

Más Allá de Los Costos en Medicamentos para Salud Mental – Evidencias de Farmacoeconomía

Jorge M Tamayo MD, BMSS

© PFOCL 2007

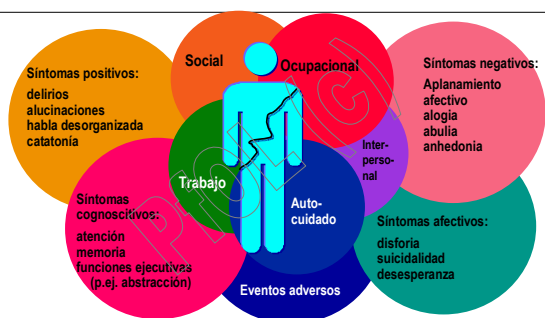
Salud

No es solamente la ausencia de enfermedad, sino el bienestar físico, psicológico y social completo.

OMS, 1958

© PFOCL 2007

El Impacto de los Síntomas de la Esquizofrenia en el Funcionamiento Global del Paciente



© PFOCL 2007

Consecuencias de la Esquizofrenia en el Individuo

- Mayor riesgo que la población general para:
 - Abuso de sustancias
 - Enfermedades psiquiátricas concomitantes
 - Condiciones médicas generales
 - Muerte prematura
- 25%-50% puede intentar un suicidio y hasta un 10% cometerlo
- Altas tasas de desempleo
- Pobres relaciones sociales y calidad de vida
- Sufrimiento y dolor de familiares y equipo terapéutico
- 10-15% de encarcelamientos
- 10-15% viven en las calles

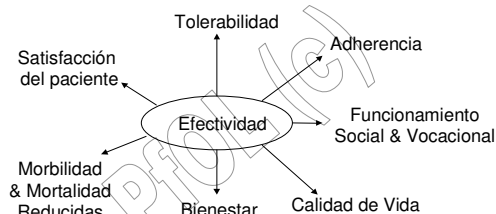
Wetzlar H. J Clin Psychiatry 1999; 60 (suppl 3): 3

© PFOCL 2007



El Impacto de los Trastornos Psiquiátricos - El Aporte de los Estudios de Costo-Efectividad

La Efectividad Va Más Allá de la Eficacia



© PFOCL 2007

Parámetros Comunes en la Evaluación de Costos en Salud Mental

- Número y Duración de las hospitalizaciones
- Uso de servicios de emergencias
- Uso de Hospital de Día
- Visitas domiciliarias por profesionales de la salud mental
- Costos directos:
 - Medicamentos
 - Otras ayudas terapéuticas o de diagnóstico
- Consultas ambulatorias por psiquiatras
- Consultas ambulatorias por otros médicos
- Consultas ambulatorias por otros profesionales de la salud mental
- Intentos suicidas
- Capacidad de retornar al trabajo o a la academia (discapacidades)
- Interacción social
- Calidad de vida

© PÍCOL 2007

Evaluaciones Económicas

- Análisis de Minimización de Costos (AMC)
- Análisis de Costo-Beneficio (ACB)
- Análisis de Costo-Utilidad (ACU)
- Análisis de Costo-Efectividad (ACE)

Análisis de Minimización de Costos (AMC)

Foco	Diferencia de costos
Resultados	Equiparables entre opciones
Limitaciones	Las alternativas terapéuticas son raramente iguales
Ejemplos	Costo de un tratamiento específico Fármaco A vs. Fármaco B

Análisis de Costo-Beneficio (ACB)

Foco	Incluye costos y resultados
Resultados	Convertidos a unidades monetarias
Limitaciones	Difícil dar un valor a variables como "un año en la vida de un ser humano"

Fármaco A	\$	/	\$
vs.			
Fármaco B	\$	/	\$

Análisis de Costo-Utilidad (ACU)

Foco	Costos monetarios y preferencias de los pacientes
Resultados	Calidad Ajustada por Año de Vida (CAAV)

Fármaco A	\$	/	CAAV
vs.			
Fármaco B	\$	/	CAAV

Análisis de Costo-Efectividad (ACE)

Foco	Costo de la terapia y beneficios en salud
Resultados	Efectos de la terapia en general

Fármaco A	\$	/	Días de Respuesta*
vs.			
Fármaco B	\$	/	Días de Respuesta*

* Días Libres de Síntomas

Análisis Incremental de Efectividad (AIE)

Basado en el ACE:

$$\text{AIE} = \text{Costo A} - \text{Costo B} / \text{Efecto A} - \text{Efecto B}$$

© PICO, 2007

Investigación Económica en Salud a la Hora de Tomar Decisiones

		Efectividad		
		Menor	Igual	Mayor
Costo	Menor	Análisis de variables	Aceptable	Aceptable
	Igual	Rechazo	Análisis de variables	Aceptable
	Mayor	Rechazo	Rechazo	Análisis de variables

Eisenberg, JAMA 1989;262(20):2879-2886

Qué Significa Entonces "Costo-Efectivo"?

- No es sólo un ahorro promedio de costos
- No es sólo obtener mayor efectividad
- Un programa/intervención es más costo-efectivo si se observa una de las 2 siguientes situaciones:
 - Menos costoso y al menos tan efectivo como el comparador
 - Más efectivo y más costoso, pero sus beneficios adicionales justifican el costo adicional

© PICO, 2007

La Costo-Efectividad en Salud Mental Depende de:

- Dosis requeridas para Efectividad
- Uso eficiente de los Recursos de salud mental (no sólo medicamentos): Hospitalización, servicios ambulatorios y de rehabilitación
- Nivel de independencia de los pacientes y reintegración a sus familias
- Actividades sociales y productivas
- Calidad de vida (Minimización de los Ev. Adv. discapacitantes)

Estudio SOHO (Latinoamérica) – Dosis Promedio de los Antipsicóticos

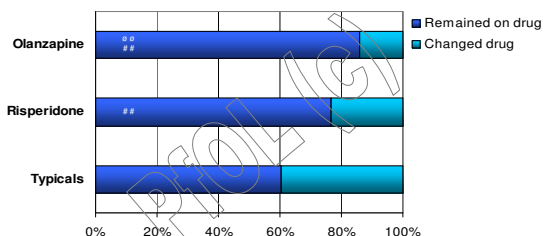
Punto de medición	Olanzapina (n=1269)	Risperidona (n=388)	Convencionales* (n=420)
Baseline			
Mean (mg/day) (SD)	9.7 (3.8)	3.9 (1.8)	365.8 (410.9)
3 months			
Mean (mg/day) (SD)	10.3 (4.2)	4.2 (2.0)	332.7 (361.4)
6 months			
Mean (mg/day) (SD)	10.3 (4.3)	4.3 (2.0)	332.9 (380.3)
12 months			
Mean (mg/day) (SD)	10.4 (4.6)	4.2 (2.0)	337.6 (385.0)

* Dose as chlorpromazine equivalente

Brunner E, Tamayo JM et al. Actas Esp Psiquiatr. 2006

© PICO, 2007

SOHO LA – Patrones de Tratamiento Durante los Primeros 12 Meses

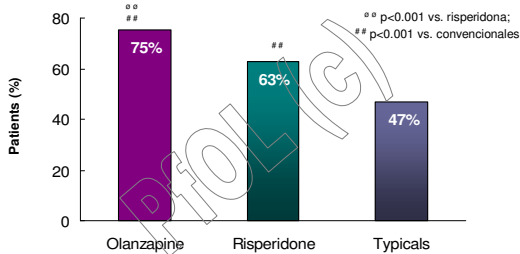


** p<0.001 vs. risperidona; ## p<0.001 vs. convencionales

Brunner E, Tamayo JM et al. Actas Esp Psiquiatr. 2006

© PICO, 2007

SOHO LA - Respondedores† a los 12 Meses



† definido como un puntaje basal de CGI-S ≥ 4 , el cual disminuye ≥ 2 ; o, un puntaje basal de CGI-S = 3, que disminuye ≥ 1

Brunner E, Tamayo JM et al. Actas Esp Psiquiatr. 2006

© PICO 2007

Meta Análisis de 142 Estudios sobre Eficacia de los Antipsicóticos

A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics

• 142 estudios (Enero 1953 - Mayo 2002)

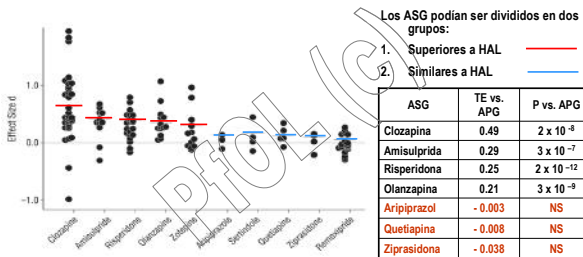
- 124 ASG vs. APG (18,272 pac.)
- 18 ASG entre ellos (2,748 pac.)

Olanzapine was the most effective second-generation antipsychotic in the meta-analysis, followed by risperidone, quetiapine, and ziprasidone. Typical antipsychotics were significantly less effective than second-generation antipsychotics.

Davis J et al. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60 (6): 553-564

© PICO 2007

Meta Análisis de 142 Estudios sobre Eficacia de los Antipsicóticos (2)



Davis J et al. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60 (6): 553-564

© PICO 2007

CATIE: Estudio de Esquizofrenia del NIMH



* Participantes con DT (n=231) no son abalanzados a Perfenazina. Los que recibieron Perfenazina son abalanzados a un placebo antes de pasar a fase 2

Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. Schizophrenia Bulletin 2003;29:15-31.

© PICO 2007

CATIE: Análisis costo-efectividad (ACE)

- Objetivo: comparar, bajo la estrategia de intención de tratar, si la elección del primer medicamento en el algoritmo del CATIE, resultó en diferencias costo-efectivas sobre el estudio completo.
- Costos totales de salud: uso de servicios de salud más costo de medicamentos (antipsicótico de estudio y medicación concomitante)
- Años de vida ajustado por la calidad: QALY (Quality Adjusted Life Years) Es una medida de utilidad. Mide el número de años de vida con calidad que podrían ser adicionados por la intervención "X" y lo relaciona con el costo.

Se usaron dosis de Olanzapina de 7.5 a 30 mg/día; dosis mayores a las aprobadas y consignadas en el inserto

Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J et al. Am J Psychiatry 2006; 163: 2080-2089

© PICO 2007

CATIE-ACE: Costo mensual promedio en análisis I: Pacientes sin DT y antes de la entrada de Ziprasidona

Costo promedio (US \$)	OLZ N = 263	PER N = 256	QUE N = 261	RIS N = 269	p general
1. Costo mensual promedio de medicación					
Antipsicótico de estudio	493	196	415	440	< .0001
Medicación concomitante	103	93	108	86	NS
2. Costo mensual de uso de servicios de salud					
Hospitalización/residencia	556	531	753	692	NS
Ambulatorio	281	321	381	316	NS
TOTAL (1 + 2)	1,428	1,139	1,657	1,529	< .0001

En promedio, PER costó 20 a 30% menos que los ASG

Se usaron dosis de Olanzapina de 7.5 a 30 mg/día; dosis mayores a las aprobadas y consignadas en el inserto

Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J et al. Am J Psychiatry 2006; 163: 2080-2089

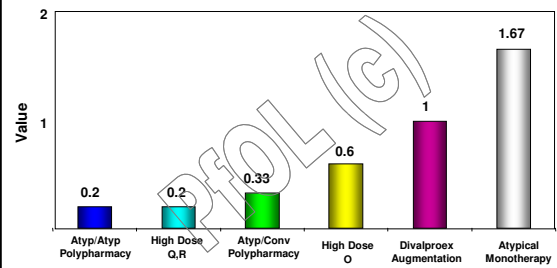
© PICO 2007

CATIE-ACE: Costo mensual promedio en análisis II: Pacientes con DT y antes de la entrada de Ziprasidona

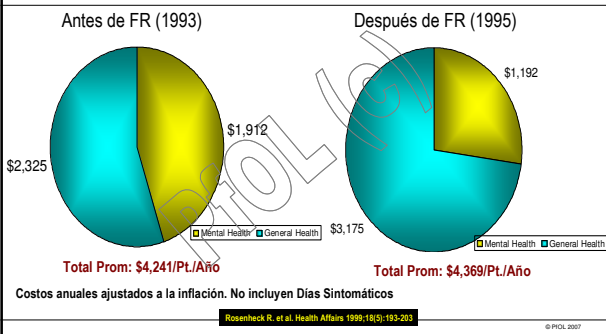
Costo promedio (US \$)	OLZ N = 328	QUE N = 326	RIS N = 332	p
1. Costo mensual promedio de medicación				
Antipsicótico de estudio	506	410	437	O > Q y R < .0001
Medicación concomitante	111	109	104	NS
2. Costo mensual de uso de servicios de salud				
Hospitalización/residencia	580	809	709	NS
Ambulatorio	332	421	386	NS
TOTAL (1 + 2)	1,515	1,749	1,631	NS

Se usaron dosis de Olanzapina de 7.5 a 30 mg/día; dosis mayores a las aprobadas y consignadas en el inserto

**Coefficiente de Valor:
Evidencia / Costo**



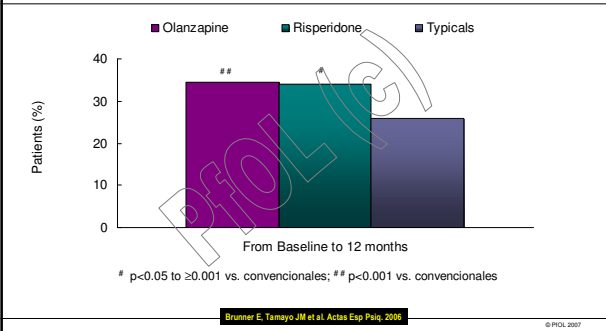
El Efecto Dominó en la Limitación de Recursos en Salud Mental – Experiencia en EUA



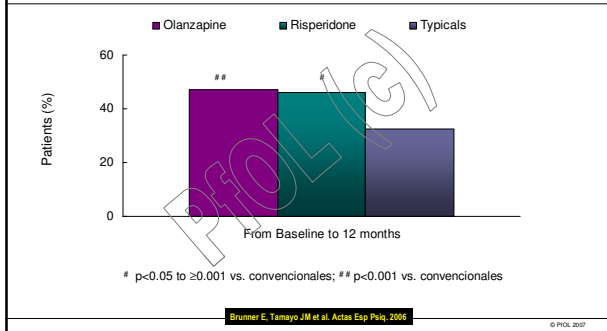
Remisión, Independencia, Reintegración

- Objetivo Final:**
Tratamiento Permanente de la Enfermedad
- Objetivo Intermedio:**
Controlar el Trastorno
- Objetivo Actual:**
Moderar el Impacto de la Enfermedad en la Vida del Paciente

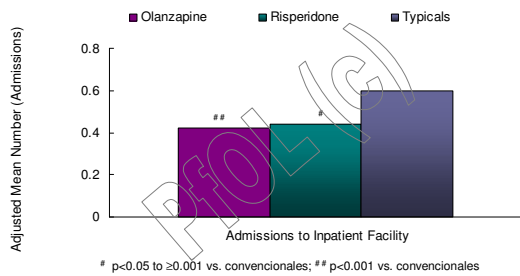
SOHO LA - Mejoría o Mantenimiento en la Capacidad de Vivir Independiente



SOHO LA – Mejoría o Mantenimiento en el Estado Laboral



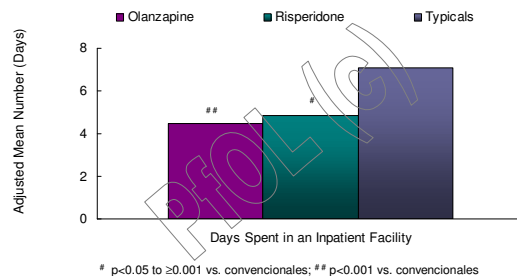
SOHO LA - Hospitalizaciones en los Últimos 12 Meses



Brunner E, Tamayo JM et al. Actas Esp Psiqu, 2006

© PÍCOL 2007

SOHO LA – Número promedio de Días en Hospitalización en los Últimos 12 Meses



Brunner E, Tamayo JM et al. Actas Esp Psiqu, 2006

© PÍCOL 2007

Calidad de Vida en Esquizofrenia

Elementos Intrapsíquicos

- Sentido de propósito
- Motivación
- Curiosidad
- Anhedonia
- Inactividad No Productiva
- Empatía
- Interacción Emocional

Función Instrumental

Papel como empleado, estudiante o padre/madre de familia

Relaciones Interpersonales

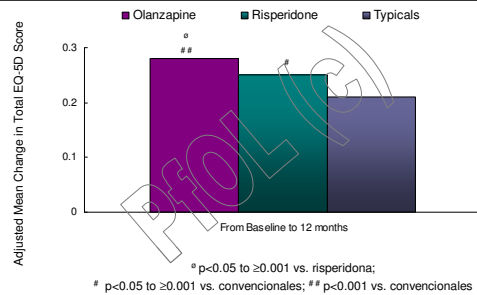
- Capacidad de intimidad
- Involucramiento en actividades sociales
- Red social
- Iniciativa

Actividades y Objetos Comunes

Participación en la comunidad reflejada en actividades y posesión de objetos comunes

© PÍCOL 2007

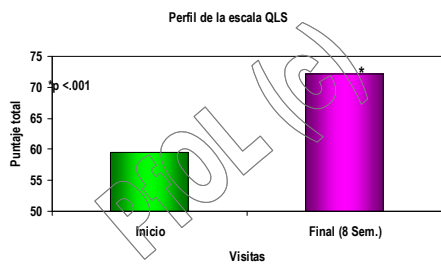
SOHO LA – Magnitud del Cambio en el Puntaje Total de la EQ-5D – 12 Meses



Brunner E, Tamayo JM et al. Actas Esp Psiqu, 2006

© PÍCOL 2007

Calidad de Vida: Cambio de Haloperidol a Olanzapina – Estudio Peruano

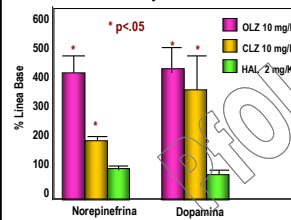


Tamayo, Fernández, Adranzani et al. Arch Neurosci 2006

© PÍCOL 2007

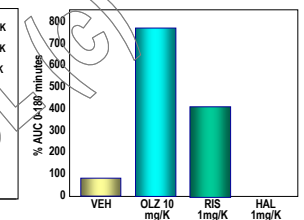
Por Qué Los ASG son Superiores en Costo-Efectividad a los APG? 1. Neurotransmisión

Efecto de antipsicóticos sobre liberación de DA y NE en CPF



LIXM, et al Psychopharmacology 1998;136(2):153-161

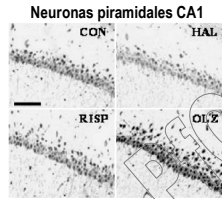
Efecto de antipsicóticos sobre liberación de acetilcolina en CPF



Meltzer HY, Presented at SFN 29th Annual Meeting; Oct 1999, Miami Florida

Por Qué Los ASG son Superiores en Costo-Efectividad a los APG? 2. Neuroprotección

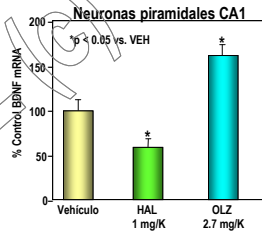
Expresión de proteína NGH en hipocampo



HAL (2 mg/kg/d), RIS (2.5 mg/kg/día) y OLZ (10 mg/kg/día) por 45 días

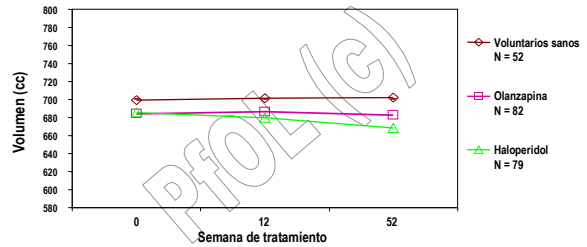
Parikh V, et al. Neurosci Lett 2004;336:135-139

Expresión de mRNA del BDNF en hipocampo



Bal O, et al. J Neurosci Res. 2003;71:127-131

Por Qué Los ASG son Superiores en Costo-Efectividad a los APG? 3. Ausencia de Neurotoxicidad



* Pacientes con primer episodio de esquizofrenia

Lieberman JA, et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:381-370

© PLOS, 2007

Son Entonces Los "Genéricos" Una Alternativa en la Reducción de Costos?

De acuerdo a la Oficina de Genéricos de la FDA:

- Un genérico es un medicamento idéntico o bioequivalente al producto de marca en la forma de dosificación, consistencia, ruta de administración, calidad y características de desempeño para la indicación propuesta.
- Un genérico debe contener el mismo ingrediente activo del medicamento innovador, pero los ingredientes inactivos (excipientes) PUEDEN VARIAR.
- Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las regulaciones actuales permiten en EUA una variación de hasta un 45% en la biodisponibilidad del compuesto activo (entre 80% y 125%).

La mayoría de las agencias regulatorias en Latinoamérica sólo exigen pruebas de dilución in vitro para aprobar la comercialización de un "genérico"

FDA. Code of Federal Regulations 320

Cómo Prueban las Compañías Comercializadoras de "Genéricos" su Bioequivalencia?

- A diferencia del proceso para medicamentos nuevos [*New Drug Application (NDA)*] el proceso ANDA no exige que los fabricantes incluyan estudios preclínicos o clínicos para establecer la seguridad y eficacia del ingrediente activo.¹
- **Justificación:** "Dado que la molécula fue estudiada con el compuesto innovador, un "genérico" que sea farmacéuticamente equivalente debería ser terapéuticamente equivalente. En otras palabras, la presunción es que si el ingrediente activo ha demostrado ser seguro y efectivo después de pasar al torrente sanguíneo, cualquier producto que alcance similares concentraciones del ingrediente activo producirá el mismo efecto".¹
- Pero, históricamente, las mezclas racémicas han sido desarrolladas y aprobadas sin importar los enantiómeros que las componen (p.ej: fluoxetina).²

¹ Henderson JO. Appl Clin Trials. 1992;1:44-9; ² Neuruker SO, et al. J Clin Pharmacol. 1992;32:935-43

Medicamentos de Investigación. Es Posible Copiarlos Fielmente?

- Con cualquier medicamento tanto los factores relacionados al mismo como aquellos relacionados con los pacientes pueden influir en la biodisponibilidad.
- **Factores relacionados con el paciente:** enfermedades concomitantes, diferencias en el mecanismo de primer paso, interacciones medicamentosas, dietas, bioritmos circadianos, condiciones de ayuno, factores GI (pH, motilidad, flujo sanguíneo, flora, etc.).
- **Factores relacionados con el producto:** Propiedades físico-químicas del medicamento (p.ej., solubilidad, grado de ionización, formas cristalinas, forma química, isómeros), así como variables de manufactura y/o formulación (p.ej., excipientes, cubiertas, fuerza de compresión, tamaño de la partícula).

J Am Pharm Assoc 41(6):656-667, 2001

Los Costos de la Esquizofrenia. Antipsicóticos de Investigación o Genéricos

- Los "genéricos" deben su popularidad única y exclusivamente a su costo, el cual ofrecen debido a que no han hecho ninguna inversión en estudios de seguridad y eficacia.
- En los EUA los medicamentos de investigación están cubiertos por patentes que permiten a la compañía farmacéutica recuperar los costos de inversión (investigación, evaluación, mercadeo). Las patentes duran entre 10 y 20 años.
- La compañías de "genéricos" no están obligadas a:
 - Hacer investigación para crear un nuevo medicamento
 - Evaluar el medicamento en estudios clínicos con pacientes o dosis terapéuticas
 - Hacer campañas de mercadeo



LOS RIESGOS DE TOMAR UN GENÉRICO

Los "genéricos" pueden contener la misma molécula y la misma cantidad que el medicamento de investigación, pero existen muchos otros aspectos que pueden alterar las características farmacológicas del "genérico":

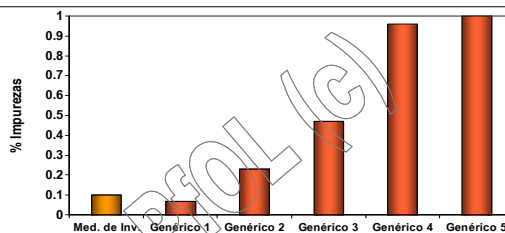
1. las sustancias que se adicionan a la molécula (excipientes) pueden ser muy diferentes y alterar el proceso de absorción del principio activo, interactuar con éste, producir alergias o eventos adversos nuevos. Estas sustancias pueden representar cerca del 50% de los costos de fabricación de un "genérico".
2. La cubierta de gelatina de la cápsula o el recubrimiento entérico de las tabletas o el dispositivo de liberación prolongada puede diferir y por lo tanto modificar la cantidad del principio activo que se absorbe.
3. Existen otras condiciones como la presencia de contaminantes y la forma tridimensional de la molécula (interacción fármaco-órgano blanco).



Videau and Fundafunda, WHO Drug Information, 2000;14(2):77

© PICH 2007

Uso del método de HPLC (Cromatografía líquida de alta presión) para la detección de impurezas en muestras de genéricos¹



La presencia de impurezas en los medicamentos genéricos puede llevar a la presentación de eventos adversos adicionales²

¹ adapted from Wirth et al., Chromatographia, 1997;46(828):1. ² Cuenca & Zaragoza, Actas Españolas de Psiquiatría 1999; 27:331-337

PICH 2007

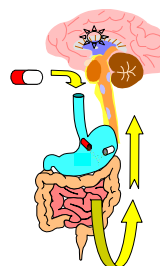
"Es una falacia creer que la calidad en la producción puede ser lograda con inversiones mínimas."

Videau and Fundafunda, WHO Drug Information, 2000;14(2):77

© PICH 2007

Medicamentos de Investigación. Es Posible Copiarlos Fielmente?

- Si el estudio que intenta demostrar la bioequivalencia de un producto "genérico" se conduce inapropiadamente o utiliza una muestra de sujetos pequeña, las diferencias potencialmente importantes no pueden ser detectadas.
- Históricamente, los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia se han llevado a cabo usando relativamente pocos sujetos (n ~ 6 en EUA y n ~ 12 en Canadá y la UE).



Hauck WW, et al. Pharmacol Ther. 1994;62:41-55.

Ejemplos de Fallas Terapéuticas con el Uso de "Genéricos" del SNC

Patrones y Consecuencias Clínicas de Cambiar un Antiepileptico por un "Genérico"

- Registros médicos y de farmacia de la base de datos de "Regie de l'assurance maladie du Quebec (RAMQ)" entre 07/1998 y 07/2006.
- Pacientes con epilepsia tratados con lamotrigina (n=671) por más de 3 meses antes del cambio al "genérico".
- Los pacientes cambiados al "genérico" (n=222; 33.1%) y luego devueltos al medicamento de investigación (n=58; 26.1%) fueron comparados con otros pacientes con enfermedades crónicas en tratamiento.
- La dosis promedio de lamotrigina aumentó en un 5.1% (239.1 vs. 251.4 mg, p=0.0149) con el cambio. También se observó un mayor uso de servicios médicos (9.8 visitas/persona-año vs. 8.7; RR: 1.12; 95% C.I.1.08-1.17; p<0.0001). La duración de las hospitalizaciones aumentó (3.75 días/persona-año in brand vs. 2.69; p<0.0001).

LeLorier J et al. Poster P05.024 - AAN 50th Annual Meeting, May 2, 2007

Ejemplos de Fallas Terapéuticas con el Uso de "Genéricos" del SNC (2)

Consecuencias Clínicas de Cambiar Leponex® por un "Genérico"

- Niveles plasmáticos terapéuticos de Clozapina asociados a una buena respuesta clínica van de 350 a 504µg/L. Sin embargo, el nivel de variación entre "genéricos" y Clozaril® es tan grande que es posible observar recurrencias o re-emergencia de síntomas.¹
- 2 estudios fueron realizados por Novartis:
 - 1) 21 pacientes aleatorizados a Clozaril® o el "genérico". Se encontraron diferencias farmacocinéticas (C_{max}) en casi el 40% de los pacientes.²
 - 2) 45 pacientes en un estudio cruzado. Cinco pacientes recurrieron cuando fueron cambiados de Clozaril® al "genérico". Once pacientes presentaron re-emergencia de síntomas hasta casi ser considerados como recurrentes (9 en el "genérico" y 2 en Clozaril®).³

¹ Molsen R & Balter J. Clin Ther 2001;19:1720-31; ² Lam YW, et al. J Clin Psychiatry 2001; 62(suppl 5):18-22; ³ Kluznik JC, et al. J Clin Psychiatry 2001; 62(suppl 5):14-7

La Sustitución de Genéricos Puede Representar un Mayor Riesgo en Ciertas Categorías Terapéuticas

Categorías terapéuticas críticas en las que cambios mínimos en los niveles plasmáticos pueden tener un impacto sustancial en los resultados terapéuticos o la toxicidad:

- Medicamentos cardiovasculares
- Medicamentos psicotrópicos
- Anticonvulsivantes
- Anticonceptivos
- Broncodilatadores
- Diuréticos orales
- Anticoagulantes orales

Colizzi and Lowenthal, Clinical Therapeutics, 1986;8(4):370

© PLOL 2007

La Sustitución de Genéricos Puede Representar un Mayor Riesgo en Ciertos Grupos Poblacionales

Las poblaciones en riesgo incluyen:

- Pacientes geriátricos o debilitados
- pacientes con:
 - Función gastrointestinal anormal
 - Función renal anormal
 - Función hepática anormal

Colizzi and Lowenthal, Clinical Therapeutics, 1986;8(4):370

© PLOL 2007