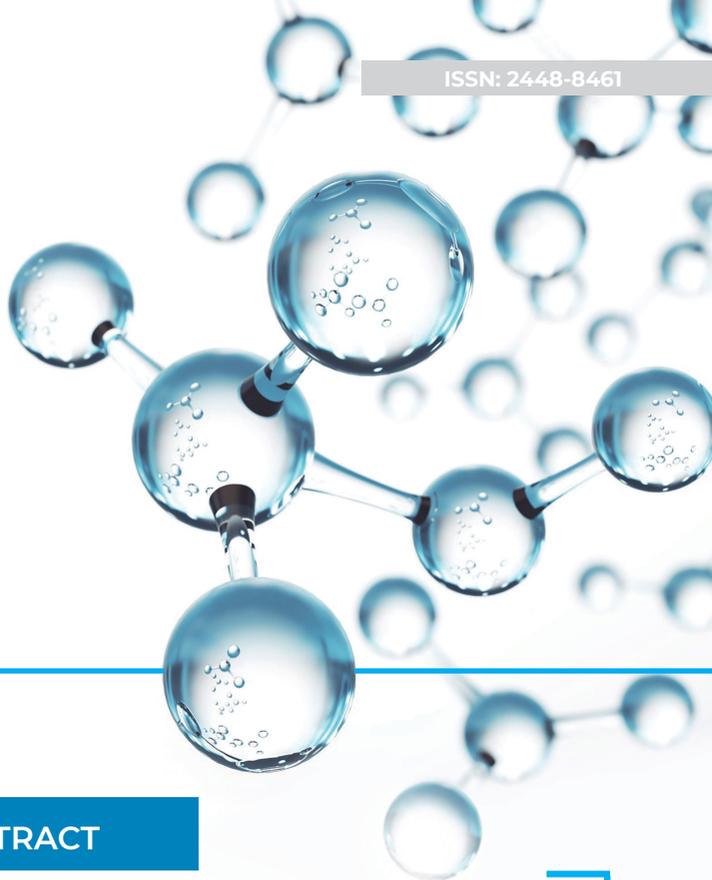




Impacto presupuestario de las terapias génicas: ¿cómo pueden pagarlas?

Ivo Heyerdahl-Viau*
Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad
Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco,
Calz. del Hueso No. 1100, Coapa, Villa Quietud, Coyoacán,
C.P. 04960, CDMX, México
*e-mail: ivoheyerdahl@gmail.com





RESUMEN

Las terapias génicas prometen curar una enfermedad a una única dosis y se han logrado desarrollar varias para tratar diversas enfermedades, principalmente cáncer y enfermedades raras. Actualmente, se cuenta con decenas de terapias génicas aprobadas, sin embargo, se aplican principalmente en países desarrollados y algunas han sido retiradas del mercado o no son cubiertas por los sistemas de salud pública debido a su alto costo. De hecho, los análisis de impacto presupuestal de estas terapias muestran que su carga económica es considerable y que, para poder pagarlas, sus sistemas de salud deberían negociar planes de pago con los productores, como lo son los pagos por anualidades o incluso pagos basados en rendimiento. A pesar de los avances en el desarrollo de estas terapias, es evidente que su acceso al público es aún muy complicado, incluso para aquellos países de altos ingresos que ya han logrado pagarlas.

Palabras clave: Terapias génicas, impacto presupuestal, sistemas de salud, planes de pago.

ABSTRACT

Gene therapies promise to cure a disease with a single dose and several have been developed to treat various diseases, mainly cancer and rare diseases. Currently, there are dozens of approved gene therapies, however, they are mainly applied in developed countries and some have been withdrawn from the market or are not covered by public health systems due to their high cost. In fact, budget impact analyzes of these therapies show that their economic burden is considerable and that, in order to pay for them, their health systems should negotiate payment plans with producers, such as annual payments or even performance-based payments. Despite advances in these therapies, it is evident that their access to the public is still very complicated, even for those countries that have managed to pay for them.

Keywords: Gene therapies, budget impact, healthcare system, payment plans

Introducción

Las alteraciones genéticas pueden dar lugar a una desregulación metabólica, ausencia de enzimas o metabolitos importantes o biomoléculas defectuosas, dando lugar a una enfermedad genética que puede poner en riesgo la vida de la persona. Algunas de estas alteraciones son comunes y dan lugar a enfermedades de alta incidencia, como los cánceres, enfermedades metabólicas o neurodegenerativas, o bien, pueden ser alteraciones genéticas poco frecuentes, dando lugar a “enfermedades raras” (Claussnitzer et al., 2020), que se definen como enfermedades muy poco frecuentes, que afectan a menos de 200,000 personas de acuerdo con los Estados Unidos de América (EUA) o a 1 por cada 2,000 personas según la Unión Europea (Haendel et al., 2020).

Las enfermedades genéticas no solo representan una gran carga en salud para los pacientes, sino que también tienen un impacto económico, pudiendo llegar a cifras billonarias por país (Gonzaludo et al., 2019; Yang et al., 2022). Por ello, se busca que la atención a estos pacientes sea lo más eficiente y menos costosa posible. Actualmente, muchas enfermedades genéticas se tratan con terapias de reemplazo, en las que a los pacientes se les administran las biomoléculas que se ven afectadas como producto de la alteración genética que padecen, como lo son hormonas o enzimas (Cagnacci & Venier, 2019; Concolino et al., 2018).

Sin embargo, en los últimos años se ha puesto más esfuerzo científico al desarrollo de medicamentos vanguardistas como lo son las terapias génicas. Se trata de medicina con la que se pretende curar una enfermedad a partir de su origen mediante la corrección del gen defectuoso y, en muchas ocasiones, empleando una

única dosis (Mendell et al., 2017). Desde 1990 más de 33 terapias génicas han sido aprobadas por diferentes autoridades sanitarias alrededor del mundo (Shahryari et al., 2021); 22 de ellas se han aprobado en los últimos 25 años (Ma et al., 2020), por lo que la innovación en este tipo de productos va a un ritmo cada vez más vertiginoso, lo que significa nuevas alternativas terapéuticas para los pacientes. La mayoría de las terapias génicas que se han desarrollado están dirigidas a tratar cánceres, cuyos pacientes suelen sufrir muchos efectos adversos debido a la quimioterapia convencional, o para tratar enfermedades raras, cuyos pacientes no tienen muchas opciones terapéuticas (Papanikolaou y Bosio, 2021). Sin embargo, el desarrollo de las terapias génicas es bastante costoso; se ha estimado que los gastos en investigación y desarrollo para producir efectivamente una de estas terapias es de casi US\$2,000 M (Sabatini y Chalmers, 2023), lo cual se refleja en sus precios de venta al público y los sistemas de salud. De hecho, en una revisión sistemática de la literatura se concluyó que los mayores obstáculos para que los pacientes accedan a la terapia génica que necesitan están relacionados



con la asequibilidad de la misma, sobre todo con los altos precios y el pago/reembolso de la terapia (Carvalho et al., 2021). Debido a lo descrito anteriormente, es necesario realizar estudios farmacoeconómicos formales para saber si los sistemas de salud pueden costear estaterapiasysí, porende, lospacientesque las

requieren pueden tener acceso a ellas. Por ello, el presente artículo busca describir un panorama muy general del impacto económico reciente que tienen o podrían tener las terapias génicas en los sistemas de salud, cuáles de ellos han logrado costearlas y cómo pueden establecerse los planes de pago.

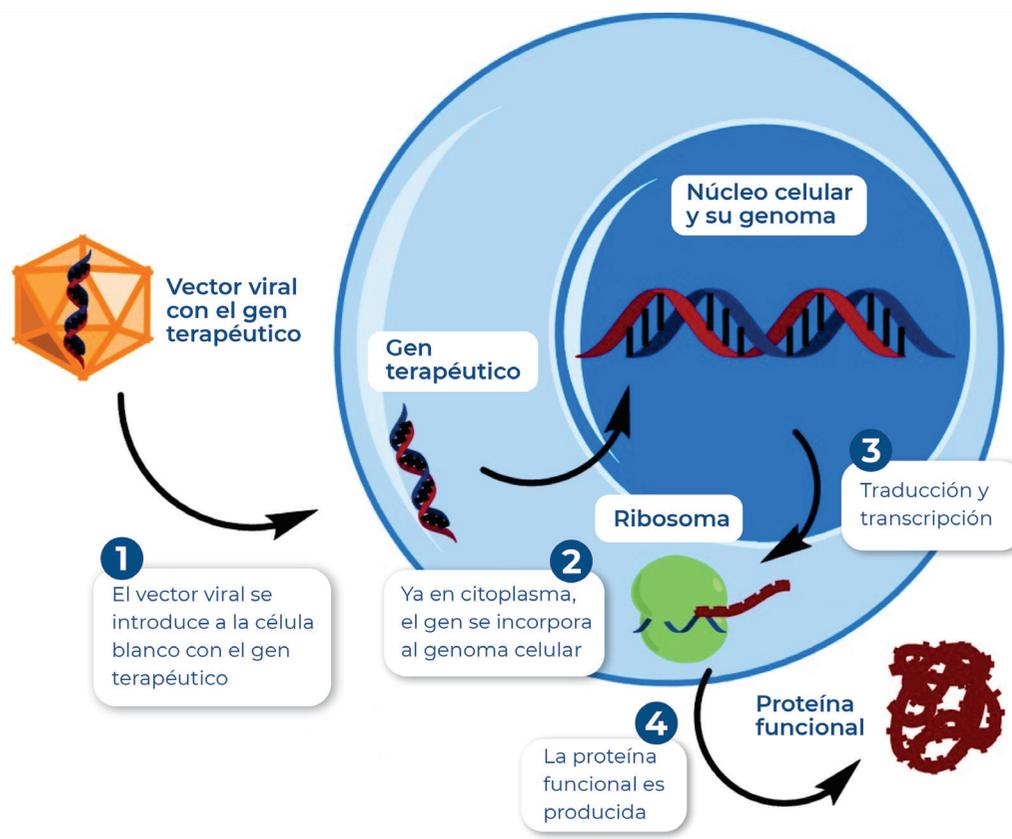
2

Terapias Génicas

Las terapias génicas consisten en curar una enfermedad de un paciente al corregir o modificar un gen que le provoca la enfermedad o cuya modificación podría ayudarle a curarla. Para hacerlo, se utiliza un vector que contiene el gen correcto y se administra a los pacientes de manera que se introduce en las células blanco. Existen varios tipos de vectores, pero los más frecuentemente empleados son los

virus debido a su gran capacidad para introducir material genético en células humanas específicas. Una vez dentro, el gen correcto se acopla al genoma de manera que a partir de ese momento pueda producir la proteína correcta por sí mismo sin necesidad de una administración frecuente de esta como ocurre en las llamadas terapias de reemplazo (**Figura 1**) (Gonçalves y Paiva, 2017)

Figura 1. Funcionamiento general de las terapias génicas.
1) El vector viral se introduce a la célula blanco con el gen terapéutico.
2) Ya en citoplasma, el gen se incorpora al genoma celular.
3) El gen puede transcribirse y traducirse de manera normal.
4) La proteína funcional es producida y puede ejercer su actividad normal. Elaboración propia generada en ChemDraw®.



Dentro de los vectores virales, los más empleados son los virus adenoasociados (AAV), que pertenecen al género Dependoparavovirus de la familia Parvoviridae. Por sí solo este tipo de virus no genera afecciones a los seres humanos, por lo que puede fungir como vector en terapia génica al insertársele genes de < 5.0 kb (Wang et al., 2019). Las terapias génicas pueden aplicarse *in vivo*, *in situ* o *ex vivo* (Tabla 1) (Papanikolaou & Bosio, 2021). Dentro de este último método, uno de los enfoques más exi-

tosos es el de las terapias CAR-T, que consisten en la obtención y posterior modificación genética de células T autólogas con receptor de antígeno quimérico (CAR), de manera que se les confiere a las células T una especificidad tal que se puede dirigir a células cancerígenas (Wilkins et al., 2017). En este caso, aunque la modificación genética realizada no consiste en corregir el gen que ocasiona la enfermedad, sí genera una respuesta clínica con el objetivo de erradicarla.

Tabla 1. Tipos de terapias génicas. Información tomada de Papanikolaou & Bosio, 2021.

Tipo de terapia génica	Descripción
<i>In vivo</i>	El vector se administra de manera sistémica en el paciente
<i>In situ</i>	El vector se administra directamente a un órgano específico del paciente, como las terapias génicas oculares
<i>Ex vivo</i>	Se extraen células del paciente, se modifican y luego se vuelven a administrar, como en la terapia CAR-T

3

El caso de HEMGENIX®, el medicamento más costoso de la historia hasta ahora

Para explicar mejor el funcionamiento e impacto clínico y económico de las terapias génicas, ejemplificaremos el caso de Hemgenix®, un medicamento que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en noviembre del 2022 y que consiste en una única dosis de US\$3.5 millones, convirtiéndose en el medicamento más costoso del mundo hasta el momento (Naddaf, 2022). Se trata de una terapia génica empleada para tratar la hemofilia tipo B, la cual es una enfermedad

muy rara. Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan sangrados y dolores persistentes debido a problemas de coagulación ocasionados por una deficiencia de una proteína llamada Factor de Coagulación XI (FIX), lo cual a su vez está originado por una mutación en el gen *F9* que la codifica (Shen et al., 2022). Hemgenix® está compuesta por un vector viral adenoasociado serotipo 5 (AAV5) que contiene el gen *F9* (Hemgenix, 2023). Hemgenix® se administra por infusión

continúa por vía intravenosa a los pacientes. El vector AAV5 con el gen *F9* se dirige al hígado, y, ya en las células hepáticas, el gen se acopla al genoma del paciente para que este pueda producir la proteína FIX por sí mismo (Figura 2). Los ensayos clínicos de este medicamento sugieren que es una terapia bastante segura y efectiva (Hemgenix, 2023).

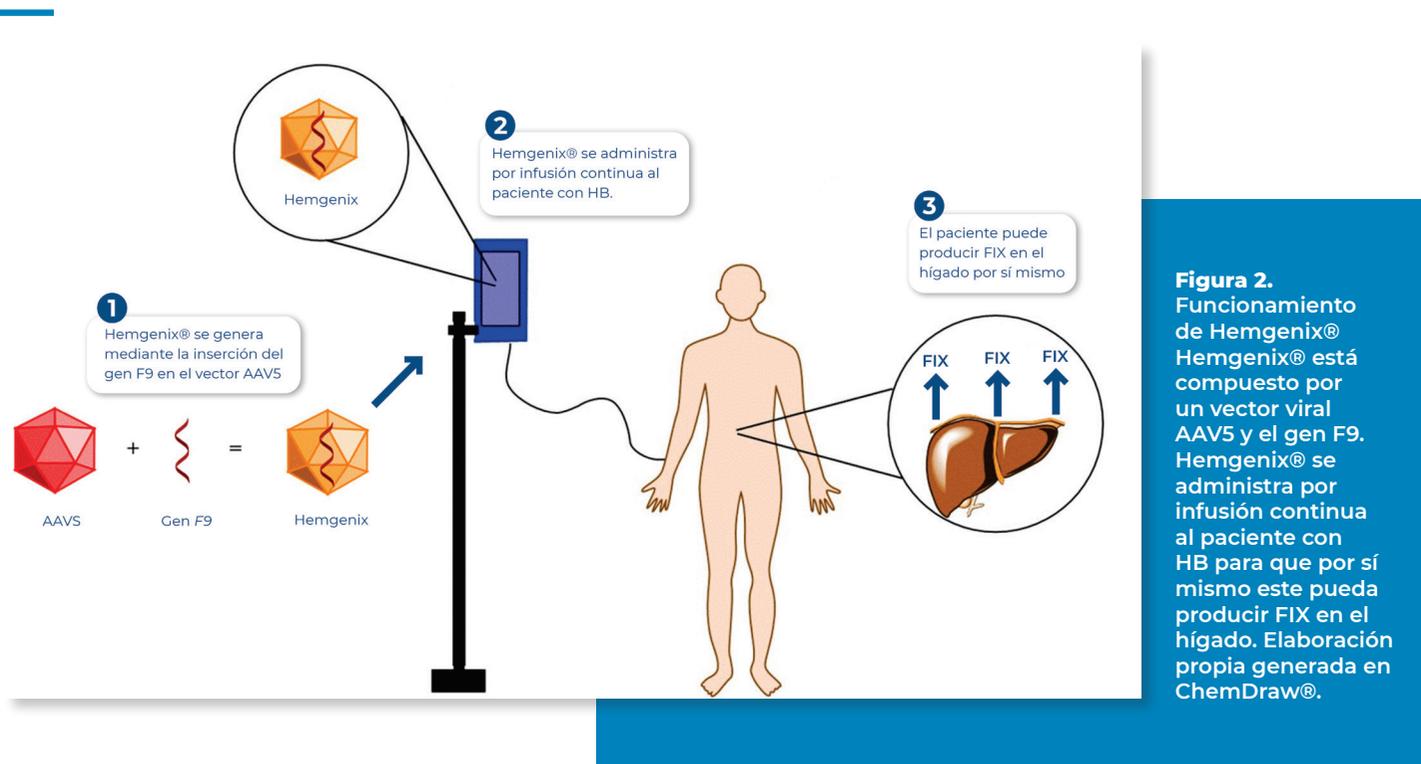


Figura 2. Funcionamiento de Hemgenix®. Hemgenix® está compuesto por un vector viral AAV5 y el gen F9. Hemgenix® se administra por infusión continua al paciente con HB para que por sí mismo este pueda producir FIX en el hígado. Elaboración propia generada en ChemDraw®.

La terapia estándar para tratar la hemofilia B consiste en la administración de FIX, la cual, aunque es efectiva, no cura por completo la enfermedad ni sus síntomas (Hemgenix, 2023) y debe administrarse de por vida y con bastante frecuencia (Rodríguez-Merchan et al., 2023), lo cual genera una gran carga económica al largo plazo (Carlos-Rivera et al., 2016). Esto hace que la terapia de una única dosis sea económica y clínicamente atractiva para los pacientes y los sistemas de salud, que es algo que prometen muchas terapias génicas (Garrison et al., 2019). Sin embar-

go, es importante conocer las decisiones que han tomado los sistemas de salud: en Reino Unido se cuenta con el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) que evalúa las nuevas terapias y sus variables clínicas y económicas para ayudar a decidir al sistema de salud público de la región, si debe o puede cubrir la terapia (NICE, 2023a). En julio de 2023, NICE comunicó que los resultados de costo-efectividad de la terapia son cuestionables, que los efectos clínicos a largo plazo son inciertos y que el precio establecido en el Reino Unido está por encima de lo que el

propio NICE considera aceptable, por lo que recomienda al sistema de salud público del Reino Unido no cubrir esta terapia (NICE, 2023b). Esta no es la primera vez que NICE rechaza la cobertura de una terapia génica, e incluso ha habido casos en los que una terapia que había sido aceptada deja de ser cubierta. Además, también se espera que dentro de poco Hemgenix® ya no sea el medicamento más costoso del mundo, ya que el ritmo de aprobación de terapias génicas cada vez más costosas es vertiginoso (Kansteiner et al., 2023), tal como se muestra en la **tabla 2**.

Tabla 2. Tendencias en la producción de los costos de las nuevas terapias génicas. Información tomada de Kansteiner et al., 2023.

Terapia génica	Laboratorio	Enfermedad a tratar	Fecha de lanzamiento	Costo
Myalept®	Chiesi Farmaceutici	Deficiencia de leptina	2014	US\$1.26 M anual
Zolgensma®	Novartis	Distrofia muscular espinal	Mayo 2019	US\$2.25 M por dosis
Zynteglo®	Bluebird Bio	Talasemia dependiente de transfusiones	Agosto 2022	US\$2.8 M por dosis
Skysona®	Bluebird Bio	Adrenoleucodistrofia cerebral	Septiembre 2022	US\$3 M por dosis
Hemgenix®	CSL Behring, uniQure	Hemofilia B	Noviembre 2022	US\$3.5 M por dosis

4

Fundamentos de los análisis de impacto presupuestario (AIP)

Los análisis de impacto presupuestario (AIP) son el último paso en la evaluación de tecnología sanitaria que ayuda a las autoridades sanitarias a tomar una decisión comercial sobre una nueva intervención terapéutica (Faleiros et al., 2016). Que una nueva terapia es más costo-efectiva que otras ya existentes no significa que esta pueda ser pagada por los sistemas de salud o por una institución de cobertura. Los AIP predicen las consecuencias económicas en una institución al realizar un cambio o introducción de nuevas intervenciones médicas y si el financiador de dicha intervención

es capaz o no de cubrirla. Estos análisis son un gran complemento a los estudios económicos como los de costo-efectividad, costo-utilidad y costo-beneficio, aunque pueden realizarse también de manera independiente de ellos (Ulises-Garay et al., 2011).

Los modelos son bastante sencillos de hacer y de entender ya que se consideran muchas suposiciones, lo cual, lamentablemente, es su punto más débil. A diferencia de otros estudios farmacoeconómicos, no se requiere un software especial más allá de Microsoft Office Excel® para realizarlos. Para llevarlos a cabo, se deben tomar en cuenta datos clínicos como la cantidad de casos por año, los pacientes que pueden ser incluidos bajo ese nuevo tratamiento, datos de adherencia, ajuste temporal y crecimiento poblacional. Posteriormente, se consideran los costos de la nueva terapia incluyendo el porcentaje de cobertura financiera por parte de la institución, los costos asociados como los de tratamientos complementarios, consultas médicas y efectos adversos y los diferenciales de costos, es decir, ahorros o costos adicionales por incluir la nueva terapia (Figura 3) (Ulises-Garay et al., 2011).

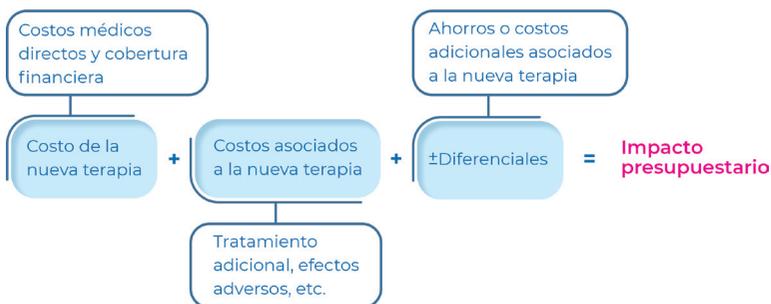


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso general de un AIP. El AIP se calcula sumando los costos de la nueva terapia y los de su impacto clínico y sumando o restando los ahorros o costos adicionales asociados a ella.

5

Impacto presupuestario de las terapias Génicas

Las terapias génicas son muy costosas. Se ha estimado mediante simulaciones que en Estados Unidos de América (EUA) en un periodo de 2020 a 2034 podrían atenderse hasta 1.09 millones de pacientes con terapias génicas que se proyecta que estarán disponibles en ese tiempo, con un costo anual máximo de 25.3 B y un gasto neto total en ese periodo de 306 B (Chi et al., 2021).

Es evidente que los costos actuales de las terapias génicas dificultan mucho su inclusión a los sistemas sanitarios alrededor del mundo. Los países de altos ingresos, como se mencionó anteriormente, presentan muchas dificultades para aprobar este tipo de terapia precisamente por su elevado precio y, en muchas ocasiones, cuando se aprueban, dejan de cubrirlas después de un tiempo por la falta de financiamiento. Por ello, no es de sorprender que para los países de ingresos bajos o medianos, su inclusión es casi imposible. Además, muchos países en desarrollo ni siquiera cuentan con infraestructura o personal capacitado para llevar a cabo estas terapias, o, lo que es peor, ni siquiera llevan a cabo un diagnóstico oportuno. De hecho, de acuerdo con una revisión, los únicos países de este tipo que cuentan con terapias génicas aprobadas son Brasil, China y las Filipinas (Cornetta et al., 2022).

Lamentablemente, para otros países en desarrollo, como México, las terapias génicas de estos costos están lejos de formar parte de los tratamientos disponibles para la población del país, e incluso, es noticia cuando un paciente mexicano se somete a una terapia génica por el sector privado (Zamora F., 2023). A pesar de esto, la realidad es que México es un país que

invierte mucho en atender enfermedades genéticas. Por ejemplo, la hemofilia es una de las 20 enfermedades raras reconocidas en México (Gobierno de México, 2019). Este país es uno de los que más se ve afectado por este padecimiento, tanto en la clínica como en la economía; en un estudio muy reciente, se estimó que México es por mucho el país en el que los pacientes con HA tienen más episodios de sangrado comparado con los demás países estudiados en ese trabajo y se proyectó una carga económica total anual de US\$64.29 M (Chandrasekaran et al., 2023). Para darse una idea, la segunda carga económica más elevada le correspondió a Tailandia, con US\$10.47 M anuales. Otros países estudiados fueron Argentina (US\$7.53 M), Taiwán (US\$ 4.88 M), Malasia (US\$4.73 M), Argelia (US\$4.20 M), Chile (US\$ 3.16 M) e India (US\$1.33 M) (Chandrasekaran et al., 2023). Cabe destacar que muchos de estos países podrían considerarse de un nivel socioeconómico similar al de México.



Por esta razón, en países como México deberían plantearse por lo menos comenzar a realizar estudios farmacoeconómicos sobre estas terapias, ya que, aunque el costo de las terapias génicas parece ser muy elevado, el de las enfermedades en sí también puede llegar a serlo, representando una carga económica a largo plazo. Y a pesar de que México está aún muy lejos de que se apruebe Hemgenix®, sí se está trabajando en incluir otro tipo de terapias génicas, las previamente mencionadas terapias CAR-T (Gobierno de México, 2023).

De hecho, en Brasil, que ya cuenta con terapias génicas aprobadas de tipo *in vivo* e *in situ*, también se están enfocando últimamente en incluir terapias CAR-T. Por ello, esta puede ser una de las terapias a estudiar para

países como México y deberían estudiarse los AIP disponibles al respecto, así como las estrategias de pago propuestas para este y otro tipo de terapias génicas.

Un ejemplo de este tipo de terapia es el Abecma® (idecabtagene vicleucel), una terapia CAR-T dirigida al mieloma (Abecma, 2023). Por ejemplo, en un estudio se llevó a cabo un AIP de la terapia génica Abecma® para tratar el mieloma múltiple refractario o en recaída comparado con la terapia con bortezomib desde el punto de vista del pagador de servicios sanitarios en EUA en un periodo de tres años. Los costos se extrajeron del Libro Rojo de IBM-Micromedex, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid y de la literatura científica. Como resultado, se observó que 22 pacientes con esta enfermedad

son elegibles a la terapia con Abecma® anualmente. Los costos proyectados por paciente fueron US\$19,449 anuales para bortezomib en contraste con los US\$517,528.13 anuales para Abecma® (Figura 4). Adicionalmente, se estimó que de emplear esta terapia por encima de bortezomib, habría un gasto adicional de US\$13.4 M el primer año, US\$13.6 M el segundo y US\$14 M el tercero, así como un gasto adicional por cada uno de esos años de US\$1.1128, US\$1.1252 y US\$1.1486 mensuales por cada miembro inscrito en el plan de atención (Ghanem y Shi, 2022). Como se puede notar, si bien se estiman pocos pacientes, se trata de un gasto considerable, por lo que es necesario considerar estrategias para poder costear la terapia, como, por ejemplo, planes de pago anuales, que ya se han planteado en otros estudios.

Costo anual por paciente para la terapia con bortezomib y Abecma

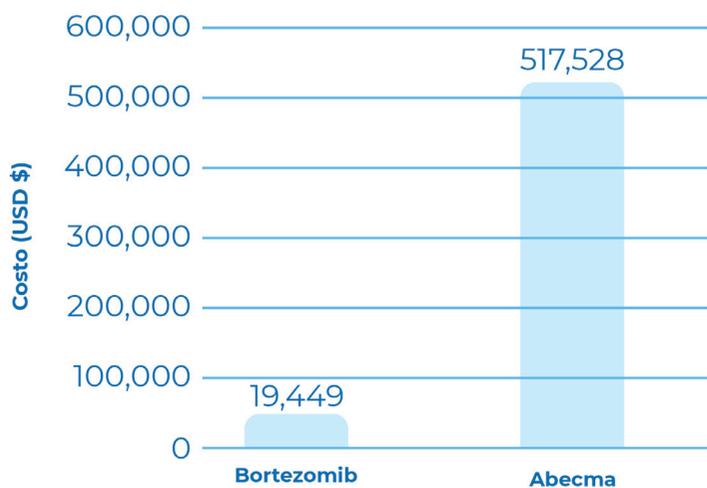


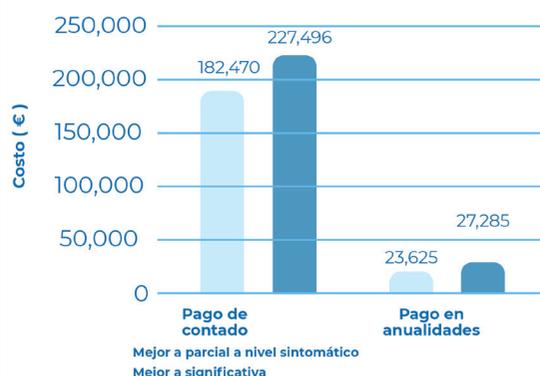
Figura 4. Impacto presupuestario anual de Abecma® y bortezomib para tratar el mieloma múltiple.

Por ejemplo, en un estudio se llevó a cabo un AIP de una hipotética terapia génica para tratar el Parkinson comparado con la atención estándar en Inglaterra y EUA empleando un modelo de simulación económica. Como resultado, se encontró que, en Inglaterra, la terapia tendría un impacto económico sustancial si se paga de contado, de £182,470 – £227,496 por paciente tratado en el primer año y con la posibilidad de tratar 110 – 88 pacientes. En cambio, si se paga en un plan anual por cinco años, el impacto presupuestario se reduce drásticamente a £23,625 – £27,285 por paciente tratado en el primer año, lo cual además permite que se puedan atender más pacientes (847 – 733) (Figura 5a). Sin embargo, es necesario considerar que se estima que en ese país hay alrededor de 13,000 pacientes elegibles para el tratamiento,

por lo que aún en el mejor escenario, sólo se podría atender a menos del 7% de los pacientes con el presupuesto calculado. El análisis del sistema de salud estadounidense arrojó resultados similares: un impacto presupuestario de US\$421,305 – US\$552,489 si la terapia se paga por contado, con la posibilidad de tratar a 828 – 1,086 pacientes, en contraste con un impacto presupuestario de US\$62,375 – US\$79,160 y la posibilidad de tratar a 5,779

– 7335 pacientes si se adopta el plan de pago por anualidades (**Figura 5b**). Nuevamente, el número de pacientes elegibles totales en esa región es de alrededor de 80,000, por lo que sólo podría atenderse a menos del 9% de ellos con ese presupuesto, por lo que, en general, posiblemente habría que tener concesiones económicas o priorizar a pacientes con mayores necesidades clínicas (Jørgensen et al., 2018).

A Impacto presupuestario por paciente en un año con la terapia génica en Inglaterra



B Impacto presupuestario por paciente en un año con la terapia génica en EUA

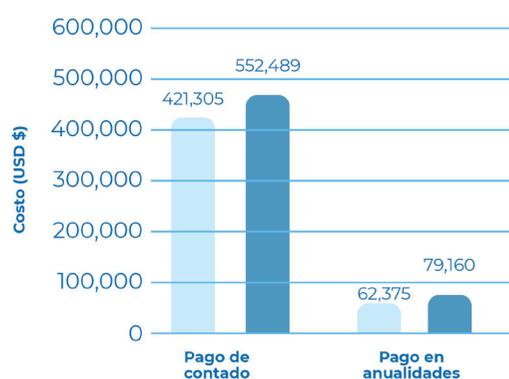


Figura 5. Impacto presupuestario de los diferentes planes de pago de la hipotética terapia génica contra Parkinson en a) Inglaterra y b) EUA.

Esto también se vio reflejado en otro estudio sobre una potencial terapia génica para tratar la anemia falciforme (Demartino et al., 2021). La anemia falciforme es una enfermedad en la que una mutación en el gen *HBB*, que codifica a la hemoglobina. Dicha mutación hace que esta se genere de manera defectuosa y, por lo tanto, los eritrocitos se deforman, como hoz. Es una enfermedad muy frecuente en países africanos y se estima que en EUA más de 100,000 personas viven con esta enfermedad (Kavanagh et al., 2022).

En el estudio en cuestión, se realizó un AIP de una hipotética terapia génica para tratar a pacientes de 13

– 45 años de edad con anemia falciforme severa de enero a mayo del 2020 con un horizonte temporal de 5 años desde la perspectiva de 10 planes Medicaid, que son programas de seguro de salud de EUA. Los datos epidemiológicos, las inscripciones de Medicaid y los gastos asociados se consultaron de la literatura científica; el costeo de la hipotética terapia génica se basó en Zynteglo® (betibeglogen autotemcel), que se emplea para tratar una enfermedad similar a la anemia falciforme. Se consideró un costo de US\$1.8 M para la terapia y un gasto anual de US\$42,200 asociado a la enfermedad. El impacto presupuestario anual se calculó como el costo

único estimado de la terapia génica menos los ahorros anuales de los pacientes que recibieron previamente la intervención. Como resultado, se proyectó un impacto presupuestario anual medio de US\$29.96 M por programa estatal de Medicaid (US\$1.91 mensuales extras por paciente), lo cual es un gasto considerable, por lo que puede ser un reto para los pagadores. Finalmente, el estudio simuló un plan de pago de anualidad a 5 años (20% del precio a 5 años), el cual ya había sido propuesto en Alemania para Zynteglo®. Como resultado, se determinó que durante los primeros cuatro años del plan de pago se reduce el impacto presupuestario, por lo que esta estrategia

de pago puede ser atractiva para los pagadores ya que se reduce el gasto a corto plazo (Demartino et al., 2021).

Sin dudas, el plan de pago por anualidades parece ser la mejor opción para los financiadores hasta ahora, pero estas deben estudiarse en cada caso en particular. Asimismo, tanto en EUA como en Inglaterra se han planteado otras alternativas futuras, como anualidades basadas en resultados (Jørgensen y Kefalas, 2017), de manera que si la terapia deja de funcionar, el pago puede quedar sujeto a una devolución (Hampson et al., 2018). De cualquier forma, estos planes de pago deben negociarse con los desarrolladores de las terapias génicas.

6 Conclusiones

Las terapias génicas son muy costosas para los sistemas de salud y representan un reto en la toma de decisiones clínicas y comerciales. Para poder pagarlas, los sistemas de salud deberán negociar con los productores para llegar a un acuerdo de plan de pago por anualidades o incluso pagos basados en resultados. En general, se ha observado que anualidades a 4 – 5 años parecen reducir el impacto presupuestario. A pesar de ello, y, dependiendo de la enfermedad, el presupuesto disponible para financiar la terapia puede no ser suficiente para atender a un porcentaje significativo de los pacientes. Entonces, es difícil generalizar sobre si las terapias génicas son asequibles o no, ya que dependen del país, del producto medicinal en cuestión y de la naturaleza de la enfermedad a tratar.

Por lo pronto, queda demostrado que normalmente son los países de altos ingresos los que han logrado adoptar estas terapias y, aún así, presentan dificultades y en muchas ocasiones, discontinúan la cobertura.

Esto es importante ya que, aunque más costosas, se ha observado en pacientes reales que las terapias génicas pueden ser más seguras y efectivas que otros tratamientos biotecnológicos como los trasplantes de células madre (Coquerelle et al., 2019), por lo que continuar realizando AIP y buscar estrategias de pago puede ser beneficioso para que los pacientes tengan más acceso a estas terapias. Por otro lado, si los países en desarrollo están interesados en incluir una terapia génica a su sistema de salud, deberán comenzar por llevar a cabo estudios farmacoeconómicos como los previamente descritos. Aunque parezca algo imposible, no sería un esfuerzo inútil, pues queda claro que la carga económica de estas enfermedades también es grande y algunos países con estas características ya han logrado adoptar algunas de estas terapias.



Evidentemente, esto es un reto aún mayor para países en desarrollo. Sin embargo, también queda demostrado que la inclusión de terapias génicas en estos países no es imposible, pues ya se ha hecho y puede ser conveniente, ya que el costo de las enfermedades suele ser también una gran carga económica al largo plazo. Por ello, los países de bajos ingresos interesados en incluir una terapia génica en su sistema de salud deben comenzar por revisar los estudios farmacoeconómicos al respecto, ya que serán de utilidad para analizar su situación particular, sobre todo porque

con estos análisis se pueden hacer predicciones de las consecuencias de planteamientos hipotéticos, como lo sería la inclusión de Hemgenix® en el sistema de salud mexicano. Asimismo, aunque los AIP presentan muchas limitaciones y conllevan muchos supuestos, resultan útiles al planificar las decisiones de los sistemas de salud, por lo que es recomendable seguirlos llevando a cabo. Hasta ahora, Inglaterra y EUA son los países que están más avanzados en ese sentido ya que cuentan con años de experiencia, misma de la cual otros países pueden aprender.

Agradecimientos

A Ilse Daniela Gutiérrez Vergara, por brindar una opinión crítica, apoyar y guiar durante la redacción del manuscrito.

REFERENCIAS

Abecma (2023). CAR T Cell Therapy for R/R Multiple Myeloma | ABECMA® (idecabtagene vicleucel) [online] Disponible en: <https://www.abecma.com/> [Fecha de revisión 09/12/2923]

Cagnacci A, Venier M. (2019). The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina*, 55(9): 602.

Carlos-Rivera F, Gasca-Pineda R, Majluf-Cruz A, García-Chávez J (2016) Impacto económico de la Hemofilia tipo A y B en México. *Gaceta Médica de México* 152(1):19–29.

Carvalho M, Sepodes B, Martins AP (2021) Patient access to gene therapy medicinal products: a comprehensive review. *BMJ Innovations* 7(1):123–134.

Chandrasekaran R, Dávalo M, Muda Z, Pérez-Lozano U, Salhi N, Saxena N., ... Solev I. (2023). Estimating the impact of improved management of haemophilia a on clinical outcomes and healthcare utilisation and costs. *BMC Research Notes* 16(1):327.

Claussnitzer, M., Cho, J. H., Collins, R., Cox, N. J., Dermitzakis, E. T., Hurler, M. E., Kathiresan, S., Kenny, E. E., Lindgren, C. M., MacArthur, D. G., North, K. N., Plon, S. E., Rehm, H. L., Risch, N., Rotimi, C. N., Shendure, J., Soranzo, N., McCarthy, M. I. (2020). A brief history of human disease genetics. *Nature* 577(7789):179–189.

Concolino D, Deodato F, Parini R. (2018). Enzyme replacement therapy: Efficacy and limitations. *Italian Journal of Pediatrics* 44(2):117–126.

Coquerelle S, Chardallou M, Rais S, Taupin P, Touzot F, Boquet L, Blanche S, Benaouadi S, Brice T, Tuchmann-Durand C, Ribeil JA,

Magrin E, Lissillour E, Rochaix L, Cavazzana M, Durand-Zaleski I (2019) Innovative Curative Treatment of Beta Thalassemia: Cost-Efficacy Analysis of Gene Therapy Versus Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Human Gene Therapy* 30(6):753–761.

Cornetta K, Bonamino M, Mahlangu J, Mingozzi F, Rangarajan S, Rao J. (2022). Gene therapy access: Global challenges, opportunities, and views from Brazil, South Africa, and India. *Molecular Therapy* 30(6):2122–2129.

Demartino P, Haag MB, Hersh AR, Caughey AB, Roth JA (2021) A Budget Impact Analysis of Gene Therapy for Sickle Cell Disease: The Medicaid Perspective. *JAMA Pediatrics* 175(6):617–623.

Faleiros DR, Álvares J, Almeida AM, De Araújo VE, Andrade EIG, Godman BB, Acurcio FA, Júnior AAG (2016) Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 16(2):257–266.

Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston M (2019) Value-based pricing for emerging gene therapies: The economic case for a higher cost-effectiveness threshold. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 25(7):793–799.

Ghanem B, Shi L (2022) Budget Impact Analysis of Idecabtagene Vicleucel for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US. *Clinical Drug Investigation* 42(12):1085–1092.

Gobierno de México. (2019). ¿Qué son las enfermedades raras? [online] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/que-son-las-enfermedades-raras-193280> [Fecha de revisión 09/12/2923]

- Gobierno de México (2023). Cofepris entrega primer permiso de importación de vector para tratamiento CAR-T para pacientes con cáncer de sangre [online] Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-entrega-primer-permiso-de-importacion-de-vector-para-tratamiento-car-t-para-pacientes-con-cancer-de-sangre> [Fecha de revisión 09/12/2923]
- Gonçalves GAR, Paiva R de MA (2017) Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein* 15(3), 369–375.
- Gonzaludo N, Belmont JW, Gainullin VG, Taft RJ. (2019). Estimating the burden and economic impact of pediatric genetic disease. *Genetics in Medicine* 21(8):1781–1789.
- Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologa C, Harris N, Rehm H, Hamosh A, Baynam G, Groza T, Mcmurry J, Dawkins H, Rath A, Thaxon C, Bocci G, Joachimiak MP, Köhler S, Robinson PN, Mungall C, Oprea TI. (2020). How many rare diseases are there? HHS Public Access. *Nat Rev Drug Discov* 19(2):77–78.
- Hampson G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C (2018) Gene therapy: Evidence, value and affordability in the US health care system. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 7(1):15–28.
- Hemgenix. (2023). HEMGENIX® (etranacogene dezaparvovec-drlb) [online] Disponible en: <https://www.hemgenix.com/why-gene-therapy> [Fecha de revisión 09/09/2023].
- Jørgensen J, Kefalas P (2017) Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test. *Journal of Market Access & Health Policy* 5(1):1355203.
- Jørgensen J, Servos S, Kefalas P (2018) The potential price and access implications of the cost-utility and budget impact methodologies applied by NICE in England and ICER in the US for a novel gene therapy in Parkinson's disease. *Journal of Market Access & Health Policy* 6(1):1500419.
- Kansteiner F, Becker Z, Liu A, Sagonowsky E, Dunleavy K (2023) Most expensive drugs in the US in 2023. [online] Fierce Pharma. Disponible en: <https://www.fiercepharma.com/special-reports/priciest-drugs-2023> [Fecha de consulta 09/09/2023]
- Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T (2022) Sickle Cell Disease: A Review. *JAMA* 328(1):57–68.
- Ma CC, Wang ZL, Xu T, He ZY, Wei YQ (2020) The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnology Advances* 40:107502.
- Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W., Lowes, L., Alfano, L., Berry, K., Church, K., Kissel, J. T., Nagendran, S., L'Italien, J., Sproule, D. M., Wells, C., Cardenas, J. A., Heitzer, M. D., Kaspar, A., Corcoran, S., ... Kaspar, B. K. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine* 377(18):1713–1722.
- Naddaf M (2022) Researchers welcome \$3.5-million haemophilia gene therapy - but questions remain. *Nature* 612(7940):388–389.
- NICE. (2023a). About | [online] NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/about> [Fecha de consulta 09/09/2023].
- NICE. (2023b). Etranacogene dezaparvovec for treating moderately severe or severe haemophilia B. [online] NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10699/documents/draft-guidance> [Fecha de consulta 09/09/2023].
- Papanikolaou E, Bosio A (2021) The Promise and the Hope of Gene Therapy. *Frontiers in Genome Editing* 3:618346.
- Rodríguez-Merchan C, Soroka AB, Feoktistova SG, Mityaeva ON, Volchkov PY (2023) Gene Therapy Approaches for the Treatment of Hemophilia B. *International Journal of Molecular Sciences* 24(13):10766.
- Sabatini MT, Chalmers M (2023) The Cost of Biotech Innovation: Exploring Research and Development Costs of Cell and Gene Therapies. *Pharmaceutical Medicine* 37(5):365–375.
- Shahryari A, Burtscher I, Nazari Z, Lickert H (2021) Engineering Gene Therapy: Advances and Barriers. *Advanced Therapeutics* 4(9):2100040.
- Shen G, Gao M, Cao Q, Li W (2022) The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. *International Journal of Molecular Sciences* 23(5):2762.
- Ulises-Garay O, Caporale JE, Pichón-Riviere A, García-Martí S, Mac-Mullen M, Augustovski F (2011) El análisis de impacto presupuestario en salud: puesta al día con un modelo de abordaje genérico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 28(3):540–547.
- Wang D, Tai PWL, Gao G. (2019). Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nature Reviews. Drug Discovery* 18(5):358–378.
- Wilkins O, Keeler AM, Flotte TR. (2017). CAR T-Cell Therapy: Progress and Prospects. *Human Gene Therapy Methods* 28(2):61–66.
- Yang G, Cintina I, Pariser A, Oehrlein E, Sullivan J, Kennedy A. (2022). The national economic burden of rare disease in the United States in 2019. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 17(1):1–11.
- Zamora F (2023). TecSalud primero en aplicar terapia génica en paciente privado. [online] Disponible en: <https://conecta.tec.mx/es/noticias/nacional/salud/tecsalud-primero-en-aplicar-terapia-genica-en-paciente-privado> [Fecha de consulgta 09/12/2023]