

ECONOMÍA DE LA RESISTENCIA: LOS ANTIBIOTICOS Y EL COSTE SOCIAL

Prof. Dr. David Cantarero (Grupo I+D+I en Economía de la Salud UC-IDIVAL) y Prof. Dr Jorge Mestre (Consultor Independiente)

ResearchGate



AGRADECIMIENTOS



**MEDIR,
EVALUAR
COSTES Y
RESULTADOS
DE LO QUE SE
HACE... Y LO
QUE NO**

**Años de vida ganados (AVACs)
Enfermedades prevenidas
Síntomas aliviados
Calidad de vida mejorada**

**Pruebas realizadas
Intervenciones practicadas
Estancias causadas
Tratamientos aplicados**

**Personal sanitario
Tecnologías – Medicamentos, ...
Servicios/Unidades**



¿QUÉ APORTA ECONOMÍA DE LA RESISTENCIA EN AMBITO DE SALUD ?

INTRODUCCION

¿Cuántos días de incapacidad o muerte se ahorrarían y a qué precio?

- Resistencia antimicrobianos → amenaza y +discapacidad, +mortalidad y costes sanitarios; reducción de productividad laboral (Review on Antimicrobial Resistance (<https://amr-review.org/background.html>)):



Antibióticos: eficientes. Evitan uso de recursos por complicaciones, recaídas, ingresos hospitalarios y días de incapacidad

- Incremento de resistencia antibióticos: coste económico de hasta 100 bill.\$ en PIB global en próximos 35 años. PIB mundial: 0,5%, 1,4% y 3% menor en 2020(30 y 50)
- Problemas: rentabilidad baja de inversiones en antibióticos (nº recetas y precios bajos de 4-43€) sin tener en cuenta presión de genéricos y copias. Al ser último recurso y evitar desarrollo de resistencias rápidas = LIMITA MERCADO
- Baja rentabilidad de estos desarrollos pero antimicrobianos +esperanza de vida (+10 y 15 años frente a 5 de anticancerígenos).
- Necesario: +CPP y cadenas de desarrollo de nuevos productos (*pipeline*) casi vacías.

Assessing the global poverty effects of antimicrobial resistance

Syud Amer Ahmed^a, Enis Barış^a, Delfin S. Go^{a,*}, Hans Lofgren^a, Israel Osorio-Rodarte^a, Karen Thierfelder^{b,*}

^aThe World Bank, 1818 H Street NW, Washington, DC 20433, USA

^bEconomics Department, U.S. Naval Academy, Annapolis, MD 21404, USA

Si sigue resistencia, 24,1 mill. personas en pobreza extrema y pérdidas económicas de 85 bill.\$ en PIB y 23 bill. \$ en exportaciones mundiales (2015-50) y 4,5% en pérdidas de productividad (días de incapacidad)



ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 24 June 2018

Keywords:

Health (pandemics)

Economic growth of open economies

Measurement and analysis of poverty

Dynamic computable general equilibrium modeling

ABSTRACT

As a result of antimicrobial resistance (AMR), economies will experience an increase in mortality, reduced productivity for labor and the livestock sector, and increased health care costs. This paper assesses the potential global poverty impacts of AMR using a unique macro-micro framework. To estimate poverty effects of AMR, price, wage, and employment results from a dynamic, multi-country, multi-sector computable general equilibrium CGE model are used in a microsimulation model that integrates household surveys from 104 countries. The analysis in this paper advances other studies of AMR in two ways: (1) it links macro results to a microsimulation model to provide insight on poverty impacts for the world economy and countries of different income levels; and (2) it uses a global multi-sector model, rather than an aggregate global model, to generate macroeconomic results with structural details for capturing the economy-wide impact within countries and the spread across countries via trade flows. Relative to a world without AMR, the progression of antimicrobial resistance is expected to make it more difficult to eliminate extreme poverty, potentially adding 24.1 million people to become extremely poor, of whom 18.7 million live in low-income countries. The expected losses during 2015–50 may sum to \$85 trillion in gross domestic product and \$23 trillion in global exports (in present value). By 2050, the global gross domestic product could deviate negatively by 3.8 percent from the baseline (in the worst-case scenario considered). Because it is a global public bad, the optimal policy response will require global cooperation. The poverty outcomes induced by AMR in all country groups will deteriorate with short-sighted isolationist policies. Moreover, assistance from high-income countries to improve the economic resiliency of lower-income countries will also benefit the higher-income countries and world economy in general.

Tres desafíos

1. Científico

- Retos en investigación con tasas de “éxito” más bajas

2. Regulatorio/Clínico

- Dificultades con los diseños de ensayos clínicos
 - Superioridad difícil de probar
 - Evidencia que puede generarse antes del lanzamiento es posible que no ofrezca información sobre la utilidad total del antibiótico

3. Económico

- Sistemas de pago/reembolso actuales no ofrecen un retorno apropiado o suficiente:
 - Modelo “tradicional” [precio * volumen] ni fomenta la I+D ni el uso ‘apropiado’
 - Programas de “stewardship” efectivos limitan el uso
 - Modelos de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) no tienen en consideración el valor “social” actual y futuro de un nuevo antibiótico
 - Y comparador puede ser un genérico antiguo, con precio muy bajo
 - Variación en resistencia y tendencia de resistencia impredecible

=> Incertidumbre y riesgo financiero significativo en torno al uso esperado de un nuevo antibiótico tanto para el pagador como para el innovador

ANTIBIOTICOS Y COSTE SOCIAL

¿Tiene en cuenta nuestro sistema los costes de procesos?, o ¿solo contabilizamos lo fácil?

- Posible SI. “Parón” en desarrollo de nuevos antibióticos. Desde p.v.económico, otras moléculas atraen+ al devolver de modo +breve inversión realizada.

- ¿Evaluar resultados en salud?
 - AVACs
 - Enfermedades prevenidas
 - Dolor y síntomas aliviados
 - Calidad de vida mejorada (bienestar) y Cuidados al final de vida



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

What Is Value in Health Care?

Michael E. Porter, Ph.D.

Perspective
DECEMBER 23, 2010

- ¿Mismos resultados en salud a menor precio? No hay duda... **Transparencia.**

- Antibióticos aportan VALOR por ganancias de salud y equidad (financiar)

- Evolución y aprendizaje, aceptabilidad (-incertidumbre), incentivos (oferta&demanda: ¿quién compra-precio? ¿Riesgo compartido? ¿Fondos específicos? Costes Indirectos & impacto redistributivo. EU's new burden of disease network, WHO.

ELGLOBAL

Editorial/Opinion Política Sanitaria Farmacia Industria Farmacéutica Suplementos

**La evaluación de resultados en salud:
de una moda pasajera a una
tendencia irrefrenable**

COSTES (precio x cantidad) DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Encuentro 'Experiencia Económica del Paciente', IEXP y Foro Español de Pacientes,
Octubre 2018

COSTES DIRECTOS

PÉRDIDAS LABORALES

COSTES SANITARIOS

- **Medicación**
 - Coste de medicación y administración.
 - Monitorizar tratamientos.
- **Visitas sanitarias**
 - AP, AE, Urgencias, Hosp. día, Atenc. san. domic.
 - Profesionales
- **Hospitalización**
 - Estancia, quirófanos, fármacos...
- **Pruebas y material**
 - Pruebas imagen, diagnóstico...
- **Transporte**

COSTES DIRECTOS NO

- **Cuidados profesionales**
 - Formales (fuera y dentro del hogar del paciente)
 - Servicios socio-sanitarios
- **Cuidados personales informales**
- **Subsidios por enfermedad (IT, IP)**
- **Adaptación de infraestructuras del hogar a**

COSTES DIRECTOS PARA PACIENTE

- Copagos sanitarios
- Seguro privado
- Profesionales sanitarios privados
- Materiales
- Transporte privado a centro sanitario
- Cuidados profesionales
- Adaptación de infraestructuras

PÉRDIDAS DE PRODUCTIVIDAD AD LABORAL

- **Mortalidad prematura**
- **Morbilidad**
 - Absentismo
 - IT o IP
 - Jubilación anticipada
 - Presentismo o merma de productividad laboral

PERSPECTIVA DEL PROVEEDOR

PERSPECTIVA DEL FINANCIADOR PÚBLICO

PERSPECTIVA DEL PACIENTE

PERSPECTIVA DE LA SOCIEDAD

¿CÓMO TOMAMOS DECISIONES?

- **EVALUACIÓN ECONÓMICA puede ayudar**
- Necesario medir **EFICIENCIA** al comparar coste asociado con bº (Y **COSTE DE OPORTUNIDAD CON RECURSOS LIMITADOS**).

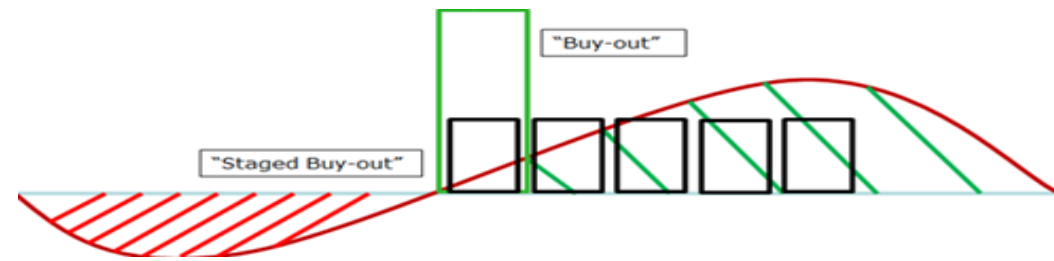


- Mejora en efectividad y aumento en costes \Rightarrow +**EVALUAR**



Nuevos modelos de incentivación de los antibióticos: ¿ante qué retos nos encontramos?

- Sistemas de pago actual (PRECIO X VOLUMEN): retorno insuficiente → no promueven I+D ni uso adecuado nuevos antibióticos. Variación y tendencia de evolución de resistencia antimicrobiana = INCERTIDUMBRE = RIESGO FINANCIERO.
- I+D antibióticos < I+D de otras áreas terapéuticas. VAN esperado de algunos nuevos antibióticos (-)
- Ensayos clínicos: caros y difíciles de desarrollar, centrados en demostrar no-inferioridad
- I+D: pilar básico → Incentivos: Necesidad de coordinarlos.
 - “**Push**”: recompensa I+D “ex ante”, independientemente de resultado obtenido. En Europa, necesario mantenerlos +continuamente. No problema pero a coordinar iniciativas y +fondos de investigación... y concentrarnos en *Pull*
 - “**Pull**”: recompensa I+D “ex post”; si el output consigue ganancias en salud.
- “**Delinkage**”: retornos desvinculados de fórmula general precio * volumen.
Pero... modelo no aplicable a todo antibiótico, sólo a los de uso limitado durante 1º años (evitar resistencia) → disminución de riesgo.





Nuevos modelos de incentivación de los antibióticos: ¿ante qué retos nos encontramos?

Incentivos “Pull”:

The DRIVE-AB final conference

Programme &
Speakers' Biographies

Revitalizing the
antibiotic pipeline

*Stimulating innovation
while driving sustainable use and global access*

5-6 September 2017, Crowne Plaza, Brussels

DRIVE AB RE-INVESTMENT
IN R&D AND RESPONSIBLE
ANTIBIOTIC USE

4) **Global Launch Reward to provide an insurance mechanism for companies**
A payment of **\$1 billion per commercialized product** that matches at least one Target Product Profile acts as a pull mechanism. High-need antibiotics would become a much less risky commercial proposition than they are today. If the new antibiotic does generate significant operating profit, the reward is returned. Various entry reward models have been discussed before, but a Global Launch Reward as an insurance mechanism may be the most practical model.

- Pago de ventas futuras seguro, garantizado e independiente:
 - 600 mill.US\$ pagados en 1º 3 años, demás entre 4 y 8.
 - ‘Fast follower’ se recompensará (aunque < que 1º).
- Condiciones:
 - Disponibilidad global.
 - “Asequible” países de renta baja y media.



- Y estudio de consumo de antibióticos en La Rioja en 2017. Predomina familia de penicilinas y pacientes >65 y mujeres. No efecto renta ni precio, no diferencias notables en consumo entre renta baja y media-alta.



Nuevos modelos de incentivación de los antibióticos: ¿ante qué retos nos encontramos?

Incentivos “Pull”:

Tenemos que pensar lo que queremos de los nuevos modelos/incentivos pull:

- Los “lifetime revenues” deben reflejar valor a la sociedad - requieren disponibilidad sin necesariamente usar un nuevo antibiótico
- Debe ser suficiente para impulsar la I+D, continuada
- Sirva para manejar el riesgo para pagador/sistema sanitario como para el innovador
- Debe minimizar los incentivos para fomentar uso (indebido) – ‘stewardship’
- Debe eliminar las barreras (financieras) que impidan el uso oportuno y apropiado – ni “gratis” ni “precio excesivamente alto”
- Eficaz a nivel internacional
- ...

Incentive	Type	Innovation stimulated	Required funding per annum
Grants	Push	Early phase research	Additional \$250 ++
Pipeline coordinator	Push	Key health threat pathogens through discovery and development	
Market Entry Rewards (MER)	Pull	Most pressing public health threats	\$1-1,25 bn per AB
Continuity model	Pull	Ensures product availability post MER period	TBD on case basis

Contents lists available at [ScienceDirect](#)



Health Policy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/healthpol



Time for a change in how new antibiotics are reimbursed: Development of an insurance framework for funding new antibiotics based on a policy of risk mitigation



Adrian Towse^{a,*}, Christopher K. Hoyle^b, Jonathan Goodall^b, Mark Hirsch^b, Jorge Mestre-Ferrandiz^{a,1}, John H. Rex^{c,2}

^a Office of Health Economics, Southside, 7th Floor, 105 Victoria Street, London, SW

^b 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, UK
^c Altham, MA, USA

Modelo de seguro que proporcione mitigación de riesgos para pagadores, proveedores y fabricantes proporcionaría incentivo a impulsar inversión en desarrollo de nuevos antibióticos y facilitaría conservación

¿Necesitamos modelos de incentivación para los nuevos/futuros antibióticos?

ABSTRACT

Healthcare systems depend on the availability of new antibiotics. However, there is a lack of treatments for infections caused by multidrug resistant (MDR) pathogens and a weak development pipeline of new therapies. One core challenge to the development of new antibiotics targeting MDR pathogens is that expected revenues are insufficient to drive long-term investment. In the USA and Europe, financial incentives have focussed on supporting R&D, reducing regulatory burden, and extending market exclusivity. Using resistance data to estimate global revenues, we demonstrate that the combined effects of these incentives are unlikely to rekindle investment in antibiotics. We analyse two supplemental approaches: a commercial incentive (a premium price model) and a new business model (an insurance model). A premium price model is familiar and readily implemented but the required price and local budget impact is highly uncertain and sensitive to cross-sectional and longitudinal variation in prevalence of antibiotic resistance. An insurance model delivering risk mitigation for payers, providers and manufacturers would provide an incentive to drive investment in the development of new antibiotics while also facilitating antibiotic conservation. We suggest significant efforts should be made to test the insurance model as one route to stimulate investment in novel antibiotics.

DIARIOFARMA | 06.09.2017 - 17:48

Artículo de opinión de Jorge Mestre, economista de la Salud

diariofarma

House of Commons

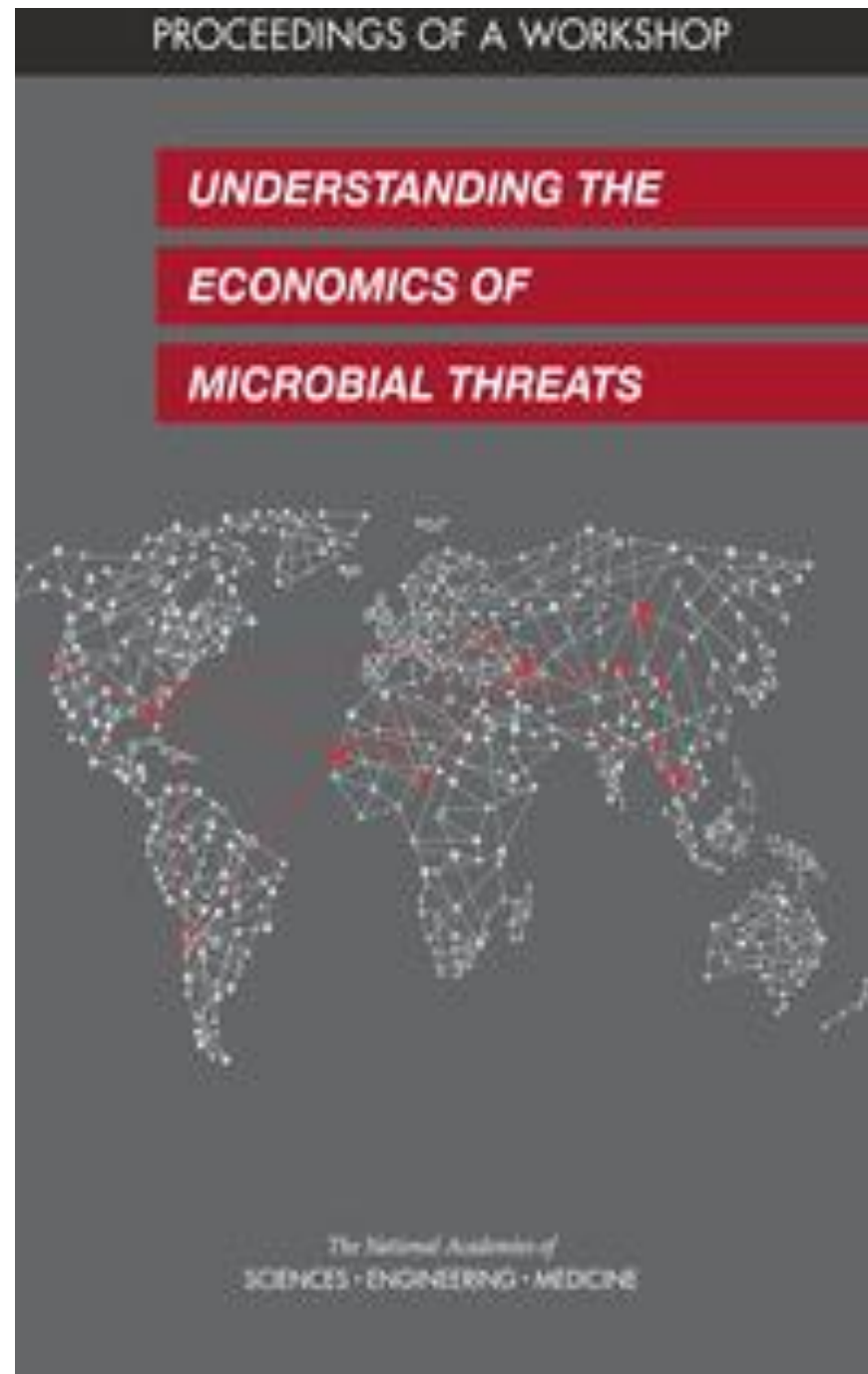
Health and Social Care
Committee

Antimicrobial resistance

Eleventh Report of Session 2017–19

*Report, together with formal minutes relating
to the report*

*Ordered by the House of Commons
to be printed 18 October 2018*



Nuevos modelos de financiación: ¿de la financiación por microorganismo a la *financiación según indicación*?

- Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos: “teórico”. Escasa financiación contemplada en PGE (líneas de financiación). Ej. R.Unido con 49 mill.€ en plan quinquenal contra resistencias (2013-18).
- Sistemas de pago/reembolso existentes no dan retorno suficiente:
 - No fomenta I+D ni uso apropiado.
 - Programas de “*stewardship*” (optimización de antimicrobianos) efectivos limitan utilización.
 - Modelos ETS no cuenta valor social actual y/o futuro de nuevo antibiótico. **A considerar b^o salud pública de antibióticos.**
- Entre programas de Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (17 grupos I+D de España) destaca uno dedicado a resistencia a antibióticos.

Y además, modelos de evaluación (Económica) actuales pueden no ser los correctos . . .

- Existe una preocupación que los sistemas actuales de ETS **no tienen en cuenta todas las características de los antibióticos**, incluido el valor de atajar/controlar la resistencia antimicrobiana
- 2 desafíos clave
 1. Los ensayos clínicos están diseñados para **demostrar no-inferioridad**: las agencias de evaluación requieren (normalmente) evidencia de superioridad
 2. Los procesos de evaluación no suelen considerar **beneficios de salud pública de los antibióticos**, mas allá del paciente
- Algunos ejemplos donde están explorando estos desafíos (Alemania, Francia, Suecia, Reino Unido)

Table 1. Summary of Elements of Value of Relevance to Antibiotics

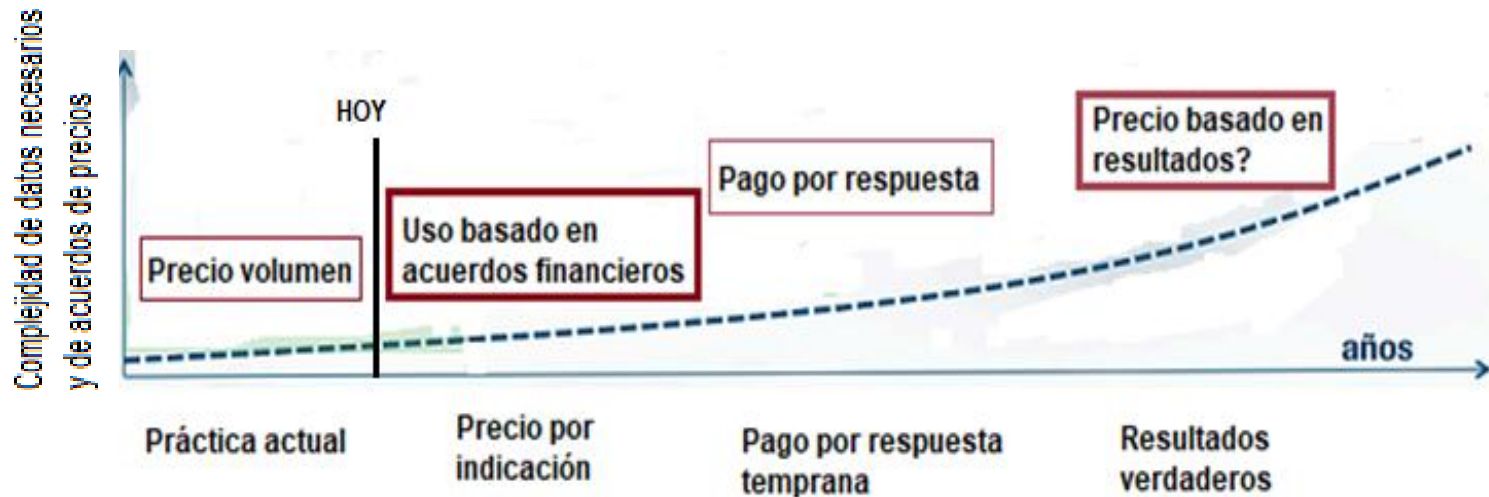
Benefits typically included in traditional HTA	Benefits not typically included in traditional HTA
<ul style="list-style-type: none"> • Health gain • Unmet need • Cost offsets • Productivity benefits 	<ul style="list-style-type: none"> • Transmission value • Insurance value • Diversity value • Novel action value • Enablement value • Spectrum value

Focussing on the elements not typically included in HTA:

- **Transmission value** includes all benefits of avoiding the spread of infection to the wider population.
- **Insurance value** refers to the value of having a treatment available in case of a future major or rapidly escalating health problem.
- **Diversity value** refers to the benefits of reducing “selection pressure” (i.e. when an antibiotic fails to eradicate resistant strains, which then survive and multiply to create a resistance problem) and thus preserving the efficacy of existing antibiotics.
- **Novel action value** refers to the potential value associated with an antibiotic having a new or unique mechanism of action (MOA) or representing a new chemical structure i.e. first in class, which will provide “spillover” benefits.
- **Enablement value** is the value associated with enabling other treatments or procedures, e.g. surgery and chemotherapy.
- **Spectrum value** refers to the value associated with narrow spectrum antibiotics, which may be more valuable than broad spectrum antibiotics because they could reduce the spread of AMR by preventing ‘collateral damage’ to the microbiome.³

Nuevos modelos de financiación: ¿de la financiación por microorganismo a la *financiación según indicación*?

Financiación basada en valor



■ FINANCIACIÓN SEGÚN INDICACIÓN

■ Principales tipos de contratos de Acuerdos de Riesgo Compartido:

■ Contratos precio – utilización:

- Relación precio con adecuada prescripción: Diferentes precios para cada indicación según bº clínicos esperados.
- Implementación compleja de gestión y control: Autorización previa y seguimiento de cada tratamiento.

Modelos o fórmulas de pago innovadores para poder financiar los nuevos antibióticos

- ¿Interés en desarrollarlos? Pero escasos retornos.
 - Si no esfuerzo en buscarlos: **desincentivos?**
- Diferenciar precios y coste de tratamientos
- Inversión en ciertas técnicas de laboratorio que aceleran detección de bacterias requiere financiación. Y modelo con pago garantizado (seguro)? Reembolso de nuevos antibióticos se usen o no: bueno para sociedad desde p.v. económico por n^o vidas salvadas
- Iniciativa de Medicinas Innovadoras (2008): Acuerdo UE-industria farmacéutica, agentes hacen lo que mejor hacen.
- Modelo: lo público asume fomento y financiación. Pero... necesidad de gran experiencia de industria. CPP +eficientes, promover desde público y aplicar ventajas comparativas industria (I+D+i y comercialización). EEUU o R.Unido: programas de investigación público-privada financiados con millones \$.

Y tenemos otras opciones...queremos mencionar dos

	REVAMP (Re-Valuing Anti-Microbial Products)	DISARM (Developing an Innovative Strategy for Antimicrobial Resistant Microorganisms)	READI (Reinvigorating Antibiotic and Diagnostic Innovation)	FDA Commissioner Gottlieb's Subscription Model	Classic market entry award
What it is	<ul style="list-style-type: none"> • Transferable exclusivity award • 12 months exclusivity voucher that can be sold 	<ul style="list-style-type: none"> • Reimburses antimicrobials outside of DRG coding in hospitals 	<ul style="list-style-type: none"> • Tax credit of 50% of phase 3 costs 	<ul style="list-style-type: none"> • Payment by CMS for fixed amount of doses per hospital 	<ul style="list-style-type: none"> • \$1 billion cash award
Pros	<ul style="list-style-type: none"> • No immediate government budget required 	<ul style="list-style-type: none"> • Interest with law-makers but requires more work 	<ul style="list-style-type: none"> • No immediate government budget required 	<ul style="list-style-type: none"> • De-links payment and use/volume • Support from FDA and CMS 	<ul style="list-style-type: none"> • Clear incentive and cost
Cons	<ul style="list-style-type: none"> • Unpopular as expense of prolonging life of mega-blockbusters 	<ul style="list-style-type: none"> • Impact on financials and stewardship is unknown 	<ul style="list-style-type: none"> • Tax credit is useful for larger companies with profits • Little political support 	<ul style="list-style-type: none"> • FDA does not have budgetary powers • No details yet on amounts 	<ul style="list-style-type: none"> • Sticker shock • Unpopular with law makers as it looks like a handout to pharma

Fuente: <https://www.linkedin.com/pulse/broken-antibiotics-business-model-part-iv-aleks-engel/>

novo holdings

repair impact fund

- **Transferable exclusivity voucher:** “Vale de exclusividad transferible” => extender exclusividad de mercado a otro medicamento. Se comentó su uso para “*neglected diseases*”
- **Exclusión de tarifa GRDs en hospitales** => con modelo actual, no incentivos a usar antibióticos nuevos si hay alternativa genérica +barata