

Concepto técnico de conformación de mercados relevantes. Revisión de caso: Abatacept

Elaborado por: Grupo técnico dirección de medicamentos y tecnologías en salud.

Solicitud:

Bristol Myers Squibb® solicita diferenciación de mercados relevantes para el producto abatacept intravenoso y abatacept subcutáneo.

El equipo técnico de la dirección de medicamentos analizó los soportes suministrados tomando en cuenta la perspectiva de la conformación de mercados relevantes de la circular 03 de la CNPM del 2013¹ y emitió el presente concepto.

Análisis de caso

Abatacept se encuentra disponible en polvo liofilizado para administración como solución inyectable intravenosa (i.v.) (Abatacept 250 mG.) y en jeringa pre-llena para administración como solución inyectable subcutánea (s.c.) (Abatacept 125 mG.). Se analiza si se debe establecer una diferenciación en el análisis de precios considerando la conformación de mercados relevantes diferenciados.

Las dos presentaciones de Abatacept están registrados en el INVIMA con la misma indicación de uso. A su vez el estudio de Genovés y colaboradores, allegado por el solicitante, demostró no inferioridad de la

¹ **1 Mercado relevante:** Es un conjunto de medicamentos competidores entre sí y entre los cuales existe sustituibilidad terapéutica y económica. Su identificación tiene el propósito de individualizar cada uno de los medicamentos que lo conforman, identificados con su respectivo Código Único de Medicamentos (CUM). Un mercado relevante puede estar conformado por uno o más medicamentos.

Determinación de los mercados relevantes: La Comisión determinará, para cada medicamento comercializado en el país, el mercado relevante al cual pertenece, según la modalidad en la que se manifieste la sustitución terapéutica y económica. En el caso de los medicamentos que se venden bajo fórmula médica, conformarán un mercado relevante los medicamentos con igual ATC5 e igual forma farmacéutica (ATC5 FF). En el caso de los medicamentos de venta libre (OTC), conformarán un mercado relevante los medicamentos con igual ATC3 e igual forma farmacéutica (ATC3 FF) (1).

Excepciones para la conformación de mercados relevantes de los medicamentos vendidos bajo fórmula médica: Literal C) Podrán pertenecer a mercados relevantes distintos, medicamentos que siendo de igual ATC5-FF y sustitutos terapéuticos entre sí, tengan particulares formas farmacéuticas y/o sistemas de administración que representen un aporte terapéutico en términos de costo-efectividad y/o bienestar para el paciente, que ameriten diferenciarlos de los demás medicamentos sustitutos del mismo ATC5-FF(1).

forma subcutánea vs. La intravenosa, por lo que las dos presentaciones se consideran sustitutos terapéuticos.

Consideraciones Farmacocinéticas de las Forma farmacéuticas de las presentaciones 250mg para administración i.v. y 125mg para administración s.c.

La administración de una solución inyectable por la vía subcutánea (SC) y la administración de una solución inyectable para infusión intravenosa (IV), tienen características farmacocinéticas de absorción similares (orden cero) dado que el número de moléculas disponibles se mantiene en el tiempo, dado que las moléculas absorbidas son repuestas desde el depósito. Las potenciales diferencias se asocian a que en la vía subcutánea el flujo sanguíneo es menor por lo cual la absorción es más lenta de manera que resultaría una vía de elección en medicamentos en los que se busca una acción extendida, evitar una respuesta muy intensa, muy breve o inyecciones frecuentes (2,3).

Existe una suerte de contradicción en la justificación de la forma s.c. de Abatacept de 125 mG dado la necesidad de una mayor cantidad de aplicación de inyecciones frecuentes, como alternativa para mejorar posibles características de absorción para obtener acción extendida o respuesta atenuada.

Adicionalmente, dado que no se presentan las características fisicoquímicas de solubilidad, ni de unión a proteínas plasmáticas, no es posible identificar las ventajas conferidas sobre la distribución y dosificación de la presentación SC por efectos de la vía de administración que justifiquen las ventajas farmacocinéticas sugeridas.

De otra parte a pesar de que las presentaciones comerciales son empleadas en vías de administración diferentes (IV y SC/IV), en ambos casos se trata de la forma farmacéutica solución inyectable con rangos de pH similares (en el espectro básico).

Aporte terapéutico

El de Genovese MC y colaboradores (4), evalúa la eficacia y seguridad comparativas de Abatacept en sus formas inyectables intravenosa y subcutánea. El desenlace primario establecido es la no inferioridad en la proporción de mejoría clínica medida por los criterios de la American College of Rheumatology (ACR 20) al sexto mes de tratamiento entre los

individuos tratados con Abatacept IV frente a Abatacept SC. Los resultados se presentan en la tabla 1. Los resultados se encuentran en el rango del margen de no inferioridad establecido (5) por lo que se considera que Abatacept s.c. no es inferior a Abatacept i.v. en términos de respuesta ACR (20%), presencia de eventos adversos e inmunogenicidad (anticuerpos anti-abatacept).

Tabla 1: Resultados del estudio

Forma farmacéutico	Abatacept IV	Abatacept SC
Respuesta ACR20 (20%)	76	75.8
Efectos adversos serios (%)	4.9	4.2
Anticuerpos anti-abatacept (%)	2.3	1.1

Fuente: Genoveses MC y colaboradores (4).

El estudio del Dr. Genovese y col. no evidencia un aporte terapéutico en la vía de administración subcutánea y si demuestra que estos dos productos son sustitutos terapéuticos que pueden pertenecer al mismo mercado relevante.

Aporte terapéutico en términos de costo-efectividad

El interesado demuestra en el análisis de costos que el paciente requiere menos miligramos con la utilización de abatacept s.c. pero requeriría el triple de aplicaciones al año (52 amp/año).

El interesado presenta un análisis comparativo de costos directos atribuibles a la administración del medicamento, preparación y almacenamiento sin incluir diferencias en efectividad de las dos estrategias evaluadas, por lo tanto no constituye un análisis de costo-efectividad sino de minimización de costos que no responde al requerimiento que demuestra aporte terapéutico en esta línea.

Aporte terapéutico en términos de bienestar para el paciente

El laboratorio BMS, presenta un listado de estudios que evalúan las preferencias de los pacientes hacia la vía de administración para este tipo de terapias, los cuales fueron analizados en la tabla 2.

Tabla 2: Descripción y análisis de los estudios que demuestran preferencias de los pacientes con AR

Autor	Hallazgos	Comentarios
Jefry M. Et al.(6)	Encuesta de preferencia en 475 pacientes de la Unión Europea y Estados Unidos, reportando que el 75% de los pacientes	Los pacientes evaluados no habían recibido tratamiento con Anti-TNF, no existía grupo

		preferían la vía subcutánea sobre la IV.	comparador que permita disminuir el riesgo de sesgo.
Williams al.(7)	EL. Et	Encuesta en 100 pacientes, 50 pacientes con tratamiento anti-TNF y 50 sin este tipo de tratamiento.	Los pacientes que estaban recibiendo la terapia anti-TNF prefieren la vía IV y solo el 56% de los pacientes que no estaban recibiendo esta terapia, prefirieron la vía SC.
Clifton al.(8)	F, et	Estudio con metodología mixta que involucró pacientes que no habían recibido anti-TNF y pacientes que si habían recibido. Los resultados específicos a las preferencias en la vía de administración describieron que aproximadamente la mitad de la población estudiada prefiere auto-administración, mientras que la otra mitad no se sienten seguros con la auto-administración.	Los resultados no son concluyentes.
Scarpato al.(9)	et	Estudio con 802 pacientes en 50 centros reumatológicos, se reportó que el 50.2% prefería la vía IV, mientras que el 49.8% tenía preferencia por la vía SC	Los resultados no son concluyentes.
Augustovski al.(10)	F, et	240 Pacientes en Buenos Aires sin tratamiento previo con biológicos, los resultados mostraron que la vía de administración era el quinto atributo de siete evaluados en orden de importancia. La administración por vía IV tuvo una correlación negativa cuando se comparaba con la vía oral, la vía de administración SC mostró un coeficiente positivo que no fue estadísticamente significativa cuando se comparó con la vía de administración oral.	En la evaluación no se comparó la vía intravenosa vs. la vía subcutánea.

Fuente: Desarrollo propio de los autores.

El análisis de la información no permite concluir la preferencia de los pacientes por la vía de administración s.c. No se presentan estudios que evalúen la preferencia de las vías iv. y s.c. considerando el número de aplicaciones (15 veces/año IV vs. 52 aplicaciones/año vía s.c).

Revisión del comportamiento del precio internacional para cada una de las presentaciones de abatacept:

Se evaluó si en los países de referencia existe una diferencia entre el precio por miligramo de las dos formas farmacéuticas en las que se comercializa el producto; polvo liofilizado para administración como solución inyectable i.v. y la jeringa pre-llena para administración s.c.

El análisis de los precios de cada una de las formas farmacéuticas en los países de Australia, Brasil, Estados Unidos, Noruega y Reino Unido, por miligramo de principio activo para la presentación de 125 mg y 250 mg se presenta en el Gráfico 1.

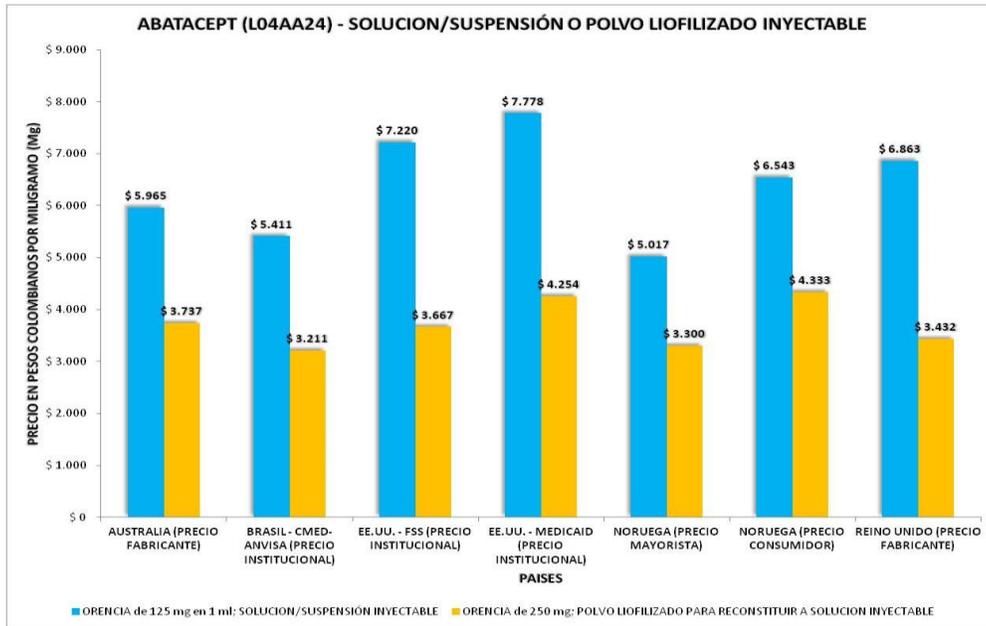


Gráfico 1. Precios

El gráfico 1 muestra que el precio por miligramo de la presentación de 125 mg en los países analizados es diferente (más alto) que el precio por miligramo de la presentación de 250 mg. Para estimar la relación entre los precios por miligramo, se divide el precio por miligramo de la presentación de 125 mg, en el precio por miligramo de la presentación de 250 mg (ver Gráfico 2).

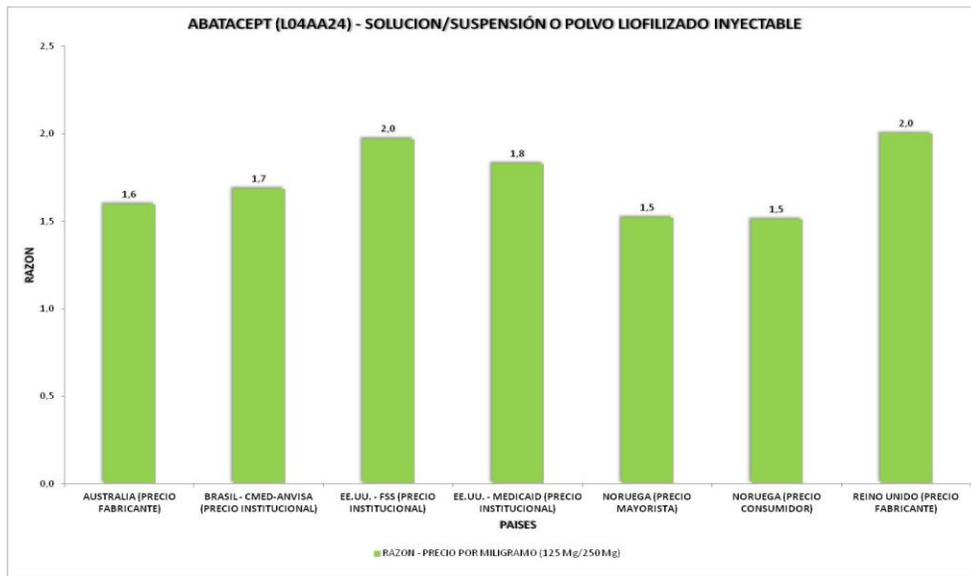


Gráfico 2

En el gráfico 2 se observa que en los países de referencia, el precio por miligramo para la presentación de 125 mg es aproximadamente el doble

del precio por miligramo de la presentación de 250 mg, aunque se consideren sustitutos terapéuticos. Esta diferencia se mantiene para los distintos puntos de la cadena de distribución (Fabricante – Mayorista – Consumidor). La diferencia observada puede deberse al dispositivo de aplicación, aunque el costo del mismo no justifique la diferencia.

Conclusiones

Dado que Abatacept 250mg polvo liofilizado para solución inyectable i.v. y la solución inyectable para administración s.c. están registrados en el INVIMA con la misma indicación de uso y el estudio de Genovés y colaboradores demostró no inferioridad de la forma subcutánea Vs. La intravenosa y por lo tanto se consideran sustitutos terapéuticos.

A pesar de que las presentaciones comerciales son empleadas en vías de administración diferentes (IV y SC/IV), en ambos casos se trata de la forma farmacéutica solución inyectable.

Se requieren menos miligramos de abatacept solución inyectable por vía subcutánea, aunque se requiere el triple de aplicaciones al año (52 amp/año).

No es posible establecer la preferencia de los pacientes por la vía s.c.

Los países de referencia reconocen las diferencias por precio por miligramo para la presentación de 125 mg y la presentación de 250 mg, posiblemente debido al dispositivo de aplicación, aunque la magnitud del costo no se encuentre aún plenamente explicada.

Respuesta para incluir en el cuadro de análisis de solicitudes:

Se decide realizar un análisis diferencial de los precios para los subgrupos Abatacept 250 mG. polvo liofilizado y Abatacept jeringa pre-llena considerando que los países de referencia reconocen las diferencias por precio por miligramo para la presentación de 125 mg y la presentación de 250 mg, posiblemente debido al dispositivo de aplicación, aunque la magnitud del costo no se encuentre aún plenamente explicada.

Referencias bibliográficas

1. Circular 3 del 2013. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos.
2. Genaro AR. Remington Farmacia 20 ed. Buenos Aires: Medica Panamericana 2003 V.1 pp 1308,1344.

3. Armijo JA. 2003. Farmacocinética: Absorción, Distribución y Eliminación de los Fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp 52-64.
4. Genovese MC et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb non inferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis and rheumatism*. 2011; 603(10):2854-64. Epub 2011/05/28.
5. Rothmann, Mark D. Design and analysis of non-inferiority trials. Chapman & Hall/CRC biostatistics series. ISBN 978-1-58488-804-8.
6. Jeffery M et al. Patient preferences for tumor necrosis factor (TNF) antagonist. London, UK and Dallas, TX: The Research partnership Ltd. Rheumatology Research International;2004.
7. Williams El, et al. Patient preference in choosing anti-TNF therapies-R1. *Rheumatology(Oxford)*. 200;45(12):1575-1576.
8. Chilton F, et al. Treatment Choices, preferences and decision making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskelet. Care* 6:1-14 (2008).
9. Scarpato S, et al. Patient preferences for biologic agents in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study) *Rheumatology* (2010) 49 (2):289-294.
10. Augustovski F, et al. Patient preferences for biologic agents in rheumatoid arthritis: A discrete-choice experiment. *Value in health* 16 (2013) 385-393.