - Punto clave: Nivel de respuesta al tratamiento mediante biomarcador.

Contratos de riesgo compartido

Caso Velcade



- Implicaciones:
 - Aparece un incentivo para investigar qué pacientes responderán mejor al tratamiento
 - Estos contratos tratan de hacer que la industria tenga parte de responsabilidad en el uso que se hace del medicamento en el mercado
 - En este caso, el acuerdo se llevó a cabo después de una crítica sobre el coste-efectividad del medicamento.
 - Dificultad: Medir el resultado de un medicamento y su adecuación

Contratos de riesgo compartido

La visión del regulador



- La OFT consideró que los problemas de fijación de precios de medicamentos con datos limitados e incertidumbre sobre los tratamientos en el momento de la introducción podrían atenuarse mediante un acuerdo de riesgo compartido.
- Los riesgos financieros por la falta de evidencia se repartirían entre el NHS y la empresa. Existen tres opciones posibles:
 - Esperar y hacer más investigación;
 - Tomar una decisión provisional que pueda revisarse en el futuro; o
 - Hacer que la empresa acepte compartir los riesgos de una introducción temprana del medicamento
- La clave de un acuerdo de riesgo compartido es la medida adecuada de sus efectos en el tratamiento, después de su introducción. Los estudios de seguimiento son fundamentales para determinar las compensaciones.
- *House of Commons Health Committee National Institute for Health and Clinical Excellence First Report of Session 2007–08 Volume I Report, together with formal minutes Ordered by The House of Commons to be printed 17 December 2007.*

Contratos de riesgo compartido

La visión del regulador



- Las dificultades de definir las condiciones clínicas del ensayo en el mundo real del NHS.
- El acceso universal a los medicamentos bajo acuerdo de riesgo compartido significa que no hay grupos de comparación o controles. La incertidumbre inicial no está resuelta.
- No es fácil recoger evidencia que indique que los resultados de los pacientes que son tratados con los medicamentos del acuerdo son mejores que los de los pacientes no tratados. La consecuencia de todo ello es que resulta complejo resolver la incertidumbre sobre el coste-efectividad, que es lo que se pretende.
- Los estudios son costosos y debe definirse bien quién los financia. Deberían ser financiados públicamente con un cargo a la industria para cubrir el coste de obtener información.
- Algunos tratamientos encajan mejor que otros. Bortezomib, por ejemplo, es más adecuado porque hay un marcador que indica si el paciente ha respondido al medicamento, o no.
- Los acuerdos de riesgo compartido serían adecuados para determinar los precios relativos cuando los pacientes y los clínicos no han decidido aún cuál es preferible.

Contratos de riesgo compartido

La visión del regulador



- Una alternativa a compartir riesgos es la recomendación de utilizar la investigación en contexto.
- Cuando las terapias o procedimientos no han mostrado efectividad suficiente pero se cree que pueden hacerlo, una recomendación de “sólo para para investigación” es más adecuada para resolver la incertidumbre.
- Esta opción la propone el NICE’s Citizens Council. A pesar de esto, es difícil la aplicación exitosa.

Contratos de riesgo compartido

La visión del regulador



- Las recomendaciones:
 - Los acuerdos de riesgo compartido deben aplicarse con prudencia
 - No son de aplicación a todos los casos donde hay incertidumbre sobre los beneficios de un medicamento
 - La incertidumbre puede afrontarse mediante un diseño adecuado de un ensayo clínico financiado públicamente
 - Debe hacerse un mejor uso de la recomendación “sólo para investigación”

Comentarios finales



OECD. Políticas de fijación de precios farmacéuticos en el mercado global. París, 2008

- Más allá de la evaluación farmaco-económica, los acuerdos de precio-volumen y los acuerdos de riesgo compartido representan un desarrollo interesante en la política de fijación de precios. Estas prácticas son atractivas en el sentido que quitan el énfasis del precio unitario y ponen el foco en los beneficios obtenidos por un nivel dado de gasto.
- Esto es consistente con la perspectiva del regulador, al cual le preocupa el nivel total de gasto y el valor del dinero obtenido, además de la reducción del riesgo asociado con la toma de decisiones bajo un marco de incertidumbre, o la medida del mercado y los resultados esperados.
- También es consistente con los intereses de las compañías farmacéuticas, que se preocupan del retorno de la inversión a través de los ingresos por ventas, una función del precio y el volumen.
- Por consiguiente, un entorno en el cual todos aquellos que potencialmente pueden beneficiarse del uso de un medicamento tienen un acceso asequible a él, puede tener un resultado en el que todas las partes ganan.

Comentarios finales

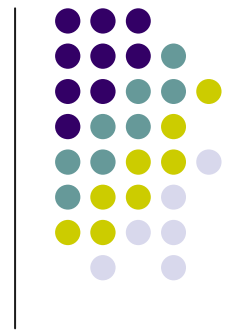


- Favorecen el acceso a la población *target* del medicamento
- Limita el aumento del coste si no mejoran los resultados de salud
- Reduce la incertidumbre del financiador (impacto presupuestario, efectividad y fiabilidad de la información aportada para la evaluación económica).
- Incentivos para la industria a realizar una selección de medicamentos con una mayor efectividad esperada.
- Requiere un seguimiento adecuado y transparencia de información.

Referencias



- Ariel Katz, Pharmaceutical Lemons: Innovation and Regulation in the Drug Industry, 14 Mich. Telecomm. Tech. L. Rev. 1 (2007),
- Joseph P. Cook, John A. Vernon and Richard Manning Pharmaceutical Risk-Sharing Agreements Pharmacoconomics 2008; 26 (7): 551-556
- Pedro Pita Barros. The simple economics of risk-sharing agreements between the NHS and the pharmaceutical industry Universidade Nova de Lisboa, December 20, 2007
- Stefano Capri and Rosella Levaggi. Drug pricing and risk sharing agreements Università degli Studi di Brescia June 2008
- OECD. Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market, Paris, 2008



pere.ibern@upf.edu