

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE FARMACIA

INFORME FINAL DE PRÁCTICA DIRIGIDA

Título del Proyecto:

Elaboración de estrategias educativas para pagadores de productos oncológicos utilizados en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer de mama de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica.

Centro de Práctica:

AstraZeneca CAMCAR Costa Rica

Estudiante:

Ana María Pérez Morales

Carné:

B25073

Comité Asesor:

Coordinador: Dr. Jorge Andrés Pacheco Molina

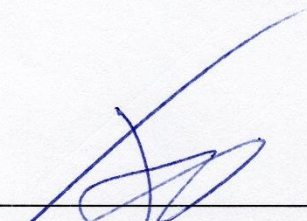
Tutor Centro de Práctica: Dr. Jaime Solórzano Acuña

Tutora Académica: Dra. Eugenia Cordero García

Periodo:

Enero-Junio, 2019

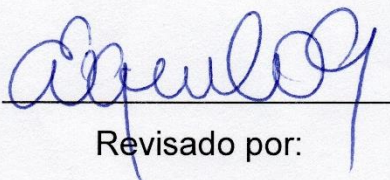
Yo, Jaime Solórzano Acuña, como tutor principal de la investigación realizada por la estudiante Ana María Pérez Morales durante su pasantía en el Departamento de Acceso de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica S.A., apruebo la publicación del siguiente trabajo y doy fe de que el mismo fue revisado por mi persona, y no hace pública información que pudiera considerarse confidencial.



Revisado y aprobado por:

Dr. Jaime Solórzano
Farmacéutico

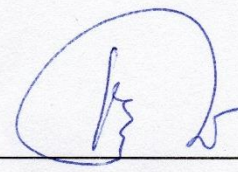
Market Access Lead, HEOR
AstraZeneca CAMCAR
Tutor Centro de Práctica



Revisado por:

Dra. Eugenia Cordero
Farmacéutica

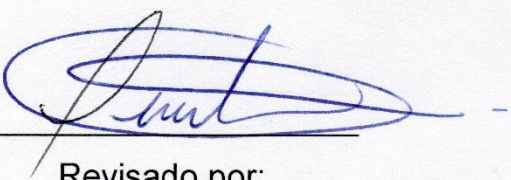
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
Tutora Académica



Revisado por:

Dr. Jorge Andrés Pacheco
Farmacéutico

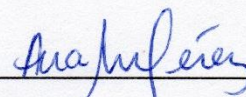
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
Coordinador de Práctica



Revisado por:

Dr. Luis Esteban Hernández
Farmacéutico

Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
Lector



Elaborado por:

Ana María Pérez Morales
Estudiante

Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
Interna en
AstraZeneca CAMCAR

Tabla de Contenidos

Abreviaturas	5
Resumen	6
Objetivos de la Práctica Dirigida	8
<u>Objetivo General</u>	8
<u>Objetivos Específicos</u>	8
Marco Teórico de la Práctica Dirigida	9
Memoria de Actividades	11
Proyecto de Investigación	20
Objetivos	20
<u>Objetivo General</u>	20
<u>Objetivos Específicos</u>	20
Justificación	21
Metodología	23
Marco Teórico	25
<i>Farmacoeconomía</i>	25
<u>Análisis de minimización de costos</u>	26
<u>Análisis de costo-beneficio</u>	26
<u>Análisis de costo-efectividad</u>	26
<u>Análisis de costo-utilidad</u>	27
<i>Market Access</i>	29
<i>Patologías blanco de los principales medicamentos oncológicos de AstraZeneca</i>	31
<u>Cáncer de ovario</u>	31
<u>Cáncer de mama hormonal positivo</u>	34
<u>Cáncer de pulmón</u>	39

Resultados	44
<i>Búsqueda de información</i>	44
<i>Material sobre IPA</i>	44
<i>Materiales sobre cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de ovario</i>	45
<i>Apoyo en la coordinación de un evento</i>	47
Discusión	49
Conclusiones	55
Recomendaciones	56
Referencias	57

Abreviaturas

ASCO: *American Society of Clinical Oncology* (Asociación Americana de Oncología Clínica)

AZ: AstraZeneca

CAMCAR: Centroamérica y el Caribe

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidermoide

ESMO: *European Society for Medical Oncology* (Sociedad Europea para Oncología Médica)

IPA: *Innovative Price Agreements* (Acuerdos Innovadores de Precio)

MA: *Market Access*

NSCLC: *non-small cell lung cancer* (cáncer de pulmón de células no pequeñas)

QALY: *quality-adjusted life years* (años de vida ajustados por calidad)

SCLC: *small cell lung cancer* (cáncer de pulmón de células pequeñas)

TKI: Inhibidor de Tirocin Quinasa

WHO: *World Health Organization* (Organización Mundial de la Salud)

Resumen

Pérez Morales AM. Elaboración de estrategias educativas para pagadores de productos oncológicos utilizados en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer de mama de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica. Informe Final de Práctica Dirigida. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica. 2019.

Comité Asesor: Solórzano Acuña J, Cordero García E, Pacheco Molina J.

En la actualidad, el mercado farmacéutico atraviesa diversos cambios, dentro de los que se encuentran los precios elevados de los medicamentos para los pagadores y muchas barreras para que los pacientes tengan acceso a los fármacos. En medio de esta dinámica entre los fabricantes de productos farmacéuticos y quienes toman las decisiones de compra de estos, están atrapados los profesionales en salud y los pacientes, quienes son los que a fin de cuentas tienen la interacción directa con los medicamentos y los requieren utilizar para mejorar su salud.¹

La región de Centroamérica y el Caribe no es la excepción a este comportamiento del mercado, y se ve afectado sobre todo por la heterogeneidad en los métodos de toma de decisiones de compra de medicamentos en los seguros sociales, ministerios de salud y aseguradoras del área, sin mencionar los presupuestos limitados y la especificidad tanto de las indicaciones de los medicamentos innovadores como de las patologías.² Esto afecta principalmente a los medicamentos novedosos de alto costo, ya que muchas veces las poblaciones de pacientes que se verían beneficiados con estos son muy reducidas, y el sistema de salud no puede cubrir los gastos.³

En otras regiones del mundo donde la organización de los sistemas de salud está más estructurada (como Europa y Estados Unidos), algunos pagadores y fabricantes han mostrado interés en concretar contratos más colaborativos con el fin de reducir tanto los precios como las barreras de acceso para los fármacos.¹ Estos modelos innovadores de pago y adquisición de medicamentos, se posicionan como una opción alentadora que se podría implementar en la región de CAMCAR, para lograr la inclusión de productos farmacéuticos a sistemas de salud donde el presupuesto no permitiría la compra al precio original, proporcionando ganancia de esta forma tanto a la empresa fabricante como a los pacientes de la institución.

Una forma de lograr acercarse a la estandarización de los métodos de toma de decisiones en el ámbito de la salud en la región de CAMCAR es mediante la educación de los pagadores para que tomen en cuenta factores más allá del precio elevado de los medicamentos.⁴ Los programas educativos pueden estar enfocados en diversos temas, desde aspectos médicos hasta económicos, y buscan armar a los pagadores con herramientas para fortalecer y homogeneizar los procesos de acceso de productos farmacéuticos en las instituciones.

Con este proyecto se busca brindar apoyo al Programa de Educación para Pagadores implementado por el Departamento de Acceso de la empresa AstraZeneca CAMCAR, mediante el desarrollo de material y la colaboración en la coordinación de actividades que están dirigidas hacia el fortalecimiento del proceso de toma de decisiones en la compra de medicamentos de alto costo en la región.

Palabras Clave: farmacoeconomía, educación para pagadores, *Market Access*, tomadores de decisiones, formularios de medicamentos, inclusión de productos, mercado institucional, cáncer, oncología, medicamentos de alto costo.

Objetivos de la Práctica Dirigida

Objetivo General

Aplicar, durante la práctica dirigida realizada en el departamento de acceso de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica, los conocimientos teórico-prácticos, así como las destrezas y habilidades adquiridos al haber cursado la carrera de Licenciatura en Farmacia en la Universidad de Costa Rica.

Objetivos Específicos

1. Adquirir conocimientos sobre el área de acceso y los procesos para lograr la inclusión de productos farmacéuticos en mercados institucionales.
2. Llevar a cabo un proyecto de investigación que colabore con el cumplimiento de una meta planteada por el departamento en que se realiza la práctica.
3. Incentivar la observación, análisis y resolución de problemas, así como el intercambio de criterios y opiniones con los integrantes de los equipos de trabajo y otros profesionales relacionados con el área farmacéutica.
4. Estimular la divulgación de resultados obtenidos en la investigación, así como los conocimientos adquiridos durante el período de práctica en la empresa farmacéutica AstraZeneca CAMCAR Costa Rica.

Marco Teórico de la Práctica Dirigida

Los orígenes de la Industria Farmacéutica como se conoce el día de hoy se remontan al siglo XIX, cuando algunos boticarios iniciaron con la venta en masa de medicamentos, al mismo tiempo que ciertas compañías de productos químicos enfocaron sus investigaciones en las aplicaciones médicas que podrían tener los productos que comercializaban.⁵ Desde ese entonces, esta industria ha atravesado diversas etapas en su evolución, unas muy exitosas y otras más complicadas, hasta obtener la solidez y éxito con que cuenta actualmente, y convirtiéndose en un campo conformado por múltiples áreas de especialización para los farmacéuticos, entre las que destacan: investigación y desarrollo, producción, aseguramiento de la calidad, asuntos regulatorios, investigación clínica, administración, mercadeo y ventas.⁶

En Costa Rica, la enseñanza formal de las ciencias farmacéuticas se imparte desde finales del siglo XIX, con la fundación de la Escuela de Farmacia en 1897, la cual fue coordinada por la Facultad de Medicina, Cirugía y Farmacia y luego por el Colegio de Farmacéuticos, hasta llegar a ser absorbida por la Universidad de Costa Rica en 1940.⁷ Este fue el comienzo de la carrera de Licenciatura en Farmacia en la UCR, la cual se encarga de la formación de profesionales especialistas en medicamentos y productos afines, y los capacita para formar parte importante de los equipos de salud en diferentes roles, sea en la academia, la clínica o la industria. A lo largo de la formación, los estudiantes se enfrentan a diversos retos, desde desarrollo de investigaciones en temas variados como parte del programa educativo de la mayoría de cursos, hasta la ejecución de procedimientos científico-técnicos en los diferentes laboratorios, y también algunas prácticas en campo, tanto en farmacia de comunidad como hospitalaria, bajo la dirección de profesionales con experiencia en estas áreas.⁸ Todo esto hace de los estudiantes egresados de Farmacia de la UCR profesionales con una formación básica integral, y fácilmente adaptables a diferentes entornos laborales.

Para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia en la Universidad de Costa Rica, los estudiantes que han concluido el plan de estudios pueden escoger entre cuatro modalidades de Trabajo Final de Graduación: elaboración de una Tesis, desarrollo de un Proyecto de Graduación, Práctica Dirigida en el ámbito Hospitalario y Práctica Dirigida en la Industria Farmacéutica. En este caso, se opta por la última de las modalidades anteriormente mencionadas, la cual será llevada a cabo

durante los meses de enero a junio de 2019 y tiene por principales metas el contacto del estudiante con el entorno laboral real, así como la puesta en práctica de las habilidades y conocimientos adquiridos durante el curso del plan de estudios de la carrera, además de la consecución de nuevas destrezas gracias a la adopción de retos y a la interacción con profesionales tanto farmacéuticos como de otras disciplinas durante el quehacer diario.⁹

La Práctica Dirigida será realizada en el Departamento de *Market Access* (MA), donde participan profesionales farmacéuticos y no farmacéuticos en diferentes roles como la investigación farmacoeconómica y *outcomes research*, interacción directa con pagadores, *stakeholders* y líderes de opinión, desarrollo y seguimiento de procesos de licitación y establecimiento de precios, entre otras funciones. Todas estas actividades están dirigidas a favorecer que los pacientes tengan acceso a los diferentes productos de la empresa por medio de la inclusión de los mismos en los diversos mercados institucionales (seguros sociales, ministerios de salud y aseguradoras privadas) de la región de Centroamérica y el Caribe.

El área de *Market Access* (MA) ha pasado a ocupar un papel importante en los últimos años, debido a los cambios en las regulaciones y en la dinámica del mercado farmacéutico. Existen muchas definiciones de esta área, una de ellas indica que es “el conjunto de estrategias, actividades y procesos que las compañías farmacéuticas y de tecnologías médicas desarrollan para asegurar que sus productos están disponibles y tienen un precio adecuado en un sistema de salud específico”.¹⁰ MA es un campo interdisciplinario que requiere contribuciones de otros departamentos (mercadeo, asuntos regulatorios, farmacoeconomía, áreas administrativas, entre otros) y de *stakeholders* externos (pagadores, autoridades regulatorias, gobiernos, profesionales en salud, pacientes, grupos de pacientes) para lograr de la mejor forma la satisfacción de las necesidades de las partes involucradas.¹⁰

La formación universitaria, así como las prácticas supervisadas tanto durante la fase de educación como antes de la incorporación al ejercicio profesional, hacen de los farmacéuticos profesionales versátiles con conocimientos y destrezas adecuados para brindar grandes aportes a los sistemas de salud, desde áreas de desempeño muy variadas.

Memoria de Actividades

Fecha	Actividades Realizadas
14 al 18 de enero	<p>Inducción general de aspectos relacionados con la empresa (historia, organización) con el personal del departamento de Recursos Humanos.</p> <p>Entrenamiento general de reporte de eventos adversos con el Dr. Juan José Baldi.</p> <p>Entrenamiento para el manejo del equipo y herramientas informáticas de la empresa con el personal del departamento de Tecnologías de la Información.</p> <p>Lectura de protocolos y procedimientos internos de la empresa (código de ética, prevención del acoso, manejo de sanciones, reporte de eventos adversos, manejo de equipo electrónico, entre otros).</p> <p>Inicio de lectura de material sobre productos oncológicos de la empresa para cáncer de la mujer (olaparib y fulvestrant).</p>
21 al 25 de enero	<p>Continuación de lectura de material sobre productos oncológicos de la empresa para cáncer de la mujer (olaparib y fulvestrant).</p> <p>Lectura de material con información general sobre oncología.</p> <p>Inducción sobre logística de eventos y aprobación de material con las Dras. Angélica Blanco y Viviana Agüero.</p> <p>Inducción sobre Principios básicos de Farmacoeconomía con el Dr. Jaime Solórzano.</p> <p>Revisión bibliográfica de información potencialmente útil para la posterior elaboración de la justificación y el marco teórico del proyecto.</p>
28 de enero al 1 de febrero	<p>Planteamiento preliminar de los objetivos del Proyecto de Investigación a realizar.</p> <p>Inducción de calidad con la Dra. Jeanina Calderón.</p> <p>Entrenamiento para el desarrollo y administración de procedimientos operativos estándar (POEs o SOPs) de AstraZeneca con la Dra. Jeanina Calderón.</p> <p>Lectura de material sobre <i>Multiple-Criteria Decision Analysis</i> (MCDA), <i>Innovative Price Agreements</i> (IPA) y guías GÉNESIS</p> <p>Planteamiento inicial de los puntos principales de la metodología que utiliza la empresa para la implementación del Programa de Educación para Pagadores.</p>

4 al 8 de febrero	<p>Inicio de lectura de material sobre productos oncológicos de la empresa para cáncer de pulmón (osimertinib). Revisión adicional de información sobre MCDA. Redacción formal de los objetivos del Proyecto. Participación como oyente en Teleconferencia entre los departamentos de <i>Market Access</i> de AstraZeneca CAMCAR y AstraZeneca España, que tiene como objetivo la discusión del proyecto de educación para pagadores del departamento, así como las actividades a realizarse en el marco del mismo.</p>
11 al 15 de febrero	<p>Continuación de lectura de material sobre productos oncológicos de la empresa para cáncer de pulmón (osimertinib). Reunión con el tutor del proyecto para asignación de tareas y revisión de objetivos. Modificación de los objetivos del proyecto posterior a las impresiones expresadas por el personal del departamento de <i>Market Access</i> de España sobre la aplicabilidad del MCDA y las guías GÉNESIS en el programa de educación que se busca implementar. Lectura de POE sobre interacción con pagadores, asociaciones de pacientes y gobierno.</p>
18 al 22 de febrero	<p>Búsqueda de información relacionada con diabetes e inhibidores de SGLT2 en las bases de datos de la UCR. Búsqueda de información acerca de SYMBICORT (budesonida/formoterol) en las bases de datos de la UCR. Reunión con la Dra. Angélica Blanco para capacitación sobre logística de eventos. Definición preliminar de información requerida para someter un evento a aprobación. Gestión de <i>checklist</i> para dar seguimiento a los procedimientos requeridos según el evento que se desarrolla. Reunión con la tutora académica (Dra. Eugenia Cordero) y el tutor del centro de práctica (Dr. Jaime Solórzano) para conversar acerca del tema y alcance del proyecto. Planteamiento preliminar de la agenda para un evento.</p>

<p>25 de febrero al 1 de marzo</p>	<p>Búsqueda y lectura de información relacionada con farmacoeconomía.</p> <p>Inducción sobre el proceso para gestionar un patrocinio.</p> <p>Revisión del documento empleado para la solicitud de cotización para un evento y la información que debe incluir.</p> <p>Participación en una charla general sobre los productos más importantes de la empresa AstraZeneca y sus principales indicaciones terapéuticas (<i>Nexium</i>[®], <i>Crestor</i>[®], <i>Atacand</i>[®], <i>Brilinta</i>[®], <i>Symbicort</i>[®], entre otros), así como de los productos que serán lanzados al mercado próximamente, a cargo del Dr. Miguel Ángel Ventura.</p> <p>Redacción preliminar de los puntos básicos de la metodología a seguir en el desarrollo del proyecto.</p>
<p>4 al 8 de marzo</p>	<p>Recepción e implementación de correcciones sobre el primer avance del proyecto de investigación, brindadas por la tutora académica, la Dra. Eugenia Cordero.</p> <p>Revisión bibliográfica en las bases de datos de la Universidad de Costa Rica sobre los temas de acceso de medicamentos al mercado y generalidades sobre salud pública.</p> <p>Participación en un entrenamiento sobre seguridad ocupacional.</p> <p>Seguimiento al proceso de inclusión de un nuevo proveedor al sistema de la empresa con la Dra. Viviana Agüero.</p> <p>Revisión de artículos científicos en las bases de datos de la Universidad de Costa Rica (<i>ScienceDirect</i>) sobre cáncer de pulmón</p> <p>Revisión bibliográfica en las bases de datos de la Universidad de Costa Rica (<i>Access Pharmacy</i>) sobre cáncer de mama.</p>
<p>11 al 15 de marzo</p>	<p>Solicitud al CIMED de revisión bibliográfica sobre el tema <i>Strategic Evidence Generation to Transform the Pharmaceutical Industry</i>.</p> <p>Búsqueda en la base de datos <i>ClinicalTrial.gov</i> estudios en estado de <i>Recruiting</i> y <i>Completed</i> en las áreas terapéuticas de diabetes, asma, EPOC, cáncer, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama y cáncer de próstata para determinados países (Estados Unidos, Italia, España, Francia, Alemania, Reino Unido, Japón y China).</p> <p>Elaboración de un libro de <i>Excel</i> con la recopilación de la información anterior, según país, área terapéutica y tipo de estudio.</p>

	<p>Revisión de artículos científicos en las bases de datos de la Universidad de Costa Rica (<i>EBSCO, EMBASE, ClinicalKey</i>) así como en bases de acceso libre (<i>PubMed</i>) sobre los temas <i>Strategic Evidence Generation to Transform the Pharmaceutical Industry</i> y <i>Real-World Evidence</i>.</p> <p>Análisis de los resultados de la búsqueda anterior mediante la metodología PRISMA. Elaboración de diagrama de flujo sobre el proceso de inclusión y exclusión de artículos. Lectura de las porciones más importantes de los artículos seleccionados y establecimiento de los puntos clave de los mismos (<i>Key Insights</i>) para ser presentados en una diapositiva.</p> <p>Revisión de artículos científicos en las bases de datos de la Universidad de Costa Rica (<i>EMBASE, ScienceDirect</i>) así como en bases de acceso libre (<i>PubMed</i>) sobre el tema de <i>Multiple-Criteria Decision Analysis (MCDA)</i> y elaboración de un reporte con los resultados de búsqueda obtenidos.</p>
18 al 22 de marzo	<p>Revisión bibliográfica en internet sobre la industria farmacéutica, la carrera de Licenciatura en Farmacia en Costa Rica y el papel del farmacéutico en los sistemas de salud, para la elaboración del marco teórico de la práctica dirigida.</p> <p>Redacción preliminar del marco teórico de la práctica dirigida.</p> <p>Búsqueda en la base de datos <i>ClinicalTrial.gov</i> de estudios en estado de <i>Recruiting</i> durante los períodos de enero a diciembre de 2014 y de enero a diciembre de 2018, en las áreas terapéuticas de diabetes, asma, EPOC, cáncer, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama y cáncer de próstata para determinados países (Estados Unidos, Italia, España, Francia, Alemania, Reino Unido, Japón y China).</p> <p>Elaboración de un libro de <i>Excel</i> con la recopilación de la información anterior, según país, área terapéutica y tipo de estudio.</p> <p>Revisión bibliográfica en las bases de datos <i>PubMed</i> y <i>ScienceDirect</i> sobre el tema de <i>OpenScience</i>.</p>
25 al 29 de marzo	<p>Lectura de información sobre cáncer de ovario y de mama.</p> <p>Lectura de artículos sobre <i>OpenScience</i> y elaboración de una diapositiva con un resumen de los puntos más importantes planteados en los mismos.</p> <p>Revisión de la información sobre cáncer de pulmón, ovario, mama, y farmacoeconomía recopilada durante varias semanas para dar inicio con la redacción del marco teórico del proyecto.</p>

1 al 5 de abril	<p>Revisión de la información sobre cáncer de pulmón, ovario, mama, y farmacoeconomía recopilada durante varias semanas para dar inicio con la redacción formal del marco teórico del proyecto.</p> <p>Búsqueda de datos adicionales sobre los medicamentos de AstraZeneca para el tratamiento de cáncer de mama, ovario y pulmón en estudios clínicos.</p> <p>Redacción formal del marco teórico del proyecto.</p> <p>Búsqueda sobre información relacionada con <i>capability assessment/measuring/evaluation</i> y cuestionarios al respecto.</p>
8 al 12 de abril	<p>Participación en una sesión de entrenamiento con el equipo de Acceso de AstraZeneca, que contaba con los integrantes tanto de la oficina regional de Costa Rica como de otros países del área (Guatemala, Panamá y República Dominicana).</p> <p>Los temas tratados en esta sesión de entrenamiento fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalidades del departamento de acceso y objetivos principales. • Generalidades de la industria farmacéutica, políticas y <i>compliance</i>. • Técnicas para llevar a cabo presentaciones efectivas. • Bases para la interpretación de estudios clínicos. • Programa de <i>Payer Excellence</i> de AZ: arquetipos de pagadores según AZ, manejo de <i>stakeholders</i>, etc. • Priorización de acceso de cuentas clave al mercado. • <i>Mapping</i> del proceso de inclusión de medicamentos que se sigue en las instituciones de interés. • Bases para la realización de análisis PEST.
15 al 17 de abril	<p>Revisión y organización de la información sobre los temas tratados en las sesiones de entrenamiento de la semana anterior.</p> <p>Visita a sitios web y lectura de publicaciones sobre epidemiología del cáncer.</p>
22 al 26 de abril	<p>Revisión bibliográfica en las bases de datos de la UCR sobre <i>Market Access</i>.</p> <p>Lectura de los artículos encontrados para incluir información en el marco teórico del Proyecto.</p> <p>Finalización de la redacción formal del marco teórico del proyecto y envío a la tutora académica para su revisión.</p> <p>Repaso de los entrenamientos asignados sobre productos.</p> <p>Revisión de presentaciones y guías pertenecientes al programa de <i>Payer Excellence</i> de AZ.</p>

29 de abril al 3 de mayo	<p>Reunión con el tutor del centro de práctica para recibir indicaciones sobre la puesta en práctica de los objetivos del proyecto.</p> <p>Búsqueda de información adicional sobre IPA en la red interna de la empresa.</p> <p>Elaboración y diseño del primer entregable, que consiste en una serie de diapositivas sobre el tema de IPA, con la descripción de cada uno de los acuerdos de precio, en un lenguaje sencillo para los pagadores, utilizando como base la información contenida en el "<i>Financial and Outcomes-based Agreements Handbook</i>" así como en la guía de "<i>Contracting and Innovative Pricing</i>" (ambos documentos de la empresa) y en información complementaria de búsqueda propia.</p>
6 al 10 de mayo	<p>Continuación de la elaboración del primer entregable.</p> <p>Búsqueda sobre acuerdos de precio (<i>Innovative Price Agreements</i> y <i>Managed Entry Agreements</i>) en las bases de datos (<i>ScienceDirect</i> y <i>PubMed</i>) para complementar la información interna que maneja la empresa sobre el tema.</p> <p>Lectura de los artículos encontrados.</p> <p>Búsqueda en los sitios de NCCN, ASCO y ESMO de información adicional sobre epidemiología y estadísticas de los tres tipos de cáncer de interés para su inclusión en los materiales informativos a elaborar.</p> <p>Inicio de la organización de la información para elaborar los materiales educativos sobre los diferentes tipos de cáncer.</p> <p>Asistencia a una charla sobre el asma a cargo del neumólogo del Hospital Calderón Guardia, el Dr. José Antonio Botero, por motivo de la celebración del Día Mundial del Asma (7 de mayo).</p> <p>Participación vía <i>Skype</i> en una charla sobre el cáncer de ovario a cargo de la oncóloga del Hospital San Juan de Dios, la Dra. Hellen Hernández, por motivo de la celebración del Día Mundial de la Lucha contra el Cáncer de Ovario (8 de mayo).</p>
13 al 17 de mayo	<p>Recopilación y organización de la información epidemiológica, de carga de la enfermedad, estrategias terapéuticas y aspectos básicos para la elaboración de los materiales educativos sobre el cáncer de pulmón, mama y ovario.</p> <p>Búsqueda en las plataformas internas de la compañía materiales previamente elaborados sobre los temas de interés, para analizar el contenido, los mensajes clave y la estructura de los</p>

	<p>mismos y lograr aplicar una dinámica similar a los materiales a realizar.</p> <p>Reunión con el tutor del centro de práctica para la revisión y discusión del material elaborado sobre el tema de IPA. Recepción de sugerencias e indicaciones adicionales para completar el material elaborado.</p>
20 al 24 de mayo	<p>Diseño de material informativo sobre cáncer de ovario, haciendo uso de <i>Microsoft Office PowerPoint</i> y otras herramientas digitales gratuitas disponibles en línea, utilizando la información recolectada y organizada previamente.</p> <p>Reunión con el tutor del centro de práctica, personal del departamento de acceso y la asistente administrativa del departamento para definición y coordinación de los detalles del evento (charla con <i>speaker</i>) a realizarse en junio en Costa Rica.</p> <p>Envío del material informativo sobre cáncer de ovario elaborado para su revisión por parte del tutor del centro de práctica.</p> <p>Inclusión de la información del evento con el <i>speaker</i> en una plataforma interna de la empresa, proceso que forma parte de los requerimientos para su aprobación.</p> <p>Inicio del diseño de material informativo sobre cáncer de mama, haciendo uso de <i>Microsoft Office PowerPoint</i> y otras herramientas digitales gratuitas disponibles en línea, utilizando la información recolectada y organizada previamente.</p>
27 al 31 de mayo	<p>Continuación del diseño de material informativo sobre cáncer de mama, haciendo uso de <i>Microsoft Office PowerPoint</i> y otras herramientas digitales gratuitas disponibles en línea, utilizando la información recolectada y organizada previamente.</p> <p>Diseño de material informativo sobre cáncer de pulmón, haciendo uso de <i>Microsoft Office PowerPoint</i> y otras herramientas digitales gratuitas disponibles en línea, utilizando la información recolectada y organizada previamente.</p> <p>Envío de los materiales informativos sobre cáncer de mama y pulmón elaborados para su revisión por parte del tutor del centro de práctica.</p> <p>Seguimiento, en conjunto con la asistente administrativa del departamento, del proceso de aprobación y demás gestiones de logística para la charla con el <i>speaker</i> a realizarse en junio en Costa Rica.</p> <p>Asistencia a una charla sobre el ERGE a cargo de la Dra. Larissa Ramírez (<i>Medical Manager</i>) y una charla de educación</p>

	<p>nutricional con la Dra. Mariela Acuña (Nutricionista invitada), por motivo de la celebración del Día Mundial de la Salud Digestiva. Edición del contrato para participación del <i>speaker</i> en el evento a realizarse en junio en Costa Rica.</p> <p>Inclusión de la información adicional sugerida por el tutor del centro de práctica al material sobre IPA elaborado.</p>
3 al 7 de junio	<p>Definición de los resultados del proyecto.</p> <p>Elaboración de la discusión.</p> <p>Definición de las conclusiones y recomendaciones finales.</p> <p>Envío del borrador preliminar del trabajo escrito para su revisión por parte del tutor del centro de práctica y la tutora académica.</p>
10 al 14 de junio	<p>Participación en la charla “Acuerdos Innovadores de Precio” impartida por el Dr. Jaime Ordóñez en las instalaciones de AZ.</p> <p>Reunión con el tutor del centro de práctica para revisión del borrador del Informe Final de Práctica Dirigida. Recepción de observaciones y sugerencias. Inclusión de correcciones indicadas por el tutor al borrador del Informe Final de Práctica Dirigida.</p> <p>Reunión con la directora del departamento de acceso y la encargada de licitaciones para una charla sobre este tema.</p> <p>Colaboración con la encargada de licitaciones para el envío de documentación requerida en República Dominicana.</p>
17 al 21 de junio	<p>Preparación de las diapositivas para la presentación oral del TGF en la UCR.</p>
24 al 28 de junio	<p>Entrenamiento sobre los documentos básicos necesarios para tramitar licitaciones y demás estrategias de gestión de documentación.</p> <p>Revisión de vigencia de CPPs y GMPs de diferentes productos para varios países del área.</p> <p>Elaboración de un Excel con la información obtenida en la revisión de la documentación para identificar los documentos vencidos o próximos a vencer que requieren ser solicitados nuevamente a las autoridades correspondientes, así como proponer áreas de mejora en el proceso de manejo de la documentación.</p>



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo de Investigación de Práctica Dirigida

Elaboración de estrategias educativas para pagadores de productos oncológicos utilizados en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer de mama de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica.

Estudiante:

Ana María Pérez Morales

B25073

Comité Asesor:

Coordinador: Dr. Jorge Andrés Pacheco Molina

Tutor Centro de Práctica: Dr. Jaime Solórzano Acuña

Tutora Académica: Dra. Eugenia Cordero García

Período de Realización:

Enero-Junio, 2019

Proyecto de Investigación

Elaboración de estrategias educativas para pagadores de productos oncológicos utilizados en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer de mama de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica.

Objetivos

Objetivo General

Desarrollar estrategias educativas para la difusión de una metodología estandarizada que guíe a los pagadores de la región de Centroamérica y el Caribe en la toma de decisiones, asignación de recursos y priorización de tratamientos a la hora de la compra de medicamentos oncológicos de alto costo de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica.

Objetivos Específicos

1. Adaptar los términos de los acuerdos de precio innovadores (IPA) y tópicos de farmacoeconomía para su aplicación en la metodología que la empresa pretende implementar para orientar a los pagadores de la región de Centroamérica y el Caribe en la toma de decisiones de compra de medicamentos oncológicos de alto costo.
2. Comprender los mecanismos para la organización de actividades dirigidas a la educación básica en tópicos de farmacoeconomía para pagadores de productos oncológicos de la región de Centroamérica y el Caribe.
3. Diseñar material educativo para pagadores no profesionales en salud de la región de Centroamérica y el Caribe, con información general simplificada sobre el cáncer de pulmón, ovario y mama y los medicamentos que AstraZeneca desarrolló para el tratamiento de los mismos.

Justificación

El cáncer, según lo define la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un término genérico utilizado para denominar una gran cantidad de padecimientos, los cuales están caracterizados por el crecimiento anormal de células más allá de sus límites usuales y que tienen la capacidad de invadir otros tejidos o diseminarse a otras partes del cuerpo. Según datos de esta misma entidad, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial. Además, resalta que, en la población masculina, el cáncer de pulmón, próstata, colorrectal, de estómago e hígado son los más comunes, mientras que los principales tipos de cáncer que afectan a la población femenina son el de mama, colorrectal, pulmonar, así como el de cérvix y el de tiroides.¹¹

A pesar de lo mencionado por la OMS, la tendencia global de muerte debida al cáncer ha ido disminuyendo a través del tiempo, con base en la información brindada por un estudio estadístico publicado por la Asociación Americana del Cáncer (ACA, por sus siglas en inglés). Este cambio gradual en el patrón de mortalidad se ha dado gracias a los avances médicos que ha habido tanto para lograr un diagnóstico temprano como en el desarrollo de terapias innovadoras para el tratamiento de esta enfermedad.¹²

Aunque los tratamientos han evolucionado en los últimos años, es bien sabido por todos los que participan en la industria farmacéutica que el desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo, complejo y costoso.¹³ Hay algunas áreas terapéuticas como neurología, oncología y el área respiratoria que requieren una mayor inversión de recursos, debido a que en estas los medicamentos presentan menores tasas de éxito y el tiempo para su desarrollo es mayor. Así mismo, los costos se multiplican aún más si se trata de productos biológicos o biotecnológicos, ya que aunque con estos la tasa de éxito es mayor en comparación con las moléculas pequeñas, el costo de desarrollo así como el tiempo de aprobación es mayor.¹⁴ Todos los factores antes mencionados influyen en el valor económico final que va a tener el producto cuando logre concluir todas las etapas de investigación y sea comercializado.

El tema del precio de los medicamentos es relevante ya que según indica la ACA, en los últimos años la brecha marcada por la desigualdad socioeconómica entre las personas que padecen de cáncer se ha ido ampliando cada vez más, debido a que los precios de las nuevas terapias contra esta enfermedad no son accesibles para todos

los pacientes ni para todos los sistemas de salud.¹² Es por esta razón que lograr que todos aquellos que luchan contra el cáncer puedan disponer de los medicamentos de última tecnología para tratar esta enfermedad es una tarea de gran importancia, pero no es fácil. Alcanzar este objetivo se complica sobre todo cuando se trata con personas ajenas al área de salud, para las cuales es más complicado tomar decisiones basados solamente en criterios clínicos y científicos.

Para conseguir que los pagadores, que están encargados de utilizar racionalmente los recursos económicos que administran, accedan a adquirir determinado producto, es necesario poner en términos adecuados para ellos la información sobre el medicamento, así como poner a su disposición herramientas para que la toma de decisiones no gire en torno únicamente al precio del fármaco. El análisis farmacoeconómico es una de las herramientas disponibles para lograrlo, debido a que combina la información del medicamento obtenida de los estudios clínicos (presentada como los beneficios para la salud y calidad de vida de los pacientes) con las ventajas en términos económicos que podría brindar al sistema de salud. También puede ayudar a demostrar que el monto a pagar se encuentra dentro del umbral socialmente aceptado y que se ajusta al presupuesto que maneja determinada institución.¹⁵

Por tanto, así como es de gran importancia informar de manera adecuada a los profesionales en salud sobre los beneficios y características clínicas de los fármacos más novedosos, de la misma forma es clave educar a quienes fungen como pagadores de esos productos sobre las ventajas que invertir en ellos puede traer tanto en términos de salud y calidad de vida a los pacientes, como en términos económicos a la institución que representan; sobre todo en el área de oncología, donde los medicamentos innovadores y de última generación tienen costos especialmente elevados.

Metodología

Para realizar el proceso de desarrollo e implementación de estrategias educativas en el marco del plan de educación para pagadores del área de Centroamérica y el Caribe del departamento de *Market Access* (MA) de la empresa farmacéutica AstraZeneca CAMCAR Costa Rica, se procederá de la siguiente manera:

- A. Revisión bibliográfica de las patologías de interés. Esta consiste en una búsqueda de información general en las bases de datos de la Universidad de Costa Rica (*ScienceDirect*, *Clinical Key*, *Access Pharmacy*, *Access Medicine*) sobre generalidades del cáncer, así como de cáncer de pulmón, ovario y mama.
- B. Lectura de entrenamientos internos de la empresa relacionados con los productos específicos que han sido desarrollados para el tratamiento de las patologías antes mencionadas.
- C. Revisión bibliográfica, orientada hacia el área de farmacoeconomía, y lectura de material de la empresa sobre el tema de acuerdos de precio innovadores (IPA).
- D. Entrenamiento básico en logística de eventos, requisitos y procedimientos para la aprobación de los mismos, que se va cumpliendo conforme se presentan los eventos.
- E. Colaboración en la coordinación de actividades que reúnen pagadores o expertos clave del área, mediante la realización de labores de apoyo y seguimiento de las actividades organizadas por el personal del departamento, en conjunto con la asistente administrativa.
- F. Determinación de las principales características de los pagadores, con el objetivo de enfocar de forma más adecuada el material, las estrategias y la información utilizadas en el proceso de educación desarrollado.
- G. Revisión de materiales desarrollados por el Departamento Médico y de Mercadeo (tanto de CAMCAR como de otras áreas) para la interacción con pacientes y profesionales en la salud, disponibles en las plataformas internas de la empresa, con la intención de determinar los mensajes clave empleados en estos, así como perfilar su estructura y diseño.

- H. Selección, adaptación y organización de la información sobre las patologías de interés obtenida en las revisiones bibliográficas llevadas a cabo, para su inclusión en el material educativo a realizar.
- I. Enfoque del material educativo para la población meta a la que va dirigido, que son pagadores no profesionales en salud del área de Centroamérica y el Caribe.
- J. Diseño y estructuración del material educativo, haciendo uso de los programas de *Microsoft Office* y herramientas gratuitas disponibles en línea.

Marco Teórico

Farmacoeconomía

En los últimos años, los diversos avances tecnológicos y científicos han impactado la mayoría de ámbitos del mercado, incluyendo al sector salud e involucrando a la industria farmacéutica. Los costos en salud se incrementan cada vez más, y aunque los profesionales en salud desean que sus pacientes reciban las mejores alternativas y obtengan los mejores resultados posibles, muy pocas instituciones cuentan con el presupuesto para cumplir con estas expectativas. Para unificar tanto los objetivos propios, como de los pagadores, profesionales de salud y pacientes, la industria farmacéutica emplea los principios de la farmacoeconomía para estimar los resultados que obtienen los pacientes según la inversión realizada en medicamentos y otros productos y servicios. Esto ha favorecido los procesos de toma de decisiones, asignación de recursos y posicionamiento de productos de alto costo con base en sus beneficios clínicos para los pacientes.^{16, 17, 18}

La farmacoeconomía no solo evalúa los resultados de las terapias, sino que los compara y contrasta con sus costos. Muchos de los estudios farmacoeconómicos se basan en datos observacionales, retrospectivos e información de los estudios clínicos, para obtener una evaluación más realista de la efectividad y seguridad de un medicamento. Los costos y resultados que se evalúan están influenciados por la perspectiva de los estudios farmacoeconómicos, la cual es el punto de vista desde el que se conduce y está basada en el propósito del mismo.^{16, 17, 18} Según varias fuentes, la perspectiva más apropiada es la de la sociedad, por considerarse la más comprensiva al contemplar la carga de la enfermedad y la carga de la estrategia de tratamiento, pero las más utilizadas en la práctica son la perspectiva de la institución o la del pagador.^{17, 18, 19}

Los análisis farmacoeconómicos se dividen en cuatro tipos, cada uno de los cuales mide los costos en unidades monetarias, pero se diferencian en la forma en que se valoran y comparan los resultados.^{16, 18} Un resumen de las principales ventajas y desventajas de cada uno de estos tipos de análisis se puede ver en el Cuadro I.

Análisis de minimización de costos

Es el análisis más simple de realizar porque compara el costo de dos o más alternativas, asumiendo que los resultados son los mismos para cada una, es decir, que son terapéuticamente equivalentes, y por lo general se escoge la opción con menor costo.^{16, 17, 18, 19}

Análisis de costo-beneficio

En este tipo de estudio, tanto los costos como los beneficios se miden en términos monetarios, y se calcula una tasa de beneficio/costo para determinar cuál de las alternativas brinda el mayor beneficio en relación con el costo. Esto es útil cuando los recursos son limitados y es necesario escoger cuál de las alternativas es más adecuada para invertir esos recursos. Además, los tomadores de decisiones pueden comparar múltiples programas o intervenciones con resultados similares o no relacionados.^{16, 17, 18}

Es más práctico utilizar este análisis al evaluar servicios que terapias, ya que es más complicado ponerle precio a los resultados clínicos como los años de vida ganados y a cuestiones como el dolor, el sufrimiento y la vida humana.^{16, 17, 18}

Análisis de costo-efectividad

Este análisis es el más comúnmente utilizado en la literatura. En él, los resultados de las alternativas se miden en unidades físicas o naturales (mejora en la salud, vidas salvadas, reducción en la presión arterial, etc), y aunque la eficacia o los beneficios de las alternativas evaluadas son diferentes, deben poder medirse en las mismas unidades, y tener al menos objetivos similares (como prevención o tratamiento de la misma enfermedad).^{16, 17, 18, 19}

La utilidad de este análisis se hace evidente cuando las decisiones relacionadas con los costos relativos y los beneficios de las alternativas no son aparentes, como cuando una terapia es menos costosa y menos efectiva, o bien, más costosa y más efectiva que otra con la que se compara; por lo que se establece el costo-efectividad relativo para determinar si el beneficio adicional vale el costo extra invertido. Un medicamento costo-efectivo no quiere decir que es el menos costoso o el más efectivo,

simplemente refleja el valor agregado del medicamento con respecto a las alternativas.¹⁶

Mediante el cálculo de la relación costo-efectividad incremental, se puede determinar el costo incremental por cada unidad adicional del beneficio obtenido, un factor conocido como RICE y que se calcula de la siguiente forma:^{18, 19}

$$RICE = \frac{\text{costo total A} - \text{costo total B}}{\text{eficacia total A} - \text{eficacia total B}}$$

el cual puede resultar útil a la hora de la priorización de varias alternativas.¹⁶

Análisis de costo-utilidad

Este análisis toma en cuenta las preferencias del paciente o “utilidades” dentro de los resultados que se miden, utilizando una medida denominada años de vida ajustados por calidad o QALY, la cual combina la cantidad y calidad de vida y considera que todos los años de vida ganados gracias a una terapia no son valorados de la misma forma por los pacientes, y se mide en una escala que va de 1 (salud perfecta) a 0 (muerte). Una de las limitaciones de este análisis es que no se tiene un método aceptado universalmente para medir las utilidades de los pacientes. A pesar de esto y a la dificultad de su realización, este tipo de estudio farmacoeconómico puede ser útil a la hora de comparar terapias en las que la calidad de vida del paciente es una consideración importante, como es el caso de los medicamentos para tratar el cáncer.^{16,}

17

Los QALY permiten comparaciones entre diferentes intervenciones y enfermedades. Los tomadores de decisiones pueden comparar el valor monetario entre diferentes estudios y enfocar su presupuesto en intervenciones que son costo-efectivas. Como el análisis de costo-utilidad usa la misma unidad (QALY), se pueden comparar directamente diferentes estudios en salud.^{18, 19}

Cuadro I. Resumen de las ventajas y desventajas de los cuatro tipos de análisis farmacoeconómicos.

Tipo de Análisis	Ventajas	Desventajas
<i>Minimización de costos</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Simple de realizar - No se miden los resultados de las alternativas 	<ul style="list-style-type: none"> - Sólo se puede utilizar si los resultados son idénticos
<i>Costo-beneficio</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Se puede comparar alternativas con resultados diferentes, ya que todos se miden en unidades monetarias 	<ul style="list-style-type: none"> - Es complicado asignar valor a los resultados clínicos
<i>Costo-efectividad</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Las unidades en que se miden los resultados son fáciles de comprender - Los resultados no deben ser convertidos en unidades monetarias 	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados de las alternativas comparadas se deben poder medir en las mismas unidades
<i>Costo-utilidad</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Se pueden comparar diferentes tipos de resultados, utilizando los QALYs como unidad común 	<ul style="list-style-type: none"> - La dificultad para determinar un valor preciso de QALY

Fuente: Elaboración propia con base en (17)

Todos los tipos de análisis farmacoeconómicos mencionados anteriormente permiten facilitar la labor de los tomadores de decisiones a la hora aceptar o rechazar una opción, y lejos de instaurar una línea rígida, establecen un umbral flexible o un rango que permite que otros factores puedan ser considerados antes del veredicto final.¹⁸

Market Access

En los últimos años, el concepto de *Market Access* (MA) ha ganado popularidad en la industria farmacéutica, debido a que el mercado ha experimentado diversos cambios en su estructura. Dentro de estos cambios se encuentra el establecimiento e implementación de nuevas políticas para contener el aumento en los gastos en salud, las cuales se han considerado necesarias a raíz de los costos cada vez más elevados que tienen los medicamentos y la disminución en los presupuestos de las instituciones. Aunado a esto, las medidas para la aprobación de nuevos productos por parte de las agencias reguladoras son cada vez más estrictas y solicitan mayores requerimientos a las compañías farmacéuticas. También, los pacientes en la actualidad están más empoderados tanto de su enfermedad como de sus tratamientos, por lo que ejercen más presión (tanto de forma individual como en grupos o asociaciones) sobre las instituciones y gobiernos para lograr ser tratados con las terapias más nuevas y efectivas.^{3, 10}

A pesar de la importancia adquirida por las áreas de MA debido a la dinámica de mercado actual, ha sido complicado instaurar una definición que incluya todos los ámbitos de intervención de este campo. En general, se puede decir que MA es el proceso o conjunto de estrategias y actividades desarrolladas para asegurar la disponibilidad de los productos farmacéuticos a un precio justo o adecuado en un sistema de salud específico, lo cual asegura que los pacientes apropiados puedan tener un acceso rápido y continuo al medicamento que necesiten.^{3,10, 20}

En algunos casos, MA se ha percibido como un departamento enfocado solamente en el establecimiento de precios y reembolso, sin tomar en cuenta el componente de multidisciplinariedad que lo caracteriza, ya que se nutre de la contribución de diferentes departamentos como mercadeo, asuntos regulatorios, farmacoeconomía y *outcomes research*, entre otros, y busca la satisfacción de las necesidades no solo de los pagadores sino también de los pacientes y de los diferentes *stakeholders* que han surgido con el ya mencionado nuevo comportamiento del mercado farmacéutico.^{3, 10, 20}

Como parte de las estrategias que se utilizan en el área de MA para satisfacer las necesidades de las partes involucradas en el proceso de compra de medicamentos

y lograr el acceso de los productos al mercado, y además de los análisis farmacoeconómicos mencionados en la sección previa, se emplean los acuerdos innovadores de precio, conocidos como “*Innovative Price Agreements*” (IPA) o “*Managed Entry Agreements*” (MEA).^{21, 22, 23}

Estos acuerdos fueron creados entre los fabricantes de medicamentos y los pagadores, a través de la distribución del costo de la incertidumbre entre ambas partes,²² con el fin de habilitar el acceso al mercado de aquellos medicamentos novedosos, de costo elevado, que tienen evidencia de poder brindar beneficios a un grupo de pacientes y de tener un efecto limitado en otros grupos, o que tienen evidencia solamente para poblaciones pequeñas de pacientes.²¹ Los IPA han sido ampliamente utilizados en Europa y un poco menos en Estados Unidos (debido al modelo de aprobación de medicamentos y a la estructura del sistema de salud de ese país),²¹ y han estado cobrando importancia y popularidad en los últimos años.

De forma general, se puede clasificar los IPA en dos tipos: los que son meramente financieros (como el establecimiento de umbrales más allá de los cuales se ofrecen descuentos o cobertura del costo de los productos, acuerdos basados en el volumen de compra o simples descuentos) y los que están basados en resultados clínicos o *performance* del medicamento a nivel clínico (como la generación de evidencia mediante estudios en la vida real o resultados evaluados en pacientes individualmente).^{21, 23}

A pesar de que los acuerdos financieros son más fáciles de implementar, se pierde la oportunidad de generar evidencia post-comercialización que eventualmente serviría para elaborar propuestas de valor más robustas para los productos.²⁴ Además, estudios realizados donde se toma en cuenta la opinión y experiencia de pagadores o *stakeholders* sugieren que estos consideran más atractivos aquellos acuerdos que les pueden proporcionar un valor adicional, más allá de un simple descuento en el precio del medicamento.²³

Con base en todo lo anterior, resalta la importancia que tiene el área de MA para derribar las barreras que interpone el mercado farmacéutico para el acceso de los pacientes a los medicamentos que necesitan,¹ haciendo uso de diversas herramientas (como los análisis farmacoeconómicos) y estrategias (como los acuerdos de precio

innovadores y la educación dirigida a pagadores, profesionales en salud e inclusive los mismos pacientes) que favorezcan el acceso de los medicamentos o que guíen y faciliten la toma de decisiones para la inclusión de terapias (sobre todo aquellas de alto costo) que benefician a los pacientes que sufren determinados padecimientos y que fortalecen la práctica de la salud pública.²⁵

Patologías blanco de los principales medicamentos oncológicos de AstraZeneca

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es conocido como el “asesino silencioso”, por ser la enfermedad ginecológica más fatal de todas. Según se estima, esta malignidad se diagnostica en un 70% de los casos hasta que ha progresado a estados III o IV, ya que los síntomas son inespecíficos y no existen pruebas diagnósticas adecuadas para su detección temprana.^{26, 27, 28, 29} Constituye el 2,5% de los cánceres femeninos y el 5% de las muertes por cáncer.³⁰ La sobrevivencia de las pacientes 5 años luego del diagnóstico depende de varios factores, pero como la mayoría de pacientes se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad, esta es de alrededor de un 25%, mientras que si el diagnóstico se realiza en etapas tempranas, la sobrevivencia es de hasta un 90%.³⁰

Se estima que durante 2018 se diagnosticaron más de 295 000 nuevos casos de cáncer de ovario en el mundo, y la cantidad de muertes por esta enfermedad alcanzó los 185 000, siendo el sétimo cáncer más común en mujeres y la octava causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial.³¹ En Costa Rica, los datos reportados para el 2018 en GLOBOCAN, indican un registro de 146 nuevos casos de cáncer de ovario y lo ubican como la décima cuarta causa de muerte por cáncer en el país, y la octava causa de muerte por cáncer en mujeres, con casi 100 vidas de mujeres cobradas en ese período.³¹ La información disponible en el Ministerio de Salud a este respecto, muestra que desde el 2015 el cáncer de ovario se ha encontrado en el top 10 de los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticados y con mortalidad más frecuente en la población femenina con tumores malignos en el país.³²

Este tipo de cáncer usualmente está confinado a la cavidad abdominal, pero la metástasis se puede dar en hígado y pulmones, utilizando como vías de transporte los sistemas linfático y circulatorio.²⁸ Dentro de los signos y síntomas relacionados con esta enfermedad del sistema reproductor femenino se encuentran: distensión abdominal, dolor abdominal, frecuencia urinaria, saciedad temprana o sensación de llenura, cambios en hábitos intestinales, sangrado vaginal sin explicación.^{28, 29}

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario se incrementa con la edad, siendo raro en mujeres menores de 30 años y presentándose de forma más común en mujeres mayores de 50 años (en la etapa peri y posmenopáusica).^{28, 29}

Los antecedentes familiares y la predisposición genética también juegan un papel muy importante, y presentarlos ha demostrado aumentar el riesgo de una mujer de padecer esta enfermedad.²⁸ Las mutaciones en los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2 se han ligado a este tipo de cáncer debido a la relación que estos tienen con los procesos de reparación de daños al ADN. La mutación en BRCA1 es más prevalente y se asocia con la mayoría de casos de cáncer de ovario hereditarios, además de que el cáncer relacionado con la mutación en este gen se presenta en pacientes más jóvenes y los tumores que se desarrollan son más agresivos.²⁹

Además, algunos estudios han demostrado que el riesgo de cáncer de ovario aumenta con la cantidad de ciclos de ovulación que ha tenido una mujer, debido a la respuesta proinflamatoria que se da durante la ovulación, por las constantes rupturas y reparaciones que experimenta el epitelio ovárico, lo que aumenta el riesgo de desarrollar mutaciones durante el proceso de reparación del tejido. En relación con esto, se ha visto que aquellas condiciones que interrumpen la ovulación o reducen el número de estas minimizan el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, como por ejemplo el uso de anticonceptivos, el embarazo, la lactancia, la menarquia tardía y la menopausia temprana.^{28, 29}

Las herramientas de detección con las que se cuenta actualmente son en cierto modo efectivas, pero hasta el momento son poco sensibles, poco específicas o invasivas. Entre ellas se encuentran los exámenes pélvicos (que solo detectan tumores de gran tamaño), el ultrasonido transvaginal (TVUS), el antígeno cancerígeno sérico 125 (CA-125) (cuyos niveles pueden estar alterados en varias condiciones no

necesariamente malignas), las cuales de forma individual no contribuyen mucho a mejorar el diagnóstico de este tipo de cáncer, por lo que generalmente se utilizan en conjunto, sin generar una gran mejora en las tasas de detección.^{28, 29} Como con otros tipos de cáncer, el diagnóstico definitivo se realiza con la biopsia de una muestra de tejido.²⁸

En cuanto al tratamiento de este tipo de cáncer, en primera línea se tiene la realización de cirugía para reducir el tamaño y la administración de 6 ciclos de un régimen de quimioterapia compuesto por una combinación de taxano y platino. Aunque alrededor del 70% de los pacientes logran una respuesta completa inicial con este tratamiento, más del 50% van a ser recurrentes dentro de los dos primeros años del diagnóstico, y solo del 20% al 40% de los pacientes con cáncer de ovario en estadio III o IV que recibieron quimioterapia y cirugía, siguen con vida 5 años después del diagnóstico.^{28,29}

El objetivo del tratamiento depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y el ideal es conseguir la curación de la paciente. Sin embargo, en pacientes con enfermedad metastásica o que no son candidatas para cirugía, el objetivo está dirigido a aliviar los síntomas y prolongar la sobrevivencia tanto como la calidad de vida sea aceptable.²⁹

A pesar de que la sobrevida global (OS) para las pacientes con cáncer de ovario no ha cambiado de forma significativa, la sobrevivencia libre de progresión (PFS) ha mejorado, y esto se traduce en un menor tiempo recibiendo quimioterapia y por tanto un mejoramiento global en su calidad de vida.²⁹

Dentro de los medicamentos de terapia dirigida aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento del cáncer de ovario, destacan los inhibidores del PARP, olaparib, niraparib y rucaparib.²⁷

Las PARPs (poli(ADP-ribosa) polimerasas) son una familia de 17 nucleoproteínas caracterizada por un sitio catalítico común que transfiere un grupo ADP-ribosa hacia una proteína aceptora específica, utilizando NAD⁺ como cofactor, en un proceso conocido como PARilación. Esto le permite participar en muchas funciones, dentro de las que se encuentran los procesos de reparación de daños de simple banda del ADN. El PARP1 se asocia a la cromatina, y cuando hay un daño al ADN, se recluta

este complejo entre otras sustancias. Las cadenas de ADP-ribosa producto del proceso de PARilación actúan como centros de ensamblaje para factores de unión a PAR, y favorecen la reparación del material genético por las enzimas de reparación (ADN-polimerasa β , ADN-ligasa III).^{27, 33}

Si existe un daño en la actividad del PARP1, el proceso de reparación del ADN se vuelve deficiente. En este caso, entrarían en acción los genes BRCA1 y BRCA2, para asumir la reparación de los daños en el material genético, o cubrir los daños de doble banda. Se ha visto que las células que presentan deficiencia de los genes BRCA1 y BRCA2 son más dependientes de la vía del PARP1 para llevar a cabo la reparación del ADN, por lo que la administración de inhibidores del PARP a pacientes con células cancerígenas deficientes en BRCA1/2, favorecería la muerte celular por la disfunción de los mecanismos de reparación de los daños al ADN.^{33, 34} En resumen, el uso de inhibidores de PARP lleva a una acumulación de daño en el ADN y a la muerte de las células tumorales.³⁵ Es importante mencionar que, en ocasiones, las células cancerosas también utilizan a las proteínas PARP para reparar los daños que les causan los quimioterapéuticos²⁸ generando así tumores resistentes a estos medicamentos. Por esta razón, los inhibidores del PARP como el olaparib se utilizan en pacientes sensibles a los platinos, ya que su actividad antitumoral está relacionada con la sensibilidad del tumor a estos agentes.²⁷

El olaparib fue el primer inhibidor de PARP introducido en la práctica clínica.²⁷ A lo largo de los años, se han realizado diversos estudios clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de este medicamento en el tratamiento de cáncer de ovario y de otros tipos de cáncer, con base en los cuales se ha conseguido la aprobación de las indicaciones por las agencias regulatorias internacionales.

Cáncer de mama hormonal positivo

Las mamas son sitios comunes donde se desarrolla el cáncer.³⁶ La mortalidad debida a este tipo de cáncer ha disminuido en los últimos años gracias al mejoramiento en las técnicas de detección y a la efectividad de las terapias.^{36, 37} En general, se diagnostica en etapas tempranas, cuando los tumores son pequeños y están

localizados,³⁶ aunque alrededor de un 6% de las pacientes presentan la enfermedad en estado metastásico al momento del diagnóstico.³⁸

Se estima que durante 2018 se diagnosticaron más de 2 080 000 nuevos casos de cáncer de mama en el mundo, y la cantidad de muertes sobrepasó las 626 000, convirtiéndolo en el cáncer más comúnmente diagnosticado en mujeres, la quinta causa de muerte por cáncer y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial.^{31, 39, 40} La sobrevivencia promedio 5 años después del diagnóstico para esta enfermedad es del 90%, mientras que a los 10 años es de 83%. El 62% de los casos de cáncer se detecta cuando el tumor se encuentra solamente en una de las mamas, y la sobrevivencia a los 5 años es del 99%. Sin embargo, si el cáncer se detecta cuando ya se ha diseminado a otras partes del cuerpo, la sobrevivencia a los 5 años ronda el 27%.³⁸

La información del Registro Nacional de Tumores en el Ministerio de Salud, muestra que en 2015 el cáncer de mama representaba la primera causa de diagnóstico y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Costa Rica,³² tendencia que se mantiene hasta la actualidad según los datos reportados para el 2018 en GLOBOCAN, donde además se ubica al cáncer de mama como la cuarta causa de muerte por cáncer en el país, con más de 425 vidas cobradas en ese período.³¹

Los tipos de cáncer de mama se pueden agrupar en tres clasificaciones. La primera es la de los tumores positivos para receptores hormonales, los cuales pueden ser de estrógenos o progesterona,³⁸ y representa la mayor cantidad de tumores de mama,⁴¹ que va entre un 60% y un 75%.^{38, 42} La segunda clasificación es la de los tumores positivos para el HER2 o receptor del factor de crecimiento epidermoide, el cual constituye entre el 15% y 20% de los cáncer de mama.^{38, 43} Por último, la tercera clasificación es la que se conoce como “triple negativo”, la cual incluye los tumores negativos para los marcadores mencionados previamente, y representa entre el 10% y 17% de los tumores de mama.^{38, 44}

Dentro de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama se encuentran la edad (mayores de 50 años³⁷), el sexo (las mujeres tienen mayor riesgo³⁷), factores endocrinos (enfermedad dependiente de hormonas³⁷), factores genéticos y factores relacionados con el ambiente y el estilo de vida.³⁶

Muchos de los factores endocrinos asociados con el aumento del riesgo del cáncer de mama están relacionados con la duración total de la vida menstrual, como la menarquia temprana (antes de los 12 años) y la menopausia tardía (después de los 55 años).^{36, 37, 45} También se pueden mencionar la nuliparidad y una edad avanzada en el primer embarazo (mayor de 30 años) como factores que incrementan el riesgo de por vida de desarrollar cáncer de mama, ya que se ha sugerido que el tiempo entre el inicio de la primera menstruación y la edad del primer embarazo genera una ventana en que el ambiente hormonal desbalanceado reacciona con el tejido mamario abundante y altamente sensible.³⁶ Con base en esto, se ha desarrollado una teoría de que las diferencias en la incidencia de cáncer de mama a nivel internacional están relacionadas con las variaciones en la edad de la menarquia, edad de la menopausia o del primer parto.^{36, 37}

Como se mencionó para el caso de cáncer de ovario, las mutaciones de línea germinal en los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2, están asociadas con el aumento en el riesgo de cáncer de mama, debido al papel que tienen estos en los procesos de reparación de los daños al ADN.^{36, 45} El tipo de mutación en el gen BRCA podría influir en el tipo de cáncer de mama que se desarrolla. Se ha observado que las mutaciones BRCA1 tienden a favorecer el desarrollo de cáncer de mama triple negativo (negativo para los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, y negativo para HER2), mientras que las mutaciones BRCA2 tienden a favorecer el desarrollo de cáncer de mama positivo para el receptor hormonal de estrógenos.³⁷

Los principales procedimientos diagnósticos utilizados para la detección del cáncer de mama son el examen clínico, la mamografía, el ultrasonido de mama y el estudio de imagen mediante resonancia magnética.⁴² En la mayoría de los casos, el primer signo de esta enfermedad es la detección, ya sea por la misma paciente o por una evaluación de rutina, de una masa o abultamiento indoloro en alguno de los senos, que usualmente es solitaria, unilateral, sólida, dura, irregular e inmóvil, y se ha aceptado entre los clínicos que cuanto más pequeña la masa, mayor probabilidad de cura.³⁶

Las células de cáncer de mama usualmente migran a otros sitios mediante los sistemas linfático y circulatorio, generando metástasis en sitios como nódulos linfáticos, piel, hueso, hígado, pulmones y cerebro. El tratamiento del cáncer de mama

metastásico (MBC) con terapia citotóxica, biológica o endocrina, suele concluir con una regresión de la enfermedad y un mejoramiento en la calidad de vida.³⁶

La terapia de elección para el tratamiento de este tipo de cáncer depende de la presencia o no de ciertas características del tumor (como la presencia de receptores de estrógenos o progesterona y HER2) y del sitio en que se encuentre.^{36, 37} La terapia endocrina es la primera elección para pacientes con tumores positivos al receptor hormonal que exhiben el primer signo de enfermedad metastásica en tejidos blandos, hueso o pleura, ya que tiene la misma probabilidad de respuesta que la quimioterapia pero con un perfil de toxicidad más aceptable.³⁶ Las pacientes con cáncer positivo para el receptor hormonal de estrógenos tienen un mejor pronóstico que aquellos negativos para este marcador, y el empleo de terapia endocrina adyuvante en estos casos reduce el riesgo de recurrencia.³⁷

Los pacientes que responden a terapia endocrina inicial, en general responden a una segunda e incluso tercera manipulación hormonal,^{36, 37} pero la tasa de respuesta va disminuyendo con cada una de las terapias endocrinas subsecuentes. Se utilizan tratamientos hormonales secuenciales, usualmente por varios años, hasta que los tumores dejan de responder o el paciente deja de beneficiarse, antes de considerar el inicio de la terapia citotóxica.³⁶

Los objetivos farmacológicos de la terapia endocrina para el cáncer de mama incluyen la disminución de los niveles circulantes de estrógenos y la prevención de los efectos de los estrógenos en la célula tumoral, mediante el bloqueo de los receptores hormonales o el retrocontrol negativo de estos. La elección de una terapia endocrina particular está basada en el mecanismo de acción, la toxicidad y la preferencia de la paciente. Con base en esto, el tamoxifeno es el agente inicial preferido cuando hay cáncer de mama metastásico en mujeres premenopáusicas; mientras que para mujeres posmenopáusicas, se suelen utilizar primero los inhibidores de aromatasa (IA), seguidos de otras terapias endocrinas según la progresión.³⁶

Las opciones de tratamiento mayormente estudiadas para abordar el cáncer de mama hormonal positivo son los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs) y los inhibidores de aromatasa (IA), que constituyen el estándar de tratamiento para estos casos. Los IA son el estándar en el tratamiento de primera línea

para pacientes con cáncer de mama. El SERM tamoxifeno también ha sido ampliamente utilizado para tratar tanto a pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado como tratamiento de primera línea. Sin embargo, los pacientes desarrollan eventualmente progresión del cáncer o resistencia al tamoxifeno, y usualmente se tratan con una segunda línea de tratamiento hormonal. Desafortunadamente, la mayoría de pacientes diagnosticados con cáncer de mama avanzado progresan o recaen durante o luego del tratamiento con alguna de estas terapias específicas, y se necesitan agentes hormonales adicionales para continuar tratando a estos pacientes al momento de la progresión.⁴⁶

El fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor de estrógenos (también conocido como regulador negativo selectivo del receptor de estrógenos o SERD), derivado del estradiol, que además de interactuar con los receptores de estrógenos (ER) tanto α como β , carece de actividad agonista parcial y favorece la degradación del complejo receptor-medicamento.^{36, 46, 47, 48} Este fármaco no muestra resistencia cruzada con el tamoxifeno, y más bien ha demostrado ser activo en pacientes con cáncer de mama previamente tratados con un SERM como tamoxifeno o con un IA no esteroideo como anastrozol.⁴⁶

La administración de fulvestrant es mensual, a una dosis de 500mg como inyecciones intramusculares depot, lo cual es una particularidad de este medicamento. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 7 días y se mantienen durante un mes, por lo que se administran con una frecuencia de 28 días, excepto en el primer ciclo, donde se administra una dosis extra en el día 14.^{36, 47} Entre los eventos adversos comúnmente relacionados con fulvestrant, se incluyen reacciones en el sitio de inyección, calores, astenia y dolores de cabeza.³⁶

El fulvestrant está aprobado como segunda línea de terapia para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y tumores positivos para el receptor de estrógenos, para recaídas de la enfermedad durante o después de terapia antiestrogénica adyuvante o progresión durante la terapia antiestrogénica.^{36, 46} En teoría, se podría esperar que biológicamente el fulvestrant tenga resultados similares a los de las pacientes posmenopáusicas en mujeres premenopáusicas, pero no hay datos que confirmen la seguridad o eficacia en esta población.³⁶

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en el mundo y es la malignidad que con mayor frecuencia presenta desenlaces fatales a nivel mundial.^{39, 49, 50, 51, 52, 53} Para asignar valores numéricos a lo mencionado anteriormente, se estima que durante 2018 se diagnosticaron más de 2 093 000 nuevos casos de cáncer de pulmón en el mundo, y más de 1 760 000 pacientes perdieron la vida por esta enfermedad, siendo la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres (luego del cáncer de mama) a nivel mundial.³¹ A pesar de estas estadísticas, la incidencia y tasa de mortalidad han ido en declive gracias a la disminución en el fumado en los últimos años.^{51, 52, 53}

En Costa Rica, el cáncer de pulmón representa la séptima causa más común de cáncer y la sexta causa de muerte por cáncer, con casi 400 muertes durante 2018 según GLOBOCAN.³¹ Tomando en cuenta los datos del Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud, esta tendencia viene desde 2015, donde el cáncer de pulmón se ha encontrado en los top 10 de incidencia y mortalidad de cáncer tanto para hombres como para mujeres en el territorio nacional.³²

Existen dos clasificaciones generales del cáncer de pulmón, el de células pequeñas (*small cell lung cancer* o SCLC), que representa alrededor de un 15% de los casos de cáncer de pulmón, y el de células no pequeñas (*non-small cell lung cancer* o NSCLC), que representa el restante 85% de casos y se divide a su vez en 3 subtipos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes.⁵² En alrededor de la mitad de los casos, los pacientes se presentan con la enfermedad en estado avanzado o metastásico al momento del diagnóstico, lo que reduce las posibilidades de sobrevivencia.^{51, 52, 53}

Los signos y síntomas iniciales más comunes incluyen tos, disnea, dolor de pecho o incomodidad, con o sin hemoptisis. Desafortunadamente, muchos de los pacientes con cáncer de pulmón tienen enfermedades crónicas pulmonares o cardiovasculares (usualmente relacionadas con el fumado), y esos síntomas pueden pasar inadvertidos o ser atribuidos a la enfermedad concomitante.⁵¹

Cada uno de los dos tipos generales de cáncer de pulmón presenta mutaciones que son más frecuentes en uno u otro, lo que permite dirigir la terapia de forma más

específica dependiendo del caso. Por ejemplo, el NSCLC tiene la tendencia a sobreexpresar el receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR), por lo que fármacos dirigidos hacia esta diana podrían favorecer el tratamiento de este tipo de cáncer.⁵¹

El NSCLC muestra una fuerte asociación con el uso de tabaco. Este representa el factor de riesgo modificable más importante para prevenir este tipo de cáncer. Otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo de NSCLC son la exposición a carcinógenos del entorno laboral o del ambiente y a la contaminación en general.^{51,52,53}

Entre las principales intervenciones que se utilizan para el tratamiento del cáncer de pulmón se encuentran la quimioterapia basada en platinos, cirugía, radioterapia, o combinaciones de las anteriores, y la elección de estas depende del tipo histológico del tumor, su tamaño y localización, así como la presencia de metástasis a la hora del diagnóstico.^{51, 54} A pesar de que el pronóstico de los pacientes no ha mejorado mucho, el desarrollo de terapia dirigida, enfocada a tratar el cáncer de pulmón, constituye un gran avance y una opción para los pacientes que sufren esta enfermedad.⁵⁴

La mayoría de los tumores en fase avanzada no se pueden remover mediante cirugía y se diseminan a otros sitios. La quimioterapia de primera línea en estos pacientes tiene el objetivo de paliar síntomas, mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevivencia. El tratamiento administrado al paciente depende de varios factores, como la edad, las comorbilidades y el *performance status* según ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), siendo este último el mejor predictor de una respuesta favorable del paciente al tratamiento.⁵¹ Además del tratamiento basado en la sobrevivencia, todas las terapias deberían mejorar la calidad de vida mediante el alivio de los síntomas.⁵¹

Las terapias más recientes para el tratamiento del cáncer de pulmón incluyen a los medicamentos inhibidores de tirosin quinasa para el receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR-TKIs). El EGFR es un receptor transmembrana con actividad tirosin quinasa (TK) que participa en los procesos de crecimiento y diferenciación de células epiteliales. En la porción extracelular del receptor hay un sitio de unión a ligando, que cuando es ocupado por un agonista, genera la dimerización y estimula la actividad TK, la cual mediante la fosforilación de residuos de tirosina en la

porción intracelular del receptor, desencadena diversas cascadas de señales intracelularmente.³³ Los fármacos TKI actúan sobre la porción intracelular de los receptores, deteniendo o alterando las cascadas de señalización que se desencadenan luego de la dimerización y activación del receptor.³³

Las terapias dirigidas con TKIs de primera o segunda generación en pacientes con NSCLC avanzado y que presentan mutaciones en EGFR, han demostrado un beneficio clínico significativo con una tasa de respuesta de más del 70%, una supervivencia libre de progresión (PFS) en un rango de los 9 a los 13 meses y una supervivencia total promedio de 20 a 30 meses.⁵³ A pesar de estos resultados alentadores, los pacientes tratados con EGFR-TKIs de primera y segunda generación tienden a desarrollar resistencia a estos medicamentos, la cual se relaciona de forma más frecuente con la mutación T790M en el exón 20, que lleva a la sustitución de una metionina por una treonina en la posición 790 del dominio quinasa del EGFR,^{52, 54} lo que causa un cambio estructural en el EGFR y genera resistencia al gefitinib.⁵⁵ Existen reportes de caso que han mostrado que esta mutación se puede perder luego de un periodo de tiempo libre de TKIs, y luego de esto los pacientes pueden responder nuevamente a la terapia con este tipo de fármacos.⁵⁵

El gefitinib y el osimertinib son fármacos TKI. Por un lado, el gefitinib inhibe el EGFR debido a que compite con el ATP por su sitio de unión al dominio TK en la porción intracelular del receptor. Está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC metastásico con mutación en EGFR. Por su parte, el osimertinib es un EGFR-TKI de tercera generación que tiene como blanco específico la mutación T790M en el EGFR, la cual se adquiere usualmente posterior al tratamiento con otros TKIs. Por tanto, este medicamento está indicado para pacientes con NSCLC que han progresado luego de un tratamiento previo con TKIs y que presentan la mutación T790M.^{33, 34, 53}

En los diferentes estudios clínicos realizados para evaluar la eficacia de osimertinib, se observó que la supervivencia libre de progresión (PFS) fue mayor en los pacientes a los que se administró este medicamento comparado con los que recibieron quimioterapia. Este mismo resultado se obtuvo en los pacientes que recibieron osimertinib como terapia de primera línea frente a aquellos a los que se administró EGFR-TKIs de primera o segunda generación como primera línea. Además, el osimertinib demostró tener una mayor penetración en la barrera hematoencefálica en

comparación con otros EGFR-TKIs, lo que favorece a los pacientes con metástasis en sistema nervioso central (SNC), que son frecuentes en pacientes con NSCLC avanzado y aún más si hay presencia de mutaciones EGFR.⁵³

Durante las investigaciones sobre EGFR-TKIs, se descubrió que algunos pacientes presentaban poca respuesta al tratamiento y otros una más marcada, lo que llevó a los investigadores a buscar factores específicos (biomarcadores), tanto del tumor como del paciente, que podrían predecir una mejor respuesta a estos agentes. Finalmente, se encontró que los mejores perfiles de respuesta los tienen los pacientes que nunca han fumado, mujeres, asiáticos y quienes presentan histología de adenocarcinoma, ya que en estos individuos es más frecuente encontrar las mutaciones de EGFR.⁵¹

Para los pacientes que no presentan mutaciones en EGFR, el principal tratamiento para el NSCLC ha sido la quimioterapia, con resultados moderados. Afortunadamente, en los últimos años, los inhibidores de puntos de control del sistema inmune se han convertido en una modalidad de tratamiento importante para el NSCLC avanzado.⁵⁷

El sistema inmune presenta una serie de señales activadoras e inhibitorias para auto-regular sus respuestas, y se ha buscado tomar ventaja de estas vías para favorecer que los linfocitos T reconozcan y eliminen las células cancerosas, y así se han desarrollado los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune o *immune checkpoint inhibitors*. El proceso inicia cuando las células cancerosas muertas liberan antígenos que son reconocidos por las células presentadoras de antígenos (APCs), las cuales viajan hasta los nódulos linfáticos, y expresan ligandos en su superficie que interactúan con los receptores en la superficie de los linfocitos T. De esta forma se da la activación (interacción B7/CD28) o inhibición (interacción B7/CTLA-4 o PD-1/PD-L1) de los linfocitos T.³³ Las células cancerosas, mediante la expresión del antígeno PD-L1 en su superficie, utilizan la vía del PD-1/PD-L1 como mecanismo de evasión de la respuesta inmune antitumoral.^{33, 57}

Los anticuerpos monoclonales anti PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) y anti PD-L1 (atezolizumab) han sido aprobados por la FDA y la Comisión Europea para el tratamiento de NSCLC metastásico. Los metaanálisis en NSCLC avanzado sugieren

que los pacientes con mayor expresión de PD-L1 consiguen mejores respuestas con los agentes anti PD-1 y anti PD-L1, en comparación con los pacientes que tienen una menor expresión de este marcador. Por su parte, análisis retrospectivos sugieren que los tumores EGFR+/ALK+ tienen una menor respuesta a estos tratamientos que los tumores EGFR-/ALK-.⁵⁷

El durvalumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1k humana, selectivo y de alta afinidad, que fue diseñado para reducir la citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos. Este medicamento bloquea la unión del PD-L1 al PD-1 y CD80, lo que permite que las células T reconozcan y eliminen las células tumorales. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico luego de la administración de terapia basada en platinos en conjunto con radioterapia. Ha demostrado actividad antitumoral en estudios clínicos de fase 1 y 2 en diferentes tumores sólidos, incluyendo NSCLC. La mayoría de pacientes que obtuvieron una respuesta positiva con este medicamento presentaban tumores cuyas células expresaban en al menos un 25% el antígeno PD-L1.⁵⁷

A pesar de estos avances en la terapia, las opciones estándar no están disponibles para pacientes con NSCLC cuya enfermedad ha progresado luego de dos líneas de tratamiento. Los medicamentos utilizados con frecuencia en estos casos son el erlotinib (indicado en como tercera y subsecuentes líneas, y presentando poca actividad) y la combinación de gemcitabina y vinorelbina (utilizado debido a su buen perfil de seguridad, sin tener un beneficio claro).⁵⁷

Resultados

Búsqueda de información

De las diferentes búsquedas de información realizadas (cáncer de ovario, mama, pulmón; farmacoeconomía; MA; IPA), se obtuvo múltiples resultados de libros y artículos de revistas científicas en las diferentes bases de datos tanto de acceso público como en aquellas pertenecientes al Sistema de Bibliotecas de la Universidad de Costa Rica, así como en sitios web de agencias internacionales (WHO, ASCO, ESMO, entre otras). Además de las búsquedas en las bases de datos, se realizó una revisión en la red interna de la empresa para obtener los documentos que sirvieron como base para la elaboración del material relacionado con IPA.

A partir de estas fuentes, luego de la lectura y selección, se extrajo la información más relevante de cada una, complementando los datos y unificando aquellos que estuvieran duplicados. Todo esto fue recopilado en un documento para facilitar su organización y clasificación para ser incluidos en los diferentes materiales.

Material sobre IPA

Del archivo disponible en la red interna de la empresa, se seleccionó la información considerada más relevante para los pagadores, que incluye la clasificación de los acuerdos, la definición de cada uno y sus beneficios potenciales, además de un ejemplo de un caso en que ese tipo de acuerdo haya sido empleado en el pasado en el ámbito farmacéutico.

La información fue organizada en una serie de diapositivas con la herramienta *Microsoft Office PowerPoint* haciendo uso de la plantilla predeterminada de la empresa, así como de plantillas y otras herramientas gratuitas disponibles en línea. Los mensajes clave en cada caso se resaltaron con cambios en el formato del texto y haciendo uso de colores para hacer la información visualmente más atractiva.

La presentación fue estructurada de la siguiente manera:

- Una diapositiva con la clasificación general de los IPA para mostrar una visión global de los mismos.
- Una diapositiva de transición que indique el grupo de acuerdos que van a ser expuestos (sean financieros, basados en resultados o basados en servicios).

- Para describir cada tipo de acuerdo, se utilizó un mínimo de dos diapositivas.
 - o En la primera se colocó la definición de cada acuerdo de forma gráfica para facilitar su interpretación y comprensión, y se enlistaron los beneficios potenciales para el pagador o sistema de salud.
 - o En la segunda se mencionan características adicionales del acuerdo.
 - o En los casos en que se dispone de información sobre un caso en que determinado acuerdo fuera utilizado en el ámbito farmacéutico en el pasado, se colocó a modo de ejemplo en una diapositiva, mencionando la empresa, el producto y el área terapéutica involucrados en el acuerdo, así como el contexto en que se dio y los términos del mismo.

En la sección de notas de cada diapositiva se incluyó la información completa que sirvió como base para su elaboración, con el fin de que cualquier persona del departamento de MA que requiera utilizar este material tenga acceso a contenido adicional para desarrollar la actividad educativa con los pagadores.

Materiales sobre cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de ovario

Previo a la elaboración de los materiales educativos para pagadores sobre las patologías de interés (cáncer de pulmón, ovario y mama), se realizó una búsqueda de los materiales acerca de estos temas desarrollados anteriormente por los departamentos médico y de mercadeo tanto de CAMCAR como de otras divisiones de AstraZeneca, los cuales se encuentran disponibles en dos plataformas determinadas, a las cuales se tuvo acceso con la colaboración del personal de mercadeo.

Como resultado de esta búsqueda, se descargaron 15 documentos relacionados con cáncer de mama, pulmón y ovario, elaborados para las regiones de CAMCAR, UK, España, Estados Unidos y otros de acceso global. Estos materiales fueron revisados y comparados para determinar la estructura con que se organizó la información, los mensajes clave, los principales rasgos del diseño (tamaño y tipo de letra, tipo de íconos, colores, uso del espacio), la población meta y el lenguaje utilizado.

Tomando en cuenta los aspectos anteriores, se procedió con el diseño de cada uno de los materiales, empleando como base el color utilizado para representar la lucha

contra la patología correspondiente: rosado para cáncer de mama, turquesa para cáncer de ovario y blanco para cáncer de pulmón.

La organización de la información incluida se distribuyó de la siguiente forma:

- En la cara frontal, se incluyó el título en tamaño grande para hacerlo llamativo, con una columna destinada a mostrar la información epidemiológica y estadística más relevante sobre cada tipo de cáncer, como cantidad de nuevos diagnósticos en el último año, cantidad de muertes, el lugar que ocupa ese tipo de cáncer en el ranking mundial de diagnóstico y mortalidad, sobrevivencia a 5 años del diagnóstico, entre otros.
- Además de esto, en el espacio adicional de la cara frontal se colocó la clasificación del cáncer en caso de que se considerara importante recalcarlo, los principales síntomas (sobre todo en los casos en que estos son inespecíficos y favorecen que el diagnóstico se dé en estados avanzados de la enfermedad) y los principales factores de riesgo.
- La cara dorsal de la página se tituló "*Additional facts about XX cancer*" y se dividió en dos secciones:
 - o La primera sección fue dedicada a las principales estrategias terapéuticas que se utilizan para el tratamiento de la patología. Esta información se ubicó en una tabla comparativa con las metas y eventos adversos principales de cada terapia.
 - o En la segunda sección se colocaron los ámbitos de la calidad de vida de los pacientes, afectados tanto por la enfermedad misma como por los tratamientos empleados para su abordaje.

La información incluida es básica y simple, haciendo uso de un lenguaje sin tecnicismos médicos, y se complementó con el uso de íconos sencillos para hacerlo más llamativo y favorecer su comprensión rápida. De igual forma que con el material sobre IPA, se hizo énfasis en los mensajes clave con cambios en el formato y color del texto.

Apoyo en la coordinación de un evento

Para iniciar con el proceso de aprobación del evento, se concertó una reunión entre las partes interesadas para coordinar los detalles de la actividad. Es importante mencionar que semanas antes de llevada a cabo esta reunión, personal del departamento de acceso se había encargado de contactar y negociar con el médico que iba a realizar el papel de *speaker*, así como con los participantes de la charla.

La información sobre el evento discutida en la reunión fue incluida en la plataforma utilizada para aprobación de actividades por la asistente administrativa, que cuenta con el acceso requerido a este portal. A partir de este momento, se dio inicio con el seguimiento al proceso de aprobación, cuyos detalles se especifican en el Cuadro II.

Cuadro II. Información general del proceso de aprobación del evento con un médico (*speaker*) a realizarse el 10 de junio en Costa Rica.

Fecha	Actividades realizadas
Miércoles 22 de mayo	Reunión para coordinación de la actividad
Jueves 23 de mayo	Inclusión de la información del médico (<i>speaker</i>) y de la actividad en un portal interno de la empresa
Viernes 24 de mayo	Generación del informe sobre los datos ingresados el día anterior (requerido en la plataforma de aprobación) Inclusión del evento con todos sus requisitos en la plataforma para su aprobación
Martes 28 de mayo	Aprobación del evento en la plataforma por parte del Director Médico
Miércoles 29 de mayo	Edición del contrato para el médico (<i>speaker</i>) y revisión por parte de personal del departamento de acceso Envío del contrato al médico (<i>speaker</i>) y al Director Médico para la firma del mismo
Jueves 30 de mayo	Recepción del contrato firmado por ambas partes Generación de las órdenes de compra correspondientes

Lunes 3 de junio	Informe de la asistente administrativa sobre compra exitosa del boleto aéreo y hospedaje para el médico (<i>speaker</i>), así como del envío del itinerario.
------------------	--

La actividad se llevó a cabo el día lunes 10 de junio. Según lo acordado, el médico (*speaker*) con amplia experiencia en el área de Economía de la Salud, brindó una charla a médicos y farmacéuticos pertenecientes al Comité Central de Farmacoterapia (CCF) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en el edificio administrativo de esta institución. Posteriormente, el médico (*speaker*) impartió una charla al personal de los departamentos de *Market Access*, Oncología y Finanzas de AstraZeneca CAMCAR, en los *training rooms* ubicados en las instalaciones de la empresa. La agenda del evento se adjunta a continuación:

Cuadro III. Agenda del evento con el médico (*speaker*) llevado a cabo el lunes 10 de junio en Costa Rica.

Hora	Actividad
CCF, CCSS	
8:00 am	Bienvenida por parte del personal del departamento de MA de AZ
8:15 am	Charla: “ <i>El análisis multicriterio (MCDA) en la toma de decisiones en el ámbito de los medicamentos</i> ” a cargo del Dr. Jaime Ordóñez
8:55 am	Sesión de preguntas y respuestas
9:10 am	Despedida por parte del personal del departamento de MA de AZ
Training Rooms, AZ	
11:00 am	Bienvenida por parte del personal del departamento de MA de AZ
11:15 am	Charla: “ <i>Acuerdos Innovadores de Precio</i> ” a cargo del Dr. Jaime Ordóñez
11:55 am	Sesión de preguntas y respuestas
12:10 pm	Despedida por parte del personal del departamento de MA de AZ

Discusión

El cáncer es un conjunto de padecimientos caracterizados por el crecimiento acelerado y anormal de células³⁴ que figura dentro de las principales 10 causas de muerte en la población mundial y que, según datos de la OMS, ha ido ganando puestos en el ranking en los últimos años.⁵⁸ Con base en el informe epidemiológico mundial sobre el cáncer publicado más recientemente, se estima que en el 2018 se registraron más de 18 millones de nuevos casos a nivel global, y se cobraron más de 9,5 millones de vidas de personas de ambos sexos y todas las edades.³¹

Además de la carga que representa esta enfermedad para los pacientes y sus familiares, el sistema de salud también se ve afectado. Solo en Estados Unidos, los costos médicos directos para cubrir los gastos por cáncer durante el 2015 ascendieron los 80 mil millones de dólares, de los cuales una gran parte fue utilizada para pagar los medicamentos y las hospitalizaciones.⁵⁹

La inversión en oncología se ha disparado en los últimos tiempos en todo el mundo, sobre todo por el aumento precipitado de los precios de los medicamentos para tratar el cáncer, los cuales pasaron de tener un valor promedio anual de \$12 000 antes del año 2000 hasta \$120 000 para el año 2015,⁶⁰ y siguen en aumento. Uno de los motivos para este incremento en el valor monetario de los medicamentos es la complejidad del proceso de desarrollo de los mismos, el cual es largo, incierto y costoso.^{13, 60} Esto hace que aquellos productos que logran culminar la travesía por las distintas fases y consiguen la aprobación, reflejen tanto la inversión realizada para el desarrollo de ellos mismos como de aquellos otros fármacos que no tuvieron éxito.⁶⁰

El incremento en el costo de los medicamentos no impide, sino que más bien aumenta, la presión social sobre las instituciones para garantizar el acceso de sus pacientes a las nuevas tecnologías en salud.⁶¹ Cubrir esta demanda se vuelve más complicado en países en vías de desarrollo como los de la región de América Latina, de la cual forma parte Centroamérica y el Caribe, debido a las limitaciones que presentan los presupuestos de las instituciones en el área.²⁰

Los factores previamente mencionados, incluyendo la irregularidad en la toma de decisiones referentes a medicamentos en las diferentes instituciones del área y

hasta dentro del mismo país, y los vacíos en el conocimiento de los pagadores y *stakeholders* sobre algunos temas, actúan como barreras para el acceso de los medicamentos, sobre todo los de alto costo, a los pacientes que los requieren en los sistemas de salud.

Se clasifican como medicamentos de alto costo a aquellos “cuyo precio se considera desproporcionado al compararse con los costos esperados de otros rubros de atención”.⁶² Usualmente, los fármacos dentro de esta categoría son los más nuevos y especializados, dirigidos al tratamiento de condiciones complicadas como cáncer y enfermedades inflamatorias, e incluyen los agentes biológicos con blancos muy específicos,⁶² que usualmente solo han demostrado ser potencialmente beneficiosos para poblaciones reducidas y muy definidas de pacientes,²¹ y que por su mecanismo de acción exhiben un perfil de toxicidad más manejable que las terapias convencionales.⁶²

Debido al precio de estos medicamentos, el acceso a ellos es en la mayoría de los casos limitado, y con frecuencia se hace uso de evaluaciones económicas para demostrar el valor que el comprador va a obtener a cambio del dinero invertido en su compra.⁶² Sin embargo, en los países calificados como de ingresos bajos o medios, se tiene poco desarrollo en cuanto a la implementación de estrategias para relacionar el precio de los medicamentos con su valor.⁶¹

En otras regiones del mundo, algunos pagadores y fabricantes han mostrado interés en concretar contratos más colaborativos con el fin de reducir tanto los precios como las barreras de acceso para los fármacos.³ Los llamados “acuerdos innovadores de precio” se desarrollaron para distribuir el costo de la incertidumbre entre los pagadores y la industria farmacéutica,²² con el fin de habilitar el acceso al mercado de aquellos medicamentos novedosos y de costo elevado.²¹ Este tipo de estrategias podrían representar una opción alentadora que de llegar a implementarse en la región de CAMCAR, ayudarían a lograr la inclusión de productos farmacéuticos a sistemas de salud donde el presupuesto no permitiría la compra al precio original, proporcionando ganancia de esta forma tanto a la empresa fabricante como a los pacientes de la institución. Sin embargo, para que lo anterior se vuelva una realidad, es necesario dar

a conocer a los pagadores los tipos de acuerdos dentro de los que la empresa está dispuesta a negociar.

La ya mencionada heterogeneidad en la estructura y función de los sistemas de salud del área de Centroamérica y el Caribe, en conjunto con los faltantes en el dominio de ciertos temas, llevó al Departamento de *Market Access* de AstraZeneca CAMCAR a poner en práctica un Programa de Educación para Pagadores de la región, con el objetivo de brindar educación en algunos temas médicos y tópicos de farmacoeconomía, y apoyar así los procesos de toma de decisiones ligados a la inclusión de medicamentos de alto costo en los mercados institucionales de estos países, sobre todo para el área de oncología.

Como una de las principales estrategias educativas implementadas en el marco del Programa se encuentra la realización de actividades presenciales que reúnen pagadores y/o expertos clave de diversas instituciones del área. Estas actividades cuentan con expertos internacionales con amplia experiencia en diversas áreas, para tratar temas que pueden ser de interés y de utilidad para las labores de los pagadores.

La industria farmacéutica es una de las industrias más reguladas en el mundo. Es por esta razón, que las empresas usualmente cuentan con políticas muy estrictas y procesos muy definidos para garantizar la transparencia y la regularidad de sus acciones. Estos principios aplican también a la hora de la organización de actividades o eventos de índole interno o externo. Existen procedimientos de aprobación que deben cumplirse previo a la toma de acciones concretas, por lo que la planificación previa y detallada es clave para que los eventos se lleven a cabo con éxito. Esto se cumple sobre todo en empresas de gran tamaño e influencia como AstraZeneca, donde se manejan diversidad de actividades de todas dimensiones.

Además, es de suma importancia conocer a profundidad cada paso del proceso, el tiempo promedio que tarda cada uno en ser completado y los inconvenientes que podrían surgir, para tomar las precauciones necesarias y lograr resolverlos rápidamente. En el Cuadro II se menciona de forma general los pasos del proceso de seguimiento para la aprobación del evento con el médico (*speaker*) realizado el 10 de junio en Costa Rica, con el cual se ejemplifica la importancia de la planificación, así

como el dominio necesario de los pasos del proceso y de los actores involucrados. De igual forma, el uso de diferentes plataformas y portales, así como de herramientas digitales en la gestión de eventos en la empresa AstraZeneca es de gran ayuda para facilitar y agilizar los procedimientos, además de que favorece la trazabilidad de los mismos, lo cual contribuye con la certificación de la transparencia previamente mencionada.

De todo lo anterior, se puede recalcar la importancia que tiene la educación continua en el ámbito de los sistemas de salud, la cual busca mantener y fortalecer el conocimiento y experiencia de los profesionales, alineado con las necesidades personales, profesionales y de la sociedad.⁶³ Esta es vital para quienes fungen como profesionales en salud (ya que deben mantenerse actualizados para brindar la mejor atención posible a los pacientes, así como estar al tanto del funcionamiento de las últimas tecnologías y opciones terapéuticas),⁶³ pero es igualmente necesaria para aquellos que no lo son y tienen influencia en las decisiones que se toman en este contexto, debido a que estas pueden tener un impacto determinante en la salud de los pacientes de una institución, sobre todo cuando se trata de definir la adquisición o no de un medicamento.

Gracias a la cultura establecida mundialmente que caracteriza a la industria farmacéutica por tener una participación activa en la educación en temas de salud,⁶⁴ AstraZeneca cuenta en su haber con gran cantidad de materiales dirigidos a la educación de pacientes y profesionales en salud, así como al entrenamiento del personal de la empresa. Tomando esto como punto de partida, en conjunto con la iniciativa de educación para pagadores, se consideró importante adaptar algunos temas disponibles en el material de la compañía para dirigirlos a esta población.

De esta forma, se llegó a adaptar un material sobre acuerdos innovadores de precio (IPA) a un nivel más amigable para la interacción con los pagadores, el cual está enfocado en aprovechar el potencial que este tipo de acuerdos podrían tener para favorecer la inclusión de los medicamentos oncológicos de alto costo en los mercados institucionales del área (en los que el panorama ya de por sí es complicado) y asegurar el acceso de estos a los pacientes que los requieren, haciendo del conocimiento de los pagadores los tipos de acuerdo disponibles y los beneficios principales de los mismos.

La elaboración del material sobre IPA es uno de los esfuerzos iniciales para lograr el acercamiento de los pagadores con esta modalidad de negociación. A pesar de esto, el camino para lograr llevar los modelos de IPA a la práctica en la región es largo y complicado, sobre todo por la escasez en la disponibilidad de fuentes de información acerca de este tema, los pocos ejemplos de implementación de estos acuerdos en el área, además de las limitaciones que presentan los países de CAMCAR en cuanto a investigación y generación de evidencia en el mundo real (que forma parte de varios de estos tipos de acuerdo).

Sin embargo, cabe rescatar la importancia que este primer paso en dirección hacia el fortalecimiento de la formación relacionada con los acuerdos innovadores de precio representa para el área. El enfoque de la educación para pagadores en esta dirección, aunque avanza lentamente, permitirá, a largo plazo, abrir puertas para una negociación más fluida entre las instituciones de salud y los fabricantes de medicamentos con este tipo de propuestas para la inclusión de sus productos, que a final de cuentas beneficia a los pacientes que requieren ser tratados con medicamentos de alto costo, que probablemente de otra forma no podrían ser costeados por el sistema de salud del país correspondiente.

Por otro lado, con el desarrollo y diseño de material educativo sobre los tres principales tipos de cáncer hacia los que van dirigidos los medicamentos oncológicos más fuertes de la empresa, se busca acercar a los pagadores no profesionales en salud a la información general médica básica sobre cada patología y a los datos epidemiológicos y estadísticos actuales más importantes, con el fin de lograr una sensibilización y creación de conciencia de estas personas sobre la carga que cada uno de estos padecimientos tiene tanto para cada paciente de forma individual, como para el sistema de salud y sus instituciones.

La meta es lograr que los pagadores que reciban esta educación por parte del personal que tiene interacción directa con ellos (por ejemplo, los *Local Access Managers*), tomen en cuenta consideraciones relativas a la calidad de vida de los pacientes, la reducción de la mortalidad y la importancia de la detección e intervención terapéutica temprana en el abordaje del cáncer, más allá de solo dirigir la toma de decisiones con base en el precio de los medicamentos.

Los planes a largo plazo del Programa de Educación para Pagadores incluyen la realización de charlas de seguimiento local en los diferentes países, así como talleres prácticos con los pagadores y sesiones de análisis de casos relacionados con los temas de las charlas. Esto con miras a la evaluación de la asimilación de los contenidos por parte de los participantes, y para asegurar la puesta en práctica de las herramientas proporcionadas de forma satisfactoria durante la resolución de situaciones en la vida real.

Conclusiones

- La educación para los pagadores es vital para lograr el acceso de productos de alto costo a los diferentes mercados del área, ya que brinda un fundamento y una perspectiva que fortalece la toma de decisiones en el ámbito de la compra de medicamentos.
- La organización de actividades con fines educativos que reúnen pagadores o líderes de opinión de instituciones públicas está dirigida a brindar herramientas que al ser implementadas faciliten y agilicen la toma de decisiones en la compra de medicamentos de alto costo.
- Es necesaria una planificación previa de las actividades o eventos que deseen realizarse para poder cumplir con los procesos de aprobación internos requeridos y los períodos de tiempo que estos conllevan.
- La elaboración de materiales educativos sobre temas médicos dirigidas a pagadores no profesionales en salud es un proceso que requiere considerar aspectos muy variados además del diseño, como el lenguaje más adecuado, el contenido y la estructura de la información.

Recomendaciones

- Elaboración de material educativo para pagadores sobre cáncer en general, donde se describa de forma más detallada cada uno de los tipos de terapias que se emplean en el tratamiento del cáncer, sus ventajas, desventajas, efectos adversos y el impacto que podría tener cada una en la calidad de vida de los pacientes.
- Realización de una encuesta a los principales pagadores de la región de CAMCAR para conocer las áreas de conocimiento que ellos consideran que requieren ser fortalecidas, y enfocar las estrategias educativas hacia la cobertura de estos temas.
- Fortalecimiento, tanto por parte de la empresa en particular como de la industria farmacéutica en general, de los programas de educación para no profesionales en salud, ya que las iniciativas educativas están principalmente enfocadas hacia el personal de salud.
- Preparación de los estudiantes en ciencias de la salud, desde la academia, para la interacción futura con no profesionales en salud, debido a que son estos últimos quienes a fin de cuentas actúan como tomadores de decisiones en las instituciones de salud.

Referencias

1. Robinson JC, Howell S, Pearson SD. Value-Based Pricing and Patient Access for Specialty Drugs. *JAMA*. 2018;319(21):2169–2170. doi:10.1001/jama.2018.5367
2. Lessa F, Caccavo F, Curtis S, Ouimet-Rathé S, Lemgruber A. Strengthening and implementing health technology assessment and the decision-making process in the Region of the Americas. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e165. doi: 10.26633/RPSP.2017.165.
3. Kumar A, Juluru K, Thimmaraju PK, Reddy J, Patil A. Pharmaceutical market access in emerging markets: concepts, components, and future. *J Mark Access Health Policy*. 2014;2(1):25302. Doi: <http://dx.doi.org/10.3402/jmahp.v2.25302>
4. Feldman S, Nemire RE. Public Health. In: Nemire RE, Kier KL, Assa-Eley M. eds. *Pharmacy Student Survival Guide, 3e* New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
5. Daemrich A, Bowden ME. Top Pharmaceuticals. *Chemical & Engineering News, ACS* [Internet]. 2005 [Consultado el 18 de marzo, 2018]; 83(25). Disponible en: <http://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/index.html>
6. World Health Organization, WHO. The Role of the Pharmacist in the Health Care System [Internet]. 1994 [Consultado el 18 de marzo, 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2995e/1994>
7. Universidad de Costa Rica. Historia | Farmacia [Internet]. [Consultado el 18 de marzo, 2018]. Disponible en: <http://farmacia.ucr.ac.cr/historia>
8. Universidad de Costa Rica. Licenciatura en Farmacia | Farmacia [Internet]. [Consultado el 18 de marzo, 2018]. Disponible en: <http://farmacia.ucr.ac.cr/node/91>
9. Normas Complementarias de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica sobre Trabajos Finales de Graduación. [Internet]. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica; p.1–20. [Consultado el 18 de marzo, 2018]. Disponible en: <http://farmacia.ucr.ac.cr/node/312>
10. Thomas D, John D, Ashoush N, Lega F, Li H. Chapter 17. Market Access, Pharmaceutical Pricing, and Healthcare Costs. En: *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research* [Internet]. Elsevier; 2019 [Consultado el 25 de marzo, 2018]. p.249–59. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128142769000179>

11. Cancer. [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/en/> Consultado el 23 de enero, 2019.
12. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019;69(1):7-34. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21551> Consultado el 23 de enero, 2019.
13. Hughes J, Rees S, Kalindjian S, Philpott K. Principles of early drug discovery. Br J Pharmacol. 2011;162(6):1239-1249. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058157/> Consultado el 24 de enero, 2019.
14. The R&D Cost of a New Medicine [Internet]. Ohe.org. 2019. Disponible en: <https://www.ohe.org/publications/rd-cost-new-medicine> Consultado el 24 de enero, 2019.
15. Bodrogi J, Kaló Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. Br J Pharmacol. 2010;159(7):1367-1373. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2850394/> Consultado el 24 de enero, 2019.
16. Chapter 9. Principles of Pharmacoeconomics. In: Waning B, Montagne M. eds. Pharmacoeconomics: Principles and Practice New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
17. Wilson JP, Rascati KL. Pharmacoeconomics. In: Malone PM, Malone MJ, Park SK. eds. Drug Information: A Guide for Pharmacists, 6e New York, NY: McGraw-Hill; 2018.
18. Rascati KL. Essentials of pharmacoeconomics. 2nd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
19. Bounthavong M, Nguyen CM, Mendes M. Chapter 10. Understanding the Use of Pharmacoeconomic Analysis to Assess the Economic Impact of Pharmacogenomic Testing. In: Bertino JS, Jr, DeVane C, Fuhr U, Kashuba AD, Ma JD. eds. Pharmacogenomics: An Introduction and Clinical Perspective New York, NY: McGraw-Hill; 2013.
20. Sendyona S, Odeyemi I, Maman K. Perceptions and factors affecting pharmaceutical market access: results from a literature review and survey of stakeholders in different

- settings. *J Mark Access Health Policy*. 2016;4(1):31660. Doi: <http://dx.doi.org/10.3402/jmahp.v4.31660>
21. Network for Excellence in Health Innovation (NEHI). Paying for Value: Exploring Innovative Pricing Arrangements for Biopharmaceuticals. NEHI Issue Brief. March 2012. Disponible en: https://www.nehi.net/writable/publication_files/file/innovative_pricing_issue_brief_and_roundtable_final.pdf Consultado el 31 de mayo, 2019.
 22. Pauwels K, Huys I, Vogler S, Casteels M, Simoens S. Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future. *Front. Pharmacol*. [Internet]. 2017 [consultado el 8 de mayo, 2019]; doi: [10.3389/fphar.2017.00171](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00171)
 23. Dunlop WCN, Stauffer A, Levy P, Edwards GJ. Innovative pharmaceutical pricing agreements in five European markets: A survey of stakeholder attitudes and experience. *Health Policy*. 2018; 122(5):528-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.02.008>
 24. Bouvy JC, Sapede C, Garner S. Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in the Context of Adaptive Pathways in Europe. *Front. Pharmacol*. [Internet]. 2018 [consultado el 8 de mayo, 2019]; doi: [10.3389/fphar.2018.00280](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00280)
 25. Feldman S, Nemire RE. Public Health. In: Nemire RE, Kier KL, Assa-Eley M. eds. *Pharmacy Student Survival Guide*, 3e New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
 26. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage W, McNeish I *et al*. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2019; 00:1-34.
 27. Franzese E, Centonze S, Diana A, Carlino F, Guerrera LP, Di Napoli M, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2019 Feb;73:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.12.002>
 28. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing* [Internet]. 2019. [Consultado el 28 de marzo, 2019]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749208119300129> doi: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>

29. Smith JA, Wolf JK. Chapter 110. Ovarian Cancer. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 9e New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
30. ASCO Approved Patient Information. Ovarian Cancer. [Internet]. Cancer.Net. [consultado el 9 de mayo, 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/ovarian-cancer/view-all>
31. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, *et al.* Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018.
32. Estadística de Cáncer - Registro Nacional Tumores [Internet]. [citado 11 de junio, 2019]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>
33. Wellstein A, Giaccone G, Atkins MB, Sausville EA. Pathway-Targeted Therapies: Monoclonal Antibodies, Protein Kinase Inhibitors, and Various Small Molecules. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13 Edición. New York, NY: McGraw-Hill, 2018.
34. Shord SS, Cordes LM. Cancer Treatment and Chemotherapy. En: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10 Edición. New York, NY: McGraw-Hill, 2017.
35. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, *et al.* Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Eng J Med.* 2018;379(26):2495–505. Doi: 10.1056/NEJMoa1810858
36. Barnett CM, Michaud L, Esteva FJ. Chapter 105. Breast Cancer. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 9e New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
37. Hayes DF, Lippman ME. Breast Cancer. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e New York, NY: McGraw-Hill; 2018.

38. ASCO Approved Patient Information. Breast Cancer. [Internet]. Cancer.Net. [consultado el 13 de mayo, 2019]. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/view-all>
39. IARC (International Agency for Research on Cancer). Latest Global Cancer Data [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [consultado el 14 de mayo, 2019]. Available from: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
40. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
41. Ciruelos E, Pascual T, Arroyo Vozmediano ML, Blanco M, Manso L, Parrilla L, *et al.* The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *The Breast.* 2014;23(3):201-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.01.016>
42. Becker S. A historic and scientific review of breast cancer: The next global healthcare challenge. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131:S36-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.015>
43. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet.* 2017; 389(10087):2415-29. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5)
44. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2018; 27(1):141-53. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.004>
45. Klevos GA, Ezuddin NS, Vinyard A, Ghaddar T, Gort T, Almuna A, *et al.* A Breast Cancer Review: Through the Eyes of the Doctor, Nurse, and Patient. *J Radiol Nurs.* 2017;36(3):158-65. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jradnu.2017.07.001>
46. Ciruelos E, Pascual T, Arroyo Vozmediano ML, Blanco M, Manso L, Parrilla L, *et al.* The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *The Breast.* 2014 Jun;23(3):201–8. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.01.016>
47. Levin ER, Vitek WS, Hammes SR. Estrogens, Progestins, and the Female Reproductive Tract. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. Goodman

- & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13 Edición. New York, NY: McGraw-Hill, 2019.
48. European Medicines Agency. Fulvestrant summary of product characteristics. 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_en.pdf Consultado el 28 de marzo, 2019.
49. ASCO Approved Patient Information. Lung Cancer. [Internet]. Cancer.Net. [consultado el 14 de mayo, 2019]. <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer/view-all>
50. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit E, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018; 29(Supplement 4): iv192-iv237.
51. Adams VR, Arnold SM. Chapter 106. Lung Cancer. En: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 9 Edición. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
52. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Epidemiology of Lung Cancer. En: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, Siegel MD. eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fifth Edition* New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
53. Auliac JB, Pérol M, Planchard D. Monnet I, Wislez M, et al. Real-life efficacy of osimertinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M mutation. *Lung Cancer*, 127 (2019), pp. 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.11.037>
54. Chirieac, LR, Attanos RL. Usual Lung Cancers. En: Zander, DS, Farver, CF. eds *Pulmonary Pathology*, 2 Edición. Elsevier. <https://www.sciencedirect.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/science/article/pii/B9780323393089000261> Consultado el 28 de Enero, 2019.
55. Denis MG, Vallée A, Théoleyre S. EGFR T790M resistance mutation in non small-cell lung carcinoma. *Clinica Chimica Acta*, 444 (2015), pp. 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.039>
56. Shukuya T, Takahashi K. Germline mutations in lung cancer. *Respiratory Investigation* [Internet]. 2019 [Consultado el 28 de Enero, 2019]; Disponible en:

<https://www.sciencedirect->

[com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/science/article/pii/S2212534518303228](https://www.sciencedirect-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/science/article/pii/S2212534518303228)

Doi:

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.12.005>

57. Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(4), 2018, pp. 521-536. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30144-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30144-X)
58. WHO. The top 10 causes of death [Internet]. [citado 5 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
59. Economic Impact of Cancer [Internet]. [citado 5 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/economic-impact-of-cancer.html>
60. Ruiz R, Strasser-Weippl K, Touya D, Herrero Vincent C, Hernandez-Blanquissett A, St. Louis J, et al. Improving access to high-cost cancer drugs in Latin America: Much to be done: High-Cost Cancer Drugs in Latin America. *Cancer*. 2017;123(8):1313-23. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.30549>
61. Mejía A, Gilardino R, Kristensen FB, Garrison LP. Value-Based Pricing in Latin America: How Far Away Are We? *Value in Health Regional Issues*. 2018;17:219-23. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.09.007>
62. Wahlster P, Scahill S, Lu CY, Babar Z-U-D. Barriers to access and use of high cost medicines: A review. *Health Policy and Technology*. 2015;4(3):191-214. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2015.04.009>
63. Manley K, Martin A, Jackson C, Wright T. A realist synthesis of effective continuing professional development (CPD): A case study of healthcare practitioners' CPD. *Nurse Education Today*. 2018;69:134-41. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2018.07.010>
64. Kearney P, Simoons M, Ryden L, Kirchhof P, Pries A, O'Morain C, et al. The Medical Profession, Industry and Continuing Medical Education: Finding the Balance That's Right for Patients. *The American Journal of Medicine* [Internet]. marzo de 2019 [citado 6 de junio, 2019]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934319302219> doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.02.026>