

7ª Jornada Regional Economía de la Salud

7 de junio 2017

Hospital General Universitario
REINA SOFÍA



La evaluación económica en situaciones especiales: el caso de las enfermedades raras

Juan Oliva

Universidad de Castilla La Mancha

Contexto

- La evaluación económica de intervenciones sanitarias en Europa ha alcanzado una edad dorada.
- La principal causa de este florecimiento se debe al papel impulsor que están desempeñando las autoridades públicas en su desarrollo, utilizando estas herramientas como elemento clave en las estrategias de adopción y difusión de las innovaciones sanitarias

¿Qué propugna la EE y en qué ámbito?

- Añadir a las condiciones de eficacia, seguridad y calidad (básicas para la aprobación de una tecnología sanitaria)...
- ...un cuarto elemento: **eficiencia** (balance entre el coste y el valor terapéutico o social en términos relativos)
- Ligar este elemento al precio de la tecnología, a su financiación pública y al uso de la misma en la práctica habitual.

Sin embargo...

COLABORACIÓN ESPECIAL

CUESTIONES CONTROVERTIDAS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA (III): INTERVENCIONES SANITARIAS EN TRES SITUACIONES ESPECIALES: ENFERMEDADES RARAS, TRATAMIENTOS AL FINAL DE LA VIDA Y EXTERNALIDADES EN LAS EVALUACIONES (*)

Jaime Espín Balbino (1), Max Brosa Riestra (2), Juan Oliva Moreno (3), Marta Trapero-Bertran (3,4) y Key4Value-Grupo III.

- (1) Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.
- (2) Oblikue Consulting. Barcelona.
- (3) Universidad de Castilla La Mancha
- (4) Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

Key4Value-Grupo III está formado por Sandra Flores (Hospital Universitario Virgen del Rocío), Montserrat Figueras (Novartis Farmacéutica), Leticia García-Mochón (Escuela Andaluza de Salud Pública), Álvaro Hidalgo (Universidad de Castilla La Mancha), José Luis Poveda (Hospital de La Fe de Valencia), Joan Rovira (Universidad de Barcelona) y Fernando I Sánchez (Universidad de Murcia).

Contexto: enfermedades raras

- Según la UE, enfermedades raras (ER) son aquellas que ponen en peligro la vida o que la debilitan de forma crónica y afectan a menos de 5 personas por 10.000 habitantes.
- En Estados Unidos, las ER serían aquellas que afectan a menos de 200.000 personas o cuya prevalencia es menor de 6,6 por 10.000 habitantes (Orphan Drug Act, 1983).
- Enfermedades ultra-raras (aún menos prevalentes): < de 1 por 50.000 habitantes (UE); menos de 1.000 casos en Inglaterra y Gales (NICE)

Contexto: ER no tan raras

- Entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras afectan a entre un 6% y un 8% de la población.
- Ello representa a cerca de 45-60 millones de europeos y a unos 20-25 millones de estadounidenses.
- Una prevalencia de 5 por 10.000 supone 23.000 casos en nuestro país por cada enfermedad (275-370.000 personas)
- La mayoría son enfermedades genéticas, cánceres poco frecuentes, malformaciones congénitas, enfermedades autoinmunes, tóxicas o infecciosas.
- Medicina estratificada y redefinición de enfermedades (troceado/ “salami slice” treatment indications)

Contexto: ER



The screenshot shows the BURQOL RD website. At the top is a blue banner with the text 'BURQOL RD' and yellow stars. Below the banner is a navigation bar with links: Home, Introduction, Objectives, Outcomes, Partners, News, Publications, Intranet, and Contact. On the left side, there is a 'Main Menu' section with a list of links: Home, Introduction, Objectives, Outcomes, Partners, News, Publications, and Contact. Below this is a 'Questionnaires' section with a PDF icon and links to Results, Leaflet, Poster, and Presentation. The main content area on the right features a Spanish flag icon and text inviting participation in the BURQOL-RD project, which is coordinated by the Fundación Canaria de Investigación y Salud with the collaboration of FEDER. The text states the objective is to measure the quality of life of people with cystic fibrosis and their caregivers, and to quantify the burden of the disease for the family and society in Spain. It then lists two parts to the survey: the first part for the patient (or caregiver if needed) and the second part for the main caregiver. It mentions that the survey is anonymous and confidential, takes about 20 minutes, and that participation is crucial for the project's success. It concludes by asking the user to select the link corresponding to the patient's condition.

BURQOL RD

Home Introduction Objectives Outcomes Partners News Publications Intranet Contact

Main Menu

- Home
- Introduction
- Objectives
- Outcomes
- Partners
- News
- Publications
- Contact

Questionnaires

- Results
- Leaflet
- Poster
- Presentation



Nos gustaría presentarle e invitarle a participar en el **proyecto BURQOL-RD**. Este es un proyecto europeo coordinado por la Fundación Canaria de Investigación y Salud con la colaboración de FEDER. Su objetivo es **medir la calidad de vida de las personas con fibrosis quística y de sus cuidadores, y cuantificar la carga que supone la enfermedad para la familia y la sociedad en España.**

Para participar en el proyecto sólo hay que **rellenar una encuesta** de dos partes:

- La **1ª parte** debería ser respondida por **el paciente**, a menos que por su edad o por cualquier problema necesite la ayuda de su cuidador principal.
- La **2ª parte** debería ser respondida por **el cuidador principal** del paciente (si el paciente tiene un cuidador no contratado).

La encuesta es anónima y la información que usted nos ofrezca será tratada por los investigadores de forma confidencial. Rellenarla no le llevará más de 20 minutos.

Para el éxito del proyecto es muy importante su participación y que complete las respuestas a todas las preguntas tanto para el paciente como para el cuidador.

Por favor, elija el enlace correspondiente a la enfermedad del paciente:

Fibrosis Quística

Contexto: ER

Eur J Health Econ (2016) 17 (Suppl 1):S1–S5
DOI 10.1007/s10198-016-0780-7



EDITORIAL

Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe

Julio López-Bastida^{1,2} · Juan Oliva-Moreno^{2,3} · Renata Linertová^{2,4} ·
Pedro Serrano-Aguilar^{2,5}

Fibrosis Quística

Epidermolisis Bullosa

Síndrome de Prader-Willi

Esclerodermia

Síndrome X Frágil

Mucopolisacaridosis

Hemofilia

Artritis Idiopática Juvenil

Distrofia Muscular de Duchenne

Histiocitosis

Eculizumab en Síndrome Hemolítico Urémico atípico

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco

Fármaco: Eculizumab

Nombre comercial: Soliris®

Presentación: Vial 300mg/30ml E/1

Laboratorio: ALEXION

Precio: 1 vial 3.887,52 €

Grupo terapéutico: Código ATC: Inmunomoduladores

	Eculizumab
Precio unitario Vial 300mg (PVL + IVA)	3887,52 Euros
Posología	900mg/semanas + 1200 mg/2 semanas
Pauta de inducción de tratamiento	6 dosis
Coste media tratamiento inducción	77.770,4 Euros

La pauta inicial es hacer la inducción con 6 dosis. El mantenimiento se hace en función de la respuesta obtenida.

semanas seguida de una fase de mantenimiento:

Precios de los medicamentos

Martes, 06 Junio 2017

(/usuarios/login)

Castilla- La Mancha centra su Consejo de Gobierno en las EERR



Y lo que viene...

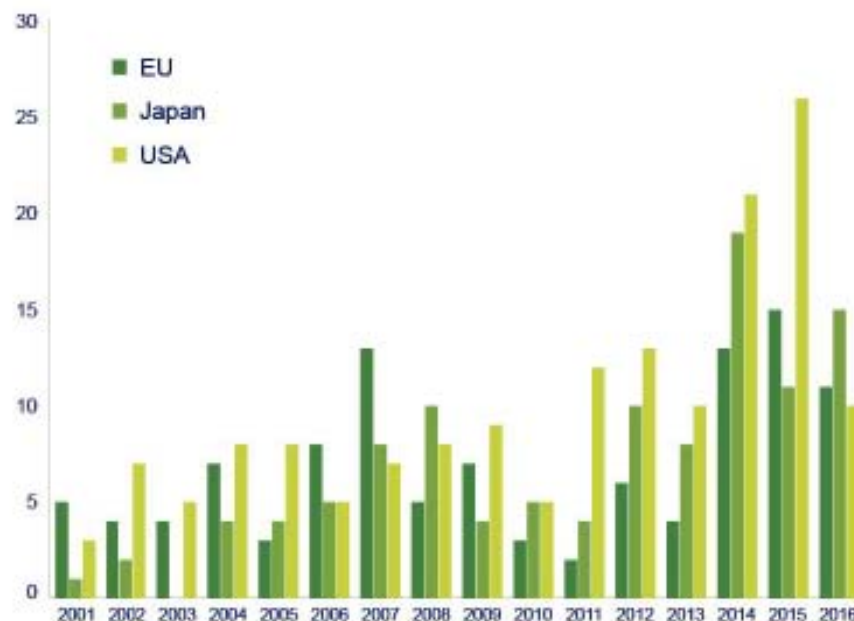


There are approximately
7,000
different rare diseases worldwide

1 in 10
individuals in the USA and Europe
are living with a rare disease²



Growth in Orphan Drug Approvals¹



More Than 7,000 Medicines Are in Development Around the World

Medicines in Development



¿Son las ER casos especiales para la EE?

- Sí
- No
- Depende



¿Son las ER casos especiales para la EE?

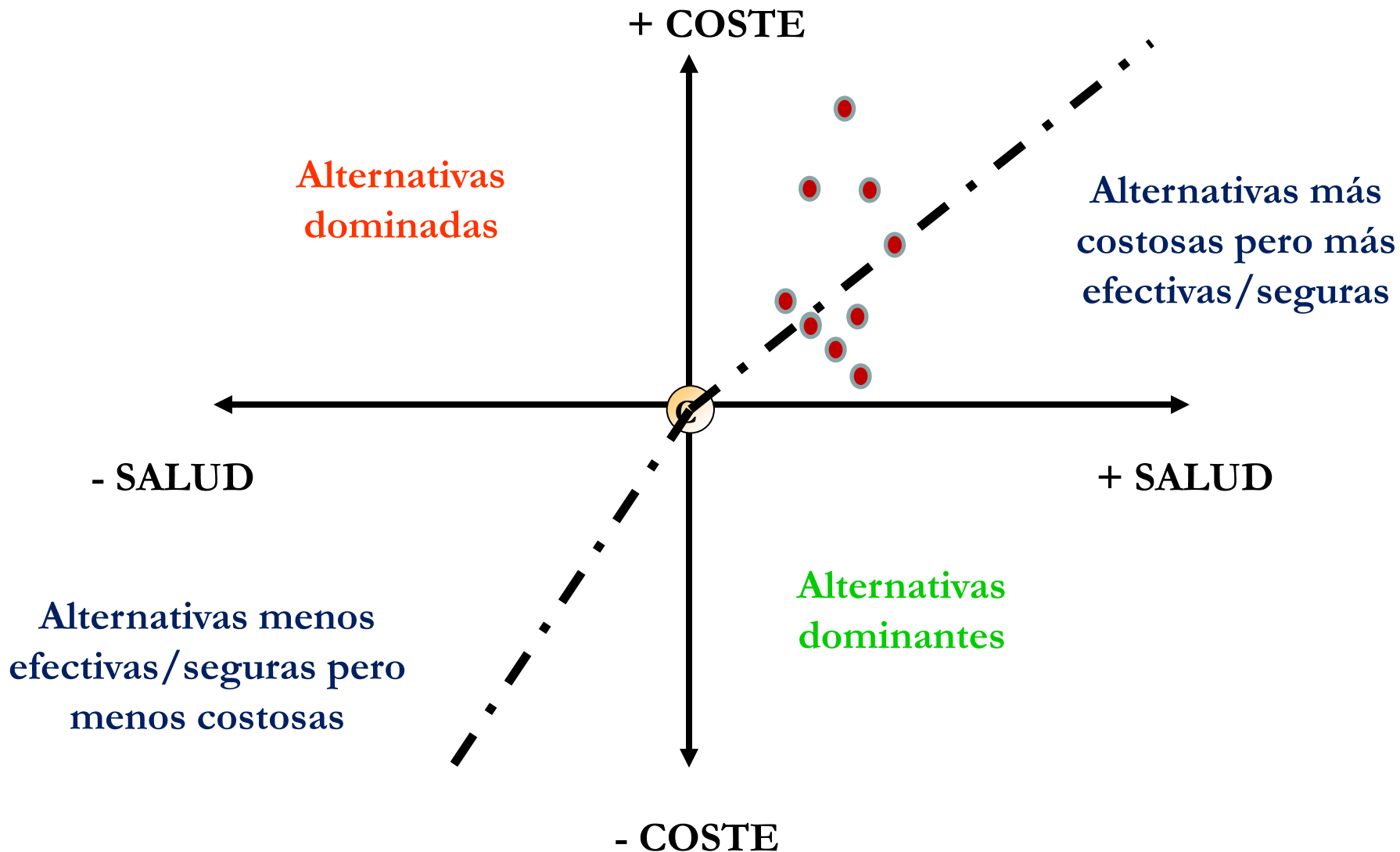
- Estatus especial de los medicamentos huérfanos
- Medicamentos (i) destinado a tratar una enfermedad que amenaza la vida del paciente o la debilita de forma crónica, (ii) que no afecta a más de 5 personas por 10.000 o para la cual se espera un bajo retorno de inversión si no se ofrece un incentivo adicional; (iii) para el cual se carece de tratamiento alternativo o el nuevo medicamento brinda beneficios adicionales a los pacientes comparado con los tratamientos disponibles (European Commission; Campillo, Peiró GCS 42)
- Procedimiento especial de autorización (EMA y FDA)
- EEUU: suficiente con datos sobre seguridad
- Europa: añade la condición de gravedad (pero...)

¿Son las ER casos especiales para la EE?

- Ensayos con un pequeño número de pacientes
- Corta duración
- Comparador
- Diseño especial (los dilemas éticos excluyen la aleatorización si no hay tratamiento alternativo)
- Uso de variables subrogadas (solo uno de cada cuatro estudios incluye la dimensión de CVRS- COMPASS-Clinical evidence on Orphan Medicinal Products-an ASSESment tool)

¿Son las ER casos especiales para la EE?

- Según la EMA, los medicamentos huérfanos suponen el 10% de los medicamentos autorizados, el 57% de las autorizaciones condicionales y el 67% de las autorizaciones bajo circunstancias especiales (Zozaya et al., 2016).
- El coste de desarrollo esperado es...
- ...menor que el de un medicamento habitual: menores tamaños muestrales, placebo como comparador (o sin comparador), duración corta,...
- Sin embargo, el retorno esperado de la inversión es bajo debido al pequeño mercado al que, a priori, se dirige.
- Por ello, la normativa europea confiere **exclusividad** en el mercado durante 10 años (revisable cada 5) (ningún medicamento puede competir salvo que demuestre superioridad).



REVIEW

Open Access



The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review

Y. Schuller, C. E. M. Hollak and M. Biegstraaten*

Abstract

An orphan disease is defined in the EU as a disorder affecting less than 1 in 2 000 individuals. The concept of ultra-orphan has been proposed for diseases with a prevalence of less than 1:50 000. Drugs for ultra-orphan diseases are amongst the most expensive medicines on a cost-per-patient basis. The extremely high prices have prompted initiatives to evaluate cost-effectiveness and cost-utility in EU-member states. **The objective of this review was to evaluate the quality of cost-effectiveness and cost-utility studies on ultra-orphan drugs.** We searched 2 databases and the reference lists of relevant systematic reviews. Studies reporting on full economic evaluations, or at least aiming at such evaluation, were eligible for inclusion. Quality was assessed with the use of the Consensus on Health Economic Criteria (CHEC)-list. Two-hundred-fifty-one studies were identified. Of these, 16 fitted our inclusion criteria. A study on enzyme replacement and substrate reduction therapies for lysosomal storage disorders did not perform a full economic evaluation due to the **high drug costs and the lack of a measurable effect on either clinical or health-related quality of life outcomes.** Likewise, a cost-effectiveness analysis of laronidase for mucopolysaccharidosis type 1 was considered unfeasible due to lack of clinical effectiveness data, while in the same study a crude model was used to estimate cost-utility of enzyme replacement therapy (ERT) for Fabry disease. Three additional studies, one on ERT for Fabry disease, one on ERT for Gaucher disease and one on eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, used an approach that was too simplistic to lead to a realistic estimate of the incremental cost-effectiveness (ICER) or cost-utility ratio (ICUR). In all other studies ($N=11$) more sophisticated pharmacoeconomic models were used to estimate cost-effectiveness and cost-utility of the specific drug, mostly ERT or drugs indicated for pulmonary arterial hypertension (PAH). Seven studies used a Markov-state-transition model. Other models used were patient-level simulation models ($N=3$) and decision trees ($N=1$). Only 4 studies adopted a societal perspective. All but 2 studies discounted costs and effects appropriately. Drugs for metabolic diseases appeared to be significantly less cost-effective than drugs indicated for PAH, with ICERs ranging from €43 532 (Gaucher disease) to €3 282 252 (Fabry disease). Quality of studies using a Markov-state-transition or patient-level simulation model is in general good with 14–19 points on the CHEC-list. We therefore conclude that **economic evaluations of ultra-orphan drugs are feasible if pharmacoeconomic modelling is used.** Considering the need for modelling of several disease states and the small patient groups, a **Markov-state-transition model seems to be most suitable type of model.** However, it should be realised that ultra-orphan drugs will **usually not meet the conventional criteria for cost-effectiveness.** Nevertheless, **ultra-orphan drugs are often reimbursed.** Further discussion on the use of economic evaluations and their consequences in case of ultra-orphan drugs is therefore warranted.

Keywords: Rare diseases, Orphan drugs, Cost-effectiveness, Economic evaluation, Costs and cost analysis

Volvamos a Fernando...

¿Son las ER casos especiales para la EE?

- No
- Depende



¿Son las ER casos especiales para la EE?

- ¿Existe un valor social extra de curar lo “raro”?
- Primero, lo raro no es tan raro (visto).
- Segundo, ¿lo “raro” tiene una consideración social diferente?
- ¿Es más valorado socialmente ganar salud en una enfermedad rara que en una enfermedad de alta prevalencia?
- No está nada claro.
- Muchos trabajos teóricos y de debate.
- Escasez de trabajos empíricos sobre revelación de preferencias sociales.

¿Son las ER casos especiales para la EE?

- Desser et al. BMJ (2010)
 - Muestra de población noruega (n=1457)
 - Para el mismo escenario de coste por paciente, solo un 8% favorecería el tratamiento para la ER, un 25% favorecería la enfermedad común y un 65% se mostró indiferente.
- Mentzakis et al. Health economics, policy, and law (2011).
 - Muestra de población canadiense (n=231)
 - Las personas entrevistadas no muestran una mayor disposición a pagar (DAP) por un Año de Vida Ganado en un tratamiento ligado a una ER que en una enfermedad común.
 - Los elementos más valorados por los entrevistados son la gravedad de la enfermedad y si el tratamiento modifica el curso de la misma.

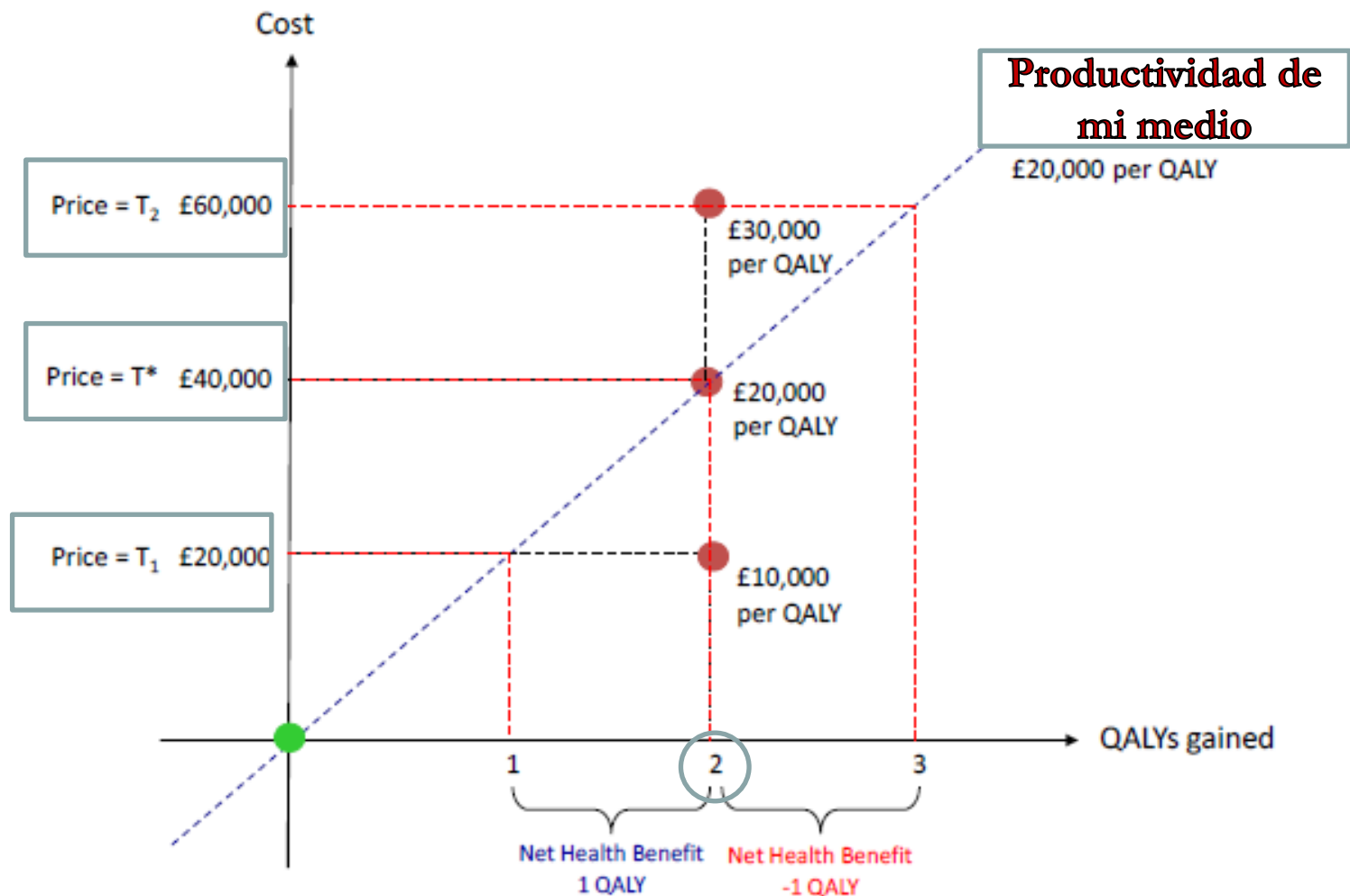
¿Son las ER casos especiales para la EE?

- Parece que la “rareza” per se no es un elemento que reciba una “prima” de valoración social.
- Sin embargo, otros elementos relacionados con las ER como son:
 - El grado de modificación del curso de la enfermedad.
 - La severidad de la enfermedad.
 - La no disponibilidad de terapias alternativas, especialmente si la enfermedad pone en riesgo la vida del paciente.

sí parecen postularse como criterios relevantes a la hora de valorar intervenciones

- Ello coincide con las recomendaciones del Consejo Ciudadano organizado por NICE (Citizens Council Report Ultra Orphan Drugs. London 2004)

En todo caso, el dilema
ético es fuerte



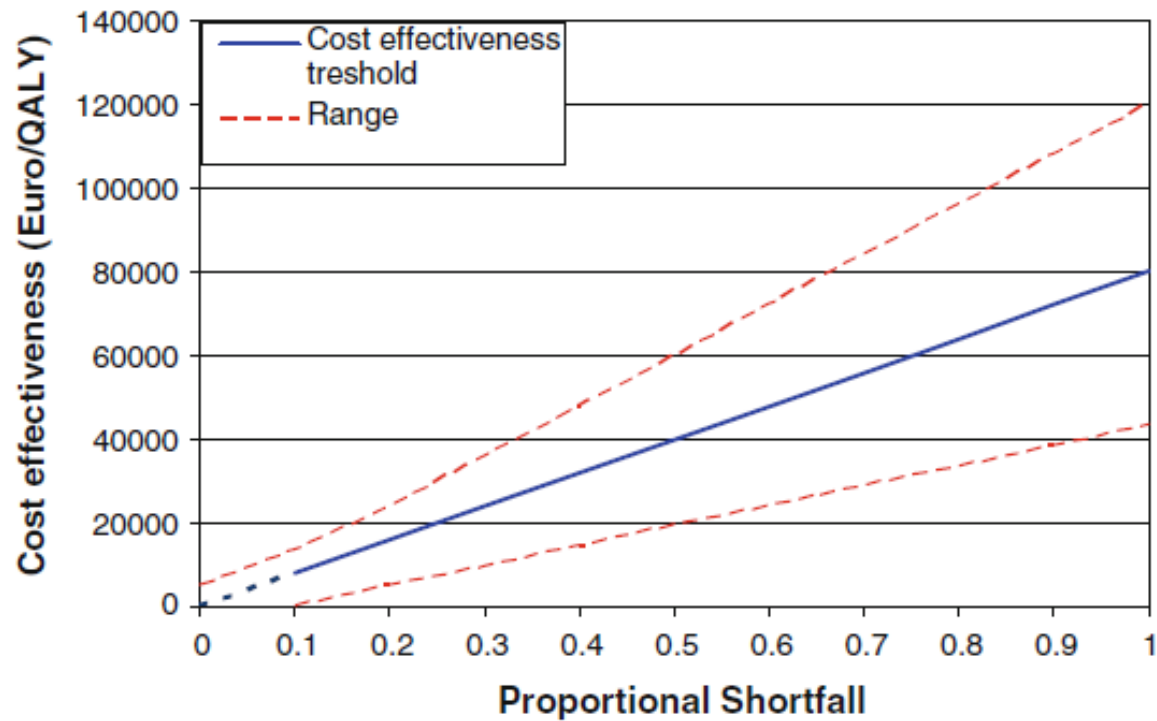
Claxton et al., 2011. CHE Research Paper 60

Proportional Shortfall-Déficit Proporcional

- Método de ponderación de los AVAC ganados a través de un indicador que mediría en una escala de 0 (sin pérdida de la salud) a 1 (pérdida total de la salud restante) utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Déficit Proporcional} = \frac{\text{AVAC perdidos (enfermedad/lesión)}}{\text{AVAC esperados sin enfermedad/lesión}}$$

- Por ej., el valor 1 se alcanzaría ante una situación de muerte inminente.
- Aun sin riesgo de muerte inminente, cuando mayor sea la pérdida de esperanza o calidad de vida (numerador) o menor sea la esperanza o calidad de vida restante en ausencia de la enfermedad (denominador), mayor será el cociente.



van de Wetering et al., EJHE 2013; 14:107–115

CUESTIONES CONTROVERTIDAS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA (III): INTERVENCIONES SANITARIAS EN TRES SITUACIONES ESPECIALES: ENFERMEDADES RARAS, TRATAMIENTOS AL FINAL DE LA VIDA Y EXTERNALIDADES EN LAS EVALUACIONES (*)

Jaime Espín Balbino (1), Max Brosa Riestra (2), Juan Oliva Moreno (3), Marta Trapero-Bertran (3,4) y Key4Value-Grupo III.

Tabla 1
Sobre las EEIS de intervenciones para Enfermedades Raras (EERR)
(resultados de la votación, n=7)

	Sí	No
1. ¿Debe fijarse el precio de los Medicamentos Huérfanos (MMHH) en base a su coste de producción (cost plus)?	2	5
2. ¿Los MMHH deberían tener un umbral de coste-efectividad específico?	3	4
3. ¿Ayudan los registros de pacientes a mejorar la eficiencia de los MMHH?	7	0
4. ¿Ayudan los apoyos al I+D a hacer los MMHH más eficientes?	5*	2
5. ¿Cubre la LGyURM, con suficiente respaldo, la financiación de los MMHH?	2	4
6. ¿Es conveniente un fondo nacional específico que cubra la financiación de los MMHH?	3	4
7. ¿Mejoraría la compra conjunta (nacional-UE) de MMHH su acceso a la población?	5	2

Posibles vías de abordaje

- 1. Utilización de ensayos clínicos alternativos a los ECA
 - Ensayos factoriales
 - Ensayos cruzados
 - Ensayos de respuesta adaptativa
 - Ensayos secuenciales
 - Ensayos con controles históricos

Posibles vías de abordaje

1- Distribution of registries by country

COUNTRY	REGIONAL	NATIONAL	EUROPEAN	GLOBAL	TOTAL
AT - Austria	3	26	5	2	36
BE - Belgium	2	16	0	3	21
BG - Bulgaria	0	11	0	0	11
CH - Switzerland*	1	10	2	2	15
CY - Cyprus	0	2	0	0	2
CZ - Czech Republic	0	4	0	0	4
DE - Germany	9	78	3	34	124
DK - Denmark	1	3	0	0	4
EE - Estonia	0	2	1	0	3
ES - Spain	11	31	3	1	46
FI - Finland	0	7	0	0	7
FR - France	20	97	13	4	134
GR - Greece	0	2	0	0	2
HR - Croatia	0	1	0	0	1
HU - Hungary	0	5	0	1	6
IE - Ireland	4	11	0	1	16
IL - Israel*	0	2	0	0	2
IS - Iceland*	0	2	0	0	2
IT - Italy	10	51	4	7	72
LT - Lithuania	0	1	0	0	1
LU - Luxembourg	0	1	0	0	1
LV - Latvia	0	1	0	0	1
MK - Republic of Macedonia*	0	1	0	0	1
MT - Malta	0	2	0	0	2
NL - Netherlands	1	12	5	8	26
NO - Norway*	0	4	3	0	7
PL - Poland	3	5	2	0	10
PT - Portugal	5	11	0	0	16
RO - Romania	0	2	0	0	2
RS - Serbia*	0	4	0	0	4
SE - Sweden	0	14	1	3	18
SI - Slovenia	0	2	0	0	2
SK - Slovakia	0	2	0	0	2
TR - Turkey*	0	4	0	0	4
UA - Ukraine*	0	1	0	0	1
UK - United Kingdom	5	54	17	8	84
TOTAL	75	482	59	74	690

- 2. Creación de registros de pacientes bajo tratamiento...
- ...y uso efectivo de la información recabada para la toma de decisiones.
- Ligados a una concepción de licencia adaptativa y financiación basada en el valor

Posibles vías de abordaje

- 3. Fórmulas de reparto de riesgo
- 3.1. En la fase de investigación: incentivos a la I+D diferentes de la exclusividad
 - Incentivos actuales basados en la exclusividad (tensión entre eficiencia estática y dinámica)
 - Fondos especiales: para investigación, no para financiación
 - Fondo de premios (a la primera empresa en desarrollar un producto que cubra una demanda desatendida)
 - Financiación conjunta (público-privado) de los ensayos que lleguen a fase III

Posibles vías de abordaje

- 3.2. Fórmulas especiales de financiación:
- Sistemas de compra centralizada (a nivel de la UE)
- Compra de patente
- Esquemas de accesos a la innovación (acuerdos de riesgo compartido)

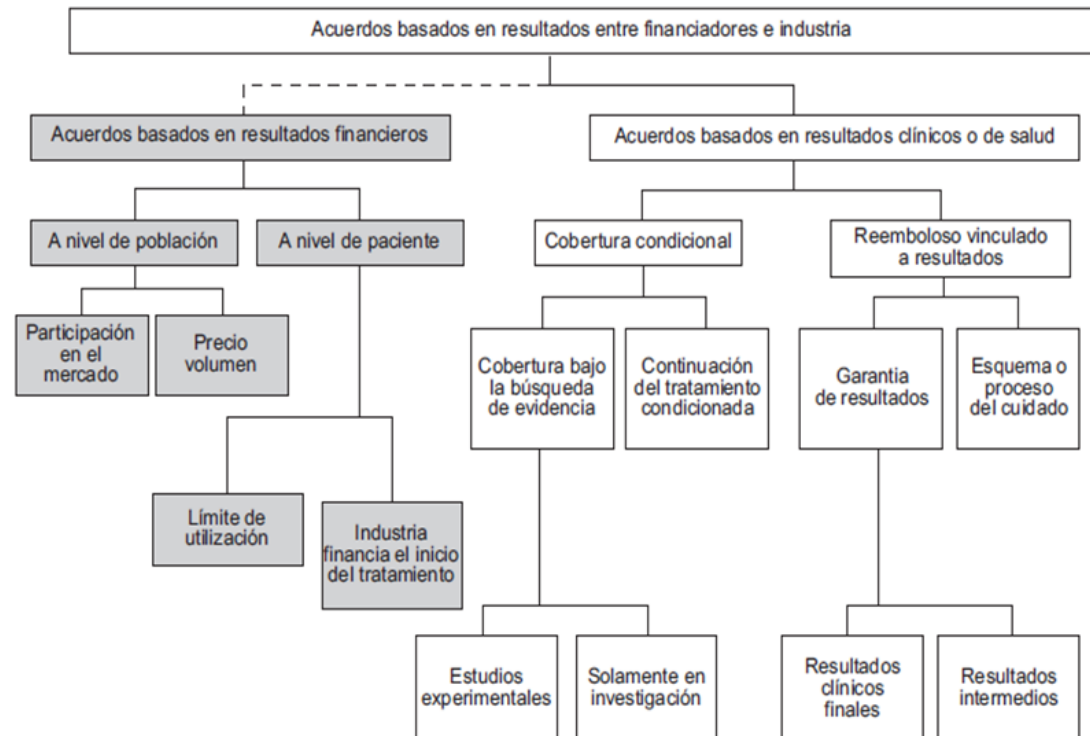


Figura 1. Esquema de acuerdos de riesgo compartido⁴.

Posibles vías de abordaje

- ...pero en cualquier caso:
- Financiación basada en el valor (análisis coste-efectividad)
- Proceso continuo de evaluación ajustado a información obtenida en la vida real (licencias adaptativas)

Conclusiones

¿Son las ER casos especiales para la EE?

- Sí
- No
- Depende



Conclusiones

En el caso de la evaluación económica de intervenciones para reducir los efectos sobre el bienestar de las enfermedades raras, la palabra clave no es “económica”, sino **“evaluación”**.



Conclusiones

- La evaluación económica de intervenciones sanitarias proporciona un **marco conceptual** para determinar cuantitativamente para comparar los **beneficios terapéuticos y sociales** y los **costes sanitarios y sociales** de tratamientos alternativos.
- ¿La información que genera puede servir de ayuda en el momento de tomar una decisión?
- Pero nadie pretende que sea el único elemento a tener en cuenta



- It is not only about endorsing therapies that promise efficacy in real time; nor is it a matter of how much money is pumped into a health care system. Even for the countries that can plough greater investment into their health care system, this will prove unsustainable in years to come.
- We also need to recognize that it will be ‘competing’ with other frequent and chronic diseases including but not limited to stroke, cardiovascular disease, and Alzheimer’s—each impacting profoundly on health care systems with equally alarming projections.
- Josep Taberner and ESMO Executive Board

Taberner J; ESMO Executive Board. Proven efficacy, equitable access, and adjusted pricing of anti-cancer therapies: no 'sweetheart' solution. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1529-31.



The merry-go-round of approval, pricing and reimbursement of drugs against the Hepatitis C virus infection in Spain[☆]

Carlos Campillo-Artero^a, Sandra Garcia-Armesto^{b,*}, Enrique Bernal-Delgado^c



Cambios estructurales

Buen gobierno del
sistema sanitario:
reglas claras por parte
de los decisores de más
alto nivel -
representantes de la
ciudadanía-y alto grado
de exigencia ética
(transparencia,
rendición de cuentas)



En suma

- Otros países (mayoritariamente europeos) han dado el paso de incluir la EE de manera reglada en el proceso de toma de decisiones sanitarias.
- Pero no es un proceso sencillo.
- Ahora bien, considerando las alternativas...
- “When we dine where the menu has no prices, we should not be surprised by the size of the bill.”

Alan M. Garber (*Ann Intern Med.* 2008)

Muchas gracias por su atención

juan.olivamoreno@uclm.es

