

Acceso a fármacos de alto costo para el cáncer de mama avanzado en América Latina, especialmente trastuzumab

Carlos Henrique Barrios<sup>1</sup>, Tomás Reinert<sup>1</sup>, Gustavo Werutsky<sup>1</sup>

1 – Grupo Oncológico Cooperativo de América Latina (LACOG, por sus siglas en inglés), Porto Alegre, Brasil

## Resumen

La provisión de servicios sanitarios de alto nivel supone un desafío para todos los países de renta media y baja, ya que los sistemas sanitarios son heterogéneos, se enfrentan a muchas dificultades como la financiación inadecuada y la distribución desigual de recursos y servicios, y normalmente no están adecuadamente equipados para tratar con un problema tan grave como el cáncer de mama. El desarrollo de terapias anti-HER2 puede considerarse uno de los ejemplos más importantes de la conversión del conocimiento sobre biología molecular en beneficios clínicos para las pacientes con cáncer. Aunque existe un gran número de estrategias terapéuticas emergentes, los regímenes de tratamiento actuales siguen centrando su atención en la terapia dirigida con anticuerpos monoclonales, principalmente trastuzumab, el primer agente desarrollado en este campo. Aunque estas terapias han mostrado grandes avances en los resultados de las pacientes con HER2+ en los ensayos clínicos y en los países desarrollados en los que su disponibilidad es bastante amplia, no han tenido tanto impacto en la historia natural de esta enfermedad tan agresiva en la mayor parte del mundo. Por desgracia, la disponibilidad de estos fármacos está lejos de ser universal en muchos países de renta media y baja y en América Latina en particular, a las pacientes con cáncer de mama HER2+ se les trata exclusivamente con la quimioterapia convencional, que es una terapia más tóxica y menos efectiva. Aunque se reconocen la complejidad de la situación y los múltiples factores que tienen un impacto en este escenario, es necesario planificar el futuro y desarrollar estrategias viables para abordar posibles soluciones para el problema del acceso a los fármacos. Un diagnóstico claro e imparcial de la situación es un buen punto de partida. Definir las prioridades sanitarias y una estrategia clara para la distribución de los recursos es difícil, pero necesario. En este artículo, se discutirán las dificultades actuales y futuras relacionadas con el acceso (y la falta del mismo) a los fármacos de alto costo en América Latina, con un enfoque en las terapias anti-HER2.

## **La carga global del cáncer**

El cáncer representa un problema significativo y cada vez mayor a nivel mundial. Con el control progresivo de otras causas de mortalidad y el aumento de la esperanza de vida, el cáncer es un desafío sanitario realmente importante a nivel universal. Se prevé que la incidencia del cáncer crezca de los 14 millones registrados en 2012 a 22 millones en el año 2030, y la mayoría de los casos se darán en países de renta media y baja (LMIC, por sus siglas en inglés) localizados en África, Asia y América Latina(1). Estas regiones se enfrentan a una transición epidemiológica a un patrón de morbilidad y mortalidad similar al que existe en los países desarrollados (HIC, por sus siglas en inglés), con una incidencia creciente de ciertas formas de cáncer como son el de colon, pulmón, próstata y mama(2).

Según la base de datos de GLOBOCAN, el cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, la causa de mortalidad más frecuente en las mujeres de las regiones menos desarrolladas y la segunda causa de mortalidad por cáncer más frecuente en regiones más desarrolladas(3). Cabe destacar que las tasas de incidencia del cáncer de mama están aumentando en la mayoría de los países, pero las tasas de mortalidad solo disminuyen en los países desarrollados(4).

Datos recopilados recientemente en Estados Unidos muestran una disminución del 26 % en la mortalidad general por cáncer en las dos últimas décadas, con una disminución de la mortalidad por cáncer de mama de un impresionante 39 % entre 1991 y 2015(1). Aunque los principales responsables de este descenso de la mortalidad en los países desarrollados son los avances en el diagnóstico por imagen, la detección temprana y los tratamientos complementarios, se están registrando muchos casos nuevos en regiones en vías de desarrollo en las que las tasas de mortalidad están incrementando y los esfuerzos por realizar diagnósticos tempranos son insuficientes, lo que resulta en que la mayor parte de los diagnósticos se realice cuando el cáncer ya se encuentra en fase avanzada o incluso metastásica(4).

Actualmente, la oferta de servicios sanitarios de alto nivel es un desafío para todos los países de América Latina, ya que las políticas de los ministerios de sanidad y los sistemas sanitarios son heterogéneos, se enfrentan a muchas dificultades y, normalmente, no están adecuadamente equipados ni preparados para tratar con problemas tan graves como el cáncer. En este contexto, nuestro objetivo con este artículo es explorar el problema del acceso a los fármacos de alto costo en América Latina, poniendo especial atención en el cáncer de mama de tipo HER2+ y el acceso a terapias anti-HER2.

## **Escenario actual del cuidado del cáncer de mama en América Latina.**

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común entre las mujeres latinoamericanas y, en la mayoría de los casos, se detecta en etapas avanzadas. Debido a la transición demográfica, el cáncer de mama alcanzará proporciones epidémicas con importantes consecuencias sociales y económicas(5). Por tanto, se espera que la enfermedad tenga un impacto sustancial social y económico en la mayoría de sociedades durante las próximas décadas. Como consecuencia práctica de estas cifras, es necesario reconocer la relación "perversa" claramente documentada que existe entre el Producto Interno Bruto (PIB) y las tendencias de la incidencia del cáncer de mama y las tasas de mortalidad e incidencia. Cuanto más alto sea el PIB, más alta es la incidencia del cáncer de mama con una tasa de mortalidad e incidencia más baja, mientras en países con un PIB más bajo, la tasa de mortalidad e incidencia es mucho más alta.(6) Por tanto, la carga de la mortalidad cáncer de mama se encuentra en los países en vías de desarrollo, en los que ocurren aproximadamente el 70 % de dichas muertes(7). La supervivencia de 5 años varía desde un 80 % o más en los países más desarrollados hasta el 60 % en los países de renta media y el 40 % en los países de renta baja(8). Para la región latinoamericana y caribeña, se estima que se diagnosticarán 1,7 millones de casos anuales para el año 2030 y más de 1 millón de muertes relacionadas con cáncer ocurrirán anualmente(1).

. América Latina y el Caribe tienen una población heterogénea con trasfondos culturales, étnicos y socioeconómicos diferentes y la oferta de los tratamientos adecuados para el cáncer de mama sigue siendo un obstáculo importante. La incidencia del cáncer es de 63/100.000 en la región, mucho más baja que la que se ha registrado en Estados Unidos (300/100.000) y Europa (264/100.000). Sin embargo, una paciente que desarrolle cáncer en un país de la región de América Latina y el Caribe tiene muchas más probabilidades de morir debido a la enfermedad. Las razones principales de esta disparidad son el diagnóstico en etapas más avanzadas y las dificultades para acceder a un tratamiento óptimo. Mientras en Estados Unidos, más del 60 % de los casos se detectan en etapas tempranas y, por ende, las posibilidades de curarse son mucho más altas, los datos registrados en Brasil y en México muestran que entre el 60 y el 70 % de los casos se diagnostican en etapas más avanzadas, por lo que requieren de un tratamiento más complejo y la probabilidad de curación es mucho menor.(2)(9)

El aumento en la incidencia del cáncer está estrechamente relacionado con el incremento de la carga económica del cáncer, así como con la creciente inversión necesaria para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. Aunque se estima que los nuevos fármacos para el cáncer han supuesto entre un 50 y un 60 % del incremento en la tasa de supervivencia del cáncer desde 1975, al mismo tiempo, estos también se asocian con el significativo aumento en los costos(10). En Europa, las ventas de fármacos para tratar el cáncer se incrementaron en más del doble entre 2005 y 2014, aumentando de 8.000 millones a 19.800 millones de Euros.(10) El incremento de los costos está relacionado con el aumento de precios de los agentes aprobados recientemente, el número cada vez mayor de pacientes de cáncer que necesitan tratamiento y la mayor eficacia del tratamiento, lo que

resulta en tasas de supervivencia más altas y el consiguiente costo acumulativo del tratamiento durante la vida del paciente.

Si se tienen en cuenta los lugares del mundo en los que se administran los nuevos fármacos, se puede observar una extraña discrepancia que ayuda a señalar algunos de los obstáculos que se deben enfrentar. Uno de los aspectos más importantes a la hora de reducir la mortalidad por cáncer es la disponibilidad y la integración de fármacos innovadores y necesarios para salvar vidas en el sistema sanitario.(11) Si se analizan los lugares del mundo en los que se administran los nuevos fármacos, se puede observar una extraña discrepancia que ayuda a señalar algunas de las dificultades que habrá que enfrentar. Entre las medicaciones que se han lanzado al mercado en los últimos cinco años, el 64 % se vende exclusivamente en Estados Unidos, el 24 % en Europa Occidental y el 7 % en Japón. Esto deja solo alrededor de un 5 % para el resto del mundo. No es ninguna sorpresa que los resultados sanitarios correspondan con estos números(12)(6). Como cabe esperar, la falta de disponibilidad y de acceso a los tratamientos anti-HER2 tienen un impacto importante en los resultados(6)(13).

La cobertura sanitaria universal no es la regla en los países de América Latina, e incluso en aquellas regiones en las que los servicios oncológicos son un derecho por ley, este no va acompañado por los recursos necesarios. Existen grandes disparidades en el acceso al tratamiento del cáncer de mama en los países de América Latina, e incluso dentro del mismo país, y esto provoca resultados desiguales. Todos estos factores se agravan por el hecho de que en América Latina y el Caribe cada país tiene problemas únicos en el sistema sanitario. En la región se observa una planificación inconsistente o inexistente para abordar el control del tratamiento del cáncer que se asocia a la falta de recursos para financiar el sistema de salud pública. Como resultado, son frecuentes los sistemas fragmentados con discrepancias importantes en los tratamientos entre las diferentes regiones dentro del mismo país, así como la distribución injusta y poco planificada de los escasos recursos, que normalmente se gastan debido a la ausencia de un plan definido de forma clara o estratégica. La infraestructura necesaria y los procedimientos para el tratamiento del cáncer sufren las consecuencias de esto, lo que provoca peores resultados que llegan a ser pobres o altamente inadecuados. Aunque en la mayoría de los países se observan sistemas sanitarios desiguales, se han lanzado algunas iniciativas para promocionar sistemas sanitarios universales en países como México o Brasil(9).

Otras dificultades incluyen la distribución claramente desequilibrada de los especialistas y las instalaciones sanitarias, que generalmente se concentran en los centros urbanos y las áreas más pobladas. Aunque exista disponibilidad en los lugares en los que reside la mayor parte de la población, una gran parte de la población rural se queda sin asistencia(2). Estos problemas del sistema sanitario no son exclusivos de América Latina y el Caribe y pueden observarse claramente en el análisis de otras regiones del mundo en diferentes países de renta media y baja(14)(15).

## **Tratamiento contemporáneo del cáncer de mama avanzado HER2+**

Los importantes logros que provocaron la reducción de la mortalidad producida por el cáncer de mama en las sociedades desarrolladas demuestran claramente que es posible contener el impacto devastador que esta enfermedad puede tener. Informes recientes de Canadá indican que se han llevado a cabo importantes avances en el tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana con un claro descenso del pico inicial de recidiva cuando se comparan con los resultados de las dos últimas décadas. Estos beneficios se observaron en todos los subtipos de la enfermedad y, en especial, en el HER2+ y los tumores triple negativos(16). Además, investigadores franceses presentaron recientemente datos mundiales reales (RWD por sus siglas en inglés) sobre el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado que mostraban que las tasas de supervivencia habían aumentado de manera impresionante para el grupo de pacientes con HER2+, con tasas de supervivencia contemporáneas superiores a 50 meses. Cabe destacar que los resultados en las pacientes con tumores luminales y triple negativos no han presentado la misma tasa de mejora, lo que claramente indica una necesidad no cubierta del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para estas pacientes(6)(17). También es importante mencionar que estos resultados vienen de un país en el que el acceso a la mayoría de los fármacos está disponible para la mayoría de las pacientes y otros aspectos relacionados con el impacto en la mortalidad por cáncer de mama, como el diagnóstico por imagen y los programas de diagnóstico temprano, se gestionan con estrategias apropiadas y efectivas.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con muchos subtipos biológicos distintos. Aproximadamente entre el 15 y el 25 % de los cánceres de mama se clasifican en el subtipo HER2+, un subgrupo de tumores con un fenotipo clínico más agresivo y un pronóstico peor debido al crecimiento irregular de las células mediado por la sobreexpresión de la proteína HER2(18). Sin embargo, las pacientes con cáncer de mama HER2+ son sensibles y se benefician significativamente del tratamiento con agentes anti-HER2. Actualmente, existen muchas terapias efectivas para el cáncer de mama HER2+, y todas ellas bloquean las vías del HER2 a diferentes niveles (intra o extracelular). Desde la aprobación de la primera terapia dirigida al HER2, el trastuzumab, se han desarrollado y probado otros agentes anti-HER2 en los entornos metastásico y neoadyuvante, incluyendo el lapatinib, el pertuzumab, el neratinib y el TDM1(19). Estos agentes se han asociado con algunos beneficios clínicos significativos que incluyen incrementos sustanciales tanto en las tasas de respuesta como en la supervivencia general en etapas tempranas y metastásicas de la enfermedad.

El desarrollo de terapias anti-HER2 puede considerarse uno de los ejemplos más importantes de la conversión del conocimiento sobre biología molecular en beneficios clínicos para las pacientes con cáncer. Aunque haya un gran número de estrategias terapéuticas innovadoras, los regímenes de tratamiento actuales siguen centrando su atención en la terapia dirigida con anticuerpos monoclonales, principalmente trastuzumab, el primer agente desarrollado en este campo.

El trastuzumab se aprobó en el año 1998 en Estados Unidos y un par de años más tarde en la Unión Europea para las pacientes con enfermedad metastásica. Un estudio crucial demostró una prolongación significativa en la supervivencia general cuando este agente se combinaba con otros agentes quimioterapéuticos convencionales en pacientes con enfermedad metastásica(20). Este primer hallazgo exitoso provocó el despliegue de una gran cantidad de pruebas complementarias que intentaban demostrar los beneficios de la administración temprana de trastuzumab. Los informes iniciales de estos estudios en 2005 fueron consistentemente positivos ya que mostraban más tiempo de supervivencia libre de enfermedad y, más tarde, de supervivencia general con la introducción del tratamiento complementario trastuzumab(21). La aprobación normativa de su uso como tratamiento complementario se realizó en la mayor parte de los países después de 2006.

Además de demostrar beneficios en las etapas más avanzadas y más tempranas de la enfermedad, el trastuzumab también demostró mejoras en las tasas de respuesta patológica completa cuando se utilizaba como tratamiento neoadyuvante, ya que, tal y como se esperaba, cubría el espectro completo de presentaciones de la enfermedad.(22) Actualmente, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), la Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales (NCCN, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), al igual que otras asociaciones que dictan directrices para el tratamiento del cáncer de mama, recomiendan la combinación de agentes anti-HER2 con la quimioterapia sistémica o la terapia endocrina para el tratamiento de pacientes con cáncer en etapa temprana, localmente avanzado o cáncer de mama HER2+ metastásico. Además, el trastuzumab se incluyó en la Lista de Medicinas Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esto supone un logro internacional importante, ya que define de manera oficial este fármaco anti-HER2 como esencial para el tratamiento y la mejora de las tasas de cura en las etapas tempranas y localmente avanzadas de las pacientes con este subtipo concreto de cáncer de mama.

Cabe señalar que, después del trastuzumab, se realizaron otros esfuerzos que produjeron importantes avances en la terapia anti-HER2 y otras medicinas innovadoras se pusieron a disposición del público y se añadieron a los resultados de este grupo de pacientes(23). Las combinaciones de estos agentes diferentes con las quimioterapias disponibles y las posibilidades de secuenciación que ofrecen al estar disponibles han producido resultados sin precedentes en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+. El ensayo CLEOPATRA que puso a prueba el bloqueo doble usando trastuzumab y pertuzumab contra el uso exclusivo de trastuzumab en combinación con la quimioterapia convencional con taxano en pacientes con enfermedad metastásica demostró una supervivencia mediana general de más de 54 meses(24), unos resultados sin precedentes que se confirmaron con datos del mundo real registrados por investigadores franceses, como se ha mencionado anteriormente(25).

Aunque estas terapias han demostrado grandes avances en los efectos sobre las pacientes con HER2+ metastásico en los ensayos clínicos y en los países desarrollados en los que su disponibilidad es bastante amplia, no han tenido tanto impacto en la historia natural de esta enfermedad tan agresiva en la mayor parte del mundo. Desafortunadamente, la disponibilidad de estos fármacos está lejos de ser universal y hoy en día, en muchas regiones, y en América Latina en particular, a las pacientes con la enfermedad HER2+ aún se les trata exclusivamente con quimioterapia. Abordaremos algunos de los datos en este respecto en nuestra región.

### **Acceso y falta de acceso al trastuzumab**

Tal y como se ha registrado en varias regiones, los obstáculos para el acceso óptimo al trastuzumab son multifactoriales e incluyen problemas relacionados con el costo de los fármacos y el alto precio del tratamiento general para las pacientes en países con sistemas sanitarios que no están adecuadamente equipados(26)(27). Debido al aumento de los costos de las nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer, para mejorar y proporcionar tratamientos asequibles, es obligatorio concentrarse en las intervenciones médicas que tienen un impacto clínico en la vida real y no son solo estadísticamente significativas en el ámbito de la investigación pero ofrecen un beneficio clínico marginal.(6) En este aspecto, la ESMO y la ASCO han propuesto algunos criterios para dotar de valor a las mejoras que los diferentes tratamientos experimentales ofrecen para las pacientes cuando se comparan con las terapias convencionales(26). Cabe destacar que es necesario reconocer que es frecuente aceptar diferencias estadísticas cuestionables como si fueran suficientes para incorporar nuevos fármacos. Mientras se reconoce como evidente la mejora progresiva en los resultados finales que ha caracterizado la investigación del cáncer durante las últimas décadas, es importante ser crítico con lo que puede ser estadísticamente significativo pero clínicamente irrelevante.

Además, uno de los aspectos más desafiantes del desarrollo de fármacos es la conversión de los resultados obtenidos a los ensayos clínicos en prácticas clínicas reales. Mientras un ensayo clínico es un experimento coordinado con unos criterios de inclusión y exclusión que se controlan muy de cerca y unos procedimientos predefinidos para la mayoría, si no para todas las situaciones predecibles, la práctica clínica no encaja con estos procedimientos y no sigue las mismas pautas. La reproducción de cualquier beneficio observado en una paciente en un escenario clínico real es posiblemente el paso más importante en el impacto de cualquier avance. Si un resultado no puede reproducirse en una situación clínica real, su valor se vuelve cuestionable. La generación de datos reales (RWD, por sus siglas en inglés) es, por tanto, un importante esfuerzo que la FDA ha ido señalando progresivamente como fundamental en la incorporación de nuevos tratamientos alternativos, poniendo especial énfasis en el hecho de que la causa de un impacto en la población real sigue siendo el objetivo más importante(6).

Si tomamos el ejemplo del desarrollo de la terapia anti-HER2, y del trastuzumab en particular, se observan de forma incuestionable importantes avances en el tratamiento de los pacientes con consecuencias categóricas y reproducibles en los efectos. A pesar de que el trastuzumab se ha aprobado

en la mayoría de los países, en la región de América Latina el acceso a este fármaco está lejos de ser universal. Podría pensarse que esto es un problema de los países de renta media y baja, pero en realidad, también se han registrado limitaciones en algunos países desarrollados(14)(28). Sin embargo, el impacto de la falta de acceso no se ha analizado con suficiente detalle en la literatura. Un ejemplo particular de Brasil expande este argumento.

Las autoridades reguladoras brasileñas aprobaron el trastuzumab después de que se demostraran sus beneficios en contextos metastásico y adyuvante (2000 y 2006 respectivamente). Sin embargo, esta aprobación regulatoria no garantiza el acceso universal al medicamento y se aplica principalmente a pacientes con seguro privado que representan aproximadamente el 20 % de la población del país. Las mujeres en el sistema de salud pública, del que se beneficia el 80 % de la población, no tuvieron acceso al trastuzumab en el caso de la terapia adyuvante hasta 2013 y hasta 2017 no dispusieron de él para la enfermedad metastásica. La Tabla 1 describe la cronología de la aprobación de los agentes anti-HER2 (llevada a cabo por la agencia regulatoria brasileña ANVISA) y su disponibilidad en el sistema de salud pública (SUS, por sus siglas en portugués). Mientras que el intervalo entre la aprobación de la FDA y ANVISA es relativamente breve, el intervalo entre la aprobación del medicamento en Brasil y su disponibilidad en el sistema sanitario público es muy largo en el caso de medicamentos como lapatinib y TDM1, que fueron aprobados y se utilizaron en el sector privado durante muchos años pero no están disponibles para los pacientes del sistema de salud público(7)(9)(13).

Tabla 1. Tiempo de aprobación regulatoria de los anti-HER2 en la FDA y en Brasil.

Medicamento/ indicación	Aprobación de la FDA (año)	Aprobación de ANVISA (año)	Autorización de acceso en el SUS (año)
Trastuzumab/ metastásico	1998	1999	2017
Trastuzumab/ adyuvante	2005	2006	2012
Lapatinib/ metastásico	2007	2007	No disponible
Pertuzumab/ metastásico	2012	2013	2017
Pertuzumab/ neoadyuvante	2013	2016	No disponible
Pertuzumab/ adyuvante	2017	2018	No disponible
TDM1 metastásico	2013	2014	No disponible



Referencia: FDA Administración de Alimentos y Medicamentos (EE. UU.); ANVISA Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brasil); SUS Sistema Público de Salud (Brasil).

El acceso a la terapia anti-HER ha estado muy restringido históricamente en el sistema de salud pública de Brasil. En 2006, solamente el 5,6 % de las pacientes con tumores HER2+ recibieron trastuzumab en el sistema de atención de salud pública, en comparación con el 56 % del sector privado.(29) Con la consecuente hipótesis de que se pueden estimar las consecuencias de esta falta de acceso, valoramos el potencial número de muertes de mujeres brasileñas con cáncer de mama HER2-positivo como consecuencia de la falta de acceso al medicamento, dentro de la situación clínica de cura potencial del cáncer en etapas tempranas. Estimamos que murieron cerca de 5.000 mujeres en Brasil, que podrían haberse curado de cáncer de mama HER2+ como consecuencia de la falta de acceso al trastuzumab entre 2006 y 2013(30).

Nuestro grupo llevó a cabo un análisis similar, tratando las potenciales consecuencias de la falta de acceso a la combinación de doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab, tal y como se empleó en el ensayo CLEOPATRA. Estimamos más de 700 muertes tempranas de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico debido a la falta de acceso al tratamiento óptimo(13). No sorprende que los RWD de supervivencia al cáncer de mama HER2+ en estado avanzado en Brasil se estimen en 23 meses, mientras que en Francia, donde el tratamiento está disponible para todos los pacientes, excede los 50 meses.(25)

### **Barreras contra la incorporación de nuevas terapias para el cáncer de mama en estado avanzado**

En algunos países, el aumento de la carga económica compromete el acceso a los nuevos avances. Al mismo tiempo, esto aumenta la presión de los médicos que deben equilibrar el costo de los tratamientos con cada prueba o decisión de prescripción. Esto puede conllevar que se les niegue a las pacientes el acceso a tratamientos efectivos. Como sucede en Brasil, el trastuzumab no está disponible generalmente en el sector público para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Se estima que de las 2.008 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama avanzado HER2+ en 2016, solo 808 estarían vivas en 2018 si recibieran únicamente quimioterapia (el tratamiento que ofrece el sistema de salud pública). Con el acceso a la combinación de quimioterapia y terapia anti-HER2, se estima que 1.408 mujeres estarían vivas en el mismo período.(13)

La desigualdad en cuanto al cáncer de mama existe también a nivel mundial, y las discrepancias entre distintos niveles socioeconómicos, la aparición del cáncer de mama y los resultados están bien establecidas. Existe una falta de RWD para proporcionar información creíble a los responsables de la toma de decisiones para confirmar que los ensayos clínicos son aplicables a la práctica clínica en el mundo real, o para entender cómo y por qué difieren.(14)

Varios estudios demuestran que no todas las pacientes de cáncer de mama HER2+ son tratadas con la terapia anti-HER2. En algunos casos, esto refleja las comorbilidades y la preferencia de tratamiento de la paciente. Sin embargo, médicos en todo el mundo hacen frente a las barreras para prescribir agentes biológicos que también podrían contribuir a reducir el uso de la terapia anti-HER2(12). Se han detectado diferencias entre grupos de edad, nivel socioeconómico y raza incluso en los países desarrollados. Un estudio publicado en 2015 indicó que aproximadamente el 50 % de las pacientes de 65 años o más no recibían el tratamiento adyuvante o neoadyuvante con trastuzumab en EE. UU., especialmente aquellas con ingresos financieros bajos. Además, también en EE. UU., las mujeres negras cuentan con un 25 % menos de posibilidades que las mujeres blancas de recibir la terapia basada en trastuzumab en el primer año tras el diagnóstico(31).

Esta desigualdad también se ha registrado en subdesarrollados y en vías de desarrollo de diferentes partes del mundo. En un estudio de RWD de China, las pacientes con cáncer de mama en fase inicial tenían más posibilidades de recibir trastuzumab en regiones de recursos abundantes que en regiones con recursos limitados (37 % vs 13 %,  $p < .05$ )<sup>41</sup> Similarmente, un estudio acerca de las pacientes con tumores HER2+ en China, registró que el 27 % de quienes estaban en estado avanzado no recibieron trastuzumab en ningún momento tras el diagnóstico y el 49 % no lo recibieron como primer tratamiento.(14)

Una encuesta médica internacional indicó que el 94 % de los encuestados de países subdesarrollados y el 63 % de los procedentes de países en vías de desarrollo citaron el costo de los medicamentos como un impedimento para prescribir trastuzumab(32). En una encuesta con oncólogos de Estados Unidos y mercados emergentes (Brasil, Turquía, México y Rusia) el 37-49 % de los encuestados que indicaron que no prescriben trastuzumab con frecuencia citaron la falta de cobertura del seguro y el 37-44 % citó la falta de disponibilidad del medicamento como impedimento para usar las terapias anti-HER2 en entornos clínicos(33). Además, los asuntos relacionados con los costos del tratamiento, la financiación de este y el reembolso también conllevan retrasos o cancelaciones del tratamiento con trastuzumab.

En una encuesta médica internacional de 2011, la mayoría de encuestados (92 %) indicaron que recomendaban de forma rutinaria un año con trastuzumab como adyuvante; sin embargo, el 47 % indicó que había presenciado al menos un caso en que se recomendó la terapia anti-HER2 pero no se inició. El fracaso en iniciar el tratamiento recomendado con trastuzumab tuvo lugar con más frecuencia en países subdesarrollados y en vías de desarrollo (75 %) en comparación con países desarrollados (40 %;  $p = .005$ ) y con mayor frecuencia lo mencionaron médicos de África (100 %), Asia (89 %) y América Latina (80 %).(34) Posiblemente, el 40% indicado por los médicos de países desarrollados es una cifra inesperada y sorprendente.

Incuestionablemente, el impacto económico en el sistema de salud es una de las principales razones para la falta de acceso al trastuzumab. A pesar de que es considerado un medicamento esencial según la

OMS y de que se ha demostrado su beneficio clínico en la primera etapa del cáncer de mama, algunos estudios no han encontrado que el trastuzumab como adyuvante sea efectivo en relación a los costos en varios países de América Latina<sup>47</sup>. En Colombia, un modelo de evaluación económica señaló que la utilización de trastuzumab como adyuvante puede prolongar 0,8 años de vida ajustados por calidad (QALY, por sus siglas en inglés) en comparación con la quimioterapia convencional y un incremento del índice costo-efectividad de 71,491 \$ por cada QALY obtenido. (35) En Brasil, se demostró que era efectivo de acuerdo al costo en la aseguración de salud privada que cubre solo el 20 % de la población(29). La evaluación de la relación costo-eficacia de las intervenciones para priorizar el reparto de recursos es primordial para crear nuevos medicamentos contra el cáncer que sean asequibles en países en vías de desarrollo. Un estudio que evaluó las potenciales implicaciones de las políticas de precios del trastuzumab en siete países latinoamericanos demostró que en 2015, la medicación no se consideraba eficaz de acuerdo a su costo.(36)

En países subdesarrollados y en vías de desarrollo, el costo del tratamiento contra el cáncer supera frecuentemente los ingresos medios por persona por varios múltiplos. Por ejemplo, el costo del tratamiento con trastuzumab prescrito para tratar el cáncer de mama avanzado, supera aproximadamente 15 veces el ingreso mensual per cápita de un ciudadano indio promedio(27). Similarmente, en Perú, la terapia con trastuzumab cuesta más de tres veces el PIB per cápita anual y no puede considerarse eficaz de acuerdo a su costo(37).

Deben tomarse en consideración un número de asuntos adyacentes. Uno de ellos son los aspectos regulatorios de la aprobación de medicamentos. Como ejemplo, el sistema de salud de Brasil es complejo y afronta una desigualdad severa que conlleva disparidades en el acceso a agentes terapéuticos caros, especialmente en el sistema de salud pública. A pesar de sus beneficios clínicos demostrados, no están disponibles para la mayor parte de la población(9). Mantener un equilibrio entre eficacia, costo y la disponibilidad ética de medicamentos vanguardistas resulta un problema significativo en un país con una larga historia de desigualdad y que afronta una de las peores crisis financieras de la historia. La incorporación de terapias innovadoras debe regularse de acuerdo con los beneficios clínicos para los pacientes del sistema de salud pública y la carga financiera que su prescripción impondría al presupuesto de salud pública. Se trata de un asunto multifacético y varias partes interesadas dentro del proceso: desde autoridades sanitarias a compañías farmacéuticas, proveedores de salud privados, sociedades médicas, investigadores y sociedad civil.

En el sistema de salud pública brasileño, el acceso a los medicamentos innovadores y de alto costo es bajo, y por lo general, se retrasa varios años en relación con la fecha de aprobación en países desarrollados. Adicionalmente, existe usualmente un periodo de tiempo similar desde la aprobación del medicamento y la disponibilidad de nuevos agentes en el sector privado hasta que llegan al sistema de salud pública. Es importante mencionar que existe una enorme disparidad, incluso entre hospitales

públicos y, probablemente, la mayoría de pacientes con cáncer de mama tratados fuera de los principales centros urbanos no reciben trastuzumab en la misma proporción que aquellos tratados en centros referentes localizados en las principales ciudades. Recientemente, ampliando dicha discrepancia, la Sociedad Brasileña de Oncología Clínica (SBOC) registró que existían 37 terapias disponibles en el ámbito privado que no lo estaban en el sistema de salud pública(38).

Los retrasos en la aprobación de medicamentos han sido significativos y esto supone impactos medibles en el futuro de los pacientes que por desgracia hacen frente a la enfermedad entre los periodos en que la evidencia científica ya está disponible, pero el medicamento aún no ha recibido la aprobación regulatoria. Los requisitos necesarios para la aprobación, la falta de transparencia del proceso de evaluación y los retrasos en la entrega de documentación por parte de las compañías farmacéuticas también se han citado como elementos responsables de este retraso en el acceso al medicamento.

### **Hacia el futuro**

Mientras se reconoce la complejidad de la situación y los múltiples factores que la afectan, es necesario planear el futuro y desarrollar estrategias factibles que proporcionen posibles soluciones al problema del acceso a los medicamentos. Un diagnóstico claro e imparcial de la situación es un buen punto de partida. Definir las prioridades del sistema sanitario así como una estrategia clara para la distribución de recursos es una tarea complicada, pero obligatoria. La difícil decisión de determinar quién tendrá acceso a qué y cuándo es la más importante. Planes amplios y bien diseñados contra el cáncer, ajustados a la realidad de cada país son una necesidad y claramente es el punto de partida en esta discusión.

Un mejor control y una regulación estratégica más apropiada del proceso de desarrollo de medicamentos son cruciales, ya que el costo y el tiempo asociado con el modelo actual no coinciden con la urgente necesidad de las pacientes de obtener mejores resultados. Este sería uno de los muchos aspectos que podrían introducir mayor presión y transparencia en el proceso de fijación los precios de los medicamentos. Una mayor discusión del precios de los medicamentos, obviamente, no es el único sino uno de los muchos asuntos que se deben tratar.

Los biosimilares podrían mejorar el acceso de las pacientes a las terapias anti-HER2 en todo el mundo(39). Los biosimilares son productos biológicos muy similares a los autorizados (por ejemplo, la referencia o producto originario), a pesar de que existen pequeñas diferencias entre sus componentes inactivos. Además, estas diferencias clínicas no afectan la seguridad, pureza o potencia en comparación con el producto de referencia(40). Los biosimilares tienen el potencial para mejorar la accesibilidad a

los tratamientos contra el cáncer para las pacientes y proporcionar alternativas a los responsables, como los que prescriben, regulan, pagan y desarrollan las políticas(40). El campo de la terapia anti-HER2 con anticuerpos es una de las principales piezas clave y resulta particularmente interesante en el ámbito del desarrollo de biosimilares(27).

Las patentes de varios medicamentos biológicos, incluyendo el trastuzumab, han expirado recientemente o lo harán pronto, lo que ha estimulado el desarrollo de los biosimilares(41). Numerosos países han implementado procesos abreviados para la aprobación de biosimilares. Para demostrar la biosimilaridad, la OMS recomienda realizar estudios de comparabilidad y caracterización de la actividad biológica, de las propiedades físico-químicas, de las impurezas relacionadas con el proceso y el producto, y de la estabilidad del producto. Adicionalmente, se requieren estudios sobre farmacocinética, farmacodinamia, y sobre la eficacia y propiedades de seguridad(42). Los puntos clave de varias guías regulatorias sobre el desarrollo de biosimilares se han revisado de manera exhaustiva(43)(42)(40). Los biosimilares han estado integrados en la práctica clínica de la Unión Europea duramente casi una década. En 2006, la somatotropina se convirtió en el primer biosimilar aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés)(44). En 2015, un biosimilar de filgrastim se convirtió en el primer biosimilar aprobado por la FDA. Sin embargo, los retos referentes a su eficacia incluyen la falta de concienciación y posible aceptación por parte de los profesionales de la salud, asuntos relativos al diseño de los ensayos clínicos y la extrapolación de indicaciones, e incluso posibles barreras políticas.(40)

En 2013, el biosimilar del trastuzumab llamado Hertraz (MYL-14010) se aprobó en India. En 2014, el biosimilar del trastuzumab llamado CT-P6 se aprobó en Corea para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ en etapas temprana y metastásica. Además, hay varios biosimilares del trastuzumab en distintas fases de desarrollo y se espera la publicación de la fase III de ensayos clínicos en un futuro cercano.(45) Recientemente, el biosimilar del trastuzumab MYL-14010 fue evaluado en la fase III de ensayos clínicos que comparó el MYL-14010 con el Herceptin en términos de seguridad y eficacia. El ensayo contó con 500 pacientes y no se observaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de respuesta general (ORR, por sus siglas en inglés) y la seguridad. Estos resultados se presentaron en el encuentro anual de la ASCO y se sugirió que el biosimilar del trastuzumab MYL-14010 podría ser una nueva opción de tratamiento para el cáncer de mama HER2+ metastásico.(46)

Adicionalmente, los procesos de regulación y evaluación de medicamentos más transparentes y modernos mejorarían muchos de los asuntos locales que tienen un papel importante, pero quedan ocultos por la burocracia. Muchas veces, las restricciones no reveladas con interpretaciones cuestionables de datos científicos ocultan la falta de recursos, políticas de asignación mal diseñadas u otros problemas comerciales que terminan protegiendo las decisiones de individuos o comités, con consecuencias negativas en los resultados del cáncer. Una mayor transparencia ayudaría sin duda a

mejorar el proceso e identificar problemas reales, lo que facilitaría el proceso para alcanzar una solución. A fin de cuentas, la cuestión principal sobre la que seguimos reflexionando es determinar cuánto está dispuesta a invertir o puede invertir cada sociedad en un escenario de enfermedad o paciente en particular.

Las iniciativas de investigación clínica representan un aspecto particularmente importante de la discusión. Si bien no es una solución para el problema principal, la participación en la investigación, con todas sus advertencias pertinentes, es una solución muy fácil y práctica para el problema del acceso y, al mismo tiempo, ayuda a acelerar el desarrollo, las posibilidades de acceso y reduce el costo del desarrollo de medicamentos. Los ensayos cortos y de reclutamiento rápido son claramente menos costosos que aquellos con acumulación larga y lenta. La adaptación de las preguntas de la investigación a los principales problemas que afrontan las diferentes poblaciones y regiones es sin duda una de las estrategias principales para aumentar la participación de los médicos y pacientes en el proceso. Los médicos y pacientes de países subdesarrollados y en vías de desarrollo pueden optar por participar en ensayos clínicos como un medio para acceder a medicamentos que de otra manera no estarían cubiertos en sistemas de salud con recursos limitados. Hace diez años, el 94 % de los oncólogos que ejercen en América Latina afirmaron que no había suficiente investigación clínica y epidemiológica sobre el cáncer de mama en sus países(47). Las principales barreras para la investigación fueron el apoyo financiero insuficiente (79 %) y la falta de tiempo dedicado a la misma (62 %)(6).

Abordar el desarrollo y estimular la investigación clínica en países subdesarrollados y en vías de desarrollo sin duda tendrá un impacto muy positivo en el control del cáncer. Los países latinoamericanos deben desarrollar estrategias para fomentar la investigación local dirigida a los problemas específicos de salud de su población. La investigación adaptada tiene el potencial de desarrollar medicamentos más efectivos adaptados a los problemas locales y reducir los costos de producción. En consecuencia, todas estas estrategias podrían mejorar la efectividad de un sistema de salud y, al mismo tiempo, mantener su accesibilidad.(48)

Es de suma importancia tener en cuenta que, si bien este artículo se ha centrado en el acceso al trastuzumab para el cáncer de mama localmente avanzado, las estrategias de control del cáncer efectivas deben ser culturalmente apropiadas y dependen del contexto. Los esfuerzos integrales deben poder incluir la recopilación de datos, educación sanitaria, prevención, detección temprana, estrategias de atención multidisciplinaria, tratamientos quirúrgicos y radioterapéuticos, además del acceso a medicamentos contra el cáncer(28).

## **Conclusión**

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común y mata a más mujeres que cualquier otro tipo de tumor en América Latina. Se ha registrado gran desigualdad en cuanto al acceso a terapias anti-

HER2 en países con ingresos bajos o medios, lo que va ligado a peores resultados. En consecuencia, cada año miles de mujeres mueren por no poder acceder a los estándares de tratamiento de cuidado. Como es de esperar, no existe una única solución generalizable. Las posibles respuestas para aumentar el acceso a las terapias anti-HER2 para pacientes latinoamericanos y para reducir la desigualdad existente resultan complejas, dependen del contexto, de una interacción intensa y una participación activa de distintos agentes, y requieren la implicación comprometida de expertos locales.

#### FINANCIACIÓN

Ninguno

#### RECONOCIMIENTOS

Ninguno

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

Revelaciones del Dr. Barrios:

Honorario, función de asesoría / asesoría, financiamiento de investigación y apoyo a reuniones de Novartis, Roche / Genentech, Pfizer, AstraZeneca, MSD y GlaxoSmithKline.

Honorarios y fondos de investigación de Sanofi.

Honorarios, asesoría / asesoría y financiamiento de investigación de Boehringer Ingelheim.

Honorario, asesoría / asesoría y apoyo a reuniones de Eisai.

Fondos de investigación de Amgen, Lilly, Taiho Pharmaceutical, Mylan, Merrimack, Merck, Abbvie, Astellas Pharma, Biomarin, Daiichi Sankyo, Abraxis BioScience, AB Science, Asana Biosciences, Medivation, Exelixis, ImClone Systems, LEO Pharma, Millennium, InVentiv Health Clinical , Celgene, Covance, Janssen, Atlantis Clinical, INC Research y Halozyme.

Financiación de la investigación, función de asesoría / asesoría y apoyo a reuniones de Bristol-Myers Squibb.

Función de asesoría / asesoría y apoyo a reuniones de Libbs

Miembro del comité directivo para el ensayo IMpassion130. No recibió apoyo para viajes ni reembolso como parte de las actividades del comité directivo de IMpassion 130.

Revelaciones del Dr. Reinert:

Financiación de la investigación de AstraZeneca.

Ponentes honorarios de AstraZeneca, Lilly, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer.

El Dr. Werutsky no tiene información sobre conflictos de intereses.