



**Universitat
Pompeu Fabra**
Barcelona



Colección Health Policy Papers

2019 – 08

LOS CAR-Ts COMO SÍNTOMA

Guillem López Casasnovas

Catedrático de Economía de la Universidad Pompeu Fabra

Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES)



La Colección Policy Papers, engloba una serie de artículos, en Economía de la Salud y Política Sanitaria, realizados y seleccionados por investigadores del Centro de Investigación en economía y Salud de la Universitat Pompeu Fabra (CRES-UPF), al amparo del apoyo incondicionado por convenio con Novartis.

"This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 International, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium provided that the original work is properly attributed"



<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Barcelona, Mayo 2019

LOS CAR-Ts COMO SÍNTOMA

Guillem Lopez-Casasnovas¹ Catedrático de Economía de la Universidad Pompeu Fabra,
Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES)

Las llamadas **terapias avanzadas** han venido para quedarse. Ofrecen oportunidades de tratamiento impensables hace menos de un década y requieren de los responsables de los sistemas sanitarios fórmulas adaptativas nuevas para lo que son innovaciones claramente disruptivas. Sin ánimo de exhaustividad señalemos algunos de dichos retos. Así, en la medida que éstas personalizan tratamientos se mueven normalmente con 'n's bajas, lo que fuerza a buscar evidencia ('real world') a través de datos a veces desconexos y no generados para propósitos de evaluación. La efectividad de dichos tratamientos apunta a que resulta superior a la de tratamientos anteriores, cuando existen, aunque los comparadores no sean sencillos. Además, curan sí, pero no a todos, y con efectos colaterales para los fracasos que pueden dañar seriamente a los pacientes. Los biomarcadores son por ello decisivos y han de secuenciarse con otros tratamientos que si no es con grandes mejoras de su efectividad visualizarán en mayor medida unos costes totales prohibitivos. Por todo ello la evaluación de la evidencia se hace escasa, ha de ser global y es probable que contenga sesgos (por ejemplo de aplicaciones estadounidenses –donde las más-, pero bajo libre disposición a pagar, en enfermos tipo muy alejados de los propios de la sanidad pública (en segunda o tercera línea éstos y por ello pacientes mucho más complejos), lo que nos aleja mucho de los ensayos aleatorios controlados a los que estamos acostumbrados. Y pese a que las técnicas estadísticas -controles sintéticos, métodos de 'matching' y de dobles y triples diferencias permiten mejoras evidentes en las comparativa-, las Agencias de Evaluación no tienen una tarea nada sencilla. Ello es especialmente el caso en sistemas de seguro sanitario de 'third payer' o reembolso, ya que este tercer pagador no suele por si mismo 'producir' evidencia (lo que podrían ser en sistemas tipo NHS los CART's

¹ El autor es catedrático de Economía, fundador del Centre de Recerca en Economia de la Salut de la Universidad Pompeu Fabra, primer y actual director, y uno de sus tres investigadores principales. Agradezco los comentarios de Carlos Campillo, Laura Pellisé y Salvador Peiró.

académicos, más allá de los 'industriales'), quedando a resultas de 'pathways' adaptativos o formas de riesgo compartido de P4P desde la gestión industrial. Los registros para ello no acompañan al estar modelados más por productos que por enfermedades. La disociación hoy existente entre una industria que se aproxima a la Agencias de Evaluación (HTAs) puede ser peligrosa al no definir aquellas el precio, sino sólo la efectividad (o eficacia). Se trata de cocinar 'la patata' entre HTAs e innovadores para después pasar 'la patata caliente' al financiador o 'third party reimbursar', debilitado al debatir el coste de modo segmentado a su efectividad, y fuera en ambos casos de sus referentes incrementales. Ello fuerza a que debamos elaborar propuestas que alineen propiamente los incentivos, lo que a menudo nos situará en óptimos de segundo grado' respecto de lo que sería deseable desde una Economía de la Salud más normativa. A todo ello se dedican los apartados siguientes.

Muchas de las anteriores innovaciones se inscriben en el transhumanismo: Un esfuerzo en la búsqueda del hombre de la eternidad, que de momento se traduce en nuevas mejoras de la esperanza de vida/ reducción de la mortalidad de las nuevas cohortes etarias. En los temas de **longevidad** siempre me ha parecido que como sociedad o bien éramos disléxicos en la lectura de los propósitos, o esquizofrénicos en las conductas asociables. Es notorio en efecto la falta de correspondencia entre el valor que como sociedad otorgamos a la salud, a la mejora en la esperanza de vida (según una alta elasticidad renta –como si de un bien de lujo se tratase, ganando peso proporcional en el gasto en la medida que los ingresos aumentan, elevado valor que otorgamos a los años adicionales que decimos estamos dispuestos a pagar por ello) y, a su vez, la escasa disposición social que mostramos a pagar por ello (vista la presión fiscal aceptada para la financiación del gasto social a ella aparejable). Es quizás síntoma de una sociedad poco madura o simplemente un posicionamiento racional identificable con la denominada tragedia de los comunes (cosas que son de todos pero que no parecen ser tenidas por nadie en particular), pero algo no funciona en el binomio actual de gasto y financiación sanitaria.

Un poco de todo ello se refleja hoy, como comentamos en la introducción, y en los países desarrollados, en el debate sobre los nuevos **tratamientos oncológicos** y la emergencia de lo que se considera una innovación disruptiva de primer orden como se nos presentan los CAR-Ts (linfocitos propios de un paciente tratados para que ataquen específicamente a células tumorales). En la singladura de la aspiración a la inmortalidad, desde los antiguos mapas del *transhumanismo* más ingenuo, el responsable de la travesía en el interés colectivo hacia la nueva Itaca, sufre con ello una tormenta perfecta. Así el financiador público, confrontando la financiación de la innovación, naufraga en el proceloso mar en el que se dirimen cuestiones de vida o muerte. Se trata más técnicamente de una demanda inelástica –en particular cuando quien demanda no paga-, que circunda cohortes de determinada edad que se saben decisivos en los procesos de elección social y que se ofrecen a veces sin alternativas terapéuticas. Acrece todo ello en un mar que ha visto en los últimos 15 años multiplicar por 7 el número de tratamientos puestos a disposición de los enfermos, aumentando de mil a diez mil su coste medio por un mes ganado libre de progresión de la enfermedad, con una variabilidad en la respuesta que en su parte superior alcanza los 80 mil euros por mes, no exento de aleatoriedad, y una capacidad de extenderse en indicaciones múltiples, en líneas que confluyen con enfermedades raras o de uso compasivo. Desde ellas la industria considera ‘natural’ clamar por una discriminación de precios, que en realidad constituye la estrategia óptima para una industria que quiera maximizar los excedentes empresariales. Navegar en estas turbulencias no resulta fácil para el responsable público que toma la factura de las innovaciones en nombre de todos. La economía industrial identifica este tipo de situaciones como aquellas en las que el precio deviene ‘el máximo que el mercado puede soportar’.

En la deriva tomada, aun compartiendo el destino de la ‘buena dicha’, los **economistas de la salud**, grumetes comúnmente achicadores de agua en pleno empuje de remeros clínicos, pienso que no vamos a ser esta vez de una gran ayuda. Introducir la disciplina de la economía en esta área tan emocional como irracional creo va ser una tarea imposible y contraproducente si lo intentamos. Nuestro instrumental para la sensata y

necesaria priorización en un mundo sin recursos para todo, no creo que vaya a ser de una gran ayuda como para que la sociedad nos tome en serio y demos imagen de robustez más que de desvarío 'economicista'. La razón estriba en que estamos ante tratamientos que mucho o poco curan, no que alivian a los pacientes de una categoría mórbida dada. Lo hacen con una elevada variabilidad; no se debe a la adherencia a un medicamento sino a un proceso interdisciplinar fármaco-dinámico, más allá del medicamento que afecta a oncólogos hematólogos y otros especialistas, y que requiere coordinación y un elevado conocimiento. Y con una toxicidad que puede llevar a la muerte del paciente (al menos por el momento), con las responsabilidades legales que los suministros pueden implicar.

La **evaluación por coste utilidad** no cuenta para estos casos de un AVAC o QALYsuficientemente sensible en la capacidad de los afectados de generar salud (que son en general sesgada y proporcionalmente personas mayores -aunque se reflejen en indicaciones finales para jóvenes con leucemia linfoblástica y no tanto en linfomas), y además su correcta aplicación ha de recoger tanto los costes directos como los derivados probabilísticos pero de importante calado en sus consecuencias. Todo ello desde precios que continúan siendo poco transparentes (aunque aquí el comercio paralelo previsiblemente juegue menos para su justificación), sin buenos comparadores al uso y sin que la regulación por tasa de retorno o fijación de precios de reembolso sea ajustable al concepto estándar de coste fijo/ coste marginal (casi cero en pequeñas dosis). En otras palabras, estamos en fases iniciales de monopolio y ante un tratamiento diferente (cautivo de la variabilidad individual): cada vez que hay un enfermo se le extraen linfos (el coste de la linfóferesis es bajo), se manipulan (con costes / enfermo por el momento poco conocidos) y se le administran de nuevo con cuidado y vigilancia individual en centros de referencia. Con la notable incertidumbre del estudios presentados para la autorización (bajísima n, no controlados, etc., lejos de lo que son los ensayos clínicos estándar habituales, sin marcadores de respuesta, de facto) poco se sabe efectivamente de lo que pasará con cada paciente.

La receta competitiva de en favor de mercados que tarde o temprano 'clarifiquen' parece ceder posición a la denominada competencia monopolística, y una ordenación

fuera del coste efectividad, sólo quizás por efectividad relativa, que no resiste la prescripción convencional de someter sus diferencias a copago de usuarios donde no llegue la financiación pública del contribuyente. Resistirse numantamente, como en un primer momento parece haya hecho el NICE, a la financiación pública de los CAR-Ts es misión imposible y hoy posiblemente una oposición a su implementación incluso no deseable, especialmente tras el beneplácito de la EMEA y la FDA.

De modo que mi **valoración de la situación**, descrita anteriormente como la de quien vislumbra puerto pero que a la vez el político con responsabilidades de financiación en el puesto de mando aguanta una tormenta perfecta, con economistas de la salud queriendo echar una mano desde la disciplina de la economía y la sensatez, me lleva a aceptar lo siguiente. Retranqueemos nuestros estándares de evaluación en este campo y dejemos por el momento la transversalidad del coste utilidad en los tratamientos sanitarios. Como en el Reino Unido ante el NICE. Que sean los políticos los que definan el monto de disposición social a pagar por ello. No es éste un tema ‘de economistas’. Aceptemos por tanto a contragusto un silo específico, fondo de financiación de tratamientos oncológicos. De hecho esta decisión no es nunca nuestra. Se trata de ayudar (comprender?) a los que sí deciden con información útil y válida sobre un proceso de toma de decisiones que debe dirigirse a maximizar el bienestar de todos, no sólo de unos pocos en detrimento de los demás. Echar amarras en este terreno tampoco otorga al beneficiario un ‘jauja’ de gasto. ‘Vivir’ en un silo no evita el racionamiento; en realidad internaliza sus costes, entre tratamientos oncológicos y entre sus alternativas. Como mínimo en ello va a jugar la efectividad clínica que se demuestre o no a medio plazo, en cuyo debate los profesionales llevan ventaja comparativa. Lo relevante no será ni cómo cuantificamos los costes ni los precios que se aprueben, sino los impactos presupuestarios respectivos, internos sobre la disponibilidad de recursos puestos a disposición del Fondo de sus ‘n’s respectivas. Ante la restricción presupuestaria, la selección de indicaciones y la aparición de biomarcadores serán para ello sus mejores armas. Los acuerdos habrán de ser por tanto de precio adaptativo a la variabilidad y reducción de riesgo, y el seguimiento del responsable público se deberá centrar preferentemente en los efectos. La aparición de

CAR-Ts académicos, unos pocos, será una opción necesaria para mejorar la investigación y avanzar en la neutralización tanto de la variabilidad de respuesta de los tratamientos de la industria como de los efectos no deseados, marcando además, ahora sí reconocible, un precio-sombra que actúe como señalizador de un valor del que el conjunto de CAR-Ts no se pueda alejar en exceso.

Una mayor involucración pública -en un terreno en el que quizás lo sensato sea establecer propuestas adaptativas a la mejora de la evidencia, seleccionar, discriminar en lugar de generalizar-, con los economistas de la salud en el cuadro de mando rígido del coste por QALY nos debilita como analistas nos resta reputación en otros campos en el que somos más necesarios y nos movemos con más robustez. Los economistas no deben marchar de este terreno: deben saber utilizar más herramientas de la economía de la salud más allá de las tradicionales de la evaluación de la fármaco-economía. Este no es un clavo que otro clavo puede sacar; no el martillo del que estamos acostumbrados.

En un momento en el que son ya casi mil los ensayos CAR-Ts, más de la mitad de ellos en China, me viene a la memoria la metáfora del tren de aterrizaje del aeropuerto colapsado, con múltiples solicitudes a una torre de control desbordada, con un radar de evaluación económica que no da más de sí, con aeronaves a veces *low profile* en capacidad que recurren a solicitar pista apelando a la urgencia vital, y con fuselajes que recuerdan al Boeing 737, de lo nuevo y no suficientemente experimentado. En tal disyuntiva, en mi opinión, no toca otra para los economistas que se mantengan en la torre de control, que habilitar pista separada para que los que se consideren distintos puedan sin más ruido y contaminación acabar mostrando su virtud y sin empeorar la buena marcha de la circulación aérea.

Concluamos con la recuperación de los balances. Una cosa es que el instrumental de la evaluación fármaco-económica no sea muy adecuada, racional en el caso que nos ocupa (aunque la racionalidad esté muy deslegitimada, incluso mal vista, en estos tiempos de sospechas de negligencia, despilfarro y la corrupción, que hacen muy difícil no gastar trescientos mil euros en tratar un cáncer, aun con cierta incertidumbre sobre

la efectividad, especialmente cuando las alternativas son muy malas), y otra cosa es que la racionalidad económica no le guste a la “racionalidad” de la política del corto plazo, y esta prefiera otras cosas fuera del bienestar general.

Ciertamente la evaluación económica general es también una posición ética buscando incrementar el bienestar general, aspirando a su máximo desde la perspectiva del conjunto de la sociedad. No se puede renunciar completamente a esa perspectiva porque la política busque otras respuestas (a otras preguntas que no son el bienestar general sino de sus decisiones que no siempre concuerdan con las del conjunto de la sociedad. Pero sí manejar con cuidado el instrumental del que nos hemos dotado. Que el último vaso de agua en el desierto no vale lo mismo que enésimo vaso del agua del grifo y los QALYs, aunque sean tan iguales como los vasos de agua, también son muy diferentes.

En resumen, no tiene sentido táctico que los economistas de la salud libremos batallas pérdidas. Y especialmente no habría que librarlas mal. No vale la pena ponerse a discutir si incorporar un fármaco potencialmente eficaz respecto de no incorporarlo. Sí, sin embargo analizar las indicaciones de máxima efectividad. No evitar una muerte vs. una alternativa etérea de confiar en que alguien hará algo mejor con esos recursos es probablemente una batalla perdida. Defender que no hay que financiar nada por encima de veinte mil euros por QALY porque es el *threshold* “medio” que alguien ha calculado es probablemente un suicidio. Y cuando estamos financiando cosas que efectivamente la triplican o más, es adicionalmente un disparate.

Últimos Títulos de la Colección Health Policy Papers:

López-Casasnovas, G. **“La capacitat de decidir i la cohesió social: el cas de la concertació educativa i sanitària”** Colección Health Policy Papers 2019-07_GL.

López-Casasnovas, G. **“Futuribles per al nostre sistema de salut”** Colección Health Policy Papers 2019-06_GL.

López-Casasnovas, G. **"El futuro de la formación y la investigación en economía de la salud"** Colección Health Policy Papers 2019-05_GL.

López-Casasnovas, G. **“El futur de les pensions. La necessitat del consens i les raons del disens”**. Colección Health Policy Papers 2019-04_GL.

López-Casasnovas, G. **“Reflexió sobre la cohesió i la desigualtat social al nostre país”** Colección Health Policy Papers 2019-03_GL.

López-Casasnovas, G. **“Nous reptes per a la gestió pública”** Colección Health Policy Papers 2019-02_GL.

López-Casasnovas, G. **“A vueltas con los umbrales de coste efectividad”** Colección Health Policy Papers 2019-01_GL.

López-Casasnovas, G. **"Envejecimiento y bienestar. Macroeconomía y programas de acompañamiento: pensiones salud y dependencia. Retos: la sostenibilidad financiera"** Colección Health Policy Papers 2018-11_GL.

López-Casasnovas, G. **"El medicamento: ¿Vale lo que cuesta? ¿Cuesta lo que vale?"** Colección Health Policy Papers 2018-10_GL.

López-Casasnovas, G. **"Aproximació a l'atenció primària des de la perspectiva de l'economia de la salut per apalancaments positius i per evitar frustracions"** Colección Health Policy Papers 2018-09_GL.

López-Casasnovas, G. **"Equity concerns under fiscal restraint. The case of the Spanish Health care System in Catalonia"** Colección Health Policy Papers 2018-08_GL.

López-Casasnovas, G. **"Mecanismos y principios para la protección del derecho a la salud."** Colección Health Policy Papers 2018-07_GL.

<https://www.upf.edu/web/cres/health-policy-papers>

