



## Índice:

Introducción	_____	hoja 3
Historia	_____	hoja 4
Definición	_____	hoja 4
Nomenclatura	_____	hoja 4
Clasificación	_____	hoja 5
Ventajas y desventajas	_____	hoja 6
Regulación vigente	_____	hoja 7
Análisis de costos	_____	hoja 8
Rol del auditor	_____	hoja 11
Conclusión	_____	hoja 11
Bibliografía	_____	hoja 12

## Introducción

Las terapias biológicas son terapias dirigidas a dianas biológicas, y están basadas en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas, relacionadas con la respuesta inmunitaria (anticuerpos, receptores solubles, citocinas o antagonistas de citocinas). Las indicaciones terapéuticas actualmente aprobadas para el uso de las terapias biológicas se centran en enfermedades reumáticas, enfermedades inflamatorias del aparato digestivo y de la piel. En las enfermedades autoinmunes y sistémicas su indicación está restringida a los ensayos clínicos y en los casos refractarios al tratamiento convencional, el denominado uso compasivo.<sup>i</sup> Aun así, el uso de las terapias biológicas se ha extendido en los últimos años debido a la observación de una buena respuesta en determinados pacientes. Pero no hay que olvidar que se trata de pacientes seleccionados por las circunstancias de mala respuesta a otros tratamientos (uso compasivo) y en un número de casos muy reducidos.

El actual escenario de restricción económica, plantea más que nunca una racionalización en el uso y en el acceso de las terapias biológicas y la elaboración de estrategias que sirvan para una mejor gestión de las mismas. Las terapias biológicas implican un alto porcentaje del gasto farmacéutico hospitalario.

Entre los principales beneficios de estas terapias se encuentran: la mejora sustancial de la calidad de vida del paciente, el menor número de ingresos hospitalarios y de intervenciones quirúrgicas.

La evaluación de las intervenciones clínicas, farmacológicas y médicas de las enfermedades requieren juicios sobre su efectividad tanto en los beneficios para la salud de los pacientes, como por su significado económico. Para ello se puede recurrir a las técnicas de la economía para medir los efectos<sup>ii</sup>. La trascendencia de su uso radica en que la demostración de los impactos médicos y económicos adquiere mayor relevancia y ofrece criterios más completos para optar por determinadas estrategias.

## Historia:

Hacia fines del siglo pasado los avances de la biología molecular en el campo de la bioingeniería (tecnología recombinante del ADN e hibridomas) hicieron posible la producción de grandes cantidades de péptidos, proteínas y anticuerpos.

## Definición:

Los agentes biológicos son aquellos sintetizados a partir de productos de organismos vivos aplicables para el diagnóstico in vivo, la prevención y el tratamiento o cura de una enfermedad o condición de los seres humanos. Se denominan terapias biológicas a aquellas en las que se utiliza un producto ó agente biológico resultado de los modernos avances de la biología molecular y la terapia genética.

Se utilizan como sinónimos bioinmunoterapia, terapias inmunomoduladoras y terapias modificadoras de la respuesta biológica. Este tipo de terapias se valen del sistema inmunológico del organismo para combatir una determinada enfermedad y han mejorado notablemente el manejo y el pronóstico de ciertas patologías crónicas y autoinmunes.

## Nomenclatura:

La nomenclatura en terapia biológica consta de cuatro partes, la primera es un prefijo variable, seguido del sitio de acción, origen del compuesto seguido finalmente del tipo de molécula<sup>iii</sup>

<b>Nomenclatura</b>	<b>Descripción</b>
<b>a. Cept</b>	Fusión entre el receptor y la porción FC de Ig G1 humana, secuestra el ligando circulante.
<b>b. Mab</b>	Anticuerpo monoclonal (mAb)
<b>c. Ximab</b>	Anticuerpo monoclonal quimérico
<b>d. Zumab</b>	Anticuerpo humanizado, similar a la estructura de la Ig G humana.

## Clasificación:

- **Anticuerpos monoclonales:** son producidos a partir de una célula híbrida, producto de la fusión entre un clon de linfocitos B y una célula plasmática tumoral. Son anticuerpos idénticos porque son producidos por un solo tipo de célula del sistema inmune, es decir, todos los clones proceden de una sola célula madre. Son útiles en el manejo del cáncer, enfermedades autoinmunes, fenómenos de rechazo de trasplantes de órganos, entre otros.
- **Agentes inmunomoduladores no específicos:** Son sustancias que se encargan de estimular el sistema inmunológico, activando células que desencadenarán una respuesta inmunológica secundaria aumentando la producción de citoquinas en inmunoglobulinas. Dentro de este grupo de agentes encontramos por ejemplo al Bacilo Calmette Guerin y al levamisol.
- **Interferón:** Los interferones son citoquinas o proteínas, que se producen en el cuerpo en respuesta a una noxa, se encargan de modificar la respuesta biológica. Existen tres tipos principales de interferones: el interferon alfa, beta y gamma. Estos agentes impiden la replicación de células infectadas, además activan células asesinas naturales, linfocitos T y macrófagos, los cuales se encargan de la destrucción de estas células. Los interferones son agentes que han sido utilizados como complementos en radioterapia y quimioterapia para ciertos tipos de cáncer, infecciones por hepatitis B y C, esclerosis múltiple y shock séptico.
- **Interleuquinas:** Son proteínas que se encargan de coordinar varias funciones celulares, algunas de ellas son: crecimiento celular, inmunidad, diferenciación tisular e inflamación. Las interleuquinas son las encargadas de iniciar la respuesta inflamatoria y de definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune.
- **Factor estimulante de colonias:** el objetivo principal es la estimulación de la médula ósea, para la producción de nuevas células a partir de células madre. Muchos esquemas de tratamiento antitumoral deprimen la producción celular de la médula ósea, aumentando la predisposición a

infecciones, sangrado y anemia. La generación de estos nuevos medicamentos que estimula las colonias celulares a partir de células pluripotenciales, permiten que los tratamientos citotóxicos puedan ser utilizados con mayor tranquilidad. Los más utilizados son: El G-CSF (Filgrastim) y el GM-CSF (Sargramostim) encargados de aumentar el número de leucocitos, reducir el riesgo de infecciones, y estimular la producción de células madre como preparación para trasplantes de médula ósea. La Eritropoyetina (Epoiten) aumenta el número de glóbulos rojos y reduce la necesidad de transfusiones. La Interleukina-11 (Oprelvekin) estimula la producción plaquetas y disminuye la necesidad de transfusión de estos hemoderivados.

### Ventajas:

- ✓ Permiten interferir en los procesos de determinadas patologías
- ✓ Refuerzan el poder destructor del sistema inmune
- ✓ Impiden la diseminación de células neoplásicas
- ✓ Modifican el curso de algunas enfermedades
- ✓ Obtener un mayor sinergismo con las terapias convencionales
- ✓ Disminuyen el número de internaciones y complicaciones de ciertas enfermedades al lograr un mejor manejo de las mismas.

### Desventajas:

- ✓ Se ha postulado que la terapia biológica presenta un mayor riesgo de infecciones virales y bacterianas, procesos linfoproliferativos, procesos autoinmunitarios y enfermedad desmielinizante<sup>iv</sup>. (En la Argentina, el registro BIOBADASAR encontró un riesgo 2-3 veces mayor de padecer infecciones en los pacientes tratados con terapia biológica)<sup>v</sup>
- ✓ Requieren monitoreo estricto durante el tratamiento, debido a su toxicidad que potencialmente puede ser grave, requiriendo mayores costos de internación.

## Regulación Vigente

La ANMAT, cuenta con tres Disposiciones respecto al registro de medicamentos biológicos:

Año	Tipo de Norma	Descripción
2012	Disposición N° 3397/12	Apruébanse los requisitos específicos para la presentación de solicitudes de autorización e inscripción de medicamentos biológicos y/o anticuerpos monoclonales obtenidos por métodos de ADN recombinante que obran en el Anexo I de la presente Disposición. B.O. 18 de junio de 2012.
2011	Disposición N° 7729/11	Apruébanse los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esta Administración u otra Autoridad Sanitaria Reguladora (medicamento biológico de referencia o comparador), de las que exista evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de su perfil riesgo-beneficio. B.O. 21 de noviembre de 2011.
2011	Disposición N° 7075/11	Establécense los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico. B.O. 24 de octubre de 2011.

Listado de medicamentos (terapias biológicas) aprobados por la ANMAT <sup>vi</sup>:

Anticuerpos monoclonales	Factores estimulantes de colonias	Interferones	Interleukinas
edrecolomab rituximab trastuzumab alemtuzumab gemtuzumab cetuximab bevacizumab panitumumab catumaxomab ofatumumab ipilimumab brentuximab vedotina pertuzumab trastuzumsab estancina oninotuzumab dabrafenib ponatinib trametinib	filgrastim molgramostim sargramostim lenograstim ancestim pegfilgrastim lipegfilgrastim	interferón alfa natural interferón beta natural interferón gamma interferon alfa-2a interferón alfa-2b interferón alfa-n1 interferón beta-1a interferón beta-1b interferón alfacón-1 peginterferón alfa-2b peginterferón alfa-2a albinterferón alfa-2b peginterferón alfa-2b, combinaciones peginterferón alfa-2a, combinaciones	aldesleukina oprelvekina

Inmunosupresores aprobados por la ANMAT				
Inmunosupresores selectivos	Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF)	Inhibidores de la interleucina	Inhibidores de la calcineurina	Otros
muromonab-CD3 inmunoglobulina antilinfocitaria inmunoglobulina contra timocitos ácido micofenólico sirolimus leflunomida alefacept everolimus gusperimus efalizumab abetimus natalizumab abatacept eculizumab belimumab fingolimod belatacept tofacitinib teriflunomida apremilast	etanercept infliximab afelimomab adalimumab certolizumab pegol golimumab	daclizumab basiliximab anakinra rilonacept ustekinumab mepolizumab tocilizumab canakinumab briakinumab secukinumab	ciclosporina tacrolimo voclosporina	azatioprina talidomida metotrexato lenalidomide pirfenidona pomalidomida

## Análisis de los costos

En nuestro país es sumamente dificultoso el análisis de los costos en salud dada la falta de registros durante décadas. A su vez en el último tiempo es cuando se asiste a un continuo proceso de desarrollo a nivel mundial en el número y complejidad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, con un aumento paralelo de demanda de la población de servicios de salud más complejos y específicos.

El **análisis de costo-efectividad** <sup>vii</sup>(ACE) o cost-effectiveness analysis (CEA) es una forma de análisis económico que compara los costos relativos con los resultados (efectos) de dos o más cursos de acción. El análisis coste-efectividad es de uso frecuente en el ámbito de los servicios de salud, donde puede ser inapropiado monetizar el efecto sobre la salud. Normalmente, el ACE se expresa en términos de una relación donde el denominador es una ganancia en la salud en cierta medida (años de vida, nacimientos prematuros evitados, vista-años ganados) y el numerador es el costo asociado con el aumento de la salud. La medida de resultado más utilizada son los años de vida ajustados por calidad

(AVAC). El **Índice de Precios de Insumos de la Atención Médica**<sup>viii</sup> es un indicador referente en el monitoreo de la evolución de los costos de producir atención médica en instituciones privadas de la Argentina. El Índice tiene base en el año 2001, aunque se formuló y se viene actualizando desde el año 2004 gracias al compromiso y contribución sistemática de información de un grupo representativo de instituciones asociadas. A Junio del año 2013, el Índice marca que los costos totales de producir atención médica son 9,5 veces superiores a lo que eran hace 12 años atrás, en el año 2001. En los tres años que van de la presente década (2010-2013), los costos médicos totales crecieron un 120%.

A partir del año 2010, como consecuencia de las distorsiones en la medición de inflación, se sumaron los controles de precios en el sector médico prestador y los incrementos de aranceles empezaron a ser informalmente regulados por las autoridades y ligados a la evolución de autorizaciones de aumentos de precios para los planes de salud de las empresas de medicina privada. De este forma, en ADECRA<sup>1</sup> se vuelve a tener una base de información sobre evolución de aranceles, aunque ya no es plenamente comparable con la serie que se traía desde el año 2001, ya que los datos obtenidos de las bases del INDEC hasta el año 2008 manifestaban la evolución de los precios efectivamente observados, luego, entre el 2008 y el 2009 los datos reflejaban una estimación muy gruesa y parcial en base a consultas con asociados, y ahora, a partir del año 2010, se cuenta con los incrementos "autorizados" por las autoridades y aceptados por los financiadores de la salud, pero que constituyen valores referenciales de aumentos, no valores efectivamente observados.

Estas terapias, tienen costos elevados y en general no se encuentran incluidos dentro del PMO (plan médico obligatorio), es gracias a la Resolución N° 1200/2012-SSSALUD que se crea el SISTEMA UNICO DE REINTEGRO (S.U.R.), para la implementación y administración de los fondos destinados a apoyar financieramente a los Agentes del Seguro de Salud, con la modalidad establecida en los ANEXOS I y II de dicha norma, para el reconocimiento de las prestaciones médicas de baja incidencia y alto impacto económico entre las que se encuentran algunos de estos medicamentos. <sup>ix</sup>

---

<sup>1</sup> Asociación de Clínicas, Sanatorios y Hospitales Privados de la República Argentina

## COMPRENDIDOS EN EL SISTEMA DE TUTELAJE DE TECNOLOGIAS SANITARIAS EMERGENTES

Patología	Tecnología
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Ecuzumab
Síndrome Uremico Hemolítico Atípico	Ecuzumab
Mucopolisacaridosis tipo VI	Galsulfasa
Astrocitoma Anaplásico	Temozolamida
Glioma	Nimotuzumab
Cáncer gastrointestinal GIST	Sunitinib
Cáncer de colon	Bevacizumab
Cáncer de colon	Cetuximab
Cáncer de hígado	Sorafenib
Cáncer de mama	Lapatinib
Cáncer de mama	everolimus
Cáncer de ovario epitelial, de trompa de falopio o peritoneal primario	Bevacizumab
Cáncer de páncreas	Everolimus
Cáncer de pulmón	Bevacizumab
Cáncer de pulmón	Erlotinib
Cáncer de pulmón	Gefitinib
Cáncer de riñón	Bevacizumab
Cáncer de riñón	Sorafenib
Cáncer de riñón	Sunitinib
Cáncer de riñón	Pazopanib
Cáncer de riñón	Temsirolimus
Cáncer de riñón	Everolimus
Cáncer en región de cabeza y cuello	Cetuximab
Cáncer en región de cabeza y cuello	Nimotuzumab
Dermatofibrosarcoma protuberans	Imatinib
Glioblastoma	Bevacizumab
Glioblastoma	Nimotuzumab
Leucemia Linfoblástica Aguda	Imatinib

Algunos precios de referencia\*:

Medicamento	Presentación	Precio actualizado a la fecha (2017)
Rituximab	1400mg Vial x 1 x 11.7 ml	<b>\$ 102347.39</b>
	100mg/10 ml F Amp x2	<b>\$ 29068.61</b>
Filgrastim	30MUI Jer. Prell. x 1 x 0.5ml	<b>\$ 2175.00</b>
Interferon alfa	Liof. 10MUI F.Amp. x 1 + Amp. dil.	<b>\$ 628.57</b>
Etanercept		
Metotrexato	10mg Comp. x 10	<b>\$ 176.49</b>
	Liof. 1000mg Iny. Polvo F.Amp. x 1	<b>\$ 942.59</b>
Aziatropina	50mg Comp. x 100	<b>\$ 1555.56</b>

Las solicitudes de apoyo financiero que realicen los Agentes del Seguro de Salud mediante el sistema de reintegros SUR, se realizarán sobre la base de prestaciones médicas efectivamente pagadas por los mencionados Agentes en atención de sus beneficiarios.

## Rol del auditor frente a estas terapias

El primer paso para decidir autorizar estas prácticas consta en tener una buena base de datos y acceso a las últimas publicaciones para ver si el medicamento tiene indicación Standard frente a determinada patología. Si se encuentra avalada por el PMO, se autoriza. En caso contrario existen diversos factores a tener en cuenta previa autorización de prestaciones como ser: la presencia de antecedentes legales o la posibilidad de reintegro por el ex APE- SUR. La autorización respecto a la indicación de determinado fármaco, radica en la presencia de fuerte evidencia disponible en la actualidad. En caso de existir evidencia débil al respecto, el rol de auditor se basa en ofrecer alternativas basadas en la evidencia disponible. El debate de cada caso clínico en forma interdisciplinaria, y la opinión de expertos forman parte también de las estrategias disponibles a la hora de analizar cada caso en particular.

## Conclusión

Las terapias biológicas representan un avance significativo en el tratamiento de varias enfermedades y permiten alcanzar mejoría clínicamente significativa e incluso remisión. El elevado costo de estos fármacos, así como la posible aparición de eventos adversos, requiere un conocimiento preciso de las indicaciones y monitorización de estas drogas. En muchos casos el nivel de evidencia no ha llegado aún a niveles óptimos como para garantizar la seguridad y eficacia de las drogas en cuestión. Lo que implica que su indicación debe ser efectuada en pacientes debidamente seleccionados por un equipo interdisciplinario, con el objetivo de ser una alternativa para evitar el progreso de la enfermedad o aumentar la sobrevida.

## Bibliografía y sitios consultados

---

- <sup>i</sup> Johnston, 2007 S.L. Johnston **Biologic therapies: what and when?** J Clin Pathol, 60 (2007), pp. 8-17
- <sup>ii</sup> Arroyave G, Jarillo E. Elementos conceptuales para los costos de los servicios de salud. Fundamentos de Economía de la Salud: CIESS; 1999. p. 109-124
- <sup>iii</sup> [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-52562012000200009](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562012000200009)
- <sup>iv</sup> Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):529-35
- <sup>v</sup> de la Vega M, Gómez G, Casado G, et al. Tercer reporte de eventos adversos con tratamientos biológicos en Argentina. Informe de registro BIOBADASAR. Rev Soc Argent Reumatol. 2013;24(4):8-14
- <sup>vi</sup> <http://www.anmat.gov.ar/atc/CodigosATC.asp>
- <sup>vii</sup> Gold MR. *Cost-effectiveness in health and medicine*
- <sup>viii</sup> Reseña artículo “índice de precios de insumos para la atención médica” publicado en Revista N°5 ADECRA+CEDIN por Lic. Jorge Colina, Lic. Carolina Fernández, Departamento de Investigaciones Económicas de ADECRA .Noviembre 2013
- <sup>ix</sup> <https://www.sssalud.gob.ar/novedades/archivos/documentos/2012120501N.pdf>
- <sup>x</sup> <http://www.preciosderemedios.com.ar>