



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

DOCTORAT EN BIOMEDICINA I FARMÀCIA

TESIS DOCTORAL

**ACCESO A LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA EN CÁNCER.
ANÁLISIS SISTEMÁTICO.**

Presentada por:
Clara Micó Mateu

Dirigida por:
DR. D. JULIO CORTIJO GIMENO
DR. D. CARLOS CAMPS HERRERO

ENERO 2022
VALÈNCIA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
DOCTORAT EN BIOMEDICINA I FARMÀCIA



TESIS DOCTORAL

**ACCESO A LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA EN CÁNCER.
ANÁLISIS SISTEMÁTICO.**

Presentada por:
Clara Micó Mateu

Dirigida por:
**DR. D. JULIO CORTIJO GIMENO
DR. D. CARLOS CAMPS HERRERO**

ENERO 2022
VALÈNCIA



DR. D. JULIO CORTIJO GIMENO
Catedrático Numerario de Universidad
Departament de Farmacologia
Universitat de València

Certifica:

Que la Tesis Doctoral presentada por Clara Micó Mateu, con el título:

**ACCESO A LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA EN
CÁNCER. ANÁLISIS SISTEMÁTICO.**

ha sido realizada bajo mi dirección y reúne los requisitos necesarios para su juicio y calificación

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

En València, diciembre de 2021.

**JULIO FRANCISCO
CORTIJO|GIMENO**

Firmado digitalmente por
JULIO FRANCISCO|CORTIJO|
GIMENO
Fecha: 2022.01.04 17:47:50
+01'00'

Dr. Julio Cortijo Gimeno



DR. D. CARLOS CAMPS HERRERO
Catedrático Numerario de Universidad
Departament de Medicina
Universitat de València

Certifica:

Que la Tesis Doctoral presentada por Clara Micó Mateu, con el título:

**ACCESO A LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA EN CÁNCER.
ANÁLISIS SISTEMÁTICO**

ha sido realizada bajo mi dirección y reúne los requisitos necesarios para su juicio y calificación

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Dr. Carlos Camps Herrero

En València, diciembre de 2021.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a los dos directores de esta tesis, el Dr. Carlos Camps, quien, con su visión, creatividad intelectual, y liderazgo me impulsó para el desarrollo de este proyecto y al Dr. Julio Cortijo de quien he tenido un apoyo continuo a lo largo de todo el trabajo, con sus correcciones, sugerencias, facilitación y acompañamiento. Pero sobre todo agradecer a ambos su labor indiscutible como mentores científicos y su alta calidad personal ya que sin ellos no habría emprendido esta travesía.

A todos mis compañeros del laboratorio, ya que estar a su lado me ha ofrecido la oportunidad de aprender y ganar profesionalidad, permitiendo que este trabajo gane en profundidad y calidad. Gracias Luc, Gracias Roberto.

A mis amigos, por su comprensión y disculpa ante mis ausencias prolongadas en las épocas de vacaciones, por su escucha en los momentos en los que necesitaba un apoyo, especialmente a Elena, Sonia, Mercedes, Rosario, Silvia R, Nuria, Paz, Carolina, Silvia B, Alejandro, al "Lean", Fran, ..

Pero de manera más sentida a mis hijos, Álvaro y Vicente, los proyectos más importantes de mi vida, con quien he podido compartir siempre todos mis esfuerzos, dudas, alegrías y penas, quienes me daban fuerzas en los momentos de flaqueza y a Armando, mi compañero de viaje, quien ha compartido y ha entendido con naturalidad el valor del esfuerzo, el amor por el trabajo bien hecho y ha estado a mi lado siempre sin cuestionar mis distancias y carencias.

Finalmente, a mi familia, a mi madre Marisa por enseñarme lo que es el amor incondicional y a mis hermanos Jose, Marisa, Don, a mis "cuñis" Juan y Mertixel y a mi "sobri" Gemma, por su apoyo en toda mi trayectoria profesional y muy particularmente en el ámbito personal en estos últimos años que me han ocupado este proyecto, ya que, como una piña, han hecho suyo mi esfuerzo. Y a mi padre Antonio, de quien he querido aprender su determinación y perfeccionismo, a todos ellos gracias por mostrarme estos valores tan importantes para la vida.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN.....	11
ABREVIATURAS	13
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Situación actual.....	15
1.2. Estimaciones futuras relevantes para el establecimiento de próximas acciones.....	17
1.3. Oncología, un mercado particular	18
1.4 El Mercado y la asequibilidad de la oncología difiere en los distintos países	19
1.4.1 Inequidad en la accesibilidad de los fármacos en la UE (Unión Europea).	22
1.5. Resultados en cáncer y el gasto en salud.....	24
1.6. Los precios y el pago de las terapias oncológicas	26
1.6.1. Factores clave del gasto farmacéutico en Oncología.....	26
1.6.2. Definiendo el concepto de “precio justo” de los fármacos	27
1.6.3. ¿Cuánto cuesta investigar y desarrollar un nuevo fármaco?	31
1.6.4. Beneficio de las compañías farmacéuticas	39
1.7 Posibles soluciones a los altos precios.....	40
1.7.1. Los períodos de monopolio y patentes, ¿deberían estar también basados en el “valor” ???	40
1.7.2. Un nuevo modelo de Precio	45
1.7.3. Un modelo alternativo de riesgo compartido para la fijación de los precios de los fármacos: the “Enlightened risk sharing” model	48
1.7.4 Otras estrategias para hacer los fármacos más asequibles, los MEAs	51
1.8. Otros aspectos relevantes particulares de la oncología:.....	51
1.8.1. Aprobaciones provisionales sin datos concluyentes de eficacia	51
1.8.2. De la eficacia a la efectividad	52
1.9.La necesidad de adoptar soluciones basadas en “valor” en este sistema en crisis	54
1.9.1. La primera aproximación, los análisis de coste-efectividad (CEA).....	54
1.9.2. HTAs, Recomendaciones heterogéneas para los productos oncológicos	62
1.9.3. Hacia la unificación de los HTAs, el EUnetHTA	68
1.10. El paso del HTA a las herramientas medición de “Valor” y de mejora de la calidad en el cuidado oncológico	71
1.11. Los MCDAs (ADCM, Análisis de Decisión Multicriterio).....	76
1.11.1. La ventaja de los MCDAs	78

1.11.2. Ejemplos de MCDA en oncología.....	81
1.11.3. MCDA en ESPAÑA.....	83
1.11.4. El marco EVIDEM.....	85
1.12. Hacia un sistema de salud basado en el valor, un ejemplo: el caso de los países bajos: un consenso de expertos.....	86
2. OBJETIVOS.....	93
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	95
4. RESULTADOS.....	105
4.1 El “valor” en el cuidado del cáncer: el caso del cáncer de próstata.....	105
4.2 El “valor” en el cuidado del cáncer de mama.....	109
4.3. Ejemplos de aplicación práctica de estas herramientas de valoración oncológicas.....	111
4.3.1. Evaluación de estas herramientas de valor para la inclusión de fármacos en el petitorio de un hospital (“16”).....	111
4.3.2. Aplicación de la escala ASCO para los fármacos oncológicos en un centro hospitalario.....	115
4.4 Más ejemplos de la falta de conexión entre precios y beneficio clínico de los fármacos oncológicos.....	118
4.5. Concordancia entre MCDAs.....	122
5- La situación actual de la Oncología en España.....	127
5.1. El análisis del gasto farmacéutico para el tratamiento de los tumores sólidos en un único centro en España: el caso del Valle de Hebrón.....	129
6. Elevar el listón en la Oncología.....	133
7. DISCUSIÓN.....	137
8. CONCLUSIONES.....	143
9. BIBLIOGRAFÍA.....	145
10. ANEXO.....	165

PRESENTACIÓN

INTRODUCCIÓN: Los precios de los fármacos están creciendo de manera más pronunciada que otros aspectos del gasto en salud, especialmente en el campo de la oncología y esta cuestión junto a un aumento considerable de la incidencia de esta patología, hacen que sea necesario abordar el tema de la asequibilidad, equidad y calidad del cuidado de la salud en cáncer si no queremos que los diferentes sistemas nacionales de salud entren en bancarrota. Se han generado muchas iniciativas cuyo objetivo es evaluar el beneficio clínico de las intervenciones y así, se financien aquellas intervenciones que aporten un mayor “valor” tanto para los pacientes oncológicos como para la sociedad en general.

OBJETIVOS: Exponer todos los factores y variables que hacen que la Oncología sea un mercado particular y que deben tenerse en cuenta a la hora de establecer evaluaciones y políticas sanitarias. Se realiza un análisis de las diferentes herramientas e iniciativas puestas en marcha por los sistemas nacionales de salud y por las organizaciones internacionales oncológicas para ver si son concordantes con sus resultados y estimaciones, conocer si se utilizan en la práctica clínica real y ver hasta qué punto sus valoraciones influyen en los precios de las terapias oncológicas, si mejoran a los tratamientos ya existentes, y si debieran ser financiados e incluidos en los petitorios hospitalarios.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases PubMed, Cochrane, Google scholar y páginas web de organizaciones oficiales. Se utilizaron los términos “cost-effectiveness” or “oncology drugs” o “health economics frameworks” o “MCDA” o “HTA” o “ESMO-MCBS” o “ASCO-VF” o “NCCN” o “Drug Abacus” o “ICER” o “CEA”. Se obtuvieron un total de 1013 referencias, quedándonos con un total de 309 artículos tras eliminar duplicados y aplicando los criterios de exclusión.

RESULTADOS: Analizando los valores arrojados por cada una de las herramientas de “valor” (ESMO, ASCO, NCCN, ICER, Drug Abacus), para una misma indicación en cáncer de próstata, mama y cáncer colorrectal vemos que no se obtienen evaluaciones concordantes, con lo que hay fármacos que con una herramienta determinada es considerado de “valor”, pero con otra es considerado que no aporta un beneficio clínico relevante. También se demuestra que estas valoraciones no influyen ni se reflejan en el precio que se ha establecido para esas terapias. Al realizar la comparativa entre las valoraciones ofrecidas por los MCDAs, éstas si son coherentes entre sí, pero no lo son con el resto de las herramientas. Con lo que, se evidencia que actualmente no hay una uniformidad en la valoración de las terapias oncológicas que nos permita discernir con claridad las que aportan un “mayor valor” de las que no aportan “valor” y esto dificulta el objetivo de conseguir un cuidado de salud oncológico sostenible, asequible y de calidad.

DISCUSIÓN: Se observa que la industria farmacéutica no está ofreciendo precios de fármacos oncológicos en línea ni con el beneficio clínico que aportan ni con la renta de cada uno de los países, y este hecho nos lleva al punto de la necesidad de los gobiernos de regular los precios de los fármacos, ya que se ha comprobado que una regulación de los precios bien diseñada, basada en evidencia a través de las ETs (Evaluaciones de las tecnologías sanitarias)

puede ayudar a mantener los precios de los fármacos en unos niveles mucho más asequibles y sostenibles.

CONCLUSIONES:

El grado en que estas estrategias actualmente utilizadas en los distintos países son capaces de proporcionar “valor” sigue siendo una pregunta importante aún sin resolver, al igual que no existe una correlación positiva entre los precios de los tratamientos y su impacto en un beneficio clínico real para los pacientes.

ABREVIATURAS

AAPC: Average Annual Percentage Change (cambio de porcentaje anual medio)

ABPI: Asociación Industria Farmacéutica Británica

ASCO-V: American Society of Clinical Oncology- value Framework

CEA: Cost-Effectiveness analysis (Análisis de coste-eficacia)

CoC: Cost of Capital (coste de capital)

DAC: Drug acquisition cost

DDD: Defined daily dose (dosis diaria definida)

ECA:

EMA: European Medicines Agency

EPR: external price referencing, precio de referencia externo

ESMO-MCBS: The European Society for Medical Oncology- Magnitude of Clinical Benefit Scale.

ETS: Evaluaciones de las Tecnologías Sanitarias

EVL: Equal Value of life (Ganancia de años de vida de igual valor)

FDA: Food And Drug Administration

GDP: Gross Domestic Product

HICs: High income countries (países de rentas altas)

HTA: Health Technology Assessment

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

IHD: Índice de Desarrollo Humano

INE: Instituto Nacional de Estadística

LATAM: Países Latino Americanos

LHICs Lower high income countries, países con rentas altas inferiores

MCDA: Multiple-criteria Decision Analysis

MEAs. Managed entry agreements (acuerdos de acceso)

MICs: middle income countries (países de rentas medias)

NBE New Biological Entities (nuevas entidades biológicas)

NCE: New Chemical Entities (nuevas entidades químicas)

NHB: Net Health Benefit

NHI: National Health Insurance

NME: New Molecular Entities (nuevas entidades moleculares)

PIB: Producto Interior Bruto

PPP: Purchasing Power Parities (paridad de poder adquisitivo)

PRO: Patient Reported Outcomes

Proxy SS-RS: Indicador de supervivencia relativa estandarizada por lugar

QALYs: Quality-Adjusted life-year (año de vida ajustado por calidad)

REA: Relative effectiveness assessment

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RS: Relative Survival (supervivencia relativa)

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

UHCs: Upper high income countries, países con rentas altas superiores

UMICs upper middle-income countries, países con rentas medias superiores

VBP: Value-based prices (precios basados en su valor)

WAC: Wholesale acquisition cost

WTP: Willingness-to-pay

1. INTRODUCCIÓN

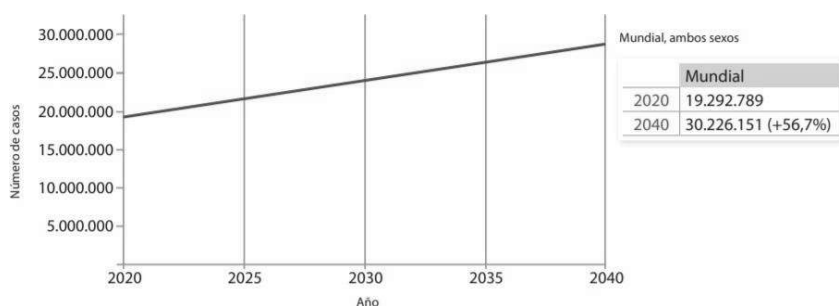
1.1. Situación actual

Se considera que el Cáncer es uno de los principales problemas de salud a nivel global, puesto que, a pesar de las medidas de prevención, de diagnóstico temprano y de las terapias innovadoras que están consiguiendo reducir la mortalidad y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, el Cáncer sigue representando una de las mayores causas de morbimortalidad a nivel mundial (1).

Las estimaciones poblacionales prevén que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70 % en los próximos años, llegando aproximadamente a los 24 millones de casos en el año 2035 (2). En España, en concreto, según el informe anual de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el número de cánceres diagnosticados en España en el año 2021 alcanzará los 276.239 casos, según los cálculos de REDECAN, un número muy similar al del año 2020, (3) , lo que implicaría un incremento superior al 10% de nuevos casos en menos de una década, suponiendo actualmente la primera causa de mortalidad en los hombres y la segunda en mujeres siguiendo la enfermedad cardiovascular y no solo eso, debido a su alta prevalencia, y según los datos del INE, los tumores constituyen una de las principales causas de ingreso hospitalario (4) y en el año 2015, supusieron la tercera causa de estancia hospitalaria (3.599.306 estancias hospitalarias) , por detrás de las enfermedades del aparato circulatorio (4.766.949 estancias) y respiratorio (3.886.462 estancias).

Por tanto, El control del Cáncer se ha convertido indudablemente en uno de los mayores problemas sanitarios de nuestra sociedad (5-7).

En la figura 1 se reflejan las estimaciones a nivel mundial, donde se aprecia el incremento importante de los nuevos casos previsto para las próximas dos décadas, alcanzado los 30,2 millones de casos nuevos en 2040.



Fuente: GLOBOCAN 2020
Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2020

Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para los años 2020 y 2040, ambos sexos (8)

En cuanto a los tumores más frecuentemente diagnosticados globalmente en el año 2020, fueron los de mama, pulmón, colon y recto, próstata y estómago (por orden de prevalencia), todos ellos con más de un millón de casos. Figura 2.

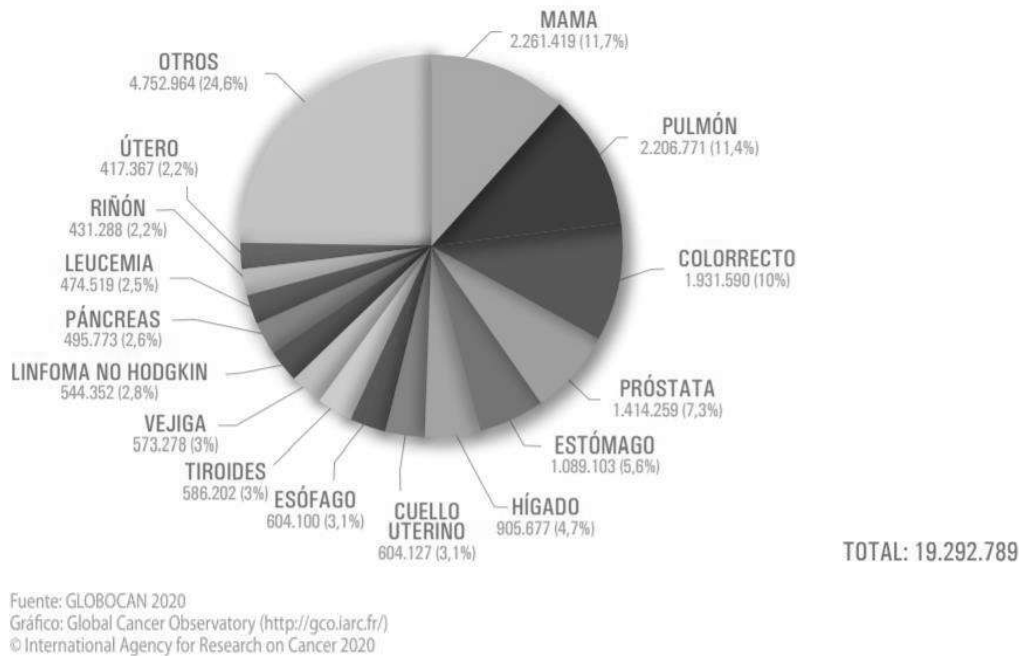


Figura 2. Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2020, ambos sexos (8)

Con relación a las nuevas terapias oncológicas, en el transcurso de los últimos quince años, la FDA ha aprobado más de 70 nuevas moléculas cuyo beneficio en supervivencia mostrado en los distintos ensayos clínicos era de apenas 2.1 meses (9) y cuando se analizan los precios de los fármacos por el beneficio en supervivencia ganado, el incremento del precio anual es de un 14% por cada mes de vida ganado (10).

Concretamente en España, en términos de costes, el tratamiento del Cáncer ascendió a 4.820 millones de euros en 2011 (11), Por tanto, es una cuestión de atención y reflexión, si este beneficio en supervivencia aportado por la mayoría de las nuevas terapias justifica este elevado coste y si puede ser significativo para los pacientes que sufren esta patología, sin olvidar que, debido al envejecimiento de la población, los incrementos insostenibles de los precios de los fármacos oncológicos y de los costes del cuidado de la salud en general, el tratamiento del cáncer será en gran medida, el responsable de un mayor porcentaje del producto interior bruto (PIB) de nuestro país.

Considerando todas estas premisas, si alguna vez hubo justificación de que todo lo que se hace para el cuidado de la salud, y especialmente en el cuidado del Cáncer, podía estar por encima

de cualquier consideración de costes, nos estamos dando cuenta, aunque muy lentamente, de que esta fantasía no se puede mantener por más tiempo.

Con el propósito de evitar que nuestro Sistema Nacional de Salud entre en bancarrota y que permita proporcionar el mejor tratamiento de calidad para todos los pacientes, los profesionales de la salud deberían aceptar que los “costes” juegan una parte muy importante a lo largo de su decisión clínica.

1.2. Estimaciones futuras relevantes para el establecimiento de próximas acciones

Para poder hacer frente a la carga del cáncer tanto la presente como la futura, se requiere de un conocimiento y entendimiento de las tendencias en incidencia, y prevalencias futuras de la enfermedad; información que nos debería guiar en la asignación de recursos para la investigación, ayudar en la generación de planes futuros para el cuidado de la salud del paciente oncológico y prever hacia dónde dirigir los esfuerzos en políticas sanitarias.

Desde EE. UU., se ha realizado un estimado de los cambios en incidencias y fallecimientos hasta el año 2040 (12), considerando que **los cánceres más comunes en 2040 serán los de mama (364.000 casos) y melanoma (219.000 casos)**, pasando a ser el segundo tipo de cáncer más prevalente, seguido de pulmón (208.000 casos), colorrectal (147.000 casos) y destacando la **bajada a la posición 14 del cáncer de próstata (66.000 casos)** (figura 3).

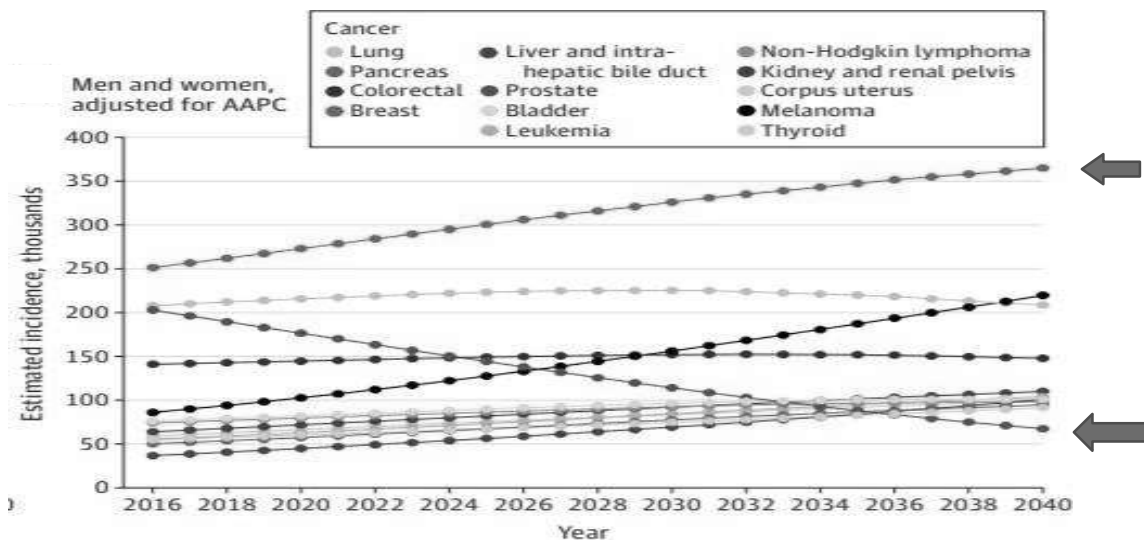


Figura 3. Incidencia estimada de los 10 tipos de cáncer más comunes para hombres y mujeres, basada en los cambios demográficos y en el cambio de porcentaje anual medio (AAPC, Average Annual Percentage Change) (12)

Sin embargo, se prevé que **el pulmón** (63.000 muertes) **continuará siendo la principal causa de fallecimientos relacionados con el cáncer en 2040**, los de hígado (41.000 muertes) superando a los de cáncer colorrectal (34.000 muertes) como la segunda y tercera causas más comunes de fallecimientos relacionados con esta patología y **el cáncer de mama con 30.000 muertes descendiendo a la quinta posición** (figura 4).

Por lo que vemos con estos estimados, aunque realizados en EEUU, indican que las principales incidencias y mortalidad por cáncer serán notablemente diferentes en 2040 comparado con las incidencias y mortalidad actuales. Subrayándose incrementos en la incidencia de melanoma, aumentos en fallecimientos por cáncer de hígado y páncreas y decrecimientos tanto en la incidencia de cáncer de próstata como en las muertes por cáncer de mama, **enfaticando la importancia de las pruebas de cribado, detección precoz y prevención en la patología oncológica.**

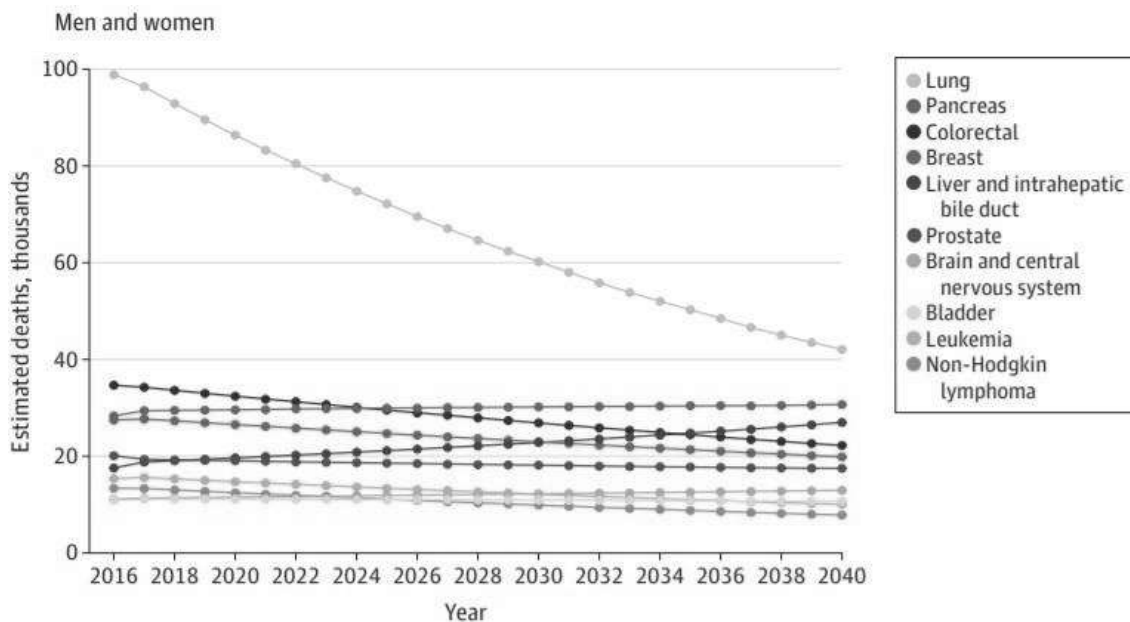


Figura 4. Estimado de fallecimientos en hombres y mujeres por cáncer, basado en los cambios demográficos y en el cambio de porcentaje anual medio en tasa de mortalidad (12)

1.3. Oncología, un mercado particular

Actualmente, los precios de los fármacos están creciendo de manera más pronunciada que otros aspectos del gasto en salud, especialmente en el campo de la oncología, de hecho, antes del 2000 el precio medio de un año de terapia o un curso total de tratamiento era menos de 10.000 €; ya en 2015 los precios prácticamente se triplicaron, con más del 92% de los nuevos fármacos oncológicos con un coste superior a 30.000 € por año de tratamiento (13-16) y con el agravante de que, en 2020, tres de los cinco fármacos más vendidos en el mundo, eran tratamientos para el cáncer (17).

Desafortunadamente, hasta la fecha, la Oncología no ha sido un mercado dirigido por el valor y el beneficio clínico de los fármacos, es decir, el valor de los fármacos no está bien definido

y los precios no reflejan ese valor en absoluto, implicando una total desconexión entre valor y coste, enfrentándonos al hecho de que la Oncología es un mercado altamente disfuncional (18).

Una de las razones es atribuible a las peculiaridades y a la singularidad de nuestro Sistema Nacional de Salud puesto que cuando los proveedores de salud están comprando con el dinero de los contribuyentes, el propósito principal de buscar y garantizar un “óptimo valor” se pierde o se minimiza.

Otra razón potencial es, que el mercado de la Oncología introduce otro incentivo perverso, ya que los proveedores de salud son capaces de pagar el mismo precio por un fármaco que proporciona un gran beneficio (un mecanismo de acción novedoso, más eficacia o menor toxicidad,) que por otro fármaco que proporciona un beneficio mínimo. Con lo que la industria farmacéutica, es así incentivada a desarrollar los “me too drugs”, en lugar de arriesgarse y emprender el esfuerzo de innovar con terapias dirigidas a unas nuevas dianas terapéuticas (9).

Por tanto, hasta ahora, como la evidencia nos muestra, el precio de un nuevo medicamento oncológico es independiente de su “valor” y principalmente dependiente del precio de los fármacos recientemente comercializados (18, 19).

1.4 . El Mercado y la asequibilidad de la oncología difiere en los distintos países

Por todos es sabido que los precios de los fármacos oncológicos varían considerablemente entre los distintos países. Y al contrario de lo que se podría prever, en los países europeos de rentas altas (HICs, high-income countries), los precios de las terapias suelen ser más bajos que en los países europeos de rentas más bajas (MICs, middle-income countries), al igual que ocurre en los países LATAM (Latino Americanos), suponiendo un verdadero problema de asequibilidad de los mismos, de hecho, el poder adquirir una única dosis diaria de ciertos fármacos en ciertos países considerados MICs. podría llegar a suponer un valor de más de 15 días del salario mínimo interprofesional.

Esto no sería tan preocupante si este hecho no fuese acompañado de una repercusión en la expectativa de vida de los pacientes oncológicos, puesto que, a nivel global, los MICs son los responsables de un 68% de todos los fallecimientos debidos al cáncer, mientras que los HICs sólo son responsables del 29%, siendo esta diferencia aún mayor, en aquellas patologías de las cuales se disponen de tratamientos efectivos y métodos de cribado, como es el caso del cáncer de mama (20).

En un análisis de registros demográficos de cáncer y de las inversiones en salud pública de los 27 estados miembros de la UE, el gasto superior en los países de Europa Occidental se ha relacionado directamente con un incremento de la incidencia y una disminución de la mortalidad por cáncer en estos países (21).

Recientemente se ha publicado un estudio donde se plasma la diferencia de los precios de 19 terapias oncológicas (para el cáncer de mama, leucemia, cáncer colorrectal y renal: bevacizumab, cetuximab, imatinib, dasatinib, everolimus, nilotinib, panitumumab, pazopanib, rituximab, sorafenib, sunitinib, trastuzumab, mercaptopurina) entre MICs y HICs (22), donde se han establecido dos grupos diferenciándose según el producto interior bruto: el primer grupo formado por Francia, Alemania, Países bajos, Suecia, Austria y UK , cuya renta nacional está considerada como de las más elevadas a nivel global, referidas como (UHICs, upper HICs, países con rentas altas superiores) y el otro grupo que consiste en: Grecia, Hungría, Polonia, Rumanía y España, con un producto interior bruto considerablemente inferior, referidas como

(LHICs, Lower HICs, países con rentas altas inferiores) y UMICs (upper MICs, países con rentas medias superiores) correspondientes principalmente a países LATAM. (Tabla 1)

Tabla 1. Características de los países incluidos en el estudio

País	Clasificación del banco mundial	Producto interior bruto por cápita*	Salario mínimo interprofesional
Suecia	UHIC	52,590	60.88
Países bajos	UHIC	46,180	69.96
Austria	UHIC	45,440	60.25
Alemania	UHIC	43,490	65.30
Reino Unido	UHIC	40,530	57.93
Francia	UHIC	37,970	62.71
España	LHIC	27,180	49.40
Grecia	LHIC	18,090	37.23
Chile	LHIC	13,610	22.06
Hungría	LHIC	12,870	30.84
Polonia	LHIC	12,710	37.57
Rumanía	UMIC	9970	28.65
Méjico	UMIC	8610	8.85
Brasil	UMIC	8580	15.22
Perú	UMIC	5970	17.52
Colombia	UMIC	5830	22.14

*El producto interior bruto per cápita es la medida utilizada por la clasificación del banco mundial para categorizar a los países según su nivel de ingresos.

Como se puede apreciar en la figura 5, en general, En Europa, los países UHICs (Francia, Alemania, Países Bajos, Suecia y Reino Unido), reportaron menores precios de compra de los fármacos (en PPP, purchasing power parities, paridad de poder adquisitivo, en \$) que los países LHICs puesto que todos los precios de los fármacos en los UHICs se mantuvieron por debajo de los 300\$ PPP/DDD , mientras que en algunos LHICs europeos (Polonia y Rumanía) y LATAM se encontraban en el rango de 50\$ PPP/DDD hasta 500\$ PPP/DDD.

Este hecho confirma investigaciones previas que indican que no existe una asociación positiva entre la renta de un país y los precios de los fármacos (23-28) sino que sugiere una relación inversa entre la renta per cápita de un país y los precios de las intervenciones oncológicas.

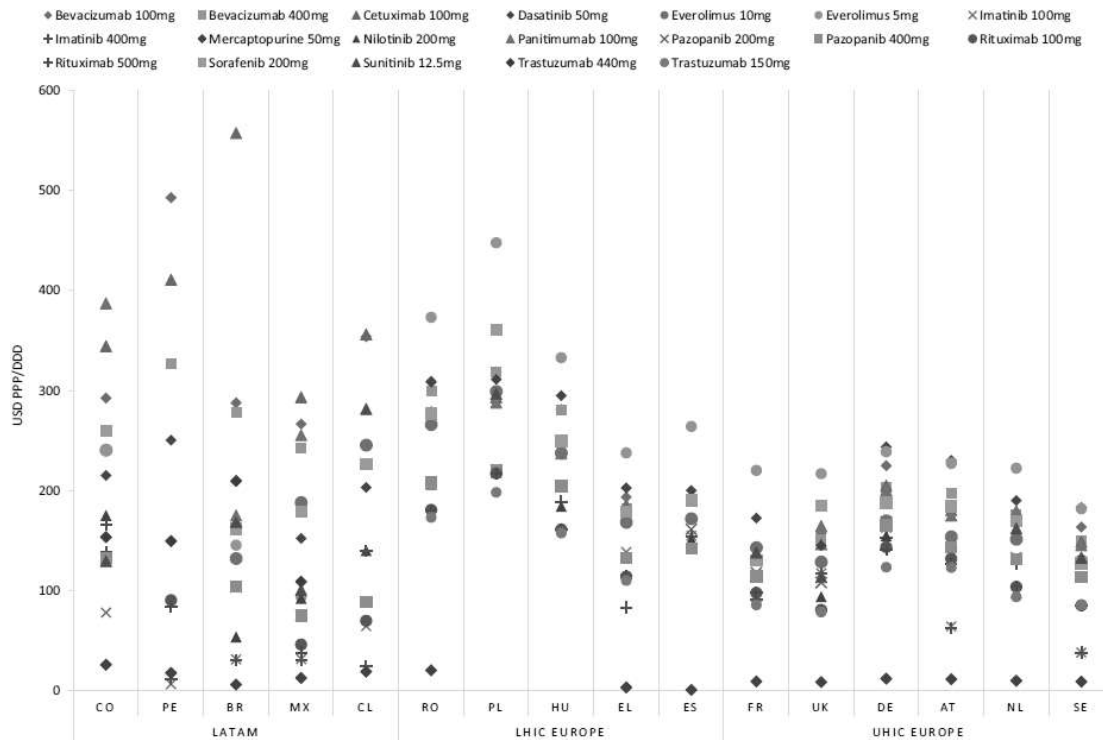


Figura 5 . Precios de las terapias oncológicas en 11 países europeos y 5 países LATAM (latino americanos), en PPP (purchasing power parity, paridad de poder adquisitivo) en US \$ por DDD (defined daily dose, dosis diaria definida)

Respecto a la valoración de la asequibilidad (figura 6), se constata que claramente las medicinas son más asequibles en los HICs (high income countries) que en las MICs (middle income countries) , puesto que para todas las UHCs , todas las terapias analizadas requirieron menos de 5 días de salario para adquirir una DDD (defined daily dose) , es decir , una media = 2.04 días/ DDD, mientras que en los países europeos LHICs se requirieron entre 5-13 días de salario para adquirir una DDD , con una media= 6.79 días /DDD.

De entre todos los países europeos, los fármacos fueron menos asequibles en Rumanía.

En la literatura, un fármaco se considera asequible si se requiere menos del 20% del salario de un día (del salario mínimo interprofesional) para adquirir una DDD (defined daily dose, dosis diaria definida) (25, 29-30), teniendo en cuenta esta definición, **prácticamente todos los fármacos considerados en este estudio, no eran asequibles en ninguno de los países analizados, puesto que en todos ellos se requería más del salario diario para procurarse una DDD**, por tanto, se confirman las conclusiones de un informe reciente de la OMS donde se sugiere que los precios de los fármacos oncológicos son inasequibles, no sólo para los bolsillos de los pacientes sino también para los sistemas de salud nacionales a nivel global (31).

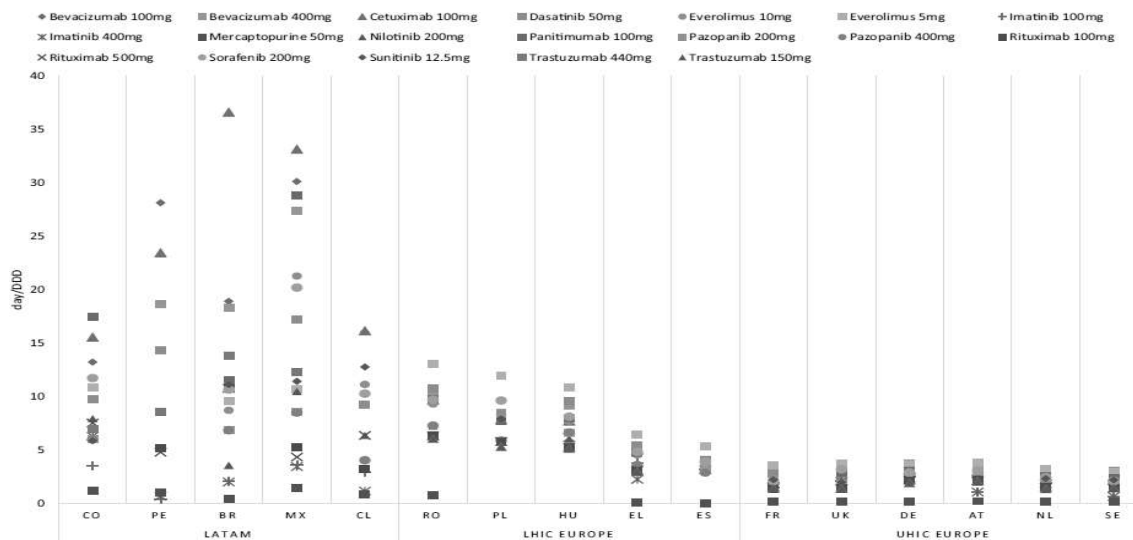


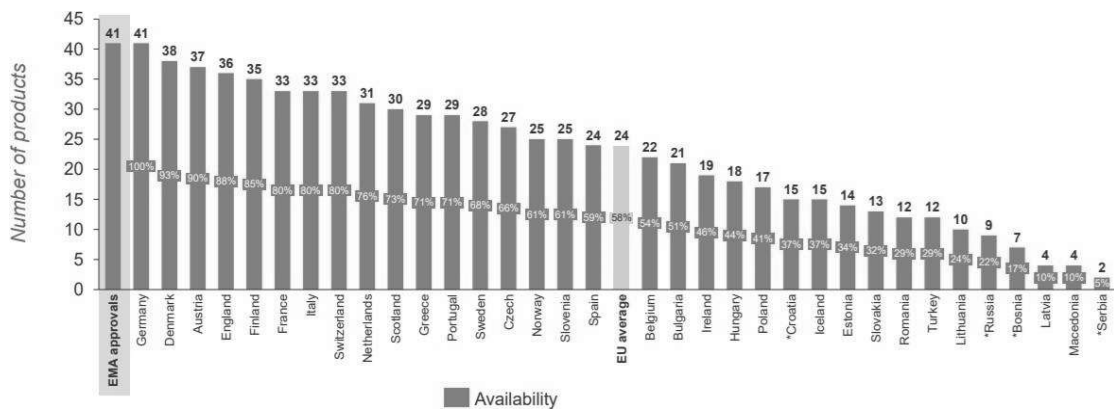
Figura 6. Asequibilidad de las terapias oncológicas en 11 países europeos y 5 países LATAM (latino americanos), medida mediante el Day/DDD (salario de un día necesario para adquirir una dosis diaria de un fármaco oncológico)

Toda esta evidencia va a repercutir directamente en una desigualdad de acceso a los distintos fármacos oncológicos que van a presentar los diferentes países

1.4.1 Inequidad en la accesibilidad de los fármacos en la UE (Unión Europea).

En julio 2021 la EFPIA (Federación europea de la industria farmacéutica) publica un último informe sobre las diferencias en el acceso de los fármacos en los distintos países de la UE teniendo en cuenta las complejidades relativas a la autorización regulatoria, el reembolso, la asequibilidad, la disponibilidad física en stock de los fármacos y las interdependencias de la red sanitaria europea (32)

Observándose una alta variabilidad en la disponibilidad de las nuevas terapias en los distintos países de la UE, y poniéndose en evidencia que los pacientes en muchos países europeos son tratados con terapias obsoletas, que ya han sido mejoradas con la llegada de nuevos fármacos.



Gráfica 1. Tasa de disponibilidad de los fármacos oncológicos en los distintos países de la UE en 2020 (32)

Fuente: Patients W.A.IT. Indicator Survey (IQVIA, abril 2021).

<https://efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>

En concreto en España, se evidencia que, de las innovaciones oncológicas aprobadas por la EMA en 2016-2019, en 2020, los pacientes españoles tienen acceso al 59% de éstas, a diferencia de países como Alemania y Dinamarca con prácticamente un 100% de acceso a todas ellas.

Esta desigualdad en la asequibilidad de los fármacos innovadores oncológicos viene restringida principalmente por la gran variabilidad que presentan los diferentes países en su poder de compra (figura 1).

Pero lo que no se tiene en cuenta, o no se quiere ver, son los ahorros a largo plazo asociados al uso de estos nuevos fármacos que pueden llegar a ser curativos y capaces de proporcionar una mayor calidad de vida y mejorar la carga de la enfermedad de los pacientes oncológicos.



Imagen 1. Producto interior bruto por habitante que muestra el poder de compra de los distintos mercados europeos (33)

Fuente: International Comparison Program, World Development Indicators database, World Bank (ultimo acceso Mayo 2021)

Otro aspecto a tener en cuenta es el cambio en el perfil de las nuevas terapias oncológicas que se están aprobando. De hecho, en este año 2021, el número de medicamentos huérfanos y de anticuerpos monoclonales aprobados por la EMA ha alcanzado niveles históricos, pasando a ser prácticamente dominantes, así como terapias génicas y celulares, por lo que la complejidad asociada y el coste de estos medicamentos innovadores pueden explicar en parte su baja asequibilidad en ciertos mercados (imagen 2).

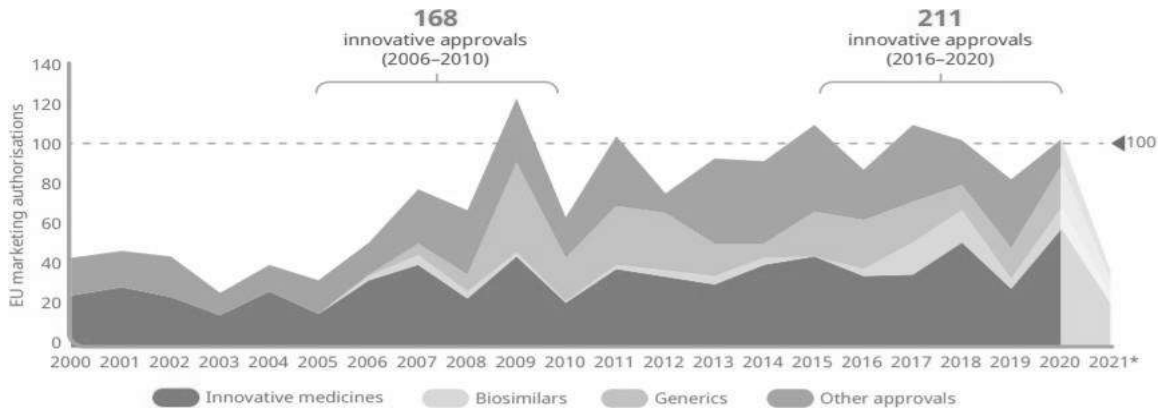


Imagen 2: Perfil de los nuevos fármacos según el año de su aprobación por EMA desde 2000 (33)

Con la comparativa entre países sobre los precios y por tanto la diferente asequibilidad a los mismos, la comunidad internacional se plantea muy en serio, nuevos modelos destinados a los “precios justos”, es decir, aquellos que proporcionan un retorno de la inversión razonable a un precio asumible para los sistemas nacionales de salud (28, 34), puesto que, el disponer o no de estas terapias más innovadoras vamos a ver que realmente afecta a los resultados en salud y a la calidad del cuidado del paciente oncológico.

1.5. Resultados en cáncer y el gasto en salud

Los resultados del cáncer varían ampliamente entre los diferentes países. Sin embargo, las comparaciones son complejas porque la incidencia de los diferentes cánceres varía entre los países y las posibilidades de curación también difieren sustancialmente. Aun así, ha habido varias iniciativas que han estudiado si existe una correlación entre los indicadores económicos, el gasto sanitario y los resultados en salud de los distintos países.

Utilizando un indicador de supervivencia relativa (RS), el RS proxy, y teniendo en cuenta los patrones de cáncer específicos de cada país con el proxy de RS estandarizado por el sitio del cáncer de los países individuales (con el proxy SS-RS, site standardized relative survival) y utilizando los indicadores económicos de los diferentes países enumerados por el Banco Mundial, se hace una correlación de estos indicadores económicos con el proxy SS-RS correspondiente.

Con este análisis, se vio que la supervivencia específica del sitio (SS-RS proxy), varió de 0,124 a 0,622 (mediana de 0,359), y la mediana del gasto total en salud per cápita (HEpc, health expenditure per capita) aumentó de US\$44 para los países con SS-RS proxy < 0,25, a US\$4643 para los países con SS-RS proxy \geq 0,55 (35)

Por tanto, los resultados del modelo de regresión logarítmica mostraron un aumento exponencial en la HEpc total para un mejor resultado en cáncer, demostrándose que el resultado del cáncer se correlaciona significativamente con los indicadores económicos y la cantidad de HEpc, que aumenta de forma exponencial (Figura 7).

Además de los datos analizados por los países/ regiones de desarrollo (más / menos desarrolladas, según se define en el GLOBOCAN 2012) y por continentes, también se estudió por el Índice de Desarrollo Humano (IDH) introducido por los Informes sobre Desarrollo Humano (36), con países categorizados en niveles de desarrollo "bajo", "medio", "alto" y "muy alto" basados en la esperanza de vida al nacer, los años medios y esperados de escolaridad, y INB per cápita. Para ser coherentes con los datos de resultados de GLOBOCAN 2012, todos los indicadores económicos y los valores del IDH y los niveles correspondientes se basaron en los datos registrados para el año 2012.

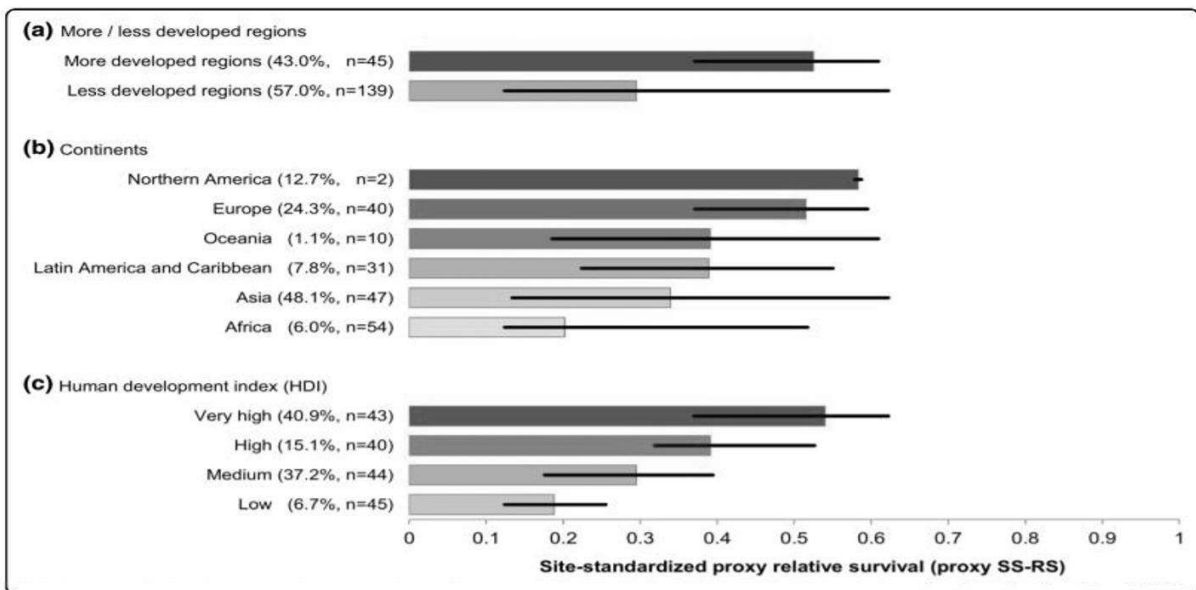


Figura 7: Supervivencia relativa estandarizada por localización (proxy SS-RS) según los distintos perfiles de los países

Los valores entre paréntesis indican la proporción de la incidencia de los nuevos casos de cáncer. Las barras representan la mediana del indicador de supervivencia relativa (proxy SS- RS) y los trazos representan le proxy SS-RS mínimo y máximo entre los países de cada subcategoría.

Extraído de: Choi H, et al Global comparison of cancer outcomes: standardization and correlation with healthcare expenditures. BMC Public Health (2019) 19:1065 (35)

La correlación de la SS-RS proxy con los indicadores económicos nacionales es muy significativa y los hallazgos de la disparidad global son sorprendentes.

1.6. Los precios y el pago de las terapias oncológicas

Como hemos comentado, el sistema de precios y financiación de los fármacos oncológicos es un sistema defectuoso y disfuncional (37):

- Más de la mitad de los nuevos fármacos aprobados por la FDA desde 2009 hasta 2013 recibieron un precio de más de 100.000 \$ para un año de tratamiento por paciente, presentando la mayoría unas mejoras marginales sobre los tratamientos ya existentes (38,39)
- El gasto en las terapias oncológicas ha aumentado considerablemente en los últimos años, incluso cuando se carece de una clara evidencia de “valor” y se constata que el retorno de este nuevo gasto es pequeño (39-44).
- La confianza en endpoints surrogados para la aprobación de los fármacos y los datos de post-comercialización limitados, hacen muy difícil evaluar los beneficios en práctica clínica real de la gran mayoría de los fármacos oncológicos (45-48)
- Las políticas de pago distorsionan los posibles incentivos, puesto que no se tiene en cuenta “el valor” relativo frente a las alternativas terapéuticas existentes. (39,40,49-51).

1.6.1. Factores clave del gasto farmacéutico en Oncología

Una simple fórmula captura los factores que influyen el gasto en fármacos a lo largo de un tiempo determinado:

Gasto en fármacos = nº de pacientes x nº de fármacos por paciente x coste medio de los fármacos

Efectivamente, estos tres factores interaccionan entre sí, por ejemplo, un oncólogo con una práctica clínica más agresiva, es decir, que utilice cada opción de tratamiento independientemente de la probabilidad de éxito, tendrá más pacientes sometidos a tratamiento, utilizará más fármacos por paciente y presentará un coste medio por paciente más elevado que otro oncólogo cuya práctica sea más conservadora.

Considerando el factor de número de fármacos por paciente, existe la iniciativa “Choosing wisely”, puesta en marcha por clínicos de todo tipo para reducir los tests, tratamientos, y procedimientos innecesarios, involucrando a los pacientes en la conversación de la toma de decisiones terapéuticas (52).

“Interventional pharmacoeconomics” (fármaco-economía intervencionista), es otra forma de actuar sobre el número de fármacos por paciente, con el desarrollo de regímenes de tratamiento que pueden estar fuera de indicación, menor frecuencia de dosis, duración reducida o

sustitución terapéutica (53). Por tanto, mientras que el sistema de fijación de precios no se modifique, estas estrategias podrían ayudar a reducir el gasto farmacéutico (54)

En esta fórmula, el factor del coste medio de los fármacos es el más variable y cambiante de los otros dos términos de la ecuación, por lo que, previsiblemente, esta última variable es la que atrae más atención y ha sido el foco de numerosas propuestas de reformas recientes (49-51).

Actualmente, hay un creciente interés en alentar un mayor uso de fármacos de alto “valor” (y un menor uso de fármacos de poco “valor”), pero los intentos de incorporar formalmente las evaluaciones de las terapias basadas en el “valor”, en las decisiones de precio-reembolso se han encontrado con desaprobaciones y reticencias sobre la reducción de incentivos para innovar, protestas acerca del racionamiento y posibles reducciones de la calidad ... (49-51).

1.6.2. Definiendo el concepto de “precio justo” de los fármacos

Los crecientes precios de los fármacos han atraído la preocupación de los pacientes no sólo de los de una menor renta per cápita sino también de los países de elevadas rentas per cápita, de hecho, en una encuesta realizada en 78 países con más de 1500 grupos de pacientes, sólo el 9% de ellos, consideraba que las compañías farmacéuticas eran “buenas” en disponer de “políticas de precios justos” (55).

A este respecto, podríamos distinguir dos grupos cuyos puntos de vista sobre “precios justos” difieren considerablemente, es decir, por un lado, los compradores (pacientes, aseguradoras, ministerios de salud) y por otro, los vendedores (biotecnológicas, grandes compañías farmacéuticas, laboratorios académicos y gubernamentales).

Para los vendedores, el concepto de “precio justo” se basaría en cuatro factores:

- el primero, el coste de I+D, aunque sabedores de que no hay un método ampliamente acordado para el cálculo de estos costes y de que no se disponen de datos públicos de los mismos. Pero, según demanda la sociedad, se necesitaría de un incremento en la transparencia de estos gastos, para lo cual se requeriría de la acción de los gobiernos (56-60)

- el segundo, es el coste de producción y distribución, cuyos costes tampoco se suelen hacer públicos. (61)

- el tercer factor sería el beneficio justo, como el retorno de la inversión realizada. Las compañías farmacéuticas son clasificadas reiteradamente como las compañías con mayores beneficios (62). Con el agravante de que los márgenes de beneficio pueden variar muy ampliamente entre unos fabricantes u otros y que no existen unas normas claras sobre lo que es justo o no.

- el cuarto, los costes de registro, administración y de vigilancia de los eventos adversos post-aprobación (farmacovigilancia, estudios fase IV) en cada uno de los países.

Hay que tener en cuenta que no existe consenso sobre si un “precio justo” debería incluir o no los costes de comercialización.

Por otro lado, para los compradores, el “precio justo” se basaría en tres factores:

- el primero es la asequibilidad, es decir, la capacidad de poder adquirir la cantidad necesaria de un fármaco sin indebidas dificultades económicas, que dependerá en mayor medida de la disponibilidad de presupuesto, sabedores de que el gasto de los gobiernos en salud puede variar considerablemente de unos países a otros (63). A este respecto, se han propuesto varios objetivos, de lo que supondría un nivel justo de gasto en salud colectivo: un mínimo de un 5% de GDP o un 15% de los presupuestos nacionales en salud (64).

- el segundo factor, es el valor aportado individualmente a los pacientes y a los sistemas nacionales de salud (el beneficio clínico del fármaco en relación con su precio), es decir, si el precio de un fármaco puede reflejar su valor siendo asequible. (65).

- el tercero es la seguridad en los suministros, que podría justificar el pago de precios más elevados para garantizar un suministro eficaz.

Hay una propuesta, basada en una herramienta (66), en la cual un “precio justo” se situaría entre un precio base y un precio techo. El precio base es el precio sostenible más bajo al cual los fabricantes pueden vender un fármaco, incluyendo los costes de I+D, fabricación y distribución y un beneficio justo, incentivando al mismo tiempo la innovación y mantener la competición.

El precio techo es el máximo precio que el comprador podría permitirse. Los precios por encima del precio techo se considerarían excesivos y deberían ser regulados.

Vamos a detallarlo con ejemplos:

- Un primer escenario hipotético (figura 8), en el que el fabricante vende su fármaco a tres compradores de diferente poder adquisitivo (pudiéndose extrapolar y hacer la similitud con tres tipos de organizaciones o países), en los que les aplica los costes de todos los factores (I+D, producción, distribución, beneficio, ...) por igual a los tres.

(Teniendo en cuenta que cualquier precio comprendido entre la línea roja de asequibilidad y el coste techo se consideraría un precio justo).

Si un fármaco ofrece un gran valor, los compradores de altos y medios recursos podrían estar de acuerdo con un precio más elevado que aún estaría dentro de su precio asequible (línea roja), por lo que en este escenario, “el precio justo” no implica que los países de recursos más elevados tengan precios más altos que los países con menos recursos, aunque esto implique que los compradores de recursos bajos no podrían permitírselo y para estos, la única forma de acceder a estos fármacos sería mediante donaciones o subsidios.

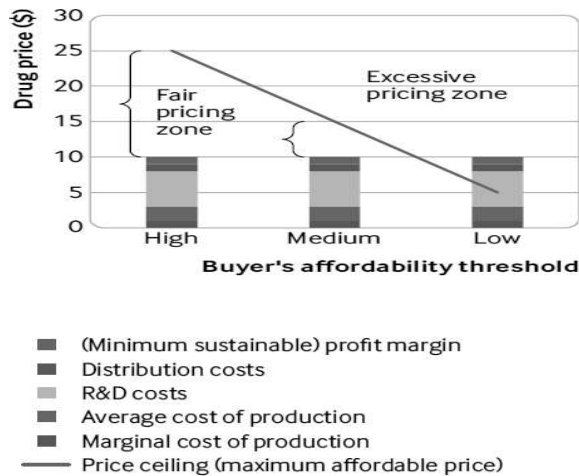


Figura 8. Techos de precios hipotéticos (el máximo que es asequible para el comprador) y un precio justo para los distintos países con umbrales de asequibilidad diferentes (altos, medios y bajos) cuando los costes se distribuyen por igual.

-En el segundo escenario (figura 9), los costes de I+D se distribuirían de forma diferente entre los países basándose en su cuota de la economía mundial, dejando que los países de bajos recursos paguen un porcentaje muy marginal de los costes de I+D en lugar de la media del coste de producción como en el escenario 1.

Este escenario requiere que los fabricantes puedan ser capaces de vender una cantidad adecuada y suficiente en los países de rentas altas y medias para así cubrir todos sus costes. Siendo muy adecuado este escenario, para fármacos que sean necesarios a nivel mundial.

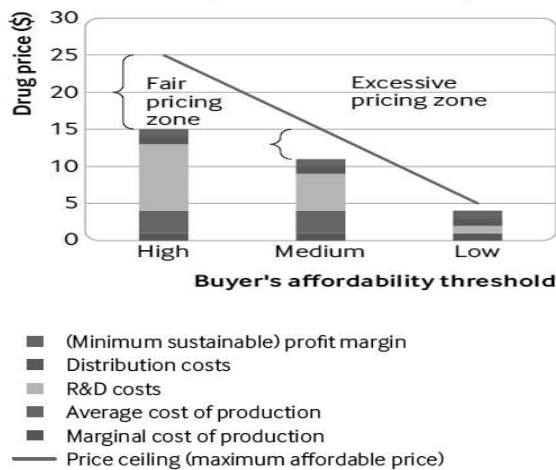


Figura 9. Techos de precios y precios justos para los distintos países con umbrales de asequibilidad diferentes (altos, medios y bajos) cuando los costes de I+D se distribuyen de forma progresiva.

-En un tercer escenario (figura 10), los gastos de I+D se desligan del precio del producto final, disminuyéndose drásticamente los precios base para los tres tipos de compradores, aunque los costes de I+D necesitarían ser cubiertos y distribuidos entre los compradores de alguna otra forma. (67).

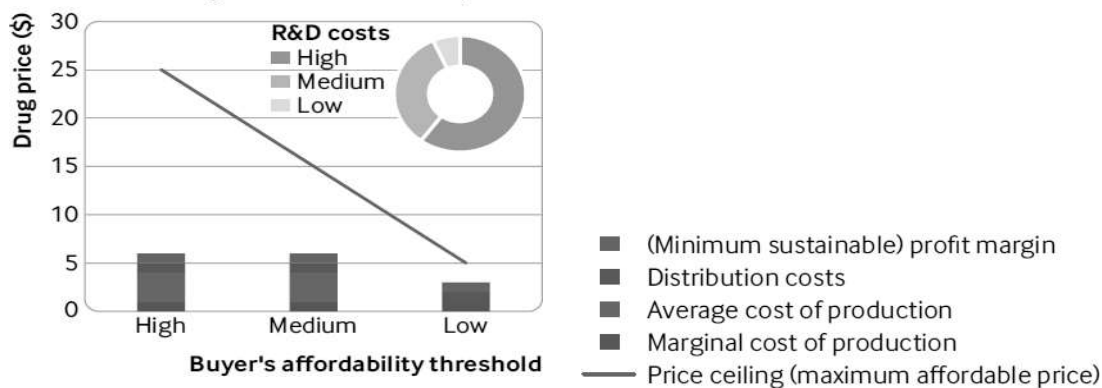


Figura 10. Techos de precios y precios justos para los distintos países con umbrales de asequibilidad diferentes (altos, medios y bajos) cuando los costes de I+D se desvinculan del precio final del fármaco.

Por un lado, **la aplicación de esta herramienta para la toma de decisiones requeriría del acceso a datos sobre I+D, fabricación y costes de distribución, que generalmente no son divulgados públicamente. Esta falta de transparencia acerca de los costes socava los esfuerzos para evaluar la equidad de los precios de los medicamentos (57,68,69), agravando la asimetría de la información en beneficio de los vendedores.**

Se podría valorar si esta divulgación de información se debiera hacer cumplir a través de la legislación, regulación y acción judicial o como condición para recibir fondos para investigación pública, beneficios fiscales, aprobación regulatoria, o listado en un formulario para reembolso.

Por otro lado, esta herramienta también requeriría de un mayor análisis de ciertos temas clave, incluida la identificación de los umbrales de asequibilidad para determinados países, evaluando la equidad de las ganancias, los márgenes, asignando los costes globales de I + D a través de países o compradores, e incorporando evaluaciones de “valor” en el precio. Variando su aplicación en cada uno de los países (u organismo subnacional, como las aseguradoras).

Siendo conscientes de que algunos países van a tener una mayor influencia de negociación, capacidad de exigir esta divulgación de información, acceso a una mayor experiencia en la evaluación de la tecnología, y a un margen más amplio de precios justos que otros países.

“Estas cuestiones analíticas suponen un gran desafío, pero no son insuperables”.

Esta herramienta aboga por un concepto de fijación de precios que tenga en cuenta explícitamente las necesidades de ambos, de la industria farmacéutica (ya sea originador o genérico) y de los compradores (sistemas nacionales públicos o no de salud, aseguradoras, y el público en general) para garantizar la innovación, suministro sostenible y asequibilidad.

Al hacerlo, busca lidiar con varios problemas polémicos y ayuda a avanzar en el debate público sobre la fijación de precios de los medicamentos, teniendo en cuenta la naturaleza globalizada de los mercados de medicamentos, y la necesidad de considerar la equidad en todos los ámbitos y situaciones de “compradores” muy diferentes. Además, permite el ajuste de los precios para reflejar el valor de un medicamento dentro de la limitación de la asequibilidad.

Por último, destaca los tipos de datos que serían necesarios conocer para hacer determinaciones sólidas de si un precio es insuficiente, justo o excesivo (tabla 2)

Tabla 2: Información y análisis necesarios para aplicar este marco de precios justos

Factores a considerar	Información y análisis necesarios
Vendedores	
Costes de I + D	Generalmente no revelados, factibles pero polémicos de estimar
Costes de Fabricación y distribución	Generalmente no revelados, factibles de estimar. Divulgados en mercados competitivos
Beneficio justo	Beneficio agregado divulgado, pero no específico del producto; evaluación comparativa factible; implica una evaluación normativizada
Otros costes (inscripción, administración, farmacovigilancia)	Por lo general, no se revelan, aunque son factibles de estimar
Compradores	
Asequibilidad	Se necesita más trabajo analítico para identificar la asequibilidad concretar los techos de gasto para compradores específicos
Valor para el individuo y el sistema de salud	La evaluación de la tecnología de la salud puede contribuir; Se necesitan métodos para incorporar valor dentro de los precios bajo restricción de asequibilidad
Seguridad del suministro	Información sobre los volúmenes y producciones necesarias para mantener la competencia y suministro de productos específicos. Son factibles de conocer y recoger

Adaptado de Moon Su, et al. Defining the concept of fair pricing for medicines. BMJ 2020 (66).

1.6.3. ¿Cuánto cuesta investigar y desarrollar un nuevo fármaco?

A finales de los 1990s y principios de los 2000s la escalada de los costes de investigación y desarrollo (I+D) junto con la disminución de nuevas entidades moleculares (NMEs) que alcanzaban el mercado, suscitaron una gran preocupación alrededor de la sostenibilidad del modelo de negocio de la industria farmacéutica (70), desencadenado principalmente por una gran tasa de abandonos y la duración de los ensayos clínicos (70), por lo que se temió que el modelo de desarrollo de nuevos fármacos se estaba convirtiendo en un modelo insostenible e inviable (71), hecho muy preocupante por el papel crucial que la productividad investigadora ejerce sobre la competitividad de la industria farmacéutica (72).

Afortunadamente, estudios más recientes indican que esta disminución de la productividad investigadora no ha persistido y se está recuperando (73,74).

Dado el descontento de decisores políticos, clínicos y grupos de pacientes con las políticas de precio de la industria farmacéutica (75-77), el foco de debate ha cambiado hacia la importancia que los costes de I+D puedan tener sobre el incremento de los precios de los fármacos y los efectos en su asequibilidad y accesibilidad (77-79). Pero, muchos expertos del tema son escépticos acerca de considerar los costes de I+D como la principal justificación de los elevados

precios de los fármacos oncológicos, siendo conocedores de las diferencias tan significativas entre los precios que las terapias oncológicas presentan en los diferentes países.

Desde una perspectiva de economía sanitaria que avala un acceso justo a productos innovadores de “valor”, no se considera que únicamente los altos costes de I+D justifican los altos precios de los fármacos, de hecho, con la tendencia actual hacia un modelo de precios basado en el “valor” (80), el papel de los costes de I+D no es necesariamente crítico; Aunque, los riesgos inherentes de la investigación y desarrollo de la industria farmacéutica no se pueden ignorar, y el modelo de precios basado en el “valor” debe enfrentarse a que los fármacos con éxito deban compensar las moléculas fracasadas.

Otro aspecto de gran discusión y controversia es si los costes estimados publicados de I+D acerca de lo que suponer sacar una nueva entidad molecular (NME) al mercado, son válidos.

La controversia reside sobre la magnitud de los estimados (a menudo utilizados para justificar los altos precios de los fármacos) (81) que se plasman en diferentes estudios. Pero, tanto los estudios con estimados elevados, como los estudios de estimados más bajos están sometidos a ciertas críticas y sesgos:

Críticas a los estudios con estimados elevados de I+D (81, 82 88, 90)	Críticas a los estudios con estimados bajos de I+D (92,93)
<p>Tanto la transparencia como el alcance de la cobertura de los datos son cuestionados; se trata de datos protegidos frente a un control externo y público y no pueden ser comprobados (82-87)</p> <p>Los resultados podrían estar sobreestimados (82-87), porque el foco de los estudios sólo representa una parte muy pequeña de todas las NMEs aprobadas que podrían desvirtuar los costes (85,86)</p> <p>Algunos expertos consideran que no se deberían tener en cuenta los costes de oportunidad y que el coste de capital (COC), es decir, los tipos de referencia aplicados son demasiado elevados (82-85,89,)</p> <p>Los estimados ignoran que las actividades de I+D a veces reciben una considerable cantidad de financiación pública (82, 84-87)</p>	<p>Los autores utilizan ejemplos de fármacos exitosos provenientes de pequeñas compañías</p> <p>El 90% de los productos eran medicamentos huérfanos, los cuales presentan un 50% menos de gastos de I+D que los fármacos no huérfanos (94,96,97) *</p> <p>El 50% de los productos de estos estudios se aprobaron después de estudios fase II, excluyéndose así los costosos estudios fase III</p> <p>El coste de capital (COC) de las nuevas compañías tecnológicas (start-up) parece estar infraestimado (98).</p>

*Esto se explica por el hecho de que los ensayos clínicos de enfermedades raras incluyen muchos menos pacientes y es menos probable que sean randomizados o doble ciego y es más probable que midan la respuesta a la enfermedad que la supervivencia global (97). Además, los organismos reguladores incentivan la investigación en enfermedades raras, mediante la reducción de ciertos gastos de I+D o reduciendo el tiempo desde la sumisión hasta la aprobación o trasladando el riesgo al periodo post-autorización (97).

Adaptado de (Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, et al. How much does it cost to research and develop a new drug? A systematic review and assessment. *Pharmacoeconomics*, 2021) (91)

Pero el gran problema de estos estudios reside en la inaccesibilidad de los datos de costes que se presentan en ellos y que finalmente no pueden ser corroborados, por lo que la estimación de los costes de I+D es un tema de investigación muy polémico que necesita de una evaluación lo menos sesgada posible.

Hay una iniciativa (91) que ha intentado valorar la amplitud y exhaustividad de los estimados de los costes de I+D publicados hasta la fecha, es decir, pretende determinar qué factores se deberían considerar y ver hasta qué punto se han incorporado estos factores en la estimación de los costes I+D. Estos factores abordan tres dominios claves:

- Cómo obtienen los precios para el desarrollo de los fármacos, con su tiempo empleado correspondiente, para así utilizarlo en la estimación de los costos,
- Si se han considerado otras fuentes potenciales para la variación de los costes de I+D
- Cuales son todos los componentes de los costes que se han tenido en cuenta.

Con esta herramienta se pretende dejar claro que captura de datos se está considerando en una estimación particular de costes I+D, puesto que los métodos utilizados en los distintos estudios publicados (para estimar el coste medio de los gastos de I+D de un nuevo fármaco) son muy heterogéneos y simplemente haciendo una comparación directa de los costes estimados, sin examinar como se han calculado, llevaría a consideraciones bastante erróneas.

Por tanto, es necesario realizar un análisis sobre los métodos empleados para estimar estos costes y ver su idoneidad, es decir, como de bien estos estimados representan los costes I+D reales de la industria farmacéutica. Para ello, con esta herramienta se valora la idoneidad con una puntuación, que indica el grado en que un estudio identifica los factores apropiados para la estimación de los costes I+D y hasta qué grado estos factores se han incorporado en el estudio.

Revisando toda la literatura existente a este respecto (82,86,87,99,100) se identifican 16 factores relevantes, cada uno de estos factores se categoriza en una escala del 1 al 6, que denotan hasta qué punto los estudios los han considerado. Por tanto, cada estudio puede obtener una puntuación entre 16 y 96, siendo las puntuaciones más altas las de aquellos estudios que han considerado en mayor grado estos factores claves y los han abordado de una forma más exhaustiva, considerándose así que su estimado de costes I+D representaría una estimación más adecuada a los costes reales de la industria farmacéutica.

Los 16 factores considerados dentro de los tres dominios claves, son:

-Para el primer dominio de obtención de los precios correspondientes al desarrollo de los fármacos, los 5 factores serían: Amplitud de cobertura, Replicabilidad, estimación de la transición, riesgo de fracaso y estimación del tiempo de desarrollo

-En el segundo dominio sobre otras fuentes potenciales para la variación de los costes de I+D, se han considerado otros 5 factores: Clase terapéutica, NCE (nueva entidad química) o NBE (nueva entidad biológica), medicamento huérfano, molécula propia o licencia y tamaño de la empresa

-Y para el tercer dominio sobre todos los componentes de los costes que se han tenido en cuenta, los 4 factores son: Si se han incluido o no las fases de descubrimiento y preclínicas, que fases clínicas se han considerado, los costes de oportunidad y los costes deducibles.

Aquí se detallan los estudios publicados de estimación de costes I+D para terapias oncológicas, con los resultados de la estimación de costes de I+D obtenidos y con la puntuación de idoneidad obtenida según la herramienta (Tabla 4).

Como vemos, los estimados de costes I+D para los fármacos oncológicos varían considerablemente desde 943.83 millones \$ hasta los 4538.93 millones \$ (4.5 billones \$);

A destacar el estudio de Prasad y Mailankody (943.33 millones \$) (92), ya que se desvía del resto de estudios, porque utiliza una asunción del coste de capital (COC) mucho menor.

Como se puede apreciar en la tabla 3, el dominio más ignorado es el de “posibles fuentes de variación en los costes I+D”. Sin embargo, las mayores puntuaciones en este dominio llevan a una puntuación total más elevada, siendo el más descuidado, el cual refleja la heterogeneidad del sector farmacéutico y la heterogeneidad en los costes estimados de I+D. En este dominio todos los artículos incluidos en el estudio presentan las menores puntuaciones, menos en el artículo de Wouters (2020) (81).

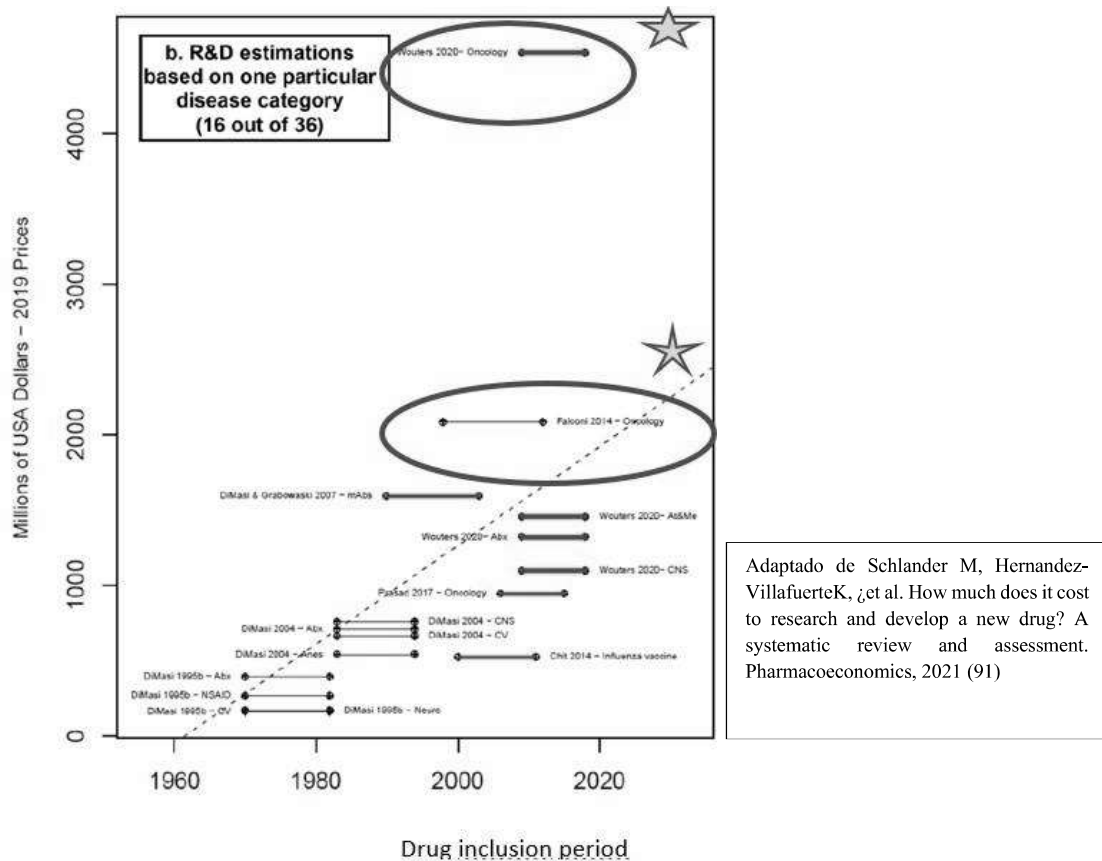
En esta tabla también se ve que las publicaciones con los periodos de aprobación de los fármacos más recientes reportan unos estimados de costes I+D más elevados, **implicando que los costes I+D se han ido incrementado con el tiempo.**

DiMasi and Grabowski, 2007 (102)	Aprobación FDA entre 1990 y 2003	5	3	5	5	6	5	6	5	3	6	1	1	4	6	6	5	3	6	1	0.30	6.81	0.115	66	1591.65
Falconi, 2014, (103)	Fases I-III entre 1998 y 2012	5	6	6	5	4	3	6	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	5	1	0.11	11.50	0.090	50	2086.68

Tabla 3. Puntuaciones de los factores seleccionados en la estimación de los costes de I+D para los estudios evaluados

Adaptado de Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, ¿et al. How much does it cost to research and develop a new drug? A systematic review and assessment. Pharmacoeconomics, 2021 (91)

Si se realiza una comparativa en estimados de costes I+D por área terapéutica, se puede apreciar que el área de oncología es la que presenta unos estimados de I+D superiores, siendo los estimados menores en patologías cardiovasculares y del sistema nervioso central (figura 11).



^aMillones de dólares USA, en precios de 2019

Figura 11. Diferentes estimados I+D según patologías

Una fuente adicional de heterogeneidad en el proceso I+D, es el tamaño de la compañía farmacéutica, aunque la evidencia no es concluyente si las firmas más pequeñas son más eficientes que las grandes compañías en proporcionar nuevas moléculas al mercado.

A este respecto, parece que las firmas medianas y pequeñas tienden a producir más NBEs (nuevas entidades biológicas) que NCEs (nuevas entidades químicas), porque los NBEs presentan menos tasas de abandono que los NCEs (73).

Durante las últimas décadas, las autoridades reguladoras han implementado nuevos mecanismos para permitir un acceso más rápido de los fármacos (104,105); por ejemplo, la FDA instauró en 1987 el programa Fast-Track y en 1992 el programa de aprobación acelerada (97), y por su parte, la EMA ha estado emitiendo autorizaciones de marketing condicionadas desde 2006 (106,107). Estos cambios implican un desplazamiento de los costes I+D desde antes

de la autorización de comercialización hacia después de la autorización de la comercialización, por lo que los estudios que se realizan después del lanzamiento deberían seguir siendo incluidos dentro de los costes de I+D, especialmente si son requeridos por las agencias regulatorias. Sin embargo, hasta la fecha, no hay datos de cómo este cambio impacta a los costes totales de I+D, es decir, cuando el I+D incluye tanto estudios pre como post- autorización.

Otro indicador, de que las estimaciones actuales podrían no predecir los gastos futuros por cada nueva entidad molecular (NME), es la evolución del pipeline de la industria farmacéutica. Dado el creciente impacto de la medicina personalizada o medicina de precisión (108), hay una transición evidente hacia las terapias dirigidas que son más efectivas o mejor toleradas, aunque sólo destinadas para pequeños grupos de pacientes. Esto ha generado una necesidad de desarrollar herramientas de diagnóstico o biomarcadores para identificar a aquellos individuos que más se van a beneficiar. El efecto total en los costes de I+D de esta nueva realidad no está nada claro y necesita mayor investigación.

Ha habido muchas propuestas acerca de incrementar la transparencia de los costes de I+D (109), pero esto no es tan sencillo, puesto que podría llevar a eliminar los incentivos para los fabricantes de acelerar y manejar de forma más eficiente el desarrollo de una nueva molécula, además de presentar dificultades prácticas el poder obtener realmente ciertos costes, como el coste real de los fracasos.

Debido a que cada estudio presenta modelos diferentes para el cálculo de los costes de I+D y el número de estudios con estimaciones I+ D es muy bajo, por ahora no ha sido posible realizar un análisis cuantitativo para intentar determinar qué factores son los que tienen una mayor influencia en los costes de I+D o ver si hay causalidad entre estos factores y los costes finales de I+D.

En consecuencia, aunque en este estudio (91) sí que se ha encontrado una relación positiva estadísticamente significativa entre el periodo de inclusión de los fármacos y la magnitud de los estimados de los costes I+D, como se ve en la figura 11, esto debería tratarse con precaución.

Y, vemos que **no hay una respuesta simple a la pregunta de cuánto cuesta de media investigar y desarrollar una nueva entidad molecular (NME)**. De hecho, el promedio de los costes I+D enmascaran fuentes esenciales de heterogeneidad, como las diferencias encontradas por área terapéutica, siendo los nuevos fármacos oncológicos los que presentan los costes I+D más elevados (figura 11).

Otras fuentes de heterogeneidad para los estimados están peor documentadas, como el impacto del tamaño de la empresa farmacéutica, medicamentos huérfanos o no, compuestos químicos vs moléculas biológicas (moléculas pequeñas vs molec. grandes), el origen del nuevo fármaco (original vs una licencia) y el papel importante de la financiación sólo privada vs con algo de financiación pública.

Se ha detectado una tendencia que indica que los costes I+D por una nueva entidad molecular están incrementándose, si esta tendencia continua, podría tener implicaciones en la viabilidad del modelo de negocio de investigación de la industria farmacéutica.

Como conclusión vemos que la validez de un estimado de costes I+D depende de múltiples condiciones y factores. Lamentablemente, como hemos visto, las estimaciones publicadas no pueden compararse entre sí, puesto que cada investigador favorece unos factores distintos en detrimento de otros. En este sentido, esta herramienta puede servir como guía sobre el número mínimo de factores que deberían de considerarse a la hora de realizar estimados de costes de I+D. Y si algunos de estos factores propuestos no se tienen en cuenta, debería discutirse, como mínimo, el efecto potencial que tendría en la estimación.

Aún queda un largo camino hacia el establecimiento de una herramienta común, acordada y convenida por todas las partes, para calcular los costes I+D de las nuevas entidades moleculares.

1.6.4. Beneficio de las compañías farmacéuticas

La creciente presión para reducir el coste de los fármacos hace plantearse si los beneficios excesivos de las empresas farmacéuticas contribuyen a los altos precios de los medicamentos (110-113)

En 2015, las 25 compañías farmacéuticas más grandes representaron el 73% de las ventas de todos los productos farmacéuticos (111).

Como tal, siempre es motivo de discusión si las empresas del sector farmacéutico tendrían la obligación de equilibrar su responsabilidad hacia los pacientes y las expectativas de beneficio hacia su accionariado. (113-115)

Por lo tanto, cualquier política que apunte a reducir el coste de los medicamentos requiere de una comprensión detallada sobre los costes y las ganancias de las empresas del sector farmacéutico. Si bien existe una extensa literatura sobre las consecuencias adversas de los altos precios de los medicamentos, ha habido poca investigación sobre las ganancias de este tipo de industria.

A este respecto, recientemente se publicó un estudio (116) cuyo objetivo era comparar la rentabilidad de las grandes empresas dedicadas a la investigación, desarrollo, fabricación, comercialización y venta de productos farmacéuticos que cotizan en bolsa con el de otras grandes empresas no farmacéuticas que también cotizan en bolsa.

Este estudio transversal comparó los beneficios anuales de 35 grandes compañías farmacéuticas con 357 compañías de otros sectores no farmacéuticos desde 2000 hasta 2018 utilizando información de los informes financieros anuales.

Y lo que se vio es que durante el periodo de 2000 a 2018, la rentabilidad de las compañías farmacéuticas ha demostrado ser significativamente mayor que la de otras grandes empresas no farmacéuticas (figura 12).

Al examinar las métricas de rentabilidad, la mayor diferencia estaba en el margen de beneficio bruto, una medida de la diferencia entre el coste de los bienes vendidos y los ingresos totales.

Pero hay que tener en cuenta que esta medida de beneficio no tiene en cuenta los gastos

relacionados con la investigación y el desarrollo o los costes de venta o los costes de la gestión de la empresa.

También se vió que la rentabilidad diferencial de las empresas farmacéuticas también fue notablemente menor en los últimos 5 años (2014 a 2018), y no hubo diferencias significativas entre el margen de ingresos netos de las empresas farmacéuticas y las de los otros sectores, durante este intervalo. Se requiere investigación adicional para evaluar si el menor ingreso neto diferencial de la industria farmacéutica de los últimos 5 años representa realmente una tendencia.

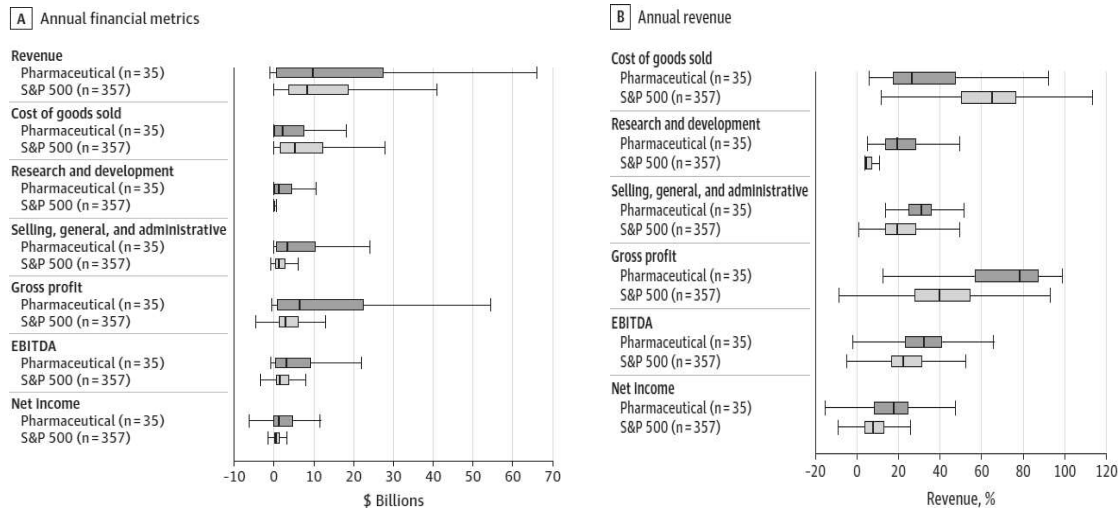


Figura 12 : Métricas financieras anuales de 35 compañías farmacéuticas y 357 compañías de otros sectores , entre los años 2000 y 2018 (116)

Podríamos concluir que los datos sobre la rentabilidad de las grandes empresas farmacéuticas pueden ser relevantes para formular políticas basadas en la evidencia para hacer que los medicamentos sean más asequibles

1.7 Posibles soluciones a los altos precios

1.7.1. Los períodos de monopolio y patentes también, ¿deberían estar basados en el “valor”?

¿Se podrían considerar las patentes en contraposición con los precios para incentivar el desarrollo de nuevos fármacos oncológicos? (117)

Muchos analistas han debatido ampliamente sobre los costes y los beneficios de los precios de los fármacos (118, 119-121). La ventaja de un sistema de precios es que recompensa innovaciones específicas con un pago financiado colectivamente, resultando en un gasto muy inferior y en copagos asociados.

El efecto de un sistema de precios sobre el gasto farmacéutico varía dependiendo de la magnitud de los precios y del impacto de la práctica clínica de los oncólogos.

El I+D de la industria farmacéutica representa una inversión tanto privada como social enorme,

no sólo en términos económicos sino también en términos de tiempo. La investigación clínica puede llevar una media de 12.4 años desde el tiempo desde la solicitud de la patente ligada a un producto hasta su aprobación regulatoria (122).

Para asegurar que hay una oportunidad de que los fabricantes e inversores obtengan un rédito razonable sobre sus inversiones y productos en desarrollo, las leyes nacionales les proporcionan un periodo de tiempo, limitado y garantizado después de una aprobación regulatoria, que está libre de competencia directa de los fabricantes de genéricos. (123,124)

Cuando esta exclusividad finaliza, los genéricos entran en el mercado y los precios disminuyen rápidamente de forma considerable.

Por tanto, la duración de esta exclusividad del mercado es de gran importancia, puesto que ayuda a determinar el efecto incentivador de este periodo. Por ejemplo, en los últimos años, una gran inversión privada del mercado farmacéutico se ha focalizado en la investigación y generación de fármacos biológicos, los cuales se caracterizan por una duración media de desarrollo similar, pero con una mucha menor probabilidad de experimentar una competición, incluso cuando el periodo de exclusividad termina, debido a sus estructuras moleculares tan complejas (125,126).

Actualmente, el periodo libre de competencia es posible gracias a dos formas distintas de protección, que normalmente suceden en paralelo, por lo que la mayoría de los nuevos fármacos están doblemente protegidos frente a la competencia en los primeros años desde su entrada en el mercado.

La primera es la protección de la patente, garantizada por la oficina de patentes por un período estándar de 20 años que comprendería desde el desarrollo clínico, la revisión regulatoria y la entrada al mercado. Los criterios en los que se basan las patentes para los fármacos son: 1) la innovación, 2) utilidad, y 3) “no-evidente”, es decir que suponga un paso inventivo que no sería obvio para otros expertos en la materia (126,127)

La segunda forma de protección del mercado es aplicada a través de la autoridad reguladora de los fármacos. Los productos con un nuevo principio activo generalmente reciben una exclusividad de 5 años si se trata de moléculas pequeñas y de 12 años de exclusividad si se trata de fármacos biológicos de moléculas grandes.

Versiones modificadas de principios activos ya existentes, es decir, nuevas formulaciones (con nuevas investigaciones clínicas) disponen de una exclusividad de 3 años (126,127).

Finalmente, los fármacos para enfermedades raras reciben una exclusividad de 7 años gracias al US Orphan Drug Act de 1983 (128). Estas exclusividades legales, son muy valoradas por los fabricantes porque no pueden ser impugnadas por los competidores, evitándoles elevados costes legales para defenderse de ellos y también porque empiezan en el momento que se aprueba el fármaco, independientemente del estado de la patente del producto la cual empieza antes de la revisión y aprobación por la FDA.

Este sistema actual no está exento de críticas y limitaciones, de hecho, como vemos tanto la

duración de la protección, como el periodo libre de competición se establecen en base a categorías (5 y 12 años para fármacos de moléculas pequeñas y grandes, respectivamente) que no se corresponden al menor o mayor valor terapéutico de los productos. **¿No debería ser más apropiado y óptimo que las autoridades sanitarias reguladoras buscaran recompensar la innovación basándose en el impacto que el fármaco va a suponer para la salud pública, en lugar de si la molécula en cuestión es grande o pequeña?**

De hecho, lo que suele pasar es justo lo contrario, ya que aquellos fármacos con un mayor potencial para impactar en la salud pública, dirigidos a mercados más amplios, suelen estar sujetos a mayores litigaciones de competidores genéricos, incentivados por esos mercados más sustanciosos, acortándose así sus periodos efectivos de exclusividad (129,130). De hecho, un estudio encontró que los fármacos con mercados de más de 250 millones de dólares presentaban una media del periodo de exclusividad de 12.5 años comparados con los 13.6 años para fármacos con mercados de menos de 250 millones de dólares.

Con lo que estos incentivos inapropiados pueden disuadir a los fabricantes de investigar en patologías donde podrían aportar un mayor “valor”, ya que como hemos visto, estos fármacos con una mayor demanda se enfrentan a una competencia más intensa.

Sin embargo, el actual sistema presenta una serie de características que sí asocian el valor social con unas recompensas financieras para la industria farmacéutica, como los programas que reducen los periodos de revisión regulatoria para fármacos que presentan ciertos criterios como los que demuestran un avance clínico relevante sobre las terapias actuales para una patología concreta (131,132) , permitiendo que llegue al mercado en un tiempo más corto; igualmente, los programas que extienden las protecciones de mercado cuando los fabricantes realizan su investigación y desarrollo en ciertas áreas prioritarias , como la población pediátrica, así las leyes de EEUU autorizan a la FDA a recompensar con 6 meses más de extensión de su protección para este tipo de productos (126,127).

A pesar de este incentivo del monopolio para motivar la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, la confianza y dependencia en el mismo sigue siendo un reto desde la perspectiva del acceso de los nuevos fármacos al mercado.

Actualmente, con el papel del HTA (Health Technology Assessment) como aproximación para determinar los precios de los fármacos, como un sistema basado en el “valor” que permite a los fabricantes alcanzar mayores recompensas para aquellos fármacos de más “valor” (y viceversa), vemos como el HTA no presenta ningún vínculo directo y formal con la duración de la protección del mercado de los mismos.

Por esta razón, este sistema basado en el “valor” podría ser implementado en los países donde la cobertura farmacéutica es universal y donde podría ser posible negociar contratos exclusivos con los fabricantes en los cuales el periodo de ese contrato podría alargarse a cambio de precios más bajos durante la duración del mismo (periodos libres de competición más largos a cambio de precios más bajos).

Esta flexibilidad en los límites de los plazos es crítica porque la teoría económica sugiere que es mejor desde una perspectiva social tener un monopolio más prolongado con un menor precio

que un monopolio más corto a un precio más elevado, que proporciona las mismas ganancias al innovador. (132). El motivo subyacente es que los precios más elevados durante los monopolios son más ineficientes, porque al incrementar los precios no sólo se reducen las ventas, sino que también se evitan que se produzcan ventas de alto “valor” para la salud. Así, se obtienen mejores resultados facilitando cambios en el monopolio a lo largo del tiempo, con precios moderados durante más tiempo en lugar de altos precios durante periodos más cortos.

Unir el “valor” a los periodos de exclusividad proporciona una ventaja muy poderosa para la regulación de los precios basados en este “valor”, creando un sistema con el cual los fabricantes pueden proporcionar menores precios a cambio de periodos más largos de exclusividad, lo que permitiría a los sistemas nacionales de salud tratar a más pacientes con fármacos que realmente les están aportando un mayor beneficio clínico. Bajo un sistema como tal, tanto la sociedad como los fabricantes mejorarían con periodos de exclusividad más prolongados. La compañía farmacéutica innovadora podría evitar los costes de competir con un genérico y la sociedad podría extender los costes del tratamiento a lo largo de un periodo más largo. Además, esto también podría ayudar a los pagadores a aliviar y mitigar las complicadas decisiones sobre si aprobar fármacos muy caros que podrían salvar las vidas de pacientes de patologías muy poco prevalentes.

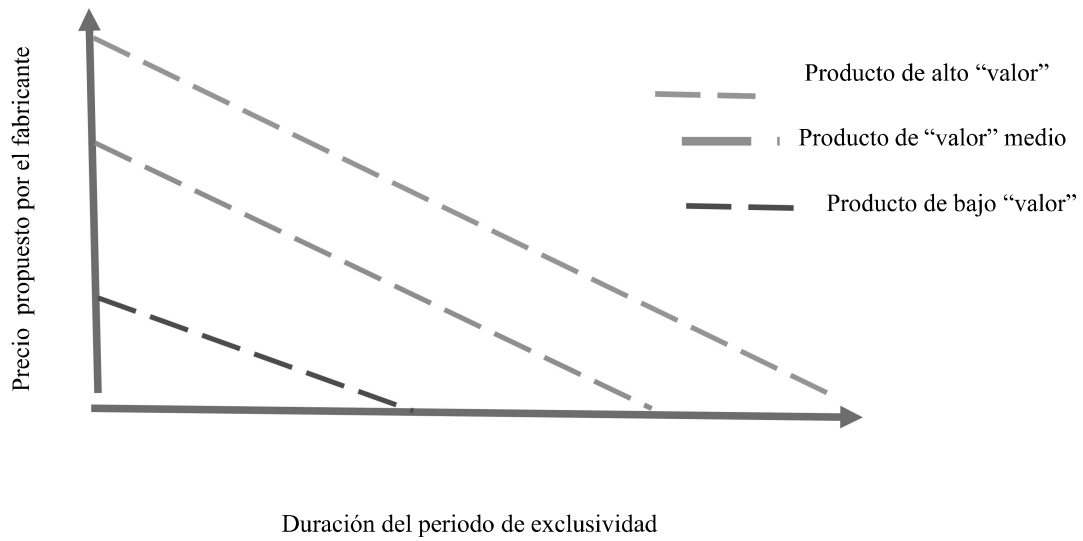
Este concepto se puede expresar perfectamente con un modelo gráfico:

Duraciones del periodo de exclusividad según el “valor” y el precio propuesto. Un modelo que enlace la duración de los periodos de exclusividad con el “valor” para la salud pública, permite a las autoridades utilizar ambos, tanto el precio como el monopolio para incentivar productos de alto “valor” a precios más bajos mientras permite a los fabricantes una flexibilidad para elegir a lo largo de una línea, de precio-duración del periodo de exclusividad.

Aquí describimos lo que sería un sistema basado en el “valor” para determinar la duración de la exclusividad de los productos farmacéuticos.

Planteando tres productos hipotéticos, cada uno con diferentes niveles de “valor” para la salud pública, gráfico A. Vemos como los productos de alto “valor” son recompensados con periodos de exclusividad más altos a precios más elevados, pero con precios más bajos a los planteados por las farmacéuticas, que se traducirían a periodos de exclusividad más prolongados aún.

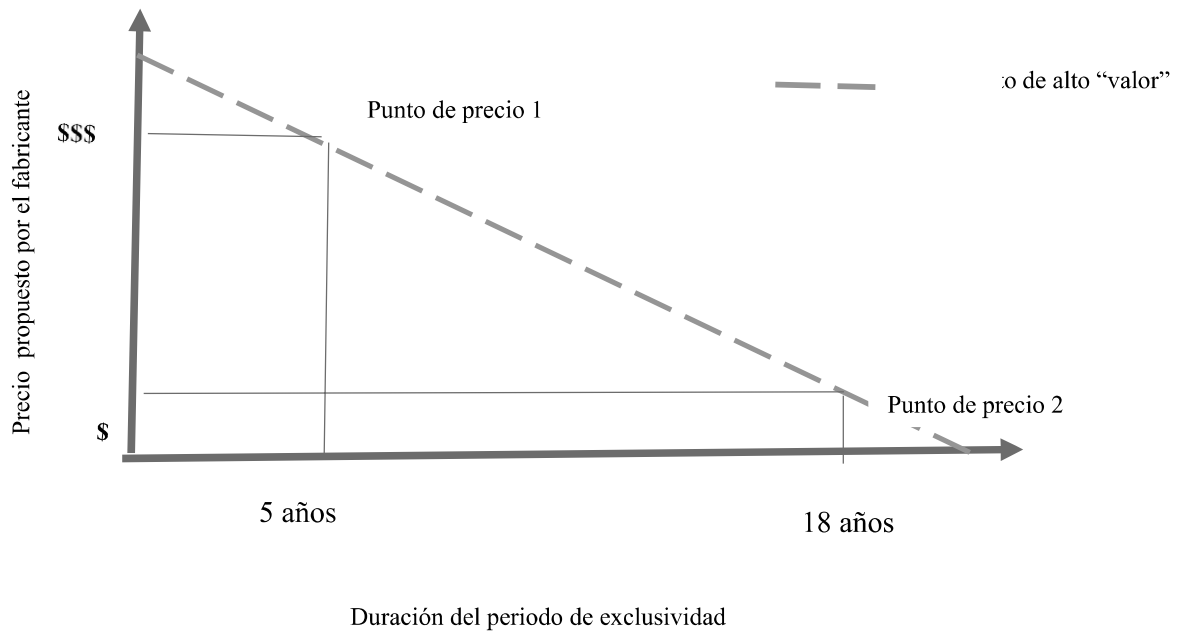
A



Adaptado de Reed F. Value Health, 2021. (117)

En el gráfico B, se plantea un producto de alto "valor", pero con diferentes duraciones del periodo de exclusividad basados en los precios propuestos por el fabricante.

B



Adaptado de Reed F. Value Health , 2021. (117)

La infraestructura legal del actual sistema se implementó en 1980. Ha hecho un gran servicio en muchos aspectos, pero no en otros. Parece que cambios legales asociados a las exclusividades es posible ya que varios gobiernos han realizado movimientos recientemente de variación de los periodos de exclusividad (134,135). Por tanto, en lugar de alargar la exclusividad basándose en características arbitrarias de un nuevo fármaco (ejemplo, el tamaño molecular), los gobiernos podrían en su lugar, empoderar a los cuerpos reguladores para utilizar el mayor impacto en salud pública y la asequibilidad como determinantes explícitos de la duración de los periodos libres de competencia.

Esto ayudaría a asegurar que el sistema de innovación farmacéutica está al servicio de la salud pública. La utilización de un enfoque uniforme de los periodos de exclusividad para todos los fármacos dentro de una misma categoría basada en el tipo de sustancia en lugar de en su “valor” es una oportunidad perdida de poder dirigir la innovación farmacéutica hacia el gran objetivo de preservar y restaurar la salud universal.

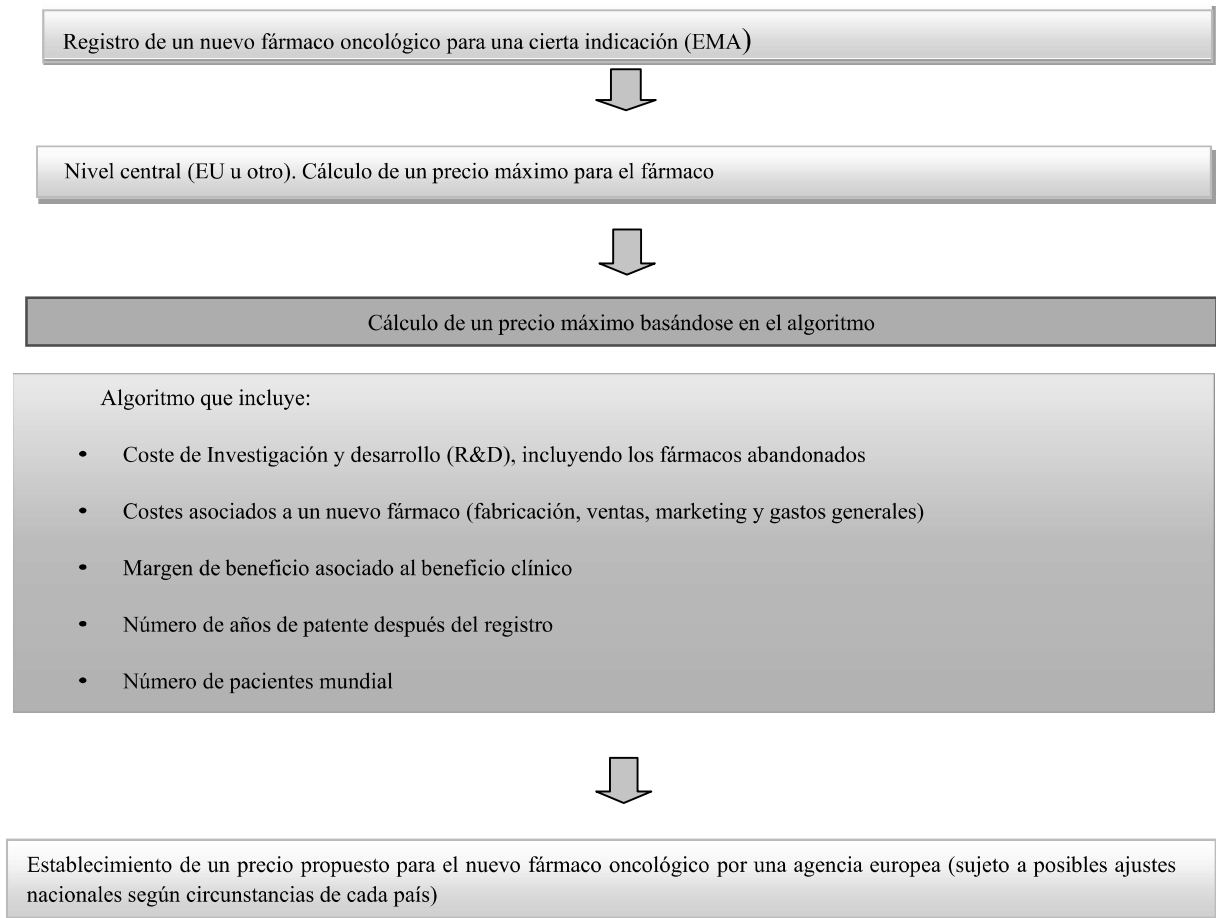
1.7.2. Un nuevo modelo de Precio

Sabedores de la urgente necesidad de abordar los costes insostenibles de los fármacos oncológicos, se establece este modelo basándose en las premisas de que el precio de un fármaco oncológico debe ser razonable, reflejar su valor clínico, ser accesible para la gran mayoría de los pacientes oncológicos y sostenible tanto para los sistemas nacionales de salud al mismo tiempo que para las compañías farmacéuticas.

Este modelo aboga por la necesidad de determinar con un nivel máximo de transparencia, los precios de los fármacos, basándose en los costes reales de Investigación y desarrollo, costes de producción, ventas, marketing y un margen de beneficio justo, calculado con el número de pacientes anuales esperados a recibir este tratamiento. (136)

Se propone así, un algoritmo que puede utilizarse para proporcionar un precio estimado razonable que pueda ir reajustándose en unos intervalos definidos regulares, ya que con el paso del tiempo pueden aprobarse nuevas indicaciones del fármaco, cambiando de este modo, el número de pacientes elegibles; igualmente pueden ir apareciendo nuevos resultados sobre el beneficio clínico que modificaría ese margen de beneficio asociado al valor clínico del fármaco.

Nuevo modelo de precio para los fármacos oncológicos (136):



Con este algoritmo, el coste del tratamiento de un nuevo fármaco oncológico se compondría de: el coste de I + D, dividido por el número de pacientes tratados en un año y el número de años de protección de la patente junto con el coste para proporcionar el fármaco (gastos de producción, de marketing y gastos generales) y como ya se ha comentado, el margen de beneficio o rentabilidad correlacionada con el nivel de beneficio clínico previsto con este medicamento.

Aplicando este modelo a un fármaco oncológico aprobado para el cáncer de próstata, enzalutamida (para el cáncer de próstata en estadios avanzados), se calcula un precio que debería ser de 3.094 \$ por paciente por tratamiento. El precio de enzalutamida está estimado en base a que los pacientes recibirían este tratamiento hasta progresión de la enfermedad, con una duración media de 8,3 meses.

El precio actual de mercado para enzalutamida es de 88.704 \$ en USA, de 36.288 \$ en UK y de 22.527 € en España.

Aquí se detalla cómo se ha calculado este coste de enzalutamida:

Precio nuevo fármaco oncológico = [(costes I+ D / nº pacientes x años de patente) + coste fármaco] x [1 + Margen de beneficio]

Los costes de I+ D deberán ser proporcionados por la compañía farmacéutica, que divididos por los años de la protección de la patente y el número de pacientes estimados susceptibles del tratamiento nos proporciona una media del coste de I+D por paciente. En la Literatura el coste máximo reportado asociado a Investigación y desarrollo donde se incluye también el coste de las moléculas que no alcanzan el mercado (los llamados “fármacos abandonados”) es de 2,6 billones \$ (137). En este caso concreto, los costes de I+ D debidos al desarrollo de enzalutamida ascendían a 473.3 millones \$ (138), aunque aquí no se han considerado los costes de los fármacos abandonados ya que los derechos de fabricación del fármaco fueron comprados directamente a la empresa que desarrolló la molécula.

También se han considerado 13 años, los años que protección de la patente de la molécula (138)

Ya que enzalutamida es un fármaco para los estadios avanzados y finales de la enfermedad, el número de pacientes se estima en base a la ratio de mortalidad para el cáncer de próstata en los países desarrollados (ya que en los países menos desarrollados prácticamente no hay acceso a los cuidados paliativos). Según datos del 2012, aproximadamente 310.000 pacientes murieron de cáncer de próstata de los cuales 140.000 pertenecían a países desarrollados, por la cual cosa, se ha considerado que el número de pacientes susceptibles de recibir este tratamiento serían 140.000.

Respecto al coste del fármaco se incluyen los costes de producción, ventas y marketing. Para los costes de producción, se tiene en cuenta la dosis media y el número de ciclos de tratamiento que los pacientes van a necesitar. Para los costes de ventas y marketing se ha considerado que ascienden a un 30% del coste de producción.

Puesto que la Innovación debe ser potenciada, se asocia el margen de beneficio con el nivel de beneficio clínico, así los fármacos con un mayor nivel de beneficio clínico, en este modelo, reciben un mayor porcentaje de rentabilidad. Para valorar el beneficio clínico se utilizan tanto las escalas de ASCO Value in Cancer Care framework como la ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, distinguiendo entre marginal, moderado y alto, los niveles de beneficio clínico y correlacionándolos con márgenes de beneficio del 20%, 30% y 40% respectivamente. Para Enzalutamida, ESMO le proporciona un score de 4 correspondiente a un alto beneficio clínico, asociado por tanto a un margen de beneficio del 40%.

Esta medida se considera que podría incentivar considerablemente el desarrollo de nuevos fármacos altamente eficaces. Teniendo en cuenta también, que los nuevos fármacos oncológicos están actualmente infrautilizados en prácticamente todas las partes del mundo y esperándose un incremento del 68% en el número de pacientes con cáncer en la próxima década, se indica así, un potencial de crecimiento futuro más que considerable (139).

Finalmente, como los niveles de asequibilidad varían según los distintos países, este modelo

considera que el precio último de un fármaco necesitaría establecerse a nivel nacional, por lo que debería incorporarse en el algoritmo un “factor” específico de cada país, como una directriz para poder determinar los precios a nivel nacional.

La Organización Mundial de la Salud introdujo ese “factor” utilizando valores umbrales de coste-eficacia, relacionándolo con el producto interior bruto (PIB) de cada país (139).

Si al aplicar este nuevo algoritmo aún se obtiene una ratio de coste-eficacia incremental (ICER) por encima del valor umbral, se podría concluir que ese fármaco proporcionaría un valor insuficiente para su precio. Y sólo en casos excepcionales tales como severidad de la enfermedad o fármacos para enfermedades huérfanas se podría aceptar un mayor ICER.

Los autores de este nuevo algoritmo de precios (136) consideran que la transformación de los modelos que se utilizan actualmente para establecer los precios de los fármacos es un paso crítico para conseguir un mayor y mejor acceso a los fármacos oncológicos, así como un cambio en los reglamentos y leyes que definitivamente nos llevarían a una situación de “win-win” para todas las partes interesadas.

Este modelo aboga por que las autoridades de registro de los fármacos podrían asumir el role de promover el acceso estableciendo este “precio justo”, por ejemplo, la creación de un comité bajo el amparo y liderazgo del Departamento de Salud y Seguridad Alimentaria Europeo podría ser un buen primer paso, ya que, sin un requerimiento oficial, las compañías farmacéuticas no ajustarán sus precios.

1.7.3. Un modelo alternativo de riesgo compartido para la fijación de los precios de los fármacos: the “Enlightened risk sharing” model

Hasta ahora las soluciones más comunes al problema de los altos precios de los fármacos se han llevado a cabo con medidas regulatorias, negociaciones de precios o mediante cambios en la cobertura de los fármacos por las instituciones públicas y aseguradoras.

Con este modelo alternativo (140), se pretende establecer una relación mucho más cooperativa entre las principales partes implicadas en el establecimiento de los precios de los fármacos, es decir, entre las compañías farmacéuticas, los pagadores y el público, con la priorización de dos objetivos, el primero hacer que los fármacos sean financieramente accesible a todos los pacientes que los necesiten y segundo mantener a las compañías farmacéuticas viables y rentables, centrándose en la compartición del riesgo financiero entre las tres partes, que los autores llaman como “enlightened risk sharing”, que podría traducirse como un “riesgo compartido pertinente”

Según este modelo, el precio de un fármaco debería reflejar el valor terapéutico que demuestra y depender de unos costes sociales razonables, puesto que este modelo propone que el coste de los fármacos, para que estos sean asequibles, se distribuya entre las tres partes implicadas, es decir, no una única parte es la que se enfrentaría a una parte desproporcionada de los costes, sino que, en la medida de lo posible, para hacer que un fármaco sea accesible al público, se debería poder asegurar una amplia base de consumo con lo que se reduciría el riesgo financiero para la compañía farmacéutica, por tanto, debiéndose facilitar un buen acceso al mercado por

los pagadores, suponiendo un incentivo adicional hacia las farmacéuticas para que puedan continuar con su innovación mientras ven reducido su riesgo financiero.

Para implementarse, se requiere de una buena coordinación entre los gobiernos y los fabricantes de fármacos para garantizar así que las necesidades de la población se cubran, los precios se mantengan controlados y las compañías farmacéuticas consigan un beneficio razonable.

Un control de los beneficios puede establecerse, instando a las compañías farmacéuticas a pagar al gobierno si sus beneficios exceden un cierto porcentaje sobre sus costes y sólo podrían incrementar los precios si sus beneficios fueran menores a un porcentaje razonable. Un ejemplo de esto es el “Pharmaceutical Price Regulation Scheme” acordado por el departamento de salud del Reino Unido y la Asociación de la industria farmacéutica británica (ABPI) (141).

Del mismo modo, las compañías farmacéuticas pueden reembolsar a los gobiernos cuando los gastos públicos de un cierto fármaco han excedido un presupuesto acordado por ambas partes, es decir, se trataría de un acuerdo de riesgo compartido de precio por volumen (142), donde las compañías reintegran a los gobiernos cuando sus productos no alcanzan el resultado terapéutico deseado, es decir, modelos de pago por resultados o la introducción de fármacos con un descuento establecido para darle el acceso más amplio, mejorando así “el valor” del fármaco e incrementar la probabilidad de que el gobierno decida cubrirlo en los planes públicos (esquemas de acceso a pacientes) (142)

Este modelo también propone la aplicación de iniciativas donde los gobiernos, instituciones de investigación sin ánimo de lucro y el consorcio de la industria farmacéutica comparten el coste de la investigación básica, haciendo que los esfuerzos de I+D sean más eficientes, no se dupliquen, reduciendo así también su riesgo (143)

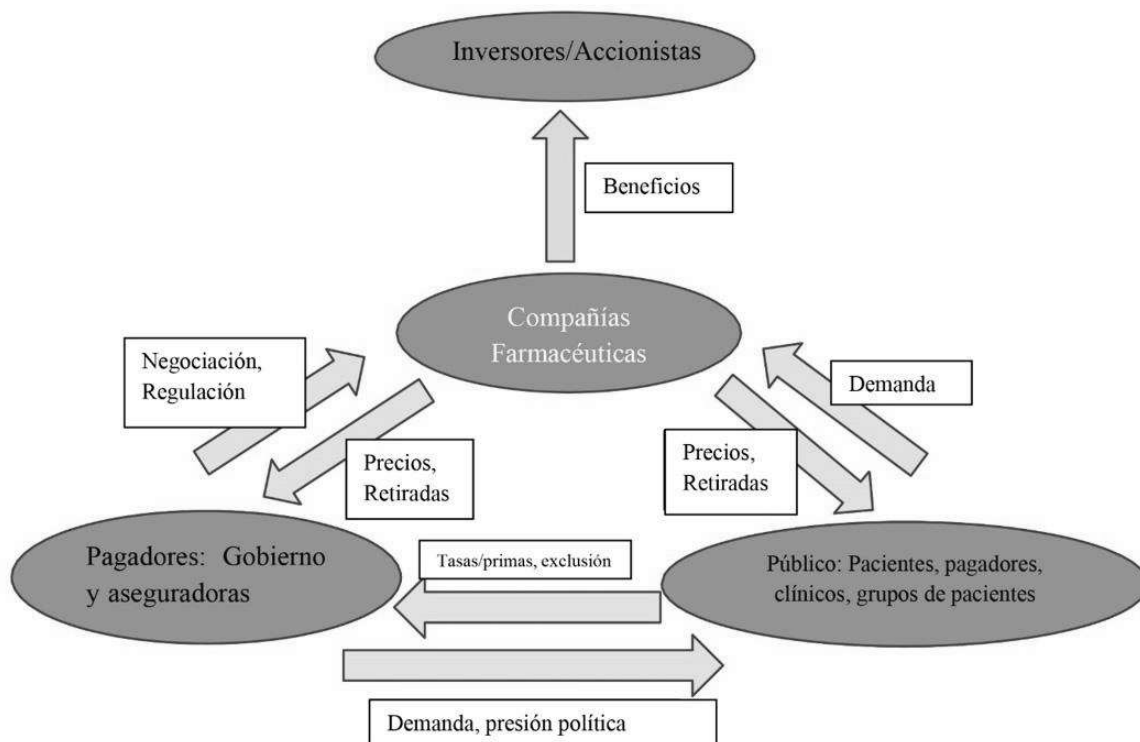
Otra posible vía de reducir el riesgo financiero de los costes I+D a los que se enfrentan las compañías farmacéuticas, es compartiéndolos con las compañías de fabricación de licencias y de genéricos, ya que éstas pagan unos “royalties” de forma temporal a las compañías que han desarrollado el fármaco original. Mientras que esta aproximación podría incrementar el precio de los fármacos genéricos, disminuiría los precios elevados de los fármacos patentados. Del mismo modo podría permitir que el proceso de eliminación de la patente fuese más rápido, haciendo que el tiempo de la patente de un nuevo fármaco sea menos crítico para que las compañías farmacéuticas puedan recuperar sus costes de I+D.

Un buen esquema de acceso al mercado puede utilizarse no sólo para reducir los gastos de los fármacos a los que se enfrentan los pagadores (reducción de precios) sino también, para ahorrar a las compañías farmacéuticas el gasto que les suponen sus actividades de promoción y de competición comercial, ya que, si a éstas se le concede un acceso al mercado rápido, pueden gastar menos en la promoción de sus productos haciendo que su prescripción se simplifique más.

En este modelo, las tres partes principales implicadas llegarían a un acuerdo en los precios de los fármacos, los presupuestos y los volúmenes de ventas, priorizando los dos objetivos (fármacos accesibles para todo el que los necesite, manteniendo a las compañías rentables).

Efectivamente, esto es muy difícil de aplicar para los fármacos de enfermedades raras ya que no pueden contar con los mercados para hacer los fármacos rentables, aunque con incentivos regulatorios y financieros se podría compensar y atraer a las biotecnológicas hacia el desarrollo de este tipo de fármacos.

En el esquema de abajo se detallan las posibles interacciones entre pagadores y todas las partes interesadas externas incluyendo las vías en las que cada actor puede ejercer presión sobre los otros a la hora de la accesibilidad de los fármacos. Los accionistas demandan beneficios a las farmacéuticas. Las farmacéuticas ponen el precio a sus productos según los beneficios esperados y la demanda de mercado que ellos prevén. Los gobiernos pueden imponer medidas regulatorias en los precios si los consideran excesivos. Los individuos necesitan aseguradoras e instituciones públicas en el mercado que paguen por estos productos. Los gobiernos exigirán tasas o cargarán primas o copagos para financiar la compra de los fármacos, pudiendo también negociar con las compañías para que bajen sus precios y así los puedan incluir en sus petitorios y formularios. Si las compañías encuentran que los precios de mercado son demasiado desfavorables, los podrían retirar del mercado. El público puede demandar a las aseguradoras e instituciones públicas que cubran ciertos fármacos y ejercer presión política sobre los gobiernos para que lo hagan, aunque si las aseguradoras e instituciones públicas consideran que los gastos farmacéuticos son excesivos, pueden optar por excluir y no incluir estos productos de los formularios y petitorios hospitalarios.



1.7.4 Otras estrategias para hacer los fármacos más asequibles, los MEAs

Los diferentes gobiernos han estado implementando diferentes políticas y estrategias para hacer que los fármacos sean asequibles para los sistemas nacionales de salud, y una de las soluciones que se ha utilizado en Europa con las terapias oncológicas han sido los MEAs (managed entry agreements) (144,145,147) , con sus diferentes formas (descuentos planos, acuerdos de riesgo compartido, acuerdos de precios por volumen, pago por resultados en salud,...) y todas ellas tienen en común que la bajada de precios es totalmente confidencial (144-146) y que por ello impactan negativamente en otros países que utilizan los EPR (external Price referencing) y utilizan como referencia los precios oficiales publicados en estos países (144,146).

El problema es que la utilización de MEAs podría incentivar a la industria farmacéutica a establecer precios incluso más elevados con la expectativa de tener que realizar un MEA (145, 148).

Hoy en día, ya existen compañías que están utilizando sistemas de precio flexibles, es decir, devuelven el coste del fármaco, cuando éste no ha funcionado como estaba establecido, los llamados modelos de “pago por resultado en salud” (“Pay for Performance” model). Con un razonamiento y base similar, algunos países como Italia utilizan los datos reales de pacientes para establecer el precio de los fármacos basándose en las respuestas reales de los pacientes, es decir, no en la eficacia sino en la efectividad

1.8. Otros aspectos relevantes particulares de la oncología:

1.8.1. Aprobaciones provisionales sin datos concluyentes de eficacia

La introducción de estrategias de aprobación provisional aumenta la aprobación de terapias contra el cáncer con perfiles ambiguos de beneficio-riesgo y en muchos casos, no se dispone de datos sobre la supervivencia global (OS) en el momento de la autorización de comercialización.

Esto no sería tan preocupante si posteriormente a su autorización se pudiese demostrar su beneficio en OS en práctica clínica real, pero como se comprueba en este estudio (149) que monitoriza las terapias oncológicas (aprobadas por la EMA entre 2009-2015) con un perfil ambiguo de beneficio-riesgo, intentando identificar cualquier actualización en la OS, posterior a su aprobación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se comprueba **que sobre un tercio de los mismos no demuestran un beneficio de supervivencia incluso después de al menos 3 años de su autorización.**

Evidenciando que los mecanismos sistemáticos y transparentes de monitorización posterior a la aprobación serían de gran relevancia para asegurar un beneficio clínicamente relevante para el paciente, ya que la tendencia hacia un acceso más rápido a los medicamentos con un beneficio incierto está aumentando en lugar de disminuir.

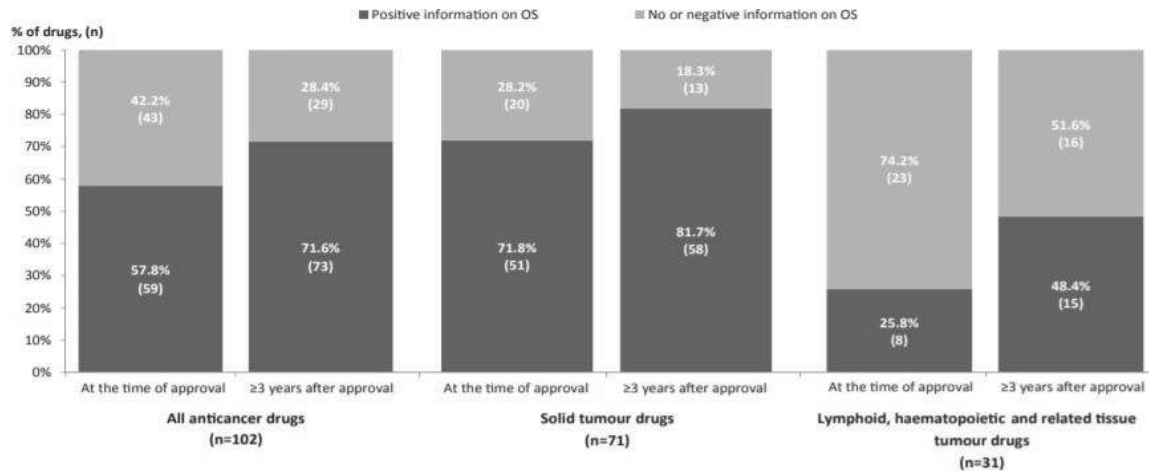


Figura 14. Disponibilidad de evidencia en SG de los fármacos oncológicos aprobados por EMA entre 2009-2015 en el momento de su autorización y después de al menos tres años post-aprobación (149)

Extraído de: N. Grössmann a,c, et al. Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015 Eur J Cancer 2019 Mar;110:1-7 (149).

1.8.2. De la eficacia a la efectividad

Con una supervivencia sustancialmente inferior a la comunicada en los EECC

¿Cuáles son los resultados reales para los pacientes que reciben medicamentos oncológicos recientemente aprobados y cómo se comparan con los resultados de los ensayos clínicos pivotaes?

En este estudio de cohorte retrospectivo (150), los resultados clínicos se compararon entre los participantes del ensayo clínico y los pacientes tratados en práctica clínica real en 22 medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA para 29 indicaciones. La mediana de la duración del tratamiento y la supervivencia global entre los pacientes tratados en práctica clínica real, fueron generalmente más cortas que entre los participantes del ensayo, y las reducciones de dosis fueron comunes entre los pacientes en práctica clínica real (figura 15).

La mediana de supervivencia global entre los pacientes de práctica clínica real fue más corta que entre los pacientes en el brazo de intervención del ensayo clínico para 28 de 29 indicaciones, con una mediana de diferencia de -6,3 meses; al igual que la mediana de la duración del tratamiento (diferencia mediana, -1,9 meses)

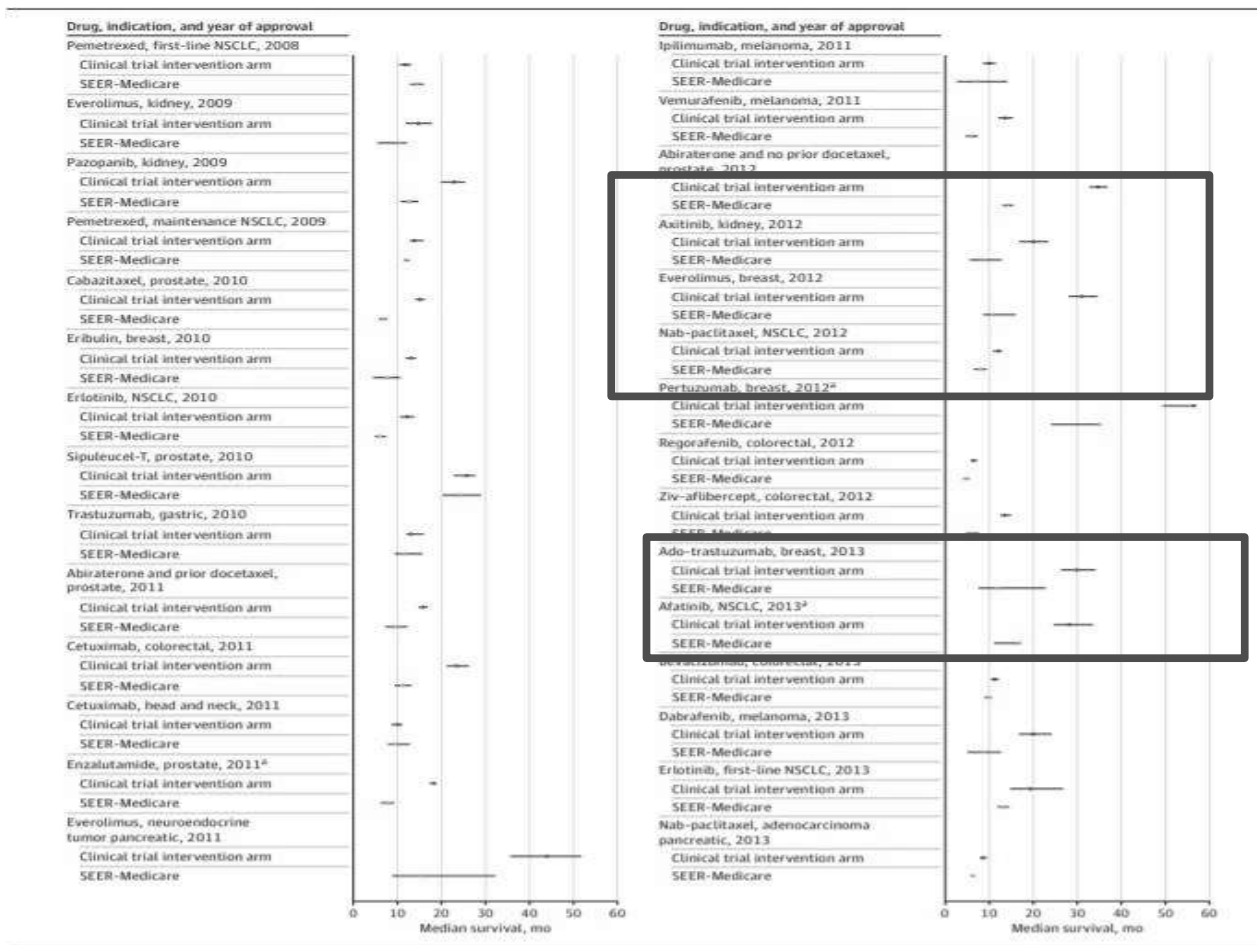


Figura 15. Datos de Supervivencia Global (95% IC), comparando datos epidemiológicos y de efectividad de los pacientes de Medicare (datos en práctica clínica real) con los datos, para la misma indicación, de los participantes en los ensayos clínicos de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA entre 2008-2013 (150)

Por lo que este tema nos lleva a plantearnos, si después de la aprobación inicial, al obtener posteriormente los datos en práctica clínica real de los fármacos (de 3 a 5 años post-comercialización), si éstos no ofrecen el mismo beneficio clínico, las agencias deberían volver a reevaluar su precio

1.9. La necesidad de adoptar soluciones basadas en “valor” en este sistema en crisis

Durante esta última década se está produciendo un cambio importante en el discurso y enfoque de los distintos sistemas nacionales de salud frente al tratamiento del Cáncer, desde un paradigma inicial focalizado principalmente en la mejora de los resultados clínicos hacia un creciente énfasis en la contención del gasto y más recientemente en el “valor”, definido de forma muy sucinta como el beneficio en salud por el coste de las distintas terapias oncológicas.

Expertos de diversas organizaciones internacionales (y algunas iniciativas de sistemas nacionales de salud), han desarrollado métodos y herramientas para intentar establecer el “valor” de las terapias oncológicas a lo largo de todo el continuum del sistema sanitario, desde la regulación de la evaluación, pasando por el precio, la prescripción y el reembolso, hasta finalmente, el cuidado del paciente oncológico.

Aunque en varios grados, la determinación del “valor” se ha adoptado formalmente en todos estos niveles, no ha sido así, en el ámbito de la regulación. Existiendo también, cierta falta de claridad en el cómo y en el cuándo estas herramientas deberían aplicarse y cuál de ellas debería utilizarse, existiendo muy poca información sobre su uso en la práctica real en cuanto a la toma de decisiones entre las distintas opciones terapéuticas y a la hora de establecer un precio para cada una de ellas.

Mientras que la opinión pública demanda medidas claras y factibles que permitan identificar aquellos tratamientos de mayor “valor”, se desconoce hasta qué punto, la comunidad involucrada de una forma u otra en esta patología, incluyendo legisladores de los sistemas nacionales de salud, clínicos y pacientes, están dispuestos a utilizar estas medidas de “valor”.

Es decir, las iniciativas actuales han conseguido movilizar las conversaciones hacia “el valor” pero aún no se ha conseguido que éste, se introduzca completamente en el sistema de salud para el cuidado de los pacientes oncológicos. “El valor” es un concepto muy importante, pero es necesario alcanzar un consenso sobre todos los aspectos que describen ese “valor” entre los protagonistas que forman parte, incluyendo pacientes, pagadores, oncólogos, proveedores, ...y clarificar el role de la evaluación del “valor” en cada uno de los pasos de todo el proceso desde la aprobación del fármaco por las agencias reguladoras hasta la toma final de decisiones con el paciente

Por lo tanto, en Oncología, parece obvio que no se conseguirá nada hasta que no se aborde realmente el tema de costes y se defina el “valor”. De este modo, se podrá adoptar una sanidad pública de alto valor, identificando aquellas prácticas que ofrecen un valor insuficiente, no justificándose su uso continuado y dejándose de realizar.

1.9.1. La primera aproximación, los análisis de coste-efectividad (CEA)

¿Cómo los análisis de Coste-efectividad forman parte de las decisiones en salud?

Los decisores en salud se enfrentan constantemente a decisiones importantes sobre si un sistema nacional de salud debería aprobar y financiar un nuevo fármaco de precio elevado (151).

Una aproximación para ayudar en tales decisiones es realizar un análisis de coste-efectividad (CEA) que de forma explícita cuantifica los costes relativos y los beneficios de dos intervenciones alternativas. (152,153) y por tanto proporciona una valiosa información en las discusiones sobre si los recursos y gastos adicionales de una nueva intervención (sobre la alternativa) son compensados por las ganancias adicionales en salud producidas por dicha intervención (154). Un CEA expresa esta compensación entre coste y ganancia en salud utilizando la métrica del ICER (incremental cost-effectiveness ratio) (155). El ICER se podría definir como el precio de una unidad adicional de salud ganada con una intervención. Un cociente o un ICER más bajo es más favorable puesto que implica que una intervención puede producir una ganancia adicional en salud a un menor coste.

Estos cocientes ICER se comparan con unos valores umbrales predeterminados que reflejan la disposición de pagar (willingness to pay) para una unidad o ganancia adicional en salud (medida mediante QALYs, años de vida ganados con calidad) desde la perspectiva económica considerada (perspectiva social, etc...) (156,157); implicando que, si el ICER está por debajo del umbral determinado, se consideraría que la intervención es coste-efectiva.

Desde los años noventa, el número de CEAs se ha incrementado considerablemente, cubriendo un amplio rango de patologías e intervenciones (158-160). Del mismo modo, muchas organizaciones globales tanto públicas como privadas han adoptado un proceso HTA (health technology assessment) que utiliza los ICERs en las decisiones de reembolso y en las negociaciones de precio. (161,162).

La preocupación creciente sobre el gasto, en los sistemas de salud ineficientes, ha llevado a la incorporación del “valor” (que también se puede medir mediante ICERs, utilizando los QALY como la medida de ganancia de salud) en las decisiones de las instituciones y sistemas nacionales de salud, así como en las guías de práctica clínica (163,164). Por ejemplo, el Instituto para la Revisión Clínica y Económica (Institute for Clinical and Economic Review), curiosamente con el mismo nombre de ICER, realiza evaluaciones sistemáticas basadas en evidencia, incluyendo CEAs para estimar el “valor” de las tecnologías sanitarias; además, algunas sociedades médicas han desarrollado guías de práctica clínica donde incorporan el “valor” de las intervenciones medido mediante los ICERs (165).

Sin embargo, el uso de los CEAs como base para la toma de decisiones en las organizaciones y sistemas nacionales de salud presenta unos desafíos y cierta oposición por parte tanto de los legisladores, como de los decisores, de la industria farmacéutica y de las asociaciones de pacientes.

Problemas metodológicos, basados en una evidencia incompleta (como, por ejemplo, la necesidad de extrapolar los datos del ensayo clínico más allá de los períodos de seguimiento) y la limitada aplicabilidad de los CEAs para evaluar la efectividad en la práctica clínica real han contribuido a la desconfianza de los resultados (166-168), por lo que los métodos CEAs han sido sustancialmente mejorados para abordar estos problemas.

Elementos de análisis	Primer Panel EEUU (1996) ¹⁵²	UK NICE (2013) ¹⁷⁶	IDSI (2014) ¹⁷⁷	Segundo Panel EEUU (2016) ¹⁵⁴	Herramienta de evaluación de "valor" de ICER (2020) ¹⁵⁷
Perspectiva	Perspectiva social	Servicio nacional de salud	ámbito del cuidado de la salud	Social y del ámbito del cuidado de la salud	Social y del ámbito del cuidado de la salud
Comparadores	Las opciones disponibles y posibles (incluyendo la práctica real existente y la opción de no tratamiento)				
Medida de los efectos en salud	QALYs ganados	QALYs ganados	DALYs evitados	QALYs ganados	QALYs ganados y años de vida ganados de igual valor
Horizonte temporal	Lo suficientemente amplio para capturar todas las futuras consecuencias relevantes				
Evidencia	Utilización de toda la evidencia relevante (aproximación sistemática y transparente)				
Impacto no relacionado con la salud	Debería ser incluido	Si es relevante, debería ser identificado y reportado de forma separada	Si es relevante, debería ser identificado y reportado de forma separada	Debería ser incluido	Debería ser incluido en el análisis del escenario con su perspectiva social adaptada.

Tabla 4. Evolución de los CEAs

Adaptado de Kim D.AMA Journal of Ethics, 2021. (169)

Como vemos por la evolución de los CEAs , tabla 4, inicialmente se consideró una perspectiva social, más amplia, puesto que reflejaba y proporcionaba una base para la toma de decisiones mucho más justa a nivel general (152, 170) , teniendo en cuenta todas las partes implicadas, contando todos los beneficios y costes, así como el impacto de la enfermedad, y el impacto de la intervención no relacionado con la salud, es decir, el tiempo del paciente, el transporte del paciente, el tiempo de los cuidadores , la pérdida de productividad, y los efectos en otros sectores como la educación.(159).

A partir del segundo panel EEUU (2016) se reconoció la importancia de capturar el impacto no relacionado con la salud relevante para la sociedad, recomendando que se incluyera en sus evaluaciones sobre el “valor” dentro del cociente ICER, con el uso de un listado estructurado que recoge un “inventario de impacto “, es decir, detalla los posibles impactos tanto los relacionados como los no relacionados con la salud que puedan influir, infra o sobreestimando el “valor” de las intervenciones.

Otras críticas sobre el uso de CEAs en la toma de decisiones se basan en el uso de QALYs a la hora de la distribución de los recursos, puesto que en aquellos pacientes con enfermedades más severas o discapacidad o de mayor edad, presentan unos QALYs mucho más bajos que los de otras patologías no tan severas (171), debido esto, a la naturaleza multiplicadora de los QALYs, los cuales son un producto de los años de vida y el porcentaje de calidad / utilidad de los mismos.

Consecuentemente, el National Council on Disability ha denunciado el uso de los QALYs (172). Se han propuesto alternativas a los QALYs , de hecho el ICER ha empezado a utilizar la métrica de la ganancia de años de vida de igual valor (173), una versión modificada de la métrica de EVL (equal value of life) (174) , donde un año de vida ganado se le asigna un peso de 1, independientemente del estado de salud de los pacientes (175), sin embargo esta alternativa ha presentado mucha oposición entre los académicos y los organismos decisores porque infravaloran aquellas intervenciones que extienden los mismos años de vida que otras terapias pero que sustancialmente mejoran la calidad de vida.

1.9.1.1. Ejemplo: ICER ¿Están los precios de los fármacos correlacionados con su “valor”?. Una comparación entre los precios netos y los precios basados en el valor, usando los informes ICER

El ICER (Institute for Clinical and Economic Review) es una organización independiente que determina el valor clínico y económico de los fármacos y los dispositivos médicos. (178).

Como parte de su valoración, el ICER estima los precios de los fármacos basados en su “valor” (VBP, value-based prices) según los umbrales de 50.000 \$ y 150.000 \$ por QALY ganados (quality-adjusted life-year), realizando modelos de coste-efectividad (CEAs) y luego publicando estos informes de manera on line. (179). El VBP es el coste de un fármaco determinado según los años de vida ganados con calidad (QALY), valorándolo por debajo o

por encima de un determinado umbral. Los VBPs estimados por el ICER están basados en umbrales de 50.000 \$, 100.000 \$ y 150.000 \$ por QALYs ganados.

Existen ejemplos de fármacos donde las evaluaciones ICER han impactado en el precio final del fármaco, como el caso de alirocumab, para las hiperlipemias, cuyo precio disminuyó significativamente desde 14.600 \$ al año, hasta un precio entre el rango recomendado por ICER de 4.500 \$ a 8.000 \$ al año. Otros ejemplos son el erenumab (para la migraña) y el dupilumab (para la dermatitis atópica), cuyos fabricantes colaboraron con ICER en relación con el precio antes de su salida al mercado, estableciendo así sus precios dentro del rango del VBP establecido por esta organización. Más recientemente, el desorbitante precio de entrada de 2.125 millones \$ por paciente tratado con Zolgensma, siendo el precio del fármaco más elevado hasta la fecha, éste disminuyó dentro de los límites del VBP estimado por el ICER.

Pero, se trata sólo de casos aislados y no hay ejemplos como éstos, para los fármacos oncológicos, de hecho, la magnitud real del impacto de los ICER- VBPs sobre los precios reales no se conoce por completo.

Con los primeros informes ICER ya publicados en 2007, ya existe suficiente evidencia para poder hacer comparaciones con fármacos que han sido evaluados por el ICER, y sus precios reales y ver si existen factores que pueden contribuir al alineamiento o no de los precios reales (el precio final después de las negociaciones, descuentos, ...) con los precios VBP estimados por el ICER.

Realizando esta comparativa de los VBPs estimados por el ICER y los precios netos podría suponer una visión valiosa para los decisores y servir como base de un primer análisis que podría marcar futuras tendencias.

Por tanto, el objetivo de este estudio es estimar la relación entre los ICER- VBPs y los precios netos de los fármacos en global y estratificados por área terapéutica, año de evaluación, tamaño de la población a la que van dirigidos cada uno de los fármacos, terapias innovadoras frente a mercados bien establecidos y el tiempo de aprobación en relación con la evaluación por el ICER, realizado entre los años 2007 y 2020.

En este estudio se pudieron evaluar un total de 102 fármacos e indicaciones que se han podido comparar con los precios netos actuales (180).

Umbral VBP porQALY	Precios netos que exceden ICER-VBP, n (%)	Mediana (DE) de reducción en el precio neto necesario para alcanzar el ICER- VBP estimado	Mediana (Rango intercuartil) de reducción en el precio neto necesario para alcanzar el ICER-VBP estimado
100.000 \$ por QALY	83 (81%)	21 % (69%)	56% (15%, 74%)
150.000 \$ por QALY	72 (71%)	-11 % (137%)	36% (-14%, 61%)

Tabla 5. Comparativa entre los precios netos y los estimados ICER-VBPs según los umbrales de 100.000 \$ y 150.000 \$ por QALY (n=102).

Adaptado de: Bloudek, L.M, Value Health. 2021 (180)

Según este análisis, se vió que el 81% de los fármacos excedían el umbral marcado por el ICER-VBP de 100.000 \$ por QALY y el 71% excedían el umbral de 150.000 \$ (Tabla 5),

También se presenta el cambio medio en el precio, que se necesita para alcanzar el precio VBP estimado por el ICER con el umbral de 100.000 \$ por QALY y el umbral de 150.000 \$ por QALY

Subgrupo	Precio neto excede el ICER-VBP n(%)	p-value	Reducción en el precio neto necesaria para alcanzar precio ICER-VBP Mediana (IQR)	p-value
Año del informe ICER				
2015 (n=1)	0 (0%)	.11	+282%	.25
2016 (n=7)	7 (100%)		57% (40%, 73%)	
2017 (n=36)	32 (89%)		41% (29%, 59%)	
2018 (n=32)	16 (50%)		1% (+50%, 39%)	
2019 (n=10)	6 (60%)		18% (+34, 56%)	
2020 (n=16)	11 (69%)		53% (+5%, 74%)	
Fármacos evaluados para su primera indicación				
Primera indicación aprobada	56 (72%)		37% (+9%, 61%)	<.001
Fármacos con otras indicaciones ya aprobadas	16 (67%)		29% (+21%, 57%)	
Fármacos para enfermedades raras				
Sí (n=22)	18 (82%)	.19	47% (12%, 67%)	<.001
No (n=80)	54(68%)		31% (+19%, +57%)	
Área Terapéutica				
Oncología (n=13)	9(69%)	.04	36% (+19%, 57%)	.70

Enfermedades autoinmunes (n=50)	37(74%)		31% (+1%, 51%)	
Enfermedades genéticas (n=15)	13(87%)		62% (33%, 69%)	
Cardio metabólicas (n=6)	2(33%)		+162% (+368%, 11%)	
Otros (n=18)	11(61%)		42% (+66%, 59%)	
Mercado competitivo				
Menos competitivo (n=32)	24(75%)	.51	43% (+1%, 66%)	<.001
Más competitivo (n=70)	48(69%)		33% (+18%, 56%)	
Tiempo desde el informe ICER hasta la aprobación				
Fármaco aprobado después informe ICER (n=18)	12(67%)	.73	16% (+77%, 56%)	<.001
Fármaco aprobado antes informe ICER (n=84)	60(71%)		37% (+8%, 60%)	

Tabla 6. Análisis por subgrupos de los precios netos y los precios estimados por ICER con un umbral de 150.000 \$ por QALY

Adaptado de: Bloudek, L.M, Value Health. 2021 (180)

Analizando estos datos, vemos que, por clase terapéutica:

El porcentaje de fármacos cuyos precios netos están alineados con los ICER-VBPs difieren mucho según las áreas terapéuticas ($p=0.04$), en comparación con el resto de los parámetros en los que se ha estratificado este análisis (tabla 6).

La reducción media en el precio neto necesaria para alcanzar el umbral de 150.000 \$ por QALY fue mayor en los fármacos para tratar las enfermedades genéticas (69% de reducción) y oncológicas (57% de reducción) y menor para los fármacos que tratan enfermedades cardio metabólicas (n=6) donde el precio para la mayoría de los fármacos podría incrementarse para alcanzar el precio ICER-VBP estimado.

Primera versus subsecuentes indicaciones:

Cada indicación tiene un VBP estimado por ICER basado en un modelo de coste -efectividad creado para cada indicación específica. Los resultados muestran que menos fármacos evaluados para su primera indicación tenían precios netos por debajo del VBP estimado por ICER que los fármacos con anteriores indicaciones aprobadas, un 72% de los fármacos aprobados para su primera indicación excedían el ICER-VBP de 150.000\$ por QALY vs el

67% con indicaciones ya previas aprobadas ($p=0.62$). del mismo modo, los fármacos evaluados para su primera indicación presentaban una mayor reducción en su precio neto necesaria para alcanzar el ICER-VBP estimado a 150.000 \$ por QALY (37% reducción vs 29% reducción, respectivamente, $p<0.001$) (tabla 6).

Enfermedades raras:

Una mayor proporción de fármacos para enfermedades raras tienen precios netos que exceden el ICER-VBP de 150.000 \$ por QALY comparado con los otros (82% vs 68%, $p=0.19$). Y la mediana de reducción en el precio neto necesaria para alcanzar el ICER-VBP fue mayor para los fármacos para enfermedades raras (47% reducción vs 31% reducción, $p<0.001$) (tabla 6).

Mercado competitivo:

Una menor proporción de fármacos de mercados competitivos presentaban precios netos que excedían el precio estimado por ICER-VBP de 150.000 \$ por QALY que aquellos en mercados menos competitivos (69% vs 75%, $p=0.51$), y la reducción media en el precio neto necesaria para alcanzar el precio estimado ICER-VBP a 150.000 \$ por QALY fue mayor para los mercados menos competitivos (43% reducción vs 33% reducción; $p<0.001$)

El tiempo de publicación del informe ICER relativo a la aprobación del fármaco:

La gran mayoría de los fármacos evaluados por ICER-VBP fueron aprobados por la FDA antes de la publicación del informe de ICER.

De los que fueron aprobados por la FDA después del ICER-VBP, un 67% tenían precios netos que excedían el precio estimado VBP vs un 71% de fármacos aprobados antes del informe ICER.

Igualmente, la reducción media en el precio neto necesaria para alcanzar el precio estimado por ICER, fue significativamente inferior en el subgrupo de fármacos aprobados después de la publicación del informe ICER vs al subgrupo de fármacos aprobados antes del informe ICER (16% vs 37%; $p<0.001$)

Recientemente, según varias encuestas realizadas, se ve cómo los informes ICER cada vez presentan un mayor impacto en las decisiones de los pagadores en cuanto a su acceso al mercado (181,182) y existen ejemplos que demuestran que ese impacto existe y se refleja en los precios finales de los fármacos (183,184), pero aun así, y tal como se ve en este estudio la gran mayoría de los precios netos reales eran más elevados que los precios estimados ICER-VBP, la mitad de los fármacos necesitaban como mínimo una reducción del 36% para ser considerados coste-efectivos al umbral de 150.000 \$ por QALY (tabla 6) y la mitad presentaban precios netos reales que duplicaban el precio ICER-VBP estimado para el umbral de 100.000 \$ por QALY.

Como era de esperar, las terapias con precios netos menos alineados con los VBPs eran:

- las que pertenecían a mercados menos competitivos,

- las destinadas a tratar enfermedades raras,
- las aprobadas por FDA antes de la publicación del informe ICER y
- aquellas cuyo ICER-VBP estimado pertenecía a la primera indicación aprobada.

Los resultados de este estudio arrojan un halo de esperanza (180), en lo referente a si se pudiese disponer del informe ICER-VBP en el momento adecuado, esto podría potenciar un mayor alineamiento y concordancia entre el precio neto real y su valor incremental. Como se ve en mercados de enfermedades no raras, más competitivos y cuando el precio estimado por el ICER está disponible en el momento que tienen lugar las decisiones y negociaciones.

La preocupación está en la Oncología, donde las innovaciones en este campo han arrojado importantes ganancias en esperanza de vida, pero a un coste incremental demasiado significativo, aunque como vemos según este análisis (tabla 6), las terapias oncológicas presentan un mayor alineamiento con los ICER-VBPs estimados que otras áreas terapéuticas, como las enfermedades genéticas...

Este análisis también muestra que los precios netos de los fármacos de mercados muy competitivos están ligeramente más alineados con los precios estimados por el ICER que los fármacos de mercados no tan competitivos, esto podría sugerir que las fuerzas del mercado y la presencia de competitividad podrían ser los movilizadores reales de los precios de los fármacos a un mayor alineamiento con los VBPs, planteando la duda de si los ICER-VBPs están realmente impactando en la presión de los precios o en estos casos, es la existencia de la competitividad, los genéricos o biosimilares, los que realmente están forzando a la bajada de los precios (180).

Entre las limitaciones de este análisis se consideraría que habría que tener en cuenta los diferentes umbrales determinados para cada país de coste-eficacia, los umbrales de WTP (willingness-to-pay), y los diferentes costes de los fármacos por países. (185).

1.9.2. HTAs, Recomendaciones heterogéneas para los productos oncológicos

Otra aproximación para intentar abordar de la forma más eficiente el incremento considerable de los costes en cuidado médico y los recursos limitados, es la herramienta HTA (Health Technology Assessment), desarrollada como un recurso para informar en el proceso de decisión y proporcionar un racional detrás de las decisiones que dirigen la distribución de los recursos y el gasto en los productos para la salud.

la HTA (Health Technology Assessment), herramienta definida como:

Un proceso multidisciplinar que utiliza métodos científicamente explícitos para evaluar el valor de utilización de una intervención sanitaria en diferentes puntos durante su ciclo de vida. Este proceso es comparativo, sistemático, transparente, en el cual están implicados múltiples partes interesadas, y cuyo fin es informar a las políticas sanitarias durante la toma de decisiones promoviendo un sistema sanitario eficiente, sostenible, equitativo y de alta calidad. (186)

Por tanto, se trata de una evaluación sistemática de las propiedades de una tecnología sanitaria, abordando sus efectos directos e indirectos, dirigida principalmente a informar en el proceso de la toma de decisiones (186), que durante más de 20 años se ha considerado globalmente, el soporte de información más adecuado y exhaustivo, para el proceso de la toma de decisiones, abordando el racional del gasto y la distribución de los recursos destinados a los productos tecnológicos de salud.

Su propósito principal es lograr un mayor “valor” por el dinero gastado, puesto que el abordaje desde el HTA implica evaluar múltiples aspectos de un nuevo producto para maximizar la ganancia en salud proporcionada por ese producto, dentro del marco de que los recursos son limitados, consiguiendo que el proceso de decisión llevado a través de las agencias HTA (las organizaciones de evaluación) sea mucho más transparente.

A pesar de que el desarrollo de HTA en los diferentes países, Europa , USA y Canadá ha sido totalmente asincrónico, la implementación de la metodología HTA para la evaluación de las nuevas intervenciones sanitarias está ampliamente considerado y utilizado, tal es así, que el HTA es una parte obligada del proceso de Acceso a Mercado en Europa, Canadá y Australia, a diferencia de USA donde el HTA lo realizan organizaciones científicas sin ánimo de lucro y no es un requisito indispensable para el acceso a mercado de los nuevos fármacos.

Dentro del marco europeo, los diferentes países han establecido organizaciones específicas y desarrollado muchos programas para la implementación del HTA. Pero las diferentes agencias nacionales HTA europeas, muestran una filosofía diferente, resultado de factores políticos, sociales y económicos diferentes, desarrollando así, unos marcos de análisis de decisión diferentes con diferentes competencias, campos de aplicación y alcances, por tanto, no es sorprendente que las decisiones sean igual de heterogéneas.

Todo esto sumado a que la Oncología es un campo donde los productos son aprobados mayormente basándose en datos de eficacia inmaduros, implicando una incertidumbre del valor estimado por el HTA. Esta incertidumbre también contribuye a la divergencia en las decisiones de las agencias HTA. Por lo que, aunque mayormente hay semejanzas significativas, también existe una considerable ambigüedad con relación a los criterios adicionales de valor que se incorporan y evalúan, cómo se establece su importancia relativa y que preferencias se consideran; actualmente todas estas decisiones están sujetas a la circunspección de los decisores, pero en la mayoría de los casos son ejemplificados de forma no transparente, resultando potencialmente en una forma de sesgo.

Además de la parte empírica que utiliza evidencia tanto clínica como económica, el HTA es también fundamentalmente político; aunque bien fundado en evidencia y en métodos de modelos validados, las conclusiones y recomendaciones que establecen reflejan los valores tanto políticos como sociales de un país (187).

Se podría considerar que hay dos dimensiones críticas en cada organización HTA que suscitan algunas preocupaciones éticas potenciales, la primera es cómo funciona cada organización HTA a la hora de generar la evidencia cuantitativa para establecer el coste-efectividad, es decir, algunas organizaciones HTA eligen integrar modificaciones a los métodos de evaluación

económica, cambiando el umbral coste-eficacia para un determinado tipo de pacientes, lo que presenta implicaciones importantes para el acceso de los fármacos dirigido a esa población.

La segunda característica crítica, con implicaciones éticas es, como el HTA interpreta el análisis coste-efectividad para dictaminar una recomendación. Esto es, a la hora de establecer si un fármaco “lo vale”, el reto para un sistema nacional de salud es saber cómo balancear el coste-oportunidad para todo el sistema de salud, porque si los recursos son gastados en un nuevo fármaco, éstos dejarán de estar disponibles para ser gastados en otro fármaco o servicio de salud. Se trata de decisiones a nivel poblacional y no a nivel individual, por tanto, determinar si vale la pena gastar los recursos limitados en un fármaco es realmente una cuestión de valores sociales, morales y éticos a juzgar y establecer en cada país en particular (188).

En la tabla 7, se detallan los procedimientos utilizados por las principales organizaciones internacionales HTA para ver como abordan estas dos dimensiones éticas que son críticas a la hora de la aplicabilidad de los HTAs en su valoración de los fármacos (189). Identificando las diferencias en ambas dimensiones, es decir, la diferencias en los métodos utilizados y en las interpretaciones de los HTAs.

Según la primera dimensión, se aprecian diferencias metodológicas en los análisis Coste-Utilidad, nombrados normalmente como el coste-efectividad de un fármaco, medido con el ICER (incremental cost-effectiveness ratio= Coste fármaco – Coste comparador / Efectividad fármaco- Efectividad comparador). Teniendo en cuenta que, tal y como ya hemos comentado, a un menor ICER, más coste-efectivo es el fármaco en valoración, siendo así más probable que su precio se considere adecuado y aumentando la probabilidad de que se recomiende su cobertura.

Según la segunda dimensión, la interpretación del HTA, hay organizaciones que consideran información adicional que puede afectar a la interpretación del coste-efectividad o a su recomendación final del HTA.

HTA Organización	Australia PBAC	Canada CADTH	UK NICE	USA ICER	Germany IQWiG	France HAS
Año inicio HTA	1993	1989	1999	2006	2007	2008
Carácter de la recomendación	Consultativo y a veces vinculante en toma de decisiones	Consultativo	Vinculante en toma de decisiones	Consultativo	Consultativo	Vinculante en toma de decisiones
Uso de la Recomendación	Determinar cobertura Informar en negociaciones del precio	Informar en negociaciones de precio y decisiones de cobertura	Determinar la cobertura	Informar en Negociaciones de precio y decisiones de cobertura	Informar en negociaciones de precio	Informar en negociaciones de precio: Determinar cobertura
Efectos de la Recomendación en el acceso	Determina la inclusión en el esquema australiano de copago (41.00\$ AUS). Si no hay recomendación, los pacientes pagan el precio entero	Indirecto. Los sistemas provinciales son Los que Determinan la cobertura. Podría recomendar la no cobertura de un fármaco	Determina la inclusión en el NHS con 9£ de copago. Si no está recomendado, los pacientes pagan el precio entero	Indirecto. Usado por las aseguradoras	Establecimiento del precio; Determinación de un precio apropiado pagado por las aseguradoras	Determina el % del precio cubierto por la aseguradora nacional, el resto lo pagan los pacientes o una aseguradora alternativa
Selección Fármaco para HTA	Todos los fármacos que serán cubiertos por un subsidio nacional; Se realizan HTA a petición del fabricante.	Para planes provinciales de peticiones de asesoramiento de los fármacos. Presentaciones de los fabricantes.	Fármacos que presenten un beneficio para la salud significativo, impacto en los recursos o variación regional en el acceso.	Impacto presupuestario, prioridades políticas, potencial para mejorar la salud, o para iniciativas de reformas sanitarias.	Se realizan HTAs, normalmente para fármacos sin comparadores o cuando las negociaciones de precio han fallado	Todos los fármacos sometidos para cobertura por la aseguradora nacional.

Umbral de coste-efectividad o “Frontera eficiente / Sistema eficiente”	Ningún umbral explícito	Umbral: 50.000 \$ CAD per QUALY (38.000 \$ / QUALY), pero este umbral es Solo una referencia consultiva	Umbral: 20-30.000£ / QUALY (26-39.000 \$ / QUALY).	Umbral: 100-150.000 \$ / QUALY).	Ningún umbral. La “frontera eficiente”, se considera la comparación el coste-efectividad con los comparadores directos	Ningún umbral. La “frontera eficiente”, se considera la comparación el coste-efectividad con los comparadores directos
--	-------------------------	---	--	----------------------------------	--	--

Tabla 7. Organizaciones internacionales que realizan HTAs para fármacos de prescripción.

Adaptado de Rand L. An International Review of Health Technology Assessment approaches to prescription drugs and their ethical principles. The Journal of Law, Medicine and Ethics, 2020 (189)

Por todo ello, investigaciones recientes muestran la alta heterogeneidad en el acceso a las terapias oncológicas innovadoras en varios países.

Heterogeneidad entre los diferentes sistemas de HTA

Al tratarse de organismos y documentos públicos, estas agencias de elaboración de HTA consiguen que el proceso de toma de decisiones sea mucho más transparente, pero aun así, como hemos comentado, el problema radica cuando las mismas características de un fármaco son valoradas de forma heterogénea por las diferentes agencias nacionales de HTA, presentando por tanto, evaluaciones diferentes y que consecuentemente no van a impactar del mismo modo en las decisiones de los organismos nacionales de salud.

De hecho, un estudio que compara métodos, procedimientos y características contextuales de la toma de decisiones basada en los HTA entre varios países europeos (Alemania, UK, Francia y Suecia) encontró más diferencias que similitudes entre las agencias HTA, viéndose una amplia variación en la ratio de recomendaciones positivas en los productos oncológicos, desde un 48% en UK hasta un 95% en Canadá, así, como del mismo modo se vio que el acuerdo de decisión entre agencias era bajo (190).

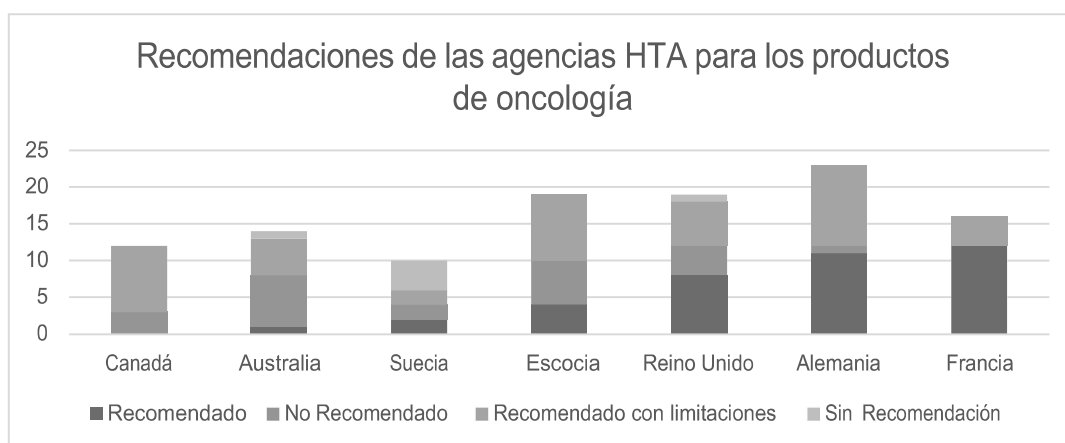


Figura 16: Recomendaciones de las diferentes agencias nacionales HTA para los fármacos oncológicos.

Adaptado de Jaroslawski S . Heterogeneous Recommendations for Oncology Products Among Different HTA Systems: A Comparative Assessment Recent Results Cancer Res. 2019; 213:39-55. (191)

Esta variabilidad en las distintas recomendaciones de las agencias HTA se explicaría por la diferencia en la evaluación de los parámetros de interés entre los distintos países, así como la gran heterogeneidad en el marco del análisis, las diferencias en la asequibilidad, la valoración de las necesidades no cubiertas, y la diferencia en el impacto de la salud pública (192-194).

Por tanto, vemos como las diferentes agencias de HTA presentan alcances, ámbitos y marcos de análisis dispares por los que las conclusiones y decisiones adoptadas por estas agencias son igual de heterogéneas (Figura 16)

1.9.3. Hacia la unificación de los HTAs, el EUnetHTA

La heterogeneidad en los diferentes sistemas europeos de “Evaluación del valor”, que resulta en una diferencia significativa en las recomendaciones de cobertura e inclusión en las diferentes guías terapéuticas basadas en cómo las diferentes agencias HTA perciben o interpretan la evidencia y las incertidumbres asociadas, recientemente ha adquirido otra dimensión importante, y en septiembre de 2016, la Comisión Europea perfilaba sus propósitos para fortalecer la cooperación de la Unión Europea en la HTA, intentando respaldar un concepto general consistente de “buenas prácticas” entre todas las organizaciones europeas de HTA.

Se han realizado varios movimientos y esfuerzos para mejorar la coordinación de los HTAs en Europa promovidos por la CE (Comisión europea), que han llevado a la fundación de la EUnetHTA (200) con el propósito de apoyar la HTA como una herramienta para el proceso de decisión para toda la Unión Europea y los estados miembros (195), de hecho, en 2018 la CE realizó una propuesta para la regulación de los HTA, apoyando e incentivando la creación de una única valoración Europea de efectividad relativa para los fármacos, a través de un Grupo de Coordinación de los estados miembros (196) y dejando la decisión sobre el precio y reembolso a cada uno de los países.

En la práctica, esto implicaría delegar las cuestiones clínicas y científico-técnicas (efectividad clínica, seguridad, etc.) a un Organismo Europeo, mientras que los estados miembros serían responsables de las cuestiones del HTA sensibles y específicas contextualmente de cada nación (económicas, éticas, organizativas, etc.). (197)

Parece que la propuesta de la CE de regularizar y reglamentar los HTA(En enero 2018, La Comisión Europea publicó una propuesta para la regulación de los HTAs : “Proposal for a Regulation on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU), podría ser una posible solución , por una parte la coordinación centralizada de las actividades del HTA y por otra parte, permitir y dejar en mano de los estados miembros, el espacio para los análisis dirigidos a explorar aspectos altamente dependientes y contextualizados de cada uno de ellos, traduciéndose en una reducción de la duplicación de las actividades de evaluación y valoración, conllevando a un considerable ahorro en los recursos limitados, tanto en recursos humanos en tiempo dedicado a la gran cantidad de reportes para la misma terapia o tecnología, como en el tiempo empleado en la realización de los mismos en todos los institutos de HTA de Europa (198).

De hecho, WHO propone un mayor uso del HTA en la toma de decisiones (WHO: Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. World Health Organisation Regional Office for Europe) (199).

Sin embargo, para que esto pueda suceder se necesita una acción coordinada y una perspectiva más holística.

Por supuesto, debe existir una base robusta de confianza y de metodología compartida que permita a todos los estados miembros creer en las conclusiones de esta EUnetHTA formada por 81 organizaciones que consisten en agencias nacionales, regionales y entes sin ánimo de

lucro de los 29 países involucrados. (European Commission website. Available from: https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/joint_actions_en)

El 17 de septiembre de 2021, la Agencia Ejecutiva Europea en materia de Salud y Digital (HaDEA) firmó el contrato de servicios para la prestación de trabajos conjuntos de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) en apoyo de la continuación de la cooperación de la UE en materia de ETS. El contrato tendrá una duración de 24 meses y hasta el 16 de septiembre de 2023.

El trabajo de EUnetHTA 21 se basará en los logros y las lecciones aprendidas de las Acciones Conjuntas de EUnetHTA y se centrará en apoyar un futuro sistema de ETS de la UE en virtud del Reglamento de ETS.

El consorcio conjunto EUnetHTA 21 está liderado por ZIN (Países Bajos) e incluye las siguientes agencias de HTA: AEMPS (España), AIFA (Italia), AIHTA (Austria), GBA (Alemania), HAS (Francia), INFARMED (Portugal), IQWIG (Alemania), KCE (Bélgica), NCPE (Irlanda), NIPN (Hungría), NOMA (Noruega) y TLV (Suecia).

Más información sobre este contrato de servicios y sobre las actividades que se implementarán estará disponible aquí en el sitio web de EUnetHTA (<https://www.eunethta.eu/eunethta-21/>)



La historia está en marcha y está siendo escrita ahora, donde las reglas, los procesos y todos los detalles deben estar muy claramente definidos y la predisposición y disponibilidad por la parte de los Estados Miembros será el elemento fundamental para el éxito de la implementación final de la propuesta

1.9.3.1. Ejemplos de la puesta en marcha de la EUnetHTA

A pesar de la amplia gama de actividades relacionadas con EUnetHTA, incluidas las evaluaciones conjuntas de la eficacia relativa (REA) (201,202), los diálogos tempranos con la industria (203) y el desarrollo de un marco conceptual para estructurar y alinear aún más las evaluaciones europeas de ETS (evaluación de las tecnologías sanitarias) (204,205), la adopción de las ECA de EUnetHTA entre los organismos nacionales de ETS ha sido limitada hasta ahora (206).

Los obstáculos legales y administrativos, así como las preocupaciones con respecto a la calidad, la puntualidad y la confiabilidad de las evaluaciones EUnetHTA disponibles, están afectando la adopción nacional de las evaluaciones EUnetHTA.

Poderosos organismos nacionales de ETS, como la «Haute Autorité de Santé»(HAS) en Francia (207), el «Federal Joint Committee» (G-BA) en Alemania (208), la «Agenzia Italiana del Farmaco»(AIFA) en Italia (209), o el «National Institute for Health and Care Excellence» (NICE) en el Reino Unido (210), han llevado a cabo sus propias evaluaciones y valoraciones,

a menudo revelando diferencias considerables entre los países, como ya hemos dejado patente anteriormente.

Para reforzar aún más la colaboración entre las 81 instituciones europeas nacionales o regionales de ETS que actualmente están incluidas en EUnetHTA (211) y para abordar algunas de las deficiencias de la actual interacción proyecto por proyecto, la Comisión Europea ha elaborado una propuesta de Reglamento de la UE sobre ETS (212). Este reglamento tiene como objetivo fomentar una mayor colaboración entre los estados miembros de la UE con respecto a los componentes clínicos y científicos, un enfoque conjunto en la calidad, la transparencia y la producción oportuna, y un mayor intercambio entre los organismos europeos de ETS. Sin embargo, si bien **se pide a los países que tomen en consideración las evaluaciones de EUnetHTA, la evaluación final, así como la decisión de fijación de precios y reembolso, permanecerán en los organismos nacionales involucrados.**

En comparación con la vasta experiencia de los principales organismos nacionales de ETS y los múltiples procesos de ETS que han orquestado, el número de EUnetHTA REA sigue siendo limitado. Hasta la fecha se han finalizado y publicado 12 evaluaciones.

Como se ve, en la figura 17 mientras que, por ejemplo, la evaluación de Sorafenib se publicó 298 días después de la aprobación de la EMA, otras 5 evaluaciones siguientes ya se publicaron dentro de los 80 días posteriores a la aprobación de la EMA y mucho antes de las evaluaciones nacionales. Con el fin de facilitar el impacto de las evaluaciones de EUnetHTA en las evaluaciones nacionales, parece mejor apuntar a una publicación de las evaluaciones en el momento de la aprobación de la EMA o poco después.

Todas las consideraciones de contenido incluidas en esta revisión (base de evidencia apropiada; comparadores correctos; criterios de valoración; subgrupos) también forman parte del proceso regulatorio al que debe someterse cada nuevo medicamento/nueva indicación. Por lo tanto, dado que los organismos reguladores y de ETS dependen del mismo conjunto de datos clínicos, una mayor armonización de sus necesidades y enfoques de datos mutuos parece fundamental para reforzar el impacto europeo en los programas mundiales de desarrollo clínico (213).

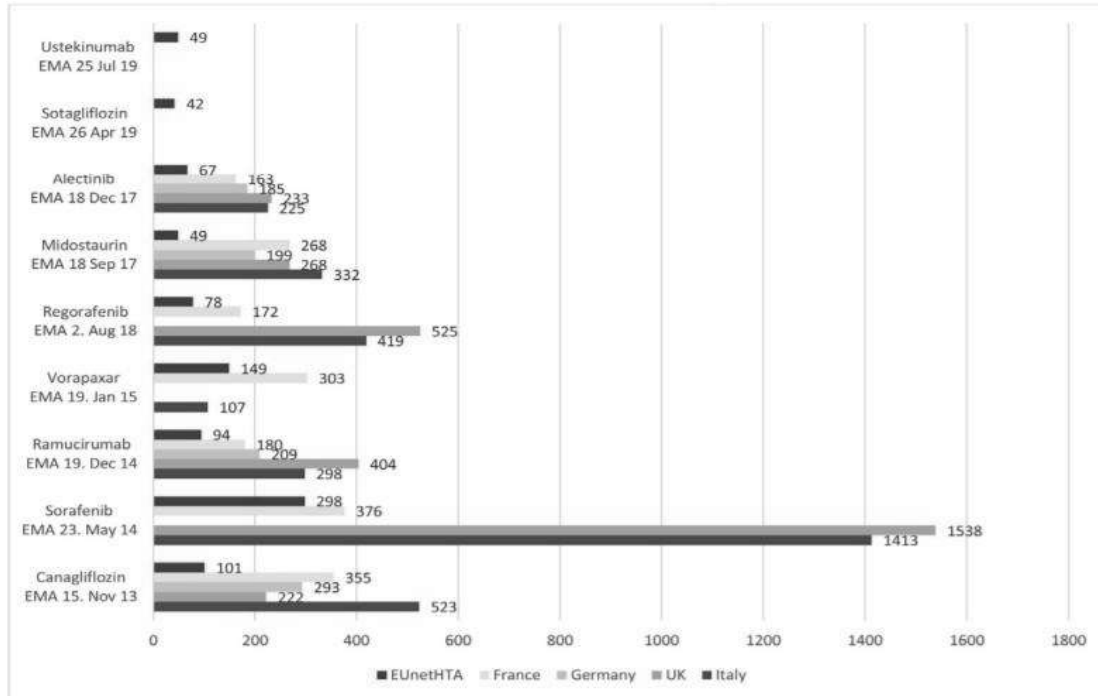


Figura 17. Días entre la aprobación de la EMA y la publicación de la valoración/ evaluación (201)

En conclusión, una evaluación conjunta europea de la ETS (Evaluaciones Técnicas Sanitarias) es un primer paso para abordar el reto de la heterogeneidad entre los múltiples organismos nacionales de ETS que actúan bajo el paraguas de la EUnetHTA. La disponibilidad de una evaluación europea de ETS poco después de la aprobación de la EMA podría apoyar la aceleración de las evaluaciones nacionales dentro de los Estados miembros de la Unión Europea (214).

No obstante, los componentes clave del proceso de ETS, es decir, la evaluación de dominios no clínicos (por ejemplo, los costes) y la evaluación final, se mantendrían a nivel nacional, lo que permitirá una aplicación gradual de una perspectiva europea consolidada sobre eficacia y seguridad comparativas.

1.10. El paso del HTA a las herramientas medición de “Valor “y de mejora de la calidad en el cuidado oncológico

Algunas de las deficiencias que muestran los HTAs, se han intentado solucionar por algunas iniciativas recientes que buscan establecer o implementar “marcos de valor” dirigidos a ayudar en la toma de decisiones clínicas y a establecer el precio, considerando una gran variedad de parámetros para la valoración del “valor” con relación a los costes.

Aunque en la actualidad la medida del “valor”, sigue siendo un tema controvertido y aún por resolver, las organizaciones internacionales de oncología (ESMO, ASCO, NCCN, ...) han puesto en marcha iniciativas con el formato de herramientas, las cuales intentan definir el valor relativo de los numerosos fármacos para el tratamiento del cáncer, creando estándares que

puedan medir “los resultados que realmente importan a los pacientes” (215). Estos resultados incluyen medidas como la supervivencia, las toxicidades y la calidad de vida.

Cada una de estas herramientas de valor presentan similitudes entre ellas, pero varían en sus objetivos y en la audiencia a la que van dirigidas.

La herramienta ESMO-MCBS (The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale) (216,217) es una iniciativa de oncólogos europeos y bioestadísticos cuyo objetivo es promocionar un cuidado del cáncer de alta calidad, razonable, responsable y asequible. Esta herramienta se ha aplicado en un amplio rango de tumores sólidos, teniendo en consideración la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la calidad de vida, el pronóstico de la enfermedad y las toxicidades para establecer la magnitud del beneficio clínico de cada uno de los fármacos que evalúa.

Esta herramienta ESMO-MCBS presenta una aproximación diferente según sea el escenario de adyuvancia, de neoadyuvancia, con intención curativa o para el manejo de cánceres sin intención curativa. Las diferentes intervenciones evaluadas son calificadas obteniéndose puntuaciones entre 1 y 5 (en un escenario no-curativo), donde las puntuaciones 5 y 4 representan un beneficio clínico alto probado y en el escenario curativo, se utilizan calificaciones A-B-C, donde los grados A y B representan un beneficio clínico alto. Los costes no se analizan debido a la elevada heterogeneidad que presentan los precios de los fármacos en los distintos países europeos.

Según el grupo de trabajo ESMO-MCBS, esta escala está dirigida a ser una herramienta de interfaz administrativa y regulatoria (para apoyar y desarrollar políticas sanitarias) y no una herramienta de interfaz clínica.

De forma similar, la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) también ha desarrollado “The Value Framework” (218,219), creada y diseñada con la asunción de que el coste de una determinada intervención debería estar directamente relacionado con el impacto beneficioso que va a suponer para el paciente. El principal objetivo de esta herramienta es asistir tanto a los clínicos como a los pacientes ayudándoles a considerar el beneficio global de un fármaco valorando sus beneficios potenciales versus sus posibles efectos secundarios y coste, por tanto, sirviendo como una herramienta que puede utilizarse a lo largo de la toma de decisiones entre el oncólogo y el paciente. Para lograr un uso óptimo, es necesario que los profesionales de la salud estén plenamente informados sobre los costes asociados a las terapias y a la medicación de soporte. Si una intervención reporta un alto beneficio clínico con una menor toxicidad, se recibe un alto beneficio neto en salud (Net Health Benefit, NHB); Finalmente, se establece una asociación entre el valor NHB con el coste de cada intervención.

Se han analizado y comparado ambas herramientas de valor (220), mostrando que existe únicamente una correlación moderada entre el beneficio neto en salud, NHB (la calificación de la herramienta de ASCO) y la magnitud del beneficio clínico (la calificación de la herramienta ESMO), evidenciándose los diferentes objetivos de ambas herramientas y poniéndose en evidencia el gran reto que conlleva establecer un concepto único y unificado del “valor” de los fármacos.

Otra conclusión derivada de esta comparativa (220), ha sido que no se ha encontrado ninguna correlación entre las puntuaciones de los beneficios de los fármacos y los costes de los mismos y, lo que es peor, **el número de fármacos de alto-coste y bajo-beneficio se ha ido incrementado más que considerablemente con el tiempo, probando que el precio medio de los nuevos fármacos es notablemente más elevado.**

Por otro lado, el panel de expertos de la NCCN, The National Comprehensive Cancer Network, han puesto en marcha el proyecto de “The Evidence Blocks” (221), que permite a los clínicos y a los pacientes colaborar conjuntamente para identificar el tratamiento óptimo, basándose en estas guías, que proporcionan una valoración graduada y califican las variables importantes a la hora de elegir y establecer una terapia particular. Estos “Bloques” ofrecen una comparación eficiente de las múltiples opciones terapéuticas y suponen una base para las decisiones clínicas, puesto que permiten a los pacientes decidir lo que para ellos va a suponer un mayor “valor” según sus preferencias personales.

“The Evidence blocks” son una representación visual de 5 medidas críticas relacionadas con recomendaciones específicas (Eficacia, seguridad, asequibilidad, calidad y cantidad de la evidencia, así como también consistencia de la evidencia), Cada una de estas 5 variables es puntuada utilizando una escala estandarizada desde el 1 hasta el 5, siendo el 1 la puntuación menos favorable y el 5 la más favorable. Aunque son muy simples de utilizar, un posible defecto radica en que estas puntuaciones no se acompañan de explicaciones científicas, detalladas y razonadas, por lo que son consideradas como una valoración subjetiva.

Es de destacar que, hasta la fecha, ninguna de estas herramientas ha sido testada con pacientes y oncólogos en los términos de beneficio clínico, toxicidades y costes.

En el Memorial Sloan Kettering Cancer Center en New York, un panel de expertos constituido por oncólogos y legisladores sanitarios han creado la “DrugAbacus” (222). Una herramienta que contiene una muestra muy amplia de agentes antineoplásicos aprobados recientemente por la FDA. Dentro de la herramienta de “DrugAbacus” se registra toda la información, sobre cada uno de estos fármacos, que puede ser relevante para determinar su “valor” (impacto en la supervivencia, toxicidad, novedad científica, coste de su desarrollo, rareza y carga económica de la enfermedad, necesidad clínica no cubierta y pronóstico), basándose en los datos y evidencia de su aprobación por la FDA.

A diferencia del resto de las herramientas de valor, el resultado de la “DrugAbacus” es un “precio” que muestra el coste que debería tener la terapia según el “valor” que aporta. Este “precio supuesto” se contrasta con el precio real del fármaco en el mercado, mostrándose así el “exceso” o el “déficit” de precio, para todos los antineoplásicos evaluados. A resaltar que ninguno de los fármacos valorados en la “Drug Abacus” presenta un precio real por debajo del precio supuesto por este panel de expertos.

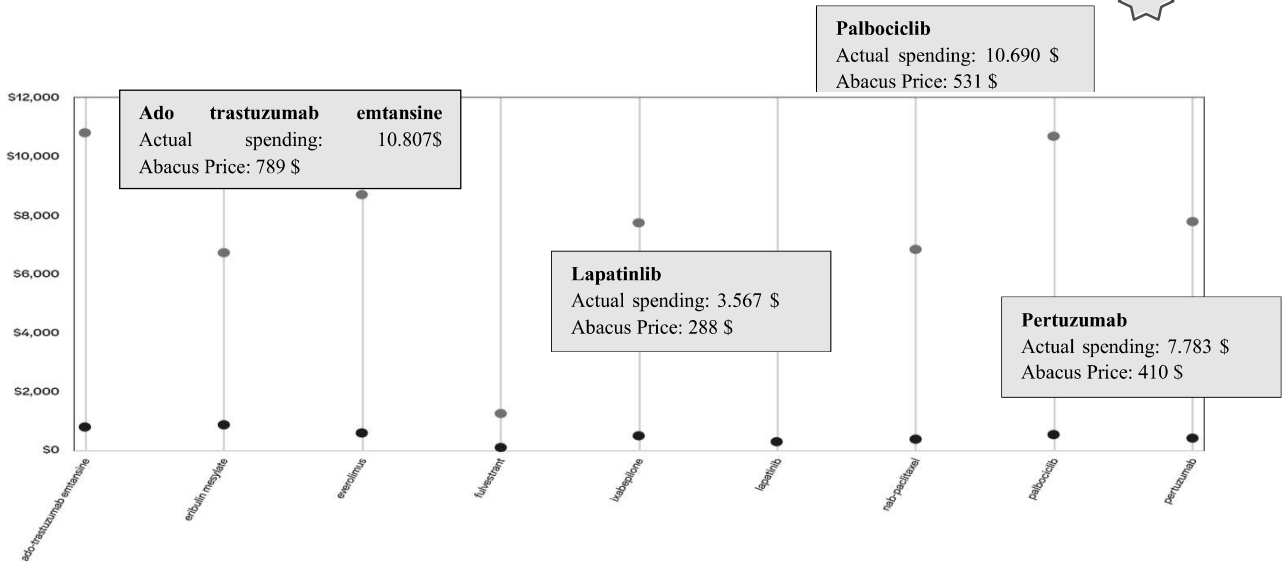
Como ejemplo, para los cánceres con mayor prevalencia (Mama, próstata, colorrectal y pulmón), estos serían los precios según la “Drug Abacus” , comparado con el coste real de los mismos.

● Actual ● Abacus

● Precio real ● Precio según "Drug Abacus"

Breast

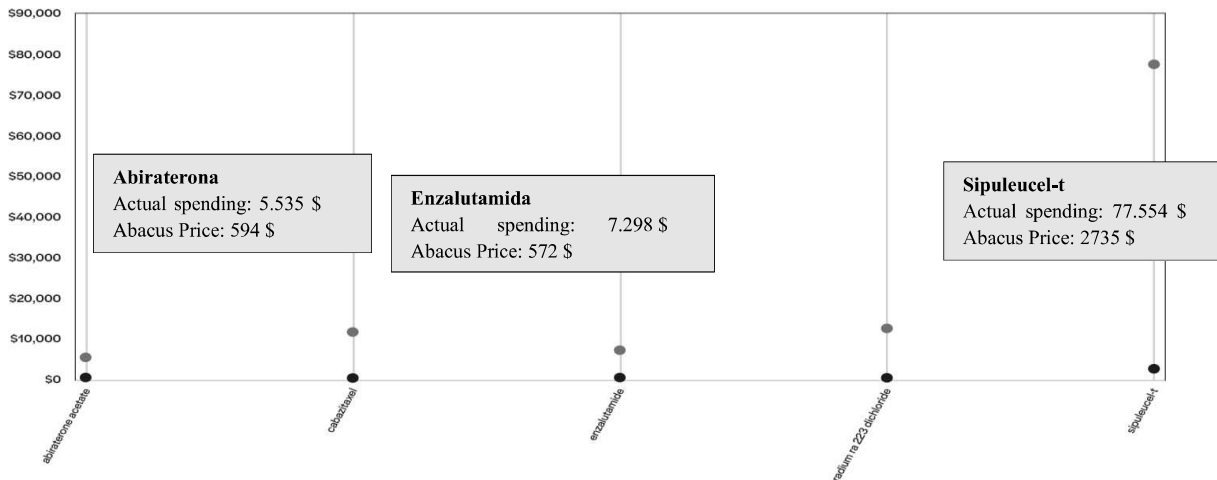
Actual Annual Spending (US Market) \$3,885,000,000
 Abacus Annual Value (US Market) \$246,000,000



(Extraído de "Drug abacus" <https://www.drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>)

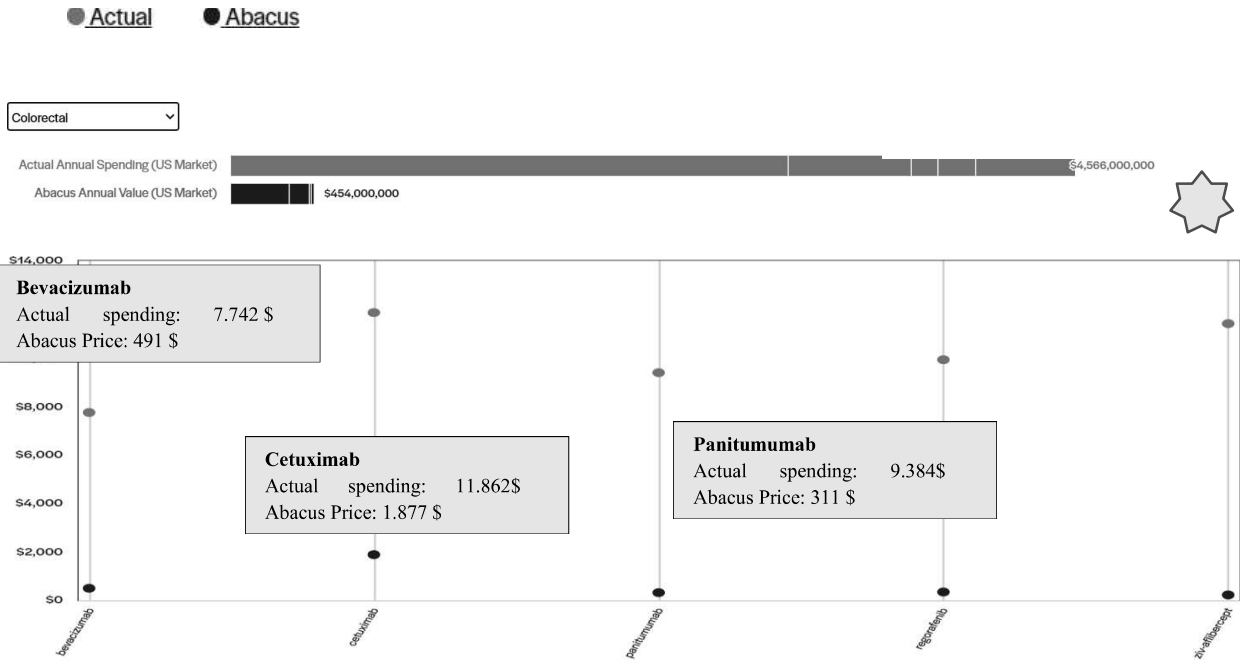
Prostate

Actual Annual Spending (US Market) \$1,000,000,000
 Abacus Annual Value (US Market) \$74,000,000

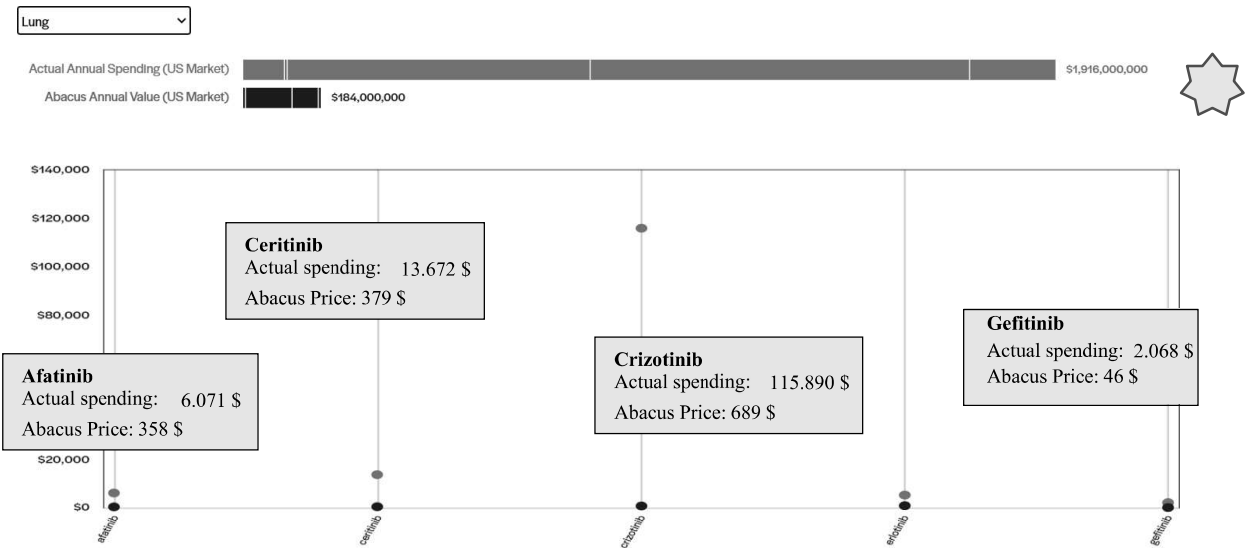


(Extraído de "Drug abacus" <https://www.drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>)

● Precio real ● Precio según "Drug Abacus"



(Extraído de “Drug abacus) <https://www.drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>



(Extraído de “Drug abacus) <https://www.drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>

Digno de mención es el gasto anual real en cada uno de los tipos de tumores, con los fármacos que están incluidos en la herramienta comparado con lo que sería el gasto anual en cada una de las patologías, si el precio fuese el estipulado por la “Drug Abacus”. (☆)

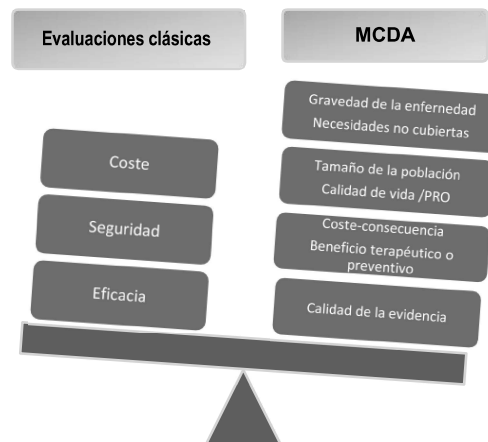
1.11. Los MCDAs (ADCM, Análisis de Decisión Multicriterio)

Las limitaciones de las actuales metodologías de evaluaciones de valor y los vacíos conceptuales y políticos sugieren que hay una necesidad de aproximaciones metodológicas que abarquen múltiples criterios de evaluación explícitamente, así el valor sea una función explícita de un número de dimensiones, más allá de las que actualmente se capturan sistemáticamente.

Una aproximación de evaluación de multicriterio podría potencialmente proporcionar el fundamento para medir y obtener el valor de los nuevos fármacos y tecnologías sanitarias ya que proporcionan una alternativa comprensiva para el modelado cuantitativo, con procedimientos caracterizados por una mayor transparencia en términos de los criterios de valor utilizados y un mayor grado de exhaustividad y robustez metodológica que podrían llevar a una toma de decisiones basada en una evidencia más racional, contribuyendo a una distribución de recursos más eficiente y potencialmente a un mayor bienestar social, mientras que al mismo tiempo aumentar la conciencia social y equidad en términos de homogeneidad y consistencia de los resultados para la toma de decisión.

Durante al menos dos décadas, el HTA (Health Technology Assessment) se ha considerado a nivel global, la aproximación más extensa y adecuada para apoyar la toma de decisiones sobre la adopción de las distintas tecnologías sanitarias, de hecho, se han creado muchas asociaciones a nivel global con este propósito y el número de publicaciones relacionadas con los HTAs alcanzan los miles en la última década.

Sin embargo, la metodología HTA ha sido criticada por no ser lo suficientemente consistente y transparente (223). En respuesta a algunas de estas preocupaciones y deficiencias, surge el MCDA (siglas en inglés correspondientes a multi-criteria decision analysis), como una alternativa a las técnicas de evaluación tradicionales con la perspectiva de abordar algunas de las limitaciones de los HTA, puesto que tiene el potencial de poder considerar únicamente aquellos criterios, los cuales, quienes toman las decisiones, juzgan como relevantes, teniendo en cuenta las preferencias de todas las partes involucradas, considerándose de este modo, un proceso de toma de decisiones transparente y consistente (224-229).



Podríamos definir un método MCDA, como una metodología que establece unos criterios, ponderándolos en términos de importancia y puntuando cada alternativa a analizar, con cada uno de sus criterios para generar una estimación global del “valor” de dicha alternativa. Esta metodología MCDA se aplica y se ha estado utilizando en muchos otros campos (construcción, defensa, finanzas, ...), sin embargo, su aplicación en el cuidado de la salud es aún muy limitada (227), aunque su interés es cada vez mayor, pero aun así, hay muy pocas guías que indiquen cómo llevarla a cabo en el ámbito sanitario. De hecho, actualmente existen diferentes abordajes de MCDA a la hora de realizar una toma de decisiones para el cuidado de la salud: medida de valor, outranking, y programación de objetivos, etc... , considerándose que el abordaje más apropiado va a depender del problema a resolver y de la demanda de los usuarios (225, 230-233)

Más allá de la selección del tipo de MCDA a utilizar, los investigadores y decisores se enfrentan a lecciones metodológicas en cada uno de los pasos de todo el proceso. Primero, ¿qué criterios deberían incluirse?, teniendo en cuenta que debería ser el número mínimo que ayude a la toma de una decisión bien fundamentada. Segundo, ¿cómo las intervenciones deberían ser puntuadas basándose en estos criterios? Tercero, ¿qué técnicas de puntuación y valoración son las más apropiadas? Cuarto, ¿Qué valores deberían utilizarse para ponderar los criterios? Quinto, ¿cuál es la mejor manera de resumir los resultados del MCDA que ayuden a la toma de decisiones? Y, sexto, ¿Cómo debería abordarse el impacto de la incertidumbre?

De una forma gráfica, se podría detallar el proceso del MCDA, en las siguientes fases y etapas.

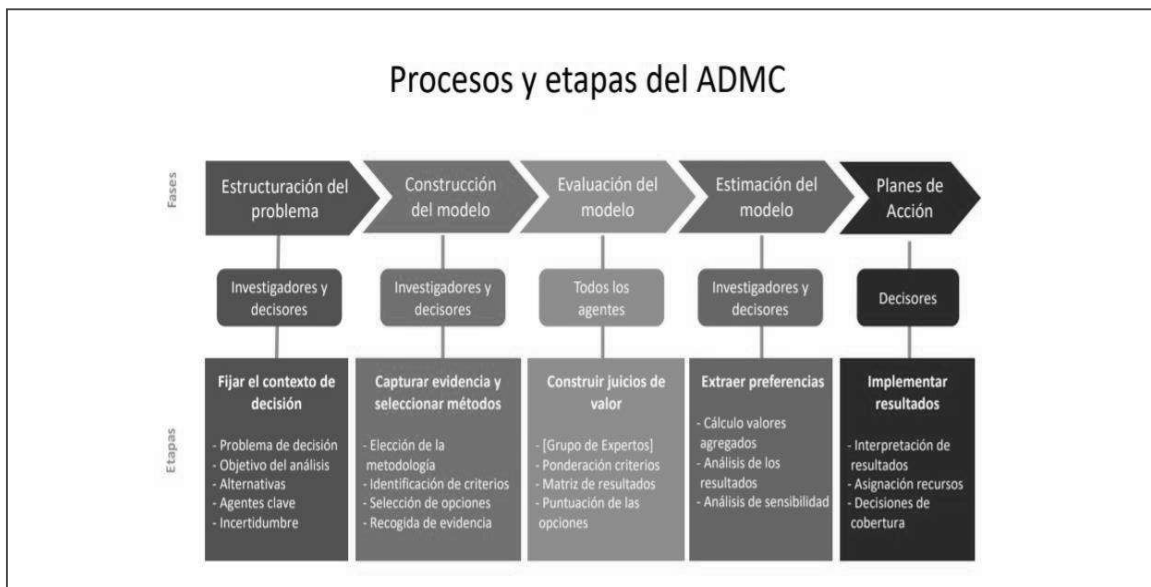


Figura 18. Diferentes Procesos y etapas del MCDA Adaptado de Angelis , 2016 (224) y Thokala, 2011 (227).

1.11.1. La ventaja de los MCDAs

La ventaja de los métodos utilizados en un MCDA es su capacidad de considerar tanto criterios cuantitativos como cualitativos, incluyendo así todos los puntos relevantes dentro del proceso de toma de decisiones, por tanto, se trataría de un “concepto paraguas” muy amplio, que comprende varios métodos que analizan medidas tanto objetivas como subjetivas para respaldar y formalmente mejorar la transparencia y consistencia a la hora del precio- reembolso de las tecnologías sanitarias.

De hecho, recientemente, el uso de los MCDAs se ha ampliado rápidamente dentro de los sistemas sanitarios de salud, por su potencial de realizar este proceso, mucho más explícito y exhaustivo, y porque hay una creciente preocupación sobre las evaluaciones de las intervenciones de salud públicas, puesto que no son capaces de recoger todos los requerimientos, con los criterios estándar actuales, y a diferencia de los MCDA, los cuales sistemática y explícitamente, sí pueden abordar todos los factores relevantes y opciones posibles, desde múltiples perspectivas, haciéndolos muy atractivos para las agencias y organizaciones sanitarias.

Aun así, el uso de los MCDA para las terapias del cáncer es muy limitado, de hecho, al realizar una búsqueda en las bases médicas bibliográficas, como Multi-criteria decision analysis aparecen más de 900 entradas, pero entre estos, los MCDA realizados para intervenciones oncológicas, representan menos del cinco por ciento.

Sin embargo, últimamente, tal y como hemos comentado, parece que hay un auge del Análisis de Decisión Multicriterio (ADMC), posicionándose como una herramienta útil en la toma de decisiones, complementando a la evaluación económica, por una serie de razones, que se detallan en la figura 19, pero sobre todo por estos tres motivos:

Lista extensa y explícita de dimensiones de valor

Más transparencia en el proceso de revelación de preferencias

Mayor participación de los agentes

Fortalezas del MCDA	Apoya la evaluación sistemática y comparación de las alternativas
	Mejora la transparencia, solidez y rendición de cuentas
	Democratiza la planificación
	Considera un amplio rango de criterios
	Apoya la planificación basada en el valor
	Síntesis de información e identificación de incertidumbres
	Apoya un entendimiento exhaustivo de la información
	Divide el problema en piezas manejables
	Clarifica los puntos de acuerdo y desacuerdo
	Facilita el debate interdisciplinar
Ayuda a encontrar un lenguaje común	

Figura 19. Fortalezas del ADMC
 Extraído de Zozaya González N. Fundación Weber 2018 (234)

Del mismo modo, los MCDA, facilitarían a los gestores que se puedan abordar algunos problemas con los que se encuentran a la hora de tomar decisiones relacionados con la adopción de nuevas intervenciones terapéuticas, como:

- **La definición y valoración del grado de innovación**
- **En ocasiones existe un amplio número de tratamientos cuyas diferencias en precio y resultados de salud son muy pequeñas, por lo que se requiere de más información a la hora de priorizar.**
- Medicamentos cuya ratio coste-efectividad supera los 30.000\$ / AVAC y sin embargo son muy efectivos

De esta forma, además del criterio de umbral de coste-efectividad, se pueden valorar los beneficios de los tratamientos desde una perspectiva social y priorizar el gasto farmacéutico.

Razones por las que el ADMC (MCDA) puede ser una alternativa útil al HTA:

- Inclusión de una lista extensa y explícita de dimensiones de valor, más allá de la razón coste-efectividad
- Asignación de pesos cuantitativos a lo largo de los distintos criterios de evaluación, dando una importancia relativa a cada uno de ellos, por tanto, proporcionando una mayor transparencia del proceso de revelación de preferencias

Actualmente el MCDA es una realidad en Europa y en el mundo, siendo múltiples las iniciativas puestas en marcha

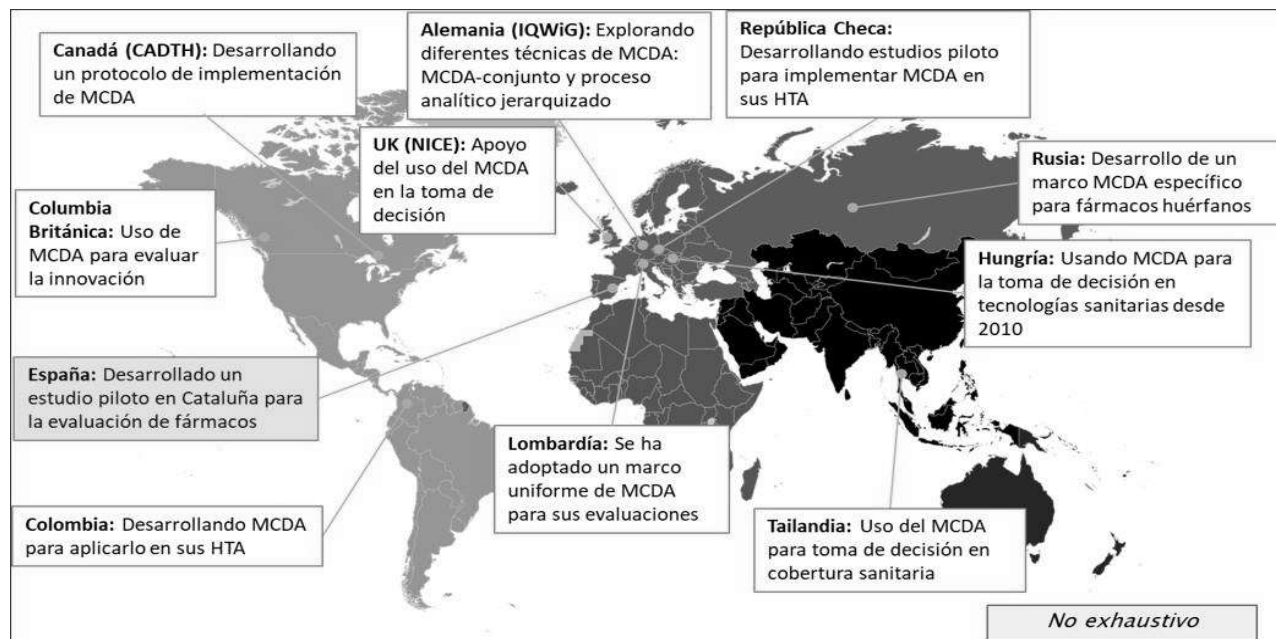


Imagen 3. Iniciativas relacionadas con los MCDAs en el ámbito sanitario a nivel internacional (235)

País	Ejemplos de utilización	Fuente
England/UK	- Orphan drugs, AGNSS/NICE - Respiratory, mental, children's health, cardiovascular, and cancer interventions, NHS/Primary Care Trusts - Major capital expenditures, NHS	-Devlin & Sussex -Adams et al. -Airoldi et al.
USA	-Diagnosis and treatment decisions -Clinical trial design	-Adunlin et al. -Guest et al.
Canada	-Healthcare priority-setting -Budgeting -Interventions for chronic non-cancer pain	Diaby et al. Tony et al.
Germany	Incorporation of patient involvement with MCDA quantitative approaches, IQWiG	Danner et al
Sweden	-Orphan drug coverage, TLV - High-cost biologics, TLV	-World Health Organization - Deans et al
Denmark	Orphan drug coverage	Deans et al
Finland	Obesity research and prevention	Borg & Fogelhol
The Netherlands	-Orphan drug coverage -Publicly funded healthcare priority-setting -Ankle-foot repair in stroke	Van Til Devlin & Sussex Baeten et al.
Italy	EVIDEM framework used with medical devices, diagnostic assessments, and pharmaceuticals	Radaelli et al.
France	Screenings	World Health Organization
Norway	Healthcare priority-setting	Defechereux et al.
Hungary	Hospital medical technologies, OEP	Devlin et al.
Scotland	Orphan drug coverage, NHS	Kanters et al.
New Zealand	Algorithmic approach using 1000Minds software used to analyze coronary artery bypass graft surgery, MoH	Devlin & Sussex Hansen et al.
South Africa	Private health plan used for liquid-based cytology for cervical cancer screening	Miot et al.
Ghana	Healthcare priority-setting	Jehu-Appiah
Thailand	Health interventions in the universal health coverage benefit package, NHS	Youngkong et al.
Israel	New healthcare technologies, Health Basket Committee	Devlin & Sussex

Tabla 8: Ejemplos de la utilización de MCDAs para la toma de decisiones en el ámbito sanitario (excepto LatAm) (235)

También en los países Latino Americanos (LatAm), la federación Latino Americana de la industria farmacéutica, FIFARMA, expone que el MCDA debería considerarse encarecidamente como la herramienta para apoyar la evaluación tecnológica sanitaria (ETS, HTA) para fomentar la transparencia, la imparcialidad y la colaboración entre todas las partes interesadas en el proceso de la toma de decisiones (236).

A pesar de todas estas ventajas y como toda técnica no deja de estar exenta de ciertas limitaciones que hay que tener muy en cuenta a la hora de las valoraciones que puedan surgir de la misma:

Limitaciones del MCDA	Tiempo y recursos de implementación
	Riesgo de doble contabilización
	Conocimiento del comité sobre la metodología
	Exceso de complejidad en ciertos casos
	Interpretabilidad y subjetividad
	Posibles conflictos de interés
	Dificultad de considerar el coste de oportunidad
	Arbitrariedad en el proceso de valoración
	Menor grado de discrecionalidad
	Generalización de los resultados
Manejo de la incertidumbre	

Limitaciones del ADMC
 Extraído de Zozaya González N. Fundación Weber 2018 (234)

1.11.2. Ejemplos de MCDA en oncología

Como hemos comentado, en el campo de la oncología, los estudios que utilizan MCDAs para evaluar el valor de las terapias dirigidas que suponen una importante carga económica para los diferentes sistemas nacionales de salud, aún son muy escasos.

Muchos decisores son muy positivos sobre los MCDA, enfatizando su rol en proporcionar una aproximación sistemática a la toma de decisiones, mejorando su comprensión de las intervenciones, llevándolos a pensar en todos los factores realmente relevantes, comunicando su racional, e identificando las posibles lagunas de datos.

Aun así, existen una minoría de voces preocupados sobre la validez de utilizar las opiniones de expertos, el reto de plantear/ dibujar un paciente estándar, el tiempo, los recursos requeridos para implementar un MCDA y los retos de interpretar los resultados del MCDA así como el poder generalizarlos más allá del tiempo y el lugar de la decisión específica tomada con el MCDA.

De hecho, muchos autores consideran que las ponderaciones y puntuaciones serían específicas por cada comité de MCDA y que, al mismo tiempo, todo MCDA que pretenda ser general podría ignorar muchos factores específicos de cada contexto, por lo que consideran que los MCDA no deberían utilizarse con efecto formulativo sino como base para la deliberación-decisión que garantice que los factores específicos de cada contexto se incorporen en una valoración.

Como aplicación práctica del uso del MCDA en oncología, se podría destacar el artículo publicado por Wagner, que adapta el modelo EVIDEM de MCDA a tres países (Francia, Italia y España) con el fin de medir, de forma global, el valor de lenvatinib en un tipo específico de cáncer de tiroides diferenciado que es resistente al tratamiento convencional con yodo radiactivo (237). Lenvatinib era un nuevo fármaco, aún no aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y que en ensayos clínicos había demostrado eficacia, pero con mayores efectos secundarios. Los autores aplican el modelo EVIDEM con 12 criterios cuantitativos y 7 cualitativos para comparar el tratamiento con lenvatinib, frente a una actitud vigilante, de espera, y frente al tratamiento con sorafenib. Este último era el único fármaco aprobado por la EMA para este tipo de cáncer de tiroides, resistente al yodo radiactivo. Los diferentes componentes del MCDA fueron evaluados por grupos de expertos apropiados en cada país, otorgando los pesos de los distintos criterios a nivel individual y social, al igual que las puntuaciones de valor, a partir de la evidencia recogida por la revisión sistemática.

Entre los diferentes criterios, la eficacia comparativa, la calidad de la evidencia (España e Italia) y la gravedad de la enfermedad (Francia) recibieron los pesos más altos (Figura 20). **Los costes se incluyeron entre los 12 criterios (costes de intervención y otros costes), pero sus ponderaciones fueron pequeñas, situándose solo en el 14,1% en Francia, el 14,6% en Italia y el 12,7% en España.**

Los criterios relativos a la efectividad fueron los que contribuyeron de manera más positiva al valor de lenvatinib, mientras que el coste y la seguridad lo penalizaron.

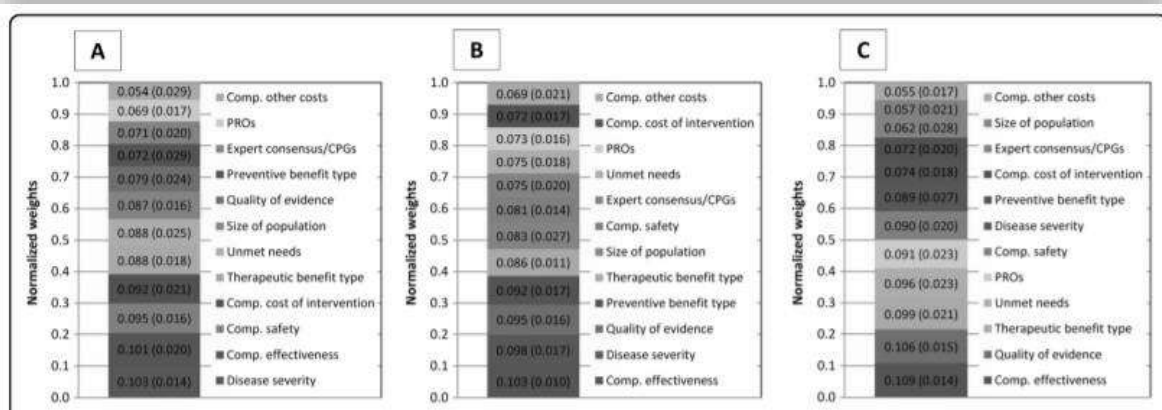


Figura 20: Pesos normalizados asignados a cada uno de los criterios por los paneles de expertos de A) Francia, B) Italia y C) España.

Extraído de Wagner et al., 2017 (237).

En este MCDA, los criterios de relación coste-efectividad y el impacto presupuestario no se incluyeron como relevantes, sino simplemente el coste comparativo. Es posible que esto refleje **el bajo peso de la evaluación económica en la evaluación de las tecnologías sanitarias en el sur de Europa.**

Otro ejemplo de la aplicación de MCDA para informar sobre intervenciones en la prevención del cáncer se puede encontrar en el artículo de Hummel (238), que aborda el tema de la adherencia de la población a las diferentes técnicas de detección del cáncer colorrectal en los

Países Bajos. Para ello, analizaron cómo, dependiendo de la técnica de cribado utilizada, los beneficios y riesgos percibidos influyen en la decisión de participar en la detección.

Básicamente, los criterios incluidos fueron la precisión diagnóstica y los efectos secundarios, y el estudio midió las preferencias de los individuos y su impacto en la decisión de participar. Se utilizó un cuestionario basado en un sitio web para obtener las preferencias de la población objetivo. Este consistió en hombres y mujeres holandeses de 55 a 75 años que ponderaron la relevancia de los siguientes atributos de las técnicas de detección: sensibilidad, especificidad, seguridad, inconvenientes para el paciente y frecuencia de la prueba en cuatro técnicas de detección diferentes. Las pruebas de cribado estudiadas fueron la prueba inmunoquímica de sangre oculta en heces (iFOBT), colonoscopia, sigmoidoscopia y colonografía por tomografía computarizada (TC). Se utilizó una escala ordinal de cinco puntos para medir las intenciones de los encuestados de asistir a la detección, que luego se correlacionaron con las preferencias por las técnicas de detección.

El método de detección preferido fue la colonografía por TC.

La sensibilidad (peso = 0,26) y la seguridad (peso = 0,26) fueron los determinantes más importantes de las preferencias generales para las diferentes técnicas de detección.

Sin embargo, la prueba de detección con mayor intención de asistir fue la iFOBT, y las razones para ello fueron las molestias, la seguridad y la frecuencia de la prueba.

El MCDA mostró los atributos de las técnicas de detección que deben tenerse en cuenta en los Países Bajos para aumentar la adherencia al programa de detección del cáncer colorrectal.

1.11.3. MCDA en ESPAÑA

En España se han producido algunas experiencias recientes ante la posibilidad de incorporar la metodología MCDA en la evaluación de fármacos.

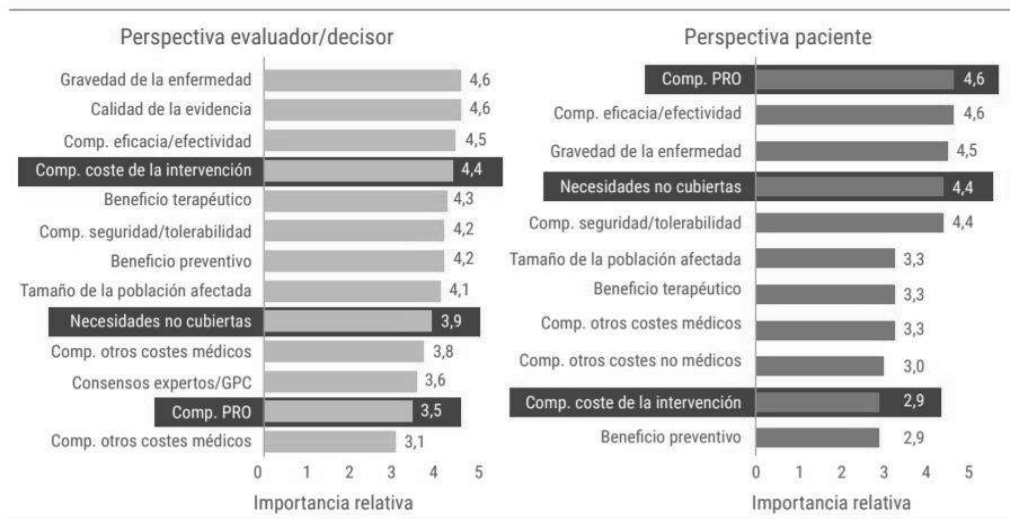
Concretamente en España, a nivel nacional, desde 2017 se publica el primer libro metodológico sobre MCDA aplicado en el ámbito sanitario (234) y se realiza un primer ADMC en dermatología (239), con una amplia aceptación y participación de pagadores y decisores y donde ya se ponen en valor los fármacos desde una perspectiva social, con la participación activa de todas las partes interesadas e implicadas y con un impacto positivo como herramienta de acceso al mercado.

Por ejemplo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) elabora informes de posicionamiento terapéutico (IPT) para informar sobre el posicionamiento terapéutico nacional de un nuevo fármaco y apoyar las decisiones de precio y financiación (240). Los informes utilizan principalmente los criterios de efectividad comparativa, seguridad comparativa y uso y monitorización del medicamento. En un estudio reciente realizado entre los evaluadores de la AEMPS que elaboraron los IPTs (241), los criterios más importantes fueron la eficacia y la seguridad comparativas, y la gravedad de la enfermedad.

Los criterios incluidos en un MCDA pueden variar en función de los diferentes objetivos de las instituciones o comités, y también pueden ser diferentes en términos de su contenido e importancia (225). Por ejemplo, una comisión nacional utilizará criterios de precio y financiación a nivel nacional; en un comité regional, los criterios deben ser lo más amplios posible para analizar, de manera holística, el valor para la población cubierta por la región; y en un comité farmacoterapéutica se deben utilizar los criterios más relevantes para la selección y posicionamiento terapéutico de un fármaco en el ámbito hospitalario (242).

Sin embargo, un estudio reciente en oncología realizado por un grupo de presidentes de asociaciones de pacientes (243) mostró que, para otros grupos, la importancia de los criterios puede ser diferente. Los criterios más importantes para los pacientes fueron el impacto en la calidad de vida y el bienestar del paciente, la efectividad comparativa a través, por ejemplo, de la integración correcta y validada de sistemas para analizar los resultados percibidos por los pacientes y las necesidades médicas no satisfechas. También se debatió mucho sobre otros criterios como la prevención y la reducción de riesgos, valorando que el coste del tratamiento o el impacto presupuestario tuvieran poca importancia. En cuanto al MCDA, se consideró que proporciona un marco bien estructurado, suficientemente específico y abierto a la participación de todas las partes implicadas para ser seriamente tenido en cuenta.

En la figura 21 se compara la importancia de los criterios desde la perspectiva de los pacientes con su importancia desde la perspectiva de los evaluadores/tomadores de decisiones a nivel nacional y regional en España.



Fuente: Aguarón et al., 2017.

Figura 21. Comparación de la importancia de los criterios desde la perspectiva del paciente con evaluadores de ámbito nacional y regional en España.

Extraído de Zozaya González N, et al. El Análisis de decisión Multi-Criterio en el ámbito sanitario.

Fundación Weber 2018 (234, 243)

Los evaluadores y tomadores de decisiones dieron mayor importancia al costo de la intervención y una menor importancia a los resultados reportados por el paciente y a las necesidades insatisfechas, mientras que los pacientes calificaron los criterios de manera opuesta, dando la mayor importancia a la salud reportada por los pacientes y menor importancia al costo de la intervención (243).

Esta comparación muestra las diferencias entre las perspectivas de los diferentes actores del sistema a la hora de dar valor a los criterios relacionados con la toma de decisiones sobre la asistencia sanitaria, y demuestra la importancia de contar con una herramienta que nos permita tener en cuenta todos los puntos de vista y tomar decisiones desde un punto de vista holístico, sin excluir a ningún grupo del proceso.

1.11.4. El marco EVIDEM

Como hemos constatado, las decisiones sanitarias deben tomarse en el contexto de una gran cantidad de información, sin fácil acceso a toda la información necesaria y sin un marco explícito de toma de decisiones. Esto a menudo resulta en una transparencia deficiente y decisiones controvertidas. El marco EVIDEM (Evidence and Value Impact on Decision Making), proporciona una estructura transparente integral basada en estándares globales y necesidades locales.

El marco propuesto es un paso para organizar la evidencia y racionalizar los procesos en un enfoque colaborativo, proporciona una estructura común, de modo que todos los miembros que tienen que contribuir a la toma de decisiones puedan expresar su interpretación de la evidencia científica para cada criterio y, de esta manera, compartir su razonamiento con otros evaluadores o tomadores de decisiones. Estas interpretaciones pueden expresarse cuantitativamente a través de puntuaciones interpretativas, cualitativamente a través de impactos (criterios cualitativos), así como narrativamente a través de comentarios (todos los criterios). Toda la información se limita a tomar decisiones más justas basadas en la información disponible y el sentido común.

En la figura 22, se observa la consistencia en el valor otorgado a los diferentes criterios cuantitativos del marco EVIDEM por parte de las diferentes comisiones evaluadoras a nivel nacional (Cataluña, País Vasco y Andalucía), con la excepción pertinente del criterio relativo al tamaño de la población afectada, por la parte de Cataluña, debido a que sus participantes fueron los miembros de la comisión evaluadora de medicamentos huérfanos, por lo tanto, dicho criterio no se consideró relevante ya que estos medicamentos van destinados a tratar enfermedades con una prevalencia baja (de < 50/100.000 habitantes)

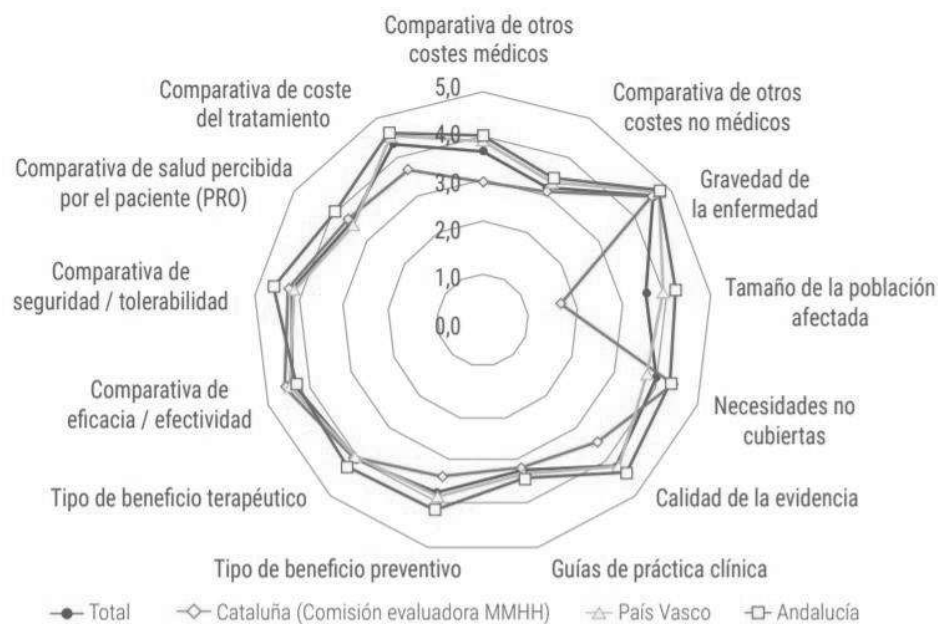


Figura 22. Datos resultantes de la ponderación de los criterios cuantitativos del marco EVIDEM a nivel regional en España, según la comisión evaluadora en Andalucía, País Vasco y Cataluña.
Fuente: Gilabert-Perramon, et al. January 2018 (244, 234).

Como se aprecia los criterios principales considerados para la evaluación de medicamentos y la toma de decisiones son muy similares entre los organismos evaluadores y las regiones.

Se espera que este tipo de enfoque sistematizado y compatible para el acceso a los datos ayude a optimizar las decisiones, los recursos y la salud, aunque se necesita validación y un mayor desarrollo para explorar todo su potencial.

1.12. Hacia un sistema de salud basado en el valor, un ejemplo: el caso de los países bajos: un consenso de expertos

El concepto del cuidado de la salud basado en el valor (VBHC, value-based health care), fue inicialmente promovido por M. Porter y E. Teisberg (245), quienes propusieron un objetivo general y común para todas las partes interesadas en el cuidado de la salud: “optimizar el valor para los pacientes” y que hoy en día y cada vez más, es un concepto de gran actualidad en muchos sistemas nacionales de salud (246-248).

Sin embargo, hasta la fecha, aún no está claro qué pasos prácticos, deberían tomarse y que aspectos deberían priorizarse para hacer la transición de esta idea hacia la organización real de un sistema de salud basado en el valor.

Muchos estudios han informado sobre sus esfuerzos confusos y fragmentados para implementar un sistema de salud basado en el valor (VBHC) (249-251), lo que puede ser debido al elevado nivel de abstracción e imprecisión con el que se describe un VBHC.

En un sistema de salud basado en el valor, todas las partes interesadas comparten el mismo objetivo: el “valor” para los pacientes, entendiendo éste, como el estado de salud de los pacientes (los resultados en salud) dividido por los recursos consumidos para alcanzar ese estado en salud (los costes) (245). De hecho, un VBHC se basa en tres principios: crear valor para los pacientes; basar la organización en condiciones médicas y ciclos de asistencia; y la medición de los resultados en salud y de los costes (252)

Porter y Teisberg, consideraban que el “valor” sólo puede entenderse al abordar por completo una condición médica, considerando todos los ciclos del cuidado asociados a la misma, por lo que los proveedores de salud deberían reordenar las estructuras de sus organizaciones para formar unidades integradas focalizadas en unas pocas condiciones médicas capaces de cubrir todos los ciclos o episodios del cuidado de dichas condiciones médicas. Otro aspecto importante, es la medición sistemática y la evaluación comparativa de sus resultados, alimentándose así la competición basada en el valor, con lo que pacientes, pagadores, proveedores y decisores pueden tomar decisiones fundamentadas en el “valor”.

La forma en que un concepto multifactorial como el VBHC se traslada desde una mera idea hasta la práctica, va a depender mucho de las complejidades contingentes dentro de los diferentes sistemas de salud (253-257), por tanto, la incertidumbre prevalece cuando se trata de la implementación de un VBHC.

Existe una reciente iniciativa, en los Países Bajos, donde utilizando el método Delphi, se pretendía identificar, según un panel de nueve expertos holandeses, las prácticas, acciones y actitudes que son realmente relevantes a la hora de intentar implementar un sistema basado en el “valor”. (258)

Según estos nueve expertos (clínicos con más de 20 años de experiencia en su campo, con más de 10 años trabajando en la mejora de la calidad y que han trabajado activamente en previas iniciativas basadas en VBHC), las 32 acciones que han considerado más relevantes con un >80% de consenso (enumeradas de mayor a menor importancia según valoración de los expertos), se indican en esta tabla:

Puntuación de importancia media (X)	SD (s)	Acción
1.00	0.00	Involucrar a los pacientes en el proceso de decisión compartido (opciones de tratamiento, etc..)

1.11	0.33	Estandarizar medidas de rendimiento para todos los ciclos de una condición médica, en lugar de para procedimientos o tratamientos individuales.
1.22	0.67	Organizar el cuidado de la salud según ciclos de tratamiento completos para cada condición médica y no según procedimientos individuales
1.33	0.50	Utilizar los resultados reportados por los pacientes para evaluar la prestación de los servicios de salud
1.33	0.50	Utilizar sistemas de puntuación para evaluar y visualizar el rendimiento
1.38	0.52	Aprender a optimizar la relación entre resultados en salud y costes
1.38	0.52	Evaluar la calidad del proveedor de salud basándose en el proceso de recuperación de los pacientes después del tratamiento
1.44	0.73	Ofrecer el resultado deseado y viable desde la perspectiva de los pacientes en lugar de un resultado óptimo desde la perspectiva de los clínicos
1.44	0.73	Incluir a un representante de los pacientes a el equipo de mejora para asegurarse la perspectiva de los pacientes
1.44	0.73	Reducir la cantidad de medidas del rendimiento que se utilizan hoy en día
1.44	0.73	Aprender a relacionar datos de resultados con datos de costes del cuidado de la salud
1.50	0.53	Desarrollar una plataforma tecnológica/digital que pueda ser usada para ver y compartir los datos con otros, con el ánimo de mejorar la prestación de los servicios de salud
1.56	0.53	Establecer unas expectativas para los pacientes claras y realistas
1.56	0.53	Reducir el despilfarro y desperdicio tanto de tiempo, como de material, de personal, ...
1.56	0.73	Asegurar la seguridad general de los pacientes sometidos a los diferentes tratamientos
1.63	0.52	Esforzarse para hacer la salud individual tan asequible como sea posible
1.63	0.74	Describir el proceso del cuidado en protocolos, en los que quede bien establecido el objetivo a conseguir, las intervenciones claves basadas en evidencia (quien hace qué, cuando, ...)
1.63	1.06	Destinado a proporcionar una cobertura universal (seguro de salud)
1.67	0.71	Creación de unidades clínicas integradas
1.67	0.71	Crear un equipo o un director focalizado en recoger y analizar los datos existentes de las historias clínicas de los pacientes
1.67	0.71	Evitar tanto la sobreutilización como la infrutilización de los servicios de salud
1.67	1.00	Evaluar la calidad de los ciclos de tratamiento midiendo el estado de salud alcanzada

1.67	1.00	Estructurar los pagos de forma que cubran los costes totales de un ciclo entero de un servicio de salud, en lugar de tener pagos separados para cada uno de los procedimientos individuales.
1.75	0.71	Desarrollar un plan, paso a paso, estandarizado que los clínicos puedan utilizar para trasladarlo y transformarlo en un servicio de salud basada en el “valor”
1.75	0.71	Nominar a un encargado (un experto en el campo de la salud basada en el “valor”) que ayude a los clínicos y proveedores de salud a transformarse en proveedores basados en el “valor”.
1.75	1.04	Utilizar medidas que reflejen la experiencia reportada por el paciente para evaluar la provisión de los servicios de salud.
1.78	0.67	Utilizar el bienestar físico de los pacientes para valorar el resultado de la atención médica
1.78	0.67	Crear modelos predictivos que permitan a los especialistas médicos proporcionar información a sus pacientes sobre su estado de salud futuro.
2.00	0.50	Escoger y adaptar indicadores, como medidas de resultados estandarizadas para las distintas condiciones médicas
2.00	0.53	Identificar y eliminar las barreras que puedan obstruir el camino hacia un servicio de salud y atención médica basada en el “valor”
2.00	0.93	Utilizar el bienestar mental de los pacientes como indicadores de resultados para valorar los servicios de salud prestados.
2.00	0.93	Realizar un esfuerzo en la estandarización de los indicadores en resultados en salud de tal manera que diferentes grupos de pacientes puedan ser comparados entre ellos.

Tabla 1: Acciones relevantes para un modelo en salud basado en

el “valor”. Adaptada de Steinmann G. BMJ Open 2021(258)

Como se aprecia, según los resultados obtenidos, la práctica más importante a la hora de transformar los servicios de salud, en servicios basados en “valor” es, involucrar a los pacientes en el proceso de la toma de decisiones.

Otras prácticas donde los expertos han alcanzado un gran consenso son:

la estandarización de medidas de rendimiento para todos los ciclos de tratamiento de cada condición médica, organizar el servicio de la salud para toda la condición médica al completo, utilizar medidas de resultados reportadas por los pacientes para evaluar el servicio de salud, utilizar sistemas de puntuación para evaluar el rendimiento, aprender a como optimizar la relación entre los resultados en salud y costes y valorar la calidad del servicio de salud basándose en el proceso de recuperación de los pacientes después de los tratamientos recibidos.

Sin embargo, los expertos no alcanzaron consenso sobre la idea de que el pago por los servicios en salud debería estar basado en los costes reales en lugar de en unas tarifas pre-acordadas; tampoco se pusieron de acuerdo en la importancia de la revisión continua y mejora de medidas estándares y

lo mismo para la revisión repetida de protocolos y normas. Del mismo modo, tampoco consideraron relevante incentivar a los clínicos y a todas las partes involucradas en el cuidado de la salud para mejorar los resultados de sus tratamientos. (Tabla 2)

Puntuación de importancia media (X)	SD (s)	Acción
1.63	1.19	Aplicar una estructura de incentivos que promueva que tanto los clínicos como todas las partes involucradas en proporcionar una atención médica a los pacientes, mejoren los resultados en salud en vez de incentivar el incremento del volumen.
1.75	0.89	Actualizar y reformular los protocolos y normas de forma repetitiva y continua para mejorar la calidad del servicio de salud.
1.88	0.83	Evaluar la calidad de los ciclos de tratamiento basándose en la viabilidad de la salud del paciente
1.88	0.83	Comparar los datos de diferentes equipos multidisciplinares para comparar el rendimiento
2.00	0.76	Reformular medidas existentes de manera continua, y continuamente desarrollar nuevas medidas que puedan ser usadas para valorar los servicios de salud.
2.38	0.92	Basar el pago de los servicios de salud en los costes actuales y no en tarifas preacordadas.

Tabla 2: Acciones en las que el panel de expertos no alcanzó un consenso sobre su relevancia a la hora de implementar un sistema de salud basado en el “valor”

Adaptada de Steinmann G. BMJ Open 2021(258)

Como aspectos a destacar de esta iniciativa, es el punto en el que coinciden de manera unánime todos los expertos, la toma de decisiones compartida con el paciente, para avanzar hacia un sistema de salud basado en el “valor”, y sin embargo, éste no es en absoluto, un aspecto fundamental en la literatura pionera del VBHC (245), por lo que la incorporación al VBHC de la toma de decisiones compartida con el paciente, podría suponer una dimensión mucho más personal a este modelo, lo que está siendo muy defendido por algunos académicos (259).

A destacar, que muchas acciones revelan que los expertos están de acuerdo en la importancia de considerar los ciclos enteros de cada una de las condiciones médicas para realizar un análisis óptimo de la atención médica.

Al respecto de los resultados, el principio fundamental del VBHC es que todas las partes implicadas en la salud buscan mejorar el “valor” para los pacientes, considerando el “valor” como los resultados en salud por los costes que suponen ($\text{valor} = \text{resultados} / \text{costes}$), vemos en este estudio que los expertos holandeses priorizan los resultados en salud sobre los resultados de los costes, y esto también se ha visto en otros estudios en los que se ha implementado un VBHC, en los que los costes del cuidado en salud adquieren relativamente poca atención (249,260)

Otro tema a mencionar, es la importancia de realizar comparativas de resultados de rendimiento, en

los que este panel de expertos no alcanza un consenso al respecto, aunque en la teoría de un VBHC , sí que se considera un aspecto fundamental, considerándolo un impulsor clave y crítico para alcanzar este sistema basado en el “valor”.

Al enfrentarse al reto de establecer un sistema basado en el “valor”, se constata que los expertos están de acuerdo con muchos aspectos de la idea teórica y el concepto original del VBHC (245), integrando conceptos adicionales como la toma de decisiones compartida con el paciente, pero eludiendo otros aspectos, como el análisis comparativo. En tales circunstancias, con estos contrastes reales entre la teoría y la práctica de un VBHC, muchos académicos se cuestionan si un VBHC sería de utilidad y debería ser realmente implementado o si al realizar una mirada más profunda, únicamente sirve como una idea inspiradora.

2. OBJETIVOS

Inicialmente se realiza una revisión de la situación actual de la Oncología, así como de las estimaciones futuras, analizando cada uno de los aspectos que determinan la importancia que supone para los sistemas nacionales de salud el poder conseguir una Oncología sostenible, asequible y de calidad.

Posteriormente, como se ha descrito, hay cuatro herramientas de “valor” desarrolladas por distintas organizaciones oncológicas internacionales, ESMO-MCBS, ASCO-VF, NCCN blocks, Drug Abacus y la organización ICER (con un CEA, cost-effectiveness analysis), que realizan evaluaciones de las distintas terapias oncológicas, arrojando unos resultados que intentan establecer si la terapia aporta un mayor o menor beneficio clínico.

El objetivo de esta revisión es comprobar si las valoraciones determinadas con cada una de estas herramientas son consistentes y coincidentes entre sí y si la determinación de menor “valor” terapéutico implica que la intervención sanitaria va asociada a un menor precio. Todo ello con el propósito de conocer si alguna de ellas es la más apropiada de implementar e utilizar en la práctica clínica real.

Del mismo modo, analizamos la coherencia de las valoraciones extraídas de varios MCDAs (Análisis de decisión multicriterio) con el objetivo de ver si este método de evaluación sería más apropiado de utilizar a la hora de determinar el “valor” de las terapias oncológicas, es decir, si éstas aportan un alto beneficio clínico a un precio asumible.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

METODOLOGÍA

Bases de datos consultadas

Esta revisión sistemática fue realizada de acuerdo con las recomendaciones de la colaboración Cochrane (310). Los estudios fueron buscados en las bases de Pubmed, Cochrane, Google Scholar y páginas web de organizaciones oficiales internacionales: HAS, NICE, AIFA, Beneluxa, IQVIA, EUnetHTA, EFPIA, DrugAbacus, ICER, NCCN, SEOM, WHO, Globocan, OCED, ISPOR, con el objetivo de recuperar el máximo número posible de artículos relacionados con el tema de interés.

Estas búsquedas se llevaron a cabo entre enero de 2017 y septiembre de 2021, abarcando los últimos 12 años de publicaciones y siguiendo las estrategias de búsqueda reflejadas a continuación.

Palabras clave y estrategias de búsqueda

Para localizar los artículos relacionados con el tema de interés se fijaron las siguientes palabras clave: “Oncology drugs”, “cancer”, “health economics”, “CEA”, “ICER”, “MCDA”, “Value Frameworks”, “NCCN”, “ESMO-MCBS”, “ASCO-VF”, “Drug-Abacus”. Estos términos se combinaron utilizando los operadores booleanos AND y OR con la finalidad de recuperar todos los artículos posibles.

Estas combinaciones dan lugar a las estrategias de búsqueda que se plasman en la siguiente tabla (Tabla A).

Nº Búsqueda	Palabras clave	Artículos recuperados
Cochrane		
#1	Cancer AND Value Frameworks	1
#2	Cancer OR Oncology drugs AND MCDA	0
Pubmed		
#1	Oncology drugs AND CEA*	496*
#2	Oncology drugs AND ICER	112
#3	Oncology drugs AND MCDA	8
#4	Oncology drugs AND Health economics AND Value frameworks	168
#5	Oncology drugs AND NCCN	114
#6	Oncology drugs AND ESMO-MCBS	35
#7	Oncology drugs AND ASCO-VF	12
#8	Oncology drugs AND Drug Abacus	3
	Oncology drugs AND HTA	109
Total		562

Tabla A: Estrategias de búsqueda y respectivos números de los artículos recuperados en cada una de las bases de datos consultadas. Fuente: Elaboración propia.

*Se descarta esta búsqueda por ser una aproximación demasiado general al objetivo de mi estudio

Criterios de inclusión y exclusión

Se definen los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Fecha de publicación: documentos publicados durante los últimos doce años (entre 2010 y 2021).
- ✓ Tipo de estudio: estudios observacionales, exploratorios, descriptivos, correlacionales, analíticos, documentos de revisión bibliográfica, o artículos de opinión.
- ✓ Idioma de redacción: inglés, español.
- ✓ Recuperación del documento: disponible en las bases de datos mediante un PDF a texto completo, de manera gratuita o con acceso limitado a previo pago
- ✓ Sujeto de estudio: estudios basados en datos de eficacia, seguridad y calidad de vida, extraídos de ensayos clínicos con seres humanos.

En aquellas bases de datos que lo permiten, se acota la búsqueda previamente estableciendo los criterios de inclusión como parte de la estrategia de búsqueda; en base a los criterios de inclusión expuestos.

Se definen los siguientes criterios de exclusión:

- ✓ Fecha de publicación: trabajos publicados hace más de 12 años (anteriores a 2010).
- ✓ Tipo de estudio: cartas al editor.
- ✓ Idioma de redacción: cualquier otro que no se encuentre especificado en los criterios de inclusión anteriormente expuestos.
- ✓ Recuperación del documento: no disponible a texto completo.
- ✓ Sujeto de estudio: cualquier trabajo realizado utilizando modelos de experimentación animal, cultivos, simulaciones o cualquier otro modelo que no sea el ser humano.

Etapas de la selección de artículos

Las estrategias de búsqueda en las distintas bases de datos permitieron recuperar un total de 562 documentos. No obstante, un primer análisis de las búsquedas muestra que las estrategias planteadas devuelven artículos que no guardan una íntima relación con el tema de estudio, por lo que una parte de ellos se descartan en primera instancia. Durante la primera etapa de selección se eliminan también aquellos artículos duplicados que, por motivo de la consulta de diferentes bases de datos, se encuentran repetidos (sólo es el caso de 1 artículo). Tras eliminar los artículos que no guardaban íntima relación con el ámbito de estudio y las convergencias entre los distintos motores de búsqueda, el número de documentos se reduce hasta los 128

Ahora distinguimos entre los artículos que van a utilizarse para la realización de la introducción de este trabajo, como base para explicar la situación actual y futura del cuidado oncológico. En el que vamos a considerar y analizar los artículos utilizando los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el epígrafe anterior; primero, mediante la lectura del abstract y posteriormente, a través de la lectura del artículo completo; lo que determina que el número de artículos disminuya hasta los 79. Después con la utilización de estos 79 artículos se incorporan nuevas referencias que aparecen en ellos simplemente como base para sustentar algunos de los enunciados que se utilizan en el desarrollo de este proyecto.

Para la parte del análisis del objetivo de esta revisión (“comprobar si las valoraciones determinadas con cada una de estas herramientas y MCDA son consistentes y coincidentes entre sí y si la determinación de menor “valor” terapéutico implica que la intervención sanitaria va asociada a un menor precio”), se estudian los títulos y resúmenes de cada uno de los artículos, así como las palabras clave con el objetivo de seleccionar los que mejor se ajusten al ámbito de estudio, delimitando el número total de documentos seleccionados para

conformar parte de esta investigación un total de 15 artículos.

Este proceso se resume en el siguiente diagrama de flujo, donde se expone la estrategia de búsqueda, cribado y selección de los artículos y además se proporciona un agrupamiento de los ensayos clínicos y las revisiones que forman parte del trabajo final.

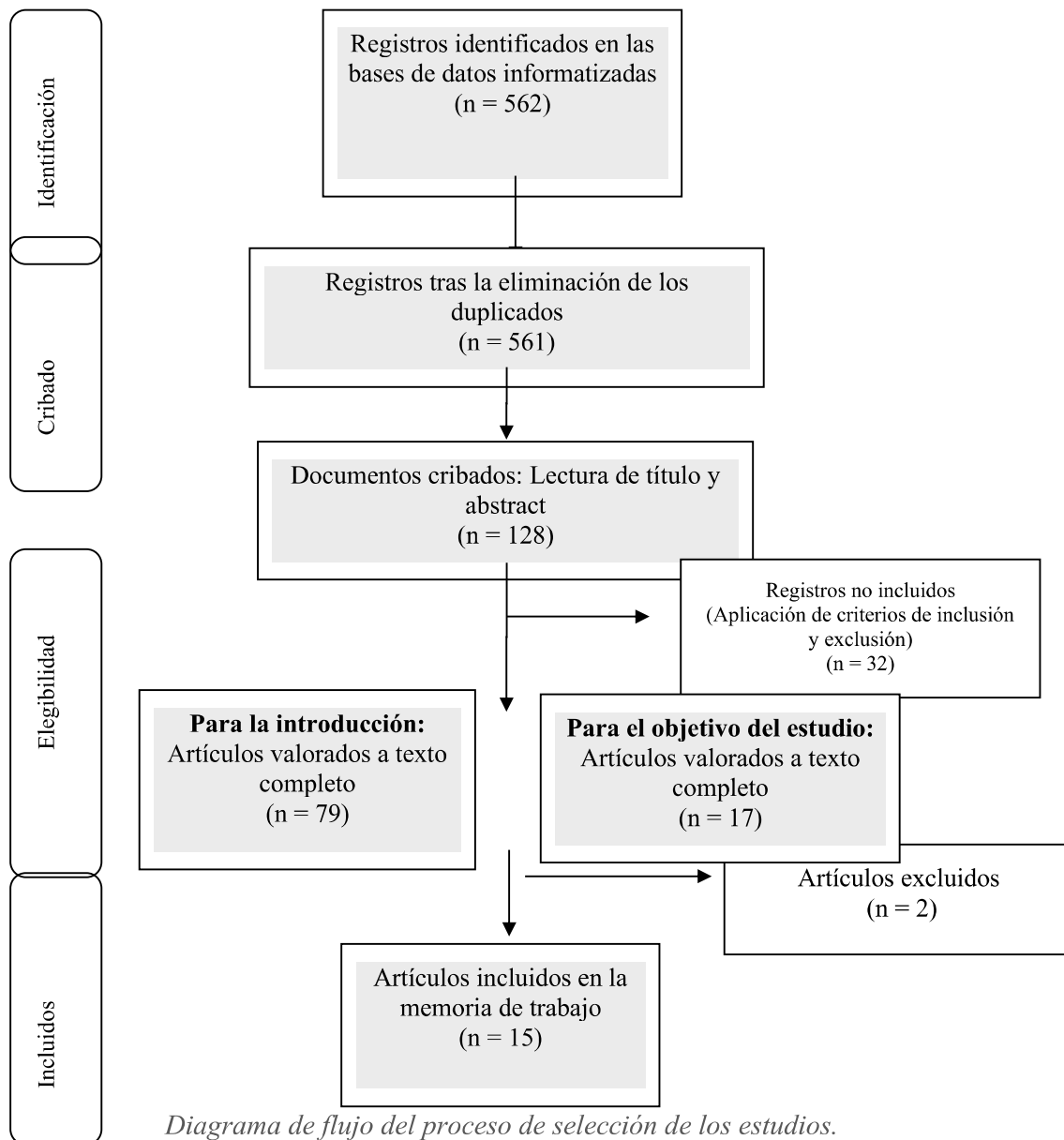


Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

Páginas web de organizaciones oficiales internacionales

Mucha información relevante para este trabajo se encuentra en páginas web de organismos oficiales, que voy a detallar a continuación junto al número de referencias extraídas de cada uno de ellos. Aquí no se ha hecho una búsqueda, sino simplemente se ha extraído la información relevante para esta revisión.

WHO con 5 referencias, Globocan 2 referencias, Beneluxa 2, OEDC 1, HTA 4 referencias, SEOM 2, FDA 2, Medicare and Medicaid 1, NCCN 1, Drug Abacus 1, NICE 1, AIFA 1, HAS

1, EUnetHTA 3, ICER 7 referencias, ISPOR 1 referencia

Google scholar e información on line

Igualmente, durante la realización de esta revisión se ha requerido de datos que estaban disponibles en informes y noticias publicados en internet a los que se ha accedido a través de Google Scholar, como los informes SEFH, noticias sobre “projections of the costo f cancer care”, “pharmaceutical pricing”, “cancer Drug prices”, BIOSIM e Informes IQVIA.

Calidad metodológica

Se opta por la herramienta PRISMA para valorar la calidad metodológica de los artículos recuperados de tipo revisiones bibliográficas, mientras que se implementa la estrategia QUORUM para analizar los ensayos clínicos; así, se pretende estimar la calidad de las evidencias planteadas en cada artículo consultado, posible existencia de sesgos y, en caso de que los haya, la magnitud de los mismos, así como la validez interna y externa de los trabajos y las aplicaciones para la recomendación clínica de los resultados descritos.

Urrútia y Bonfill (311) comparan la declaración PRISMA y la estrategia QUORUM en su trabajo, advirtiendo que la primera resulta más apropiada para evaluar la “claridad y transparencia en la publicación de revisiones sistemáticas” (p. 510); mientras que la segunda establece “unas normas para mejorar la calidad de la presentación de los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados” (p. 507).

Según estos autores, estas escalas se diferencian principalmente en los siguientes aspectos: número total de ítems (18 en QUORUM y 27 en PRISMA), proporcionando de este modo más información acerca de las características de los artículos evaluados y mejorando la consistencia del informe; y, además, el diagrama de flujo en PRISMA es más detallado e informativo que el de QUORUM. Tanto la declaración PRISMA como la escala QUORUM puntúan sobre 10 el artículo, siendo este dato el que se refleja en el epígrafe siguiente, Tabla 3, en la columna de calidad metodológica. Ambas estrategias de evaluación de artículos se adjuntan en los anexos (Anexo 1).

RESULTADOS

Características más importantes de los artículos seleccionados

Características de las muestras de artículos consultados para la realización de este trabajo. Fuente: Elaboración propia.

Autores y año de publicación	Tipo de artículo	País de publicación e idioma de redacción	Número de muestra	Factor de Impacto	de	Calidad metodológica
Cherny et al. <i>Annals of Oncol</i> , 2015. (216)	Metodología	UK (Inglés)	78 therapies from solid tumours	32.976		8/10
Cherny et al. <i>Annals of Oncol</i> , 2017. (217)	Metodología	UK (Inglés)	12 therapies from solid tumours	32.976		7/10
Schnipper, et al. <i>JCO</i> , 2015. (218)	Metodología	USA (Inglés)	9 therapies from 4 types of solid tumours	44.544		6/10
Schnipper, et al. <i>JCO</i> , 2016. (219)	Metodología	USA (Inglés)	4 therapies	44.544		6/10
Cherny NI, et al. <i>JCO</i> , 2019. (263)	Revisión sistemática	USA (Inglés)	Data from 102 randomized controlled trials	44.544		7/10
Vivot A, et al <i>Annals of Oncology</i> , 2017. (265)	Revisión sistemática	UK (Inglés)	51 drugs analyzed	32.976		6/10
Tanya G.K. Bentley, et al <i>Value in Health</i> , 2017 (266)	Revisión sistemática	USA (Inglés)	5 drugs for advanced lung cancer	5.725		5/10
Lam S, et al <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> , 2020. (267)	Revisión sistemática	UK (Inglés)	22 chemotherapy requests	1.809		7/10
Wilson L, et al. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> , 2017. (270)	Revisión sistemática	USA (Inglés)	11 anticancer medications	2.903		6/10
Vokinger kn, et al. <i>Lancet Oncol</i> , 2020. (271)	Revisión sistemática	USA (Inglés)	65 oncology therapies analyzed	41.316		7/10
Bujosa A, et al. <i>J Natl Compr Cancer Netw</i> , 2021. (272)	Revisión sistemática	USA (Inglés)	58 oncology drugs analyzed	11.908		7/10
Angelis A, et al. <i>BMC Medical Informatics and Decision Making</i> , 2017. (273)	Metodología	UK (Inglés)	3 drug cases	2.796		9/10

Autores y año de publicación	Tipo de artículo	País de publicación e idioma de redacción	Número de muestra	Factor de Impacto	Calidad metodológica
Hsu JC, et al. Plos One, 2019. (274)	Metodología	USA (Inglés)	5 drug cases	3.24	7/10
Camps C, et al. JCO, 2020. (275)	Metodología	España (inglés)	2 drug cases	44.544	8/10
Becker DJ, et al. J Oncol Pract, 2017. (276)	Revisión sistemática	USA (Inglés)	55 oncology drugs analyzed	3.84	7/10

Teniendo en cuenta la información reflejada en la tabla anterior, pueden extraerse conclusiones acerca de las características principales de la muestra, tales como el año de publicación y la distribución de los artículos respecto a este criterio, el país en el que se desarrolla la investigación y se publica el trabajo o el número de muestra que conforma el estudio.

Según el tipo de estudio, 8 de los artículos son revisiones sistemáticas, mientras que 7 son artículos de Método, es decir, presentan un nuevo procedimiento para evaluar el “valor” de una terapia oncológica, de entre ellos hay dos actualizaciones, que ofrecen una versión mejorada del método existente. Son artículos que describen un avance demostrable sobre lo que estaba disponible, respecto a las técnicas de evaluaciones sanitarias que se estaban utilizando hasta la fecha.

Respecto al año de publicación, el año 2017 es el que más evidencia aporta con un 40 % de los artículos, seguido del 2020 con un 20%, el 2019 con un 13% y el resto de los años 2015, 2016, 2018y 2021 con un 7% de los documentos consultados.

Atendiendo al país de publicación, podemos afirmar que Estados Unidos es el territorio que mayor número de trabajos aporta a la presente investigación, con 9 de los 15 documentos (60%), Inglaterra se sitúa en segundo lugar, con 5 artículos (33%) y España que también presenta investigación en este campo, con un artículo (7%) seleccionado para el objetivo de nuestra revisión.

El número de fármacos analizados en los documentos que estudios de metodología varía desde 2 a 78 mientras que, en las revisiones sistemáticas, el número de fármacos es mucho más extenso de 5 a 102 abarcando un mayor número de tipos de tumores sólidos.

La información extraída de cada artículo, acerca del tipo de estudio, el año de publicación, el país de publicación y los autores pone de manifiesto que el conjunto de documentos seleccionados son de gran actualidad, heterogéneos en cuanto al tipo de estudio, puesto que abordan el análisis del tema planteado tanto desde una perspectiva de un análisis de revisión bibliográfica como desde una metodología; y heterogéneos en cuanto al territorio en el que se desarrollan, circunstancia que permite afirmar que se trata de un tema de interés a nivel global.

Además, pese a que los números de muestra presentan cierta variabilidad, en todos los casos en los que se especifica, se trabaja con un número lo suficientemente elevado como para extraer conclusiones del análisis planteado.

Las revistas en las que se publican estos artículos son revistas especializadas en el ámbito al que corresponde el tema de este trabajo, pese a que existe una alta heterogeneidad.

El análisis del índice de impacto de cada una de ellas pone de manifiesto, que, salvo excepciones, las revistas en las que se han publicado estos artículos se encuentran o bien ,

dentro de las revistas de mayor impacto en Oncología (Annals of Oncology, Journal of Clinical Oncology; Lancet Oncology y the Journal of the National Comprehensive Cancer Network), implicando que el tema es de gran interés para la patología, y el resto con un impacto modesto pero aceptable desde el punto de vista de la repercusión que puedan tener posteriormente.

Finalmente, las calidades metodológicas reflejadas en la tabla anterior, realizadas con el cuestionario PRISMA, ponen de manifiesto que los trabajos consultados disponen de una aceptable calidad metodológica y evidencia científica como para formar parte de un análisis exhaustivo de los datos que proporcionan.

Principales evidencias científicas reflejadas en los artículos seleccionados

Entre los estudios recuperados y seleccionados para este trabajo pueden encontrarse diversos diseños y planteamientos metodológicos, que arrojan la siguiente evidencia que vamos a resumir brevemente:

Cherny 2015

En ausencia de una herramienta estándar para clasificar la magnitud del beneficio clínico de las terapias contra el cáncer, que puede variar desde trivial (mediana de la ventaja de supervivencia libre de progresión de solo unas pocas semanas) hasta sustancial (mejora de la supervivencia a largo plazo), las conclusiones y recomendaciones derivadas de los estudios a menudo se discuten acaloradamente y a menudo se han presentado, discutido y promovido avances incrementales muy modestos como avances importantes o "avances". Reconociendo la importancia de presentar declaraciones claras e imparciales con respecto a la magnitud del beneficio clínico de los nuevos enfoques terapéuticos derivados de ensayos clínicos de alta calidad, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha desarrollado una herramienta validada y reproducible para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los medicamentos contra el cáncer, la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico ESMO (ESMO-MCBS). El ESMO-MCBS es un primer paso importante para el tema crítico de política pública del valor en la atención del cáncer, ayudando a enmarcar el uso apropiado de recursos públicos y personales limitados para brindar atención oncológica rentable y asequible.

Cherny 2017

El proceso de revisión para el ESMO-MCBS incorpora un proceso de nueve pasos: revisión cuidadosa de críticas y sugerencias, e identificación de problemas en la aplicación de v1.0; Enmiendas basadas en la revisión por pares para determinar su razonabilidad; Examen casi definitivo por los miembros del Grupo de Trabajo ESMO-MCBS y de la Junta Ejecutiva del ESMO

Resultados: Se propusieron para su examen doce cuestiones de revisión o enmienda; se formularon enmiendas propuestas para ocho deficiencias detectadas. Las enmiendas propuestas se clasifican como estructurales, técnicas, desencadenadas por inmunoterapia o matizadas. Todas las enmiendas se probaron en una amplia gama de estudios que compararon las puntuaciones generadas con ESMOMCBS v1.0 y la versión 1.1 (v1.1). Conclusiones: ESMO-MCBS v1.1 incorpora 10 revisiones y permitirá la puntuación de los estudios de un solo brazo. La puntuación se mantiene muy estable; las revisiones en v1.1 alteran las puntuaciones de sólo 12 de los 118 estudios comparativos y facilitan la puntuación de los estudios de un solo brazo

Schnipper 2015

La máxima prioridad de ASCO es lograr un progreso clínicamente significativo contra el cáncer a través de la investigación y la prestación de atención de alta calidad a todos los pacientes con cáncer. Por lo que se desarrolla un marco de valores presentado en este documento, para ayudar al médico y al paciente en la toma de decisiones compartidas a medida que trabajan para definir el valor e identificar una intervención adecuada para ese paciente individual.

Schnipper 2016

Al publicar esta revisión del marco de valores de ASCO, se ha tratado de responder a las muchas sugerencias constructivas sobre cómo definir el valor de un tratamiento contra el cáncer, poniendo al paciente en el centro. Una vez rellena previamente con datos de ensayos clínicos de alta calidad, la herramienta marco puede ayudar en la toma de decisiones compartidas con respecto a las opciones disponibles para el oncólogo y el paciente, proporcionar información comprensible de una manera rápidamente accesible y, por lo tanto, facilitar las opciones de tratamiento que se adaptan a las preferencias, objetivos y circunstancias financieras de cada paciente.

Cherny 2019

Comprender mejor la Sociedad Europea de Oncología Médica-Magnitud de la Escala de Beneficio Clínico versión 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) y ASCO Value Framework Net Health Benefit score versión 2 (ASCO-NHB v2). Con los 102 ensayos controlados aleatorios en el entorno no curativo ya evaluados en las pruebas de ESMO-MCBS v1.1 fueron calificados usando ASCO-NHB v2 por sus desarrolladores. Con los siguientes resultados: Se estima que la correlación de los 102 pares de puntuaciones para los estudios en el ámbito no curativo es de 0,68 (Correlación de rango de Spearman).

Se identificaron 37 estudios discordantes. Los principales factores que contribuyeron a la discordancia fueron: diferentes enfoques para la evaluación de la ganancia relativa y absoluta para la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión, acreditando las ganancias de la cola de la curva y evaluando la toxicidad. Con lo que el acuerdo entre los marcos fue mayor que el observado en otros estudios que buscaron compararlos. Los factores que contribuyeron a las puntuaciones discordantes sugieren posibles enfoques para mejorar convergencia entre las escalas

Vivot 2017

Se incluyen Incluimos todas las nuevas entidades moleculares aprobados por la FDA entre 2000 y 2015. El beneficio clínico de los medicamentos se calificó en función del Marco de Valor de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO-VF) y la Escala de Magnitud de Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS).

Resultados: La FDA aprobó 51 nuevos medicamentos para el cáncer sólido avanzado de 2000 a 2015; Así, 13 fármacos (35%) mostraron un beneficio clínico significativo (niveles de escala 4 y 5). Según el ASCO-VF, que tenía un rango de 3,4–67, el valor medio del fármaco era de 37 (rango intercuartílico 20–52). No se encontró relación entre el beneficio clínico y el precio del fármaco (P 1/4 0,9). Ninguna característica de los fármacos y de la aprobación se asoció significativamente con el beneficio clínico. Conclusión: Muchos nuevos medicamentos contra el cáncer recientemente aprobados por la FDA no tuvieron un alto beneficio clínico según lo medido por las escalas actuales. No se encontró relación entre el precio de los fármacos y el beneficio para la sociedad y los pacientes

Bentley 2017

Objetivos: Comprender hasta qué punto estas cuatro herramientas pueden facilitar las decisiones de tratamiento basadas en valores en oncología. Se utilizaron coeficientes de correlación intraclase para medir la confiabilidad entre evaluadores entre los marcos ASCO, ESMO e ICER. Resultados: Los medicamentos se clasificaron de manera similar por los cuatro marcos, con W de Kendall de 0,703 (P 1/4 0,006) en los cuatro marcos. Por pares, la W de Kendall fue la más alta para ESMO-ICER (W 1/4 0,974; P 1/4 0,007) y ASCO-NCCN (W 1/4 0,944; P 1/4 0,022) y el más bajo para ICER-NCCN (W 1/4 0,647; P 1/4 0,315) y ESMO-NCCN (W 1/4 0,611; P 1/4 0,360). Los coeficientes de correlación intraclase (intervalo de confianza [IC]) para los marcos ASCO, ESMO e ICER fueron 0,786 (IC del 95%: 0,517–0,970), 0,804 (IC del 95%: 0,545–0,973) y 0,281 (IC del 95%: 0,055–0,799), respectivamente. Cuando los puntajes se reescalaron a 0 a 100, el marco ICER proporcionó la banda más estrecha de puntajes. Conclusiones: Los marcos ASCO, ESMO, ICER y NCCN demostraron validez convergente, a pesar de las diferencias en los enfoques conceptuales utilizados. La fiabilidad entre evaluadores de ASCO era alta, aunque potencialmente a costa de la carga del usuario. La fiabilidad entre evaluadores del ICER fue deficiente, posiblemente debido a su incapacidad para distinguir el valor diferencial entre la muestra de fármacos analizados

Lam 2020

Ningún estudio ha evaluado estos métodos para la toma de decisiones del formulario hospitalario. Aplicamos diferentes herramientas de medición de valor para formular decisiones de un sistema hospitalario para evaluar su utilidad operativa (National Comprehensive Cancer Network Evidence Blocks, DrugAbacus, precios de medicamentos, escala de beneficios clínicos de la Sociedad Europea de Oncología Médica y la Sociedad Americana de Oncología Clínica)

Cada puntaje de valor o coste se evaluó en función de nuestras solicitudes de formulario hospitalario entre 2012 y 2016

Resultados: Se incluyeron veintidós solicitudes de quimioterapia, con 20 aprobaciones y 2 rechazos. No hubo correlación

observado entre el número de bloques de evidencia y la aceptación del formulario (p1/40.13). La mayoría de los medicamentos tenían un precio real más alto que el costo sugerido por DrugAbacus (p1/40,036). No se observaron diferencias significativas en la Sociedad Europea para Puntuaciones de Oncología Médica (p1/40.90) o Sociedad Americana de Oncología Clínica (p1/40.70) entre medicamentos que fueron aceptado o rechazado.

Conclusiones: Los sistemas de evaluación del valor oncológico existentes solo informan de manera variable las decisiones del formulario hospitalario. La puntuación neta de beneficios para la salud de la Sociedad Americana de Oncología Clínica merece más estudio como método para sistemáticamente cuantificar la seguridad clínica y la eficacia de la adición de medicamentos del formulario en relación con el coste.

Wilson 2017

Esta investigación comparó 2 modelos de precios basados en el valor que se estaban considerando para su uso en un Centro Médico para abordar la creciente carga de los medicamentos contra el cáncer de alto costo al tiempo que mejoraba la atención centrada en el paciente.

En la escala de -20 a 180, la puntuación total media del beneficio neto para la salud (NHB) de ASCO en 11 medicamentos varió de 7,6 (DE = 7,8) a 53 (DE = 9,8). El coeficiente Kappa (κ) para las puntuaciones de NHB en todos los evaluadores fue de 0,11, que se clasifica como "ligeramente confiable". La puntuación combinada de κ fue de 0,22, lo que se interpreta como una fiabilidad entre evaluadores de baja a justa. La validez convergente indica que la correlación entre las puntuaciones del NHB y los coeficientes incrementales de coste-efectividad (IAR) basados en CEA fue baja (-0,215). La clasificación de los ICER, los puntajes de ASCO y los costes de adquisición al por mayor indicaron diferentes resultados entre los marcos. IMPLICACIONES: El Marco de Valor de ASCO requiere una mayor especificidad antes de su uso en un entorno clínico, ya que actualmente resulta en una baja confiabilidad y validez entre evaluadores. Además, los puntajes de ASCO no pudieron discriminar entre los medicamentos que proporcionan el mayor y el menor valor.

Vokinger 2020

El objetivo fue evaluar la asociación entre el beneficio clínico de los fármacos contra el cáncer aprobados sobre la base de estos marcos y sus precios de los medicamentos en los EE.UU. y cuatro países europeos (Inglaterra, Suiza, Alemania y Francia), se consideran los fármacos que fueron aprobados por la FDA entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2017, y por la Agencia Europea de Medicamentos hasta el 1 de septiembre de 2019. Esta cohorte incluyó 65 fármacos: 47 (72%) fármacos fueron aprobados para tumores sólidos y 18 (28%) fueron aprobados para neoplasias hematológicas malignas. Los costos mensuales del tratamiento farmacológico en los Estados Unidos fueron una mediana de 2,31 veces tan altos como en los países europeos evaluados. No hubo asociaciones significativas entre los costos mensuales del tratamiento para tumores sólidos y el beneficio clínico en todos los países evaluados, utilizando el ESMO-MCBS ($p = 0 \cdot 16$ para los EE. UU., $p = 0 \cdot 98$ para Inglaterra, $p = 0 \cdot 54$ para Suiza, $p = 0 \cdot 52$ para Alemania y $p = 0 \cdot 40$ para Francia), y para todos los países evaluados excepto Francia que utiliza ASCO-VF ($p = 0 \cdot 56$ para los EE. UU., $p = 0 \cdot 47$ para Inglaterra, $p = 0 \cdot 26$ para Suiza, $p = 0 \cdot 23$ para Alemania y $p = 0 \cdot 037$ para Francia). Interpretación Los fármacos contra el cáncer con un beneficio clínico bajo o incierto podrían priorizarse para las negociaciones de precios. Los marcos de valor podrían ayudar a identificar terapias que proporcionen un alto beneficio clínico que deberían estar disponibles rápidamente en todos los países.

Bujosa 2021

Se evaluaron los datos de 58 fármacos a nivel de ensayo que fueron aprobados para 96 indicaciones sobre la base de 96 ensayos. Se aplicó la ESMOMagnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) y el ASCO Value Framework (ASCO-VF) a los estudios iniciales y de seguimiento. Resultados. En el momento del registro, la aprobación se basó en la mejora de la SG en 39 ensayos (41%) y la mejora de la CdV en 16 de las 45 indicaciones (36%). Los datos posteriores a la comercialización mostraron una mejoría en la SG para 28 de 59 ensayos (47%) y en la CdV para 22 de 48 indicaciones (46%). En el momento de la aprobación, 25 de 94 (27%) y 26 de 80 ensayos puntuables (33%) cumplieron umbrales de beneficio sustanciales utilizando el ESMO-MCBS y ASCO-VF, respectivamente. En el período posterior a la comercialización, 37 de 69 (54%) y 35 de 65 (54%) ensayos cumplieron los umbrales de beneficio sustanciales. Conclusiones: En comparación con el momento de la aprobación, más fármacos contra el cáncer mostraron una mejor SG y CdV y cumplieron con los umbrales ESMO-MCBS o ASCO-VF para un beneficio sustancial en el transcurso del tiempo posterior a la comercialización. Sin embargo, sólo aproximadamente la mitad de los ensayos alcanzaron el umbral de beneficio sustancial.

Angelis 2017

El objetivo de este estudio es probar en la práctica un marco metodológico MCDA recientemente desarrollado conocido como Advance Value Framework (AVF) a través de un estudio de caso de prueba de concepto que involucra a múltiples partes interesadas. Se evaluaron tratamientos biológicos de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que habían recibido quimioterapia previa, incluida la monoterapia con cetuximab, la monoterapia con panitumumab y el aflibercept en combinación con quimioterapia FOLFIRI. Inicialmente se consideraron 18 atributos de criterio que abarcaban cuatro dominios de valor relacionados con el impacto terapéutico, el perfil de seguridad, el nivel de innovación y el impacto socioeconómico. Resultados: Finalmente se incluyeron nueve atributos de criterio. Cetuximab obtuvo la puntuación más alta del valor de preferencia ponderado general de 45,7 sobre 100, seguido de panitumumab con 42,3 y aflibercept más FOLFIRI con 14,4. Los pesos relativos de los dos criterios más importantes (supervivencia global y eventos adversos de grado 4) sumaron más que el peso relativo de todos los demás criterios juntos (52,1%). Conclusiones: Esta primera aplicación de LA FAV produjo clasificaciones transparentes para tres tratamientos de mCRC en función de su valor, mediante la evaluación de un conjunto explícito de criterios de evaluación al tiempo que permite la

obtención y construcción de las preferencias de valor de los participantes y sus compensaciones. Demostró que puede ayudar al proceso de evaluación y valorar la comunicación de los tratamientos alternativos para los participantes del grupo. Se necesita más investigación para optimizar su uso como parte de la formulación de políticas.

Hsu 2019

Objetivo Este estudio tiene como objetivo establecer un modelo de toma de decisiones con múltiples criterios de evaluación y reembolso para comparar las actitudes de las diferentes partes interesadas hacia diversas dimensiones y criterios y evaluar las cinco terapias dirigidas (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept y regorafenib) para el cáncer colorrectal metastásico.

Resultados En general, la dimensión clínica tuvo el mayor peso, seguida de la dimensión económica y, finalmente, la dimensión social. En la dimensión clínica, el criterio de "eficacia comparativa" tuvo el mayor peso; en la dimensión económica, se dio la mayor importancia al criterio de "relación costo-eficacia"; en la dimensión social, se hizo más hincapié en el criterio de "preocupación social y necesidades del paciente". Los valores globales se clasificaron de alto a bajo de la siguiente manera: cetuximab (puntuación general 3,3666), bevacizumab (3,3043), panitumumab (3,2030), aflibercept (2,8923) y regorafenib (2,8366).

Conclusiones Es necesario un sistema integral de evaluación de valores que combine "criterios multidimensionales", "multiperspectivos" y una "evaluación integradora" para evaluar el valor de los medicamentos. Los resultados mostraron no solo el orden de los pesos de diferentes dimensiones o criterios, sino también las clasificaciones del valor de las terapias dirigidas.

Camps 2020

Se aplica la metodología de Impacto en la Toma de Decisiones para identificar los criterios que eran más relevantes utilizándola para evaluar 2 medicamentos oncológicos para un grupo de expertos; los criterios se ponderaron a partir de valores asignados por un grupo de responsables de la toma de decisiones en el sistema sanitario español. El marco de análisis de decisiones multicriterio creado comprendió lo siguiente: gravedad de la enfermedad, necesidades no satisfechas, eficacia comparativa, seguridad / tolerabilidad comparativa, intención del tratamiento, costo comparativo del tratamiento, otros costos médicos comparativos y calidad de la evidencia. Se encontró que evaluar qué criterios contribuyeron más fuertemente a la puntuación final puede ser más valioso que la puntuación en sí misma y resultó útil al decidir sobre el posicionamiento del fármaco.

El marco de análisis de decisión multicriterio (MCDA) desarrollado puede servir como una herramienta para que los oncólogos evalúen la contribución individual de sus 8 criterios hacia el valor de un medicamento de una manera objetiva, estructurada y sistemática, ayudando en el posicionamiento de los medicamentos en el entorno clínico.

Becker 2017

Se aplican los marcos de ESMO y ASCO a los medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en los últimos 12 años y examinamos las relaciones entre los costos y los beneficios. **Resultados** Se identificaron 55 aprobaciones de fármacos respaldadas por ensayos de fase II (18,2%) y III (81,8%), con resultados primarios de supervivencia general (36,4%), supervivencia libre de progresión (43,6%) o tasa de respuesta (20,0%). No hay correlación entre la puntuación de beneficio y el costo (NHB16, $r = 0,19$; ESMO, $r = 20,07$). Antes de 2010, dos (15,3%) de los 13 medicamentos aprobados excedían los \$ 500 / NHB punto 3 al mes en comparación con 10 (25,0%) de los 40 medicamentos aprobados posteriormente. **Conclusión** Este análisis de los marcos de valor ASCO y ESMO ilumina el beneficio heterogéneo de los nuevos medicamentos y destaca los desafíos en la construcción de un concepto unificado del valor del medicamento. El beneficio de los medicamentos no se correlaciona con el coste, y el número de valores atípicos de alto coste / beneficio ha aumentado

4. RESULTADOS

4.1 El “valor” en el cuidado del cáncer: el caso del cáncer de próstata

Según el informe recientemente publicado “las cifras del cáncer en España 2021” (261), los cánceres en hombres más frecuentemente diagnosticados en España este año 2021 serán, los de próstata (35.764 nuevos casos), colorrectal (25.678), pulmón (21.578) y vejiga (16.578).

Por su elevada incidencia, vamos a centrarnos en el cáncer de próstata, como ejemplo, para poner en práctica todas estas herramientas para el mismo escenario clínico, la primera línea terapéutica en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Con la herramienta de ESMO, la escala ESMO-MCBS, tres de las cuatro intervenciones son calificadas de proporcionar un alto beneficio clínico (puntuaciones de 5 y 4) (216,217); mostrando la misma puntuación en beneficio clínico en dos de estas terapias analizadas (tabla 9), lo que difiere de las puntuaciones obtenidas para estas dos intervenciones (enzalutamida y abiraterona) cuando se utiliza la herramienta de ASCO (tabla 10).

Field testing ESMO-MCBS v 1.0/ v 1.1.: PROSTATE CANCER									
MEDICATION (NEW VS CONTROL)	TRIAL	SETTING	PRIMARY OUT-COME	OS GAIN	OS HR	QoL	Toxicity	ESMO/ MCBS v 1.0	ESMO/ MCBS v 1.1
<u>Abiraterona Prednisona ± vs placebo prednisona</u>	N Engl J Med 2011	Castration refractory after docetaxel	OS	3.9 mo	0.65 (0.54-0.77) p<0.001			4	4
<u>Enzalutamide vs placebo</u>	N Engl J Med 2012	Castration refractory after docetaxel	OS	4.8 mo	0.63 (0.53-0.75)	Improved p<0.001		4	4
<u>Cabazitaxel + prednisona vs mitoxantrone + prednisona</u>	Lancet 2010	Castration refractory after docetaxel	OS	2.4 mo	0.70 (0.59-0.83) p<0.001			2	2
<u>Radium 223 ± best SoC</u>	N Engl J Med 2013	Castration refractory after or not docetaxel	OS	3.6 mo	0.70 (0.55-0.88)	Improved p<0.001		5	5

Tabla 9. Esta tabla representa las puntuaciones obtenidas para las terapias utilizadas en una primera línea del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con la herramienta de ESMO: la escala ESMO-MCBS (216,217). Fuente: Elaboración propia

ASCO framework for Assessing value in cancer care																
MEDICATION (NEW VS CONTROL)	TRIAL	SETTING	PRIMARY OUTCOME	OS NEW MED	OS CONTROL	IMPROVEMENT	OS SCORE	Clinical Benefit Score	Number of Toxicities grade 3-5 new med	Number of Toxicities grade 3-5 control	Regimen Toxicity	Toxicity Score	Palliation Bonus	Treatment free interval	NHB	Cost (Drug acquisition cost)
<u>Prednisona ± Abiraterona</u>	N Engl J Med 2011	Castration refractory after docetaxel	OS	14,8	10,9	36	2	32	37	34	9	0	10	0	42	7523,88\$
<u>Enzalutamide vs placebo</u>	N Engl J Med 2012	Castration refractory after docetaxel	OS	18,4	13,6	35	2	32	8	6	33	0	0	0	32	8494,91\$
<u>Cabazitaxel + prednisona vs mitoxantrone + prednisona</u>	Lancet 2010	Castration refractory after docetaxel	OS	15,1	12,7	19	1	16	21	19	11	0	0	0	16	10699,43\$

Tabla 10. Beneficio clínico, toxicidad, beneficio neto en salud (Net health benefit, NHB) y el coste de tres regímenes cuando se comparan con el SOC (standard of care, el estándar de tratamiento) de la primera línea de tratamiento para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (218,219). El “valor” de la opción de tratamiento del Radium 223 no se muestra. Fuente: Elaboración propia

Utilizando la herramienta “DrugAbacus” (222), se puede apreciar que todas las intervenciones utilizadas en una primera línea de tratamiento en cáncer de próstata metastásico presentan un precio muy por encima del precio justo que estima esta herramienta, mostrando ese sobre precio que estos fármacos presentan frente a su supuesto valor clínico (tabla 11).

“DRUG ABACUS “ MEMORIAL						
Medicación (Nuevas vs Control)		Coste del fármaco según “Drug Abacus” (2015)	Coste del fármaco según “Drug Abacus” (2017)	Coste del fármaco según “Drug Abacus” (2021)	Coste real (2017)	Coste real (2021)
Abiraterona ± Prednisona		5.535 \$	1.781 \$	594 \$	8.843 \$	5.535 \$
Enzalutamida vs placebo		5.723 \$	1.717 \$	572 \$	9.065 \$	7.298 \$
Cabazitaxel + prednisona vs Mitoxantrona + prednisona		4.554 \$	1.393 \$	464 \$	9.213 \$	11.771 \$
Radium 223 ± best SoC		5.144 \$	1.543 \$	514 \$	14.182 \$	12.657 \$

Tabla 11. Valores de precios “Drug Abacus” para los fármacos utilizados en la primera línea metastásica del cáncer de próstata resistente a la castración (222). Fuente: Elaboración propia

Como hemos comentado, una de las variables críticas que se tiene en cuenta a la hora de establecer el precio según la herramienta “Drug Abacus” es, la novedad científica, por lo que es de destacar como, según esta herramienta, el precio de los fármacos puede depreciarse considerablemente con el paso del tiempo, desde 2015 a 2017 y desde 2017 a 2021.

Aunque como también vemos en la tabla 11, no sólo se deprecia el precio “Drug Abacus” sino igualmente, con el paso de 4 años (2017-2021), el precio real también ha sufrido un descenso importante, aunque no tan considerable como sugiere esta herramienta que debería presentar.

De hecho, un descenso del precio de la Abiraterona del 2017 (1.781 \$) al 2021 (595 \$) con la herramienta “Drug Abacus”, supone una disminución del precio del 67% en cuatro años; por el contrario, un descenso del coste real de la Abiraterona del 2017 (8.843 \$) al 2021 (5.535 \$) ha supuesto una disminución del 38% en cuatro años.

Estos mismos datos se podrían extrapolar al resto de fármacos considerados para la primera línea metastásica del cáncer de próstata resistente a la castración.

Por lo que nos surge otro punto sobre el que se podría debatir a la hora de ir disminuyendo el precio de los fármacos, según una novedad científica deje de serlo con el transcurso de los años.

Finalmente, con los “NCCN Evidence Blocks” (221), se puede apreciar de manera visual como estas opciones de tratamiento son calificadas basándose en su asequibilidad, eficacia, seguridad, y en su calidad y consistencia de la evidencia. Siendo tres de estas intervenciones igualmente calificadas, la Abiraterona, la Enzalitámid y el Radium 223 (Tabla 12).





<i>The NCCN VALUE INITIATIVE: USING NCCN EVIDENCE BLOCKS IN CLINICAL DECISIONS</i>						
MEDICATION (NEW VS CONTROL)	EFFICACY	SAFETY	QUALITY AND QUANTITY OF EVIDENCE	CONSISTENCY OF EVIDENCE	AFFORDABILITY	BLOCK
<u><i>Prednisona ± Abiraterona</i></u>	4	4	4	4	2	
<u><i>Enzalutamide vs placebo</i></u>	4	4	4	4	2	
<u><i>Cabazitaxel + prednisona vs mitoxantrone + prednisona</i></u>	4	3	4	4	2	
<u><i>Radium 223 ± best SoC</i></u>	4	4	4	4	2	
<p>Efficacy: 4 : Very effective: Sometimes provides long-term survival advantage or has curative potential. Safety: 4: Occasionally toxic: Rare significant toxicities or low-grade toxicities only. Little interference with Activities of daily living (ADLs) 3: Mildly toxic: Mild toxicity that interferes with ADLs is common. Quality: 4: Good quality: Several well-designed randomized trials. Consistency of Evidence: 4: Mainly consistent: Multiple trials with some variability in outcomes. Affordability: 2: Expensive</p>						

Tabla 12. Los “evidence blocks” aplicados para las terapias de primera línea metastásica para el cancer de próstata resistente a la castración (221). Fuente: Elaboración propia.

Por tanto, realizando una comparativa entre las puntuaciones que reciben las distintas opciones terapéuticas con indicación para este escenario de pacientes (tabla 13) , se puede comprobar que no hay equivalencia ni uniformidad en los distintos valores obtenidos con cada una de estas herramientas , es decir, **no existe un consenso a la hora de determinar si una intervención médica es una opción o no de alto “valor”;** y, del mismo modo, cuando se intenta establecer una relación entre el beneficio clínico y los precios de los fármacos, vemos que **tampoco existe una correlación entre ambos.**





COMPARATIVE FOUR VALUE FRAMEWORKS TOOLS							
MEDICATION (NEW VS CONTROL)	ESMO/MCBS	ASCO	NCCN EVIDENCE BLOCKS	Drug cost according to drug abacus	Actual Drug cost	Classification Drug Abacus	TOTAL TREATMENT COST IN SPAIN*
<u>Prednisona ± Abiraterona</u>	4	42		1.781\$	8.843\$	RED	27.414 €
<u>Enzalutamide vs placebo</u>	4	32		1.717\$	9.065\$	RED	23.071,38 €
<u>Cabazitaxel + prednisona vs mitoxantrone + prednisona</u>	2	16		1.393\$	9.213\$	RED	15.840,00 €
<u>Radium 223 ± best SoC</u>	5	42		1.543\$	14.182\$	RED	28.282 €
* Total treatment cost in Spain is estimated with the official Spanish price but not with the financed price for the NHS . With the financed price this estimation could be different (262)							

Tabla 13. Representación de los valores obtenidos con las herramientas actuales para los tratamientos de la primera línea metastásica del cáncer de próstata resistente a la castración y su relación con el coste de estos tratamientos en España (262). Fuente: Elaboración propia (309).

4.2 El “valor” en el cuidado del cáncer de mama

En mujeres, los cánceres más frecuentemente diagnosticados son los de mama (33.375), colorrectal (17.903) y en tercer lugar se sitúa ya el de pulmón (7.971), seguido del cáncer de cuello uterino (6.923) (261).

Por lo que, centrándonos en los cánceres de mama y en concreto, en el cáncer de mama para pacientes HER2- PR+ en una primera línea metastásica, nos encontramos con las opciones de tratamiento de palbociclib y ribociclib, las cuales vamos a estimar con estas herramientas de “valor” y ver si son concordantes con sus valoraciones (tabla 14).



MEDICATION	ESMO /MCBS (263)	ASCO (263)	NCCN EVIDENCE BLOCKS (221)	Drug cost according “Drug Abacus” vs actual drug cost (222)	ICER in Spain (264)	Total treatment cost in Spain (264)
PALBOCICLIB	3	36.96		531 \$ vs 10.690 \$	634.000 € por QALY	37.384 €
RIBOCICLIB	3	31.50		No data	440.000 € por QALY	32.897 €

Tabla 14. Representación de los valores obtenidos con las herramientas actuales para los tratamientos de la primera línea metastásica del cáncer de mama HER2- PR+ y su relación con el coste de estos tratamientos en España. Fuente: Elaboración propia.

Aquí también apreciamos como las herramientas de ESMO, ASCO, NCCN e ICER no son coincidentes en sus valoraciones sobre el beneficio clínico de ambos fármacos. Según ESMO ambos fármacos presentan el mismo beneficio, pero para la herramienta de ASCO, se consideraría que Palbociclib es superior a Ribociclib, por otro lado, según las NCCN, ambos fármacos disponen de igual número de bloques de beneficio pero Ribociclib aparece con menor seguridad y mayor consistencia de la evidencia frente a Palbociclib y según el cálculo del ICER, palbociclib sería menos coste-efectivo, y aun así esto no se traduce en un menor precio de uno frente al otro, demostrándose una vez más que un menor “valor” clínico no va asociado a un menor precio.

Esto no es ninguna sorpresa puesto que en un estudio donde se analizan 37 fármacos para el cáncer, los autores concluyen que el precio de estas terapias no está relacionado con el beneficio clínico y su “valor” obtenido con las herramientas ASCO y ESMO (265,266).

Por tanto, ¿Son estas herramientas una forma óptima de ver si hay una relación entre el “valor” o el beneficio para la salud de un fármaco con su precio ¿? Y, ¿Realmente nos ayudan a obtener un Sistema de salud de alto-valor ¿?

4.3. Ejemplos de aplicación práctica de estas herramientas de valoración oncológicas

4.3.1. Evaluación de estas herramientas de valor para la inclusión de fármacos en el petitorio de un hospital.

Se aplican las diferentes herramientas de valor a las decisiones de inclusión de medicamentos en un hospital para evaluar su utilidad operacional.

Como ya hemos comentado con los bloques NCCN (268) evalúan en una escala de 5 puntos la eficacia, seguridad, asequibilidad, calidad y consistencia de la evidencia, con un máximo de 25 cuadrados, con los valores más altos indicando más “valor”. Siempre teniendo en cuenta que la puntuación para cada dominio es subjetiva, basada en la opinión de expertos. Con esta herramienta no existe un punto de corte a partir del cual una intervención se considera de “valor”, y aunque no proporciona ningún dato sobre el coste de cada intervención, sí que se contabilizan los costes asociados con la medicación, costes de monitorización y los costes asociados a las posibles toxicidades.

Con la Drug Abacus del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (222), se obtiene un precio aceptable basado en los inputs de los pacientes sobre los descuentos por toxicidad y los multiplicadores de novedad, de carga de la enfermedad, coste del desarrollo, pronóstico y necesidad médica. Al igual que con las NCCN, esta herramienta no tiene un punto de corte a partir del cual considerar que un fármaco presenta “valor”. Sin embargo, cuanto menor diferencia haya entre el coste real del fármaco y el coste Drug Abacus, más “valor” puede ser atribuido a la intervención.

La escala del beneficio clínico de ESMO (216,217), es un método estandarizado para cuantificar la mejoría clínica sin tener en cuenta el coste en su valoración. Como ya hemos comentado la herramienta clasifica los fármacos con intención curativa desde un grado A (mayor calificación) si las mejoras en OS >5% a los 3 años o PFS HR <0.65, mientras que la menor calificación de C si OS < 3% o PFS HR >0.80, y aquellos fármacos sin intención curativa, los clasifican en una escala de 5 puntos (más alto, más “valor”), si OS HR < 0.65 o > 3 meses, añadiéndose o restándose puntos según toxicidad o QoL (quality of life). Las guías ESMO sugieren que las intervenciones puntuadas por la herramienta ESMO entre A-B ó 5-4 deberían ser consideradas para una aprobación acelerada y de inclusión en los sistemas nacionales de salud.

Con la herramienta de ASCO (218,219) se determina un valor numérico según el beneficio clínico (HR de OS o PFS, ratio de respuesta,..), la toxicidad y unos puntos extra según si hay mejoría en la QoL, mejoría en el intervalo libre de tratamiento, paliación,..), consiguiendo un puntaje que nos proporciona el beneficio en salud neto, NHB (net health Benefit), cuyo valor máximo es de 180, por lo que si un fármaco es igual de eficaz que su comparador pero más tóxico, el puntaje del NHB puede llegar a ser negativo. Esta herramienta tampoco proporciona un punto de corte a partir del cual un fármaco se considera de “valor”, aunque un NHB entre 20-40 (OS con HR de 0.6-0.8), se consideraría que el fármaco presenta resultados clínicamente significativos (269)

En este estudio, se valoraron algunas intervenciones oncológicas evaluadas con las diferentes herramientas de “valor” y el resultado de su inclusión en el formulario del hospital (tabla 15).

Fármaco A (en evaluación para inclusión)	Fármaco B Comparador	Indicación	Bloques NCCN Fármaco A	Bloque NCCN Fármaco B	Diferencia A y B NCCN	Gradación ESMO comparando A y B	NHB ASCO (Comparando A vs B)	DAC/NHB	Precio Drug Abacus de A	Precio real del fármaco A	Decisión de la comisión para su inclusión o no
Ziv-aflibercept + irinotecan	Oxaliplatin+ Bevacizumab	2L Colorectal cancer			-1 (14 (A)- 15 (B)) squares	2	4.0	-181.16	1.901 \$	5.287 \$	Rechazado
Ado-Trastuzumab	Lapatinib + Capecitabina	Metastatic Breast Cancer HER2+			+2	5	45.3	253.10	7.105 \$	11.474 \$	Aceptado con restricciones
Pembrolizumab	Docetaxel	NSCLC			-2	3	47.7	210.26	2.548 \$	10.036 \$	Aceptado con Restricciones
Ramucirumab	Paclitaxel	2L cancer gástrico			-3	2	18.8	774.89	9.105 \$	14.589 \$	Aceptado con restricciones
Nivolumab	Pembrolizumab	Melanoma			0	2	8.7	1448.05	5.069 \$	12.638 \$	Aceptado con restricciones
Ramucirumab + Docetaxel	Docetaxel	NSCLC			-4	1	12.3	1214.78	9.105 \$	14.994 \$	Aceptado con restricciones
Talimogene	Pembrolizumab	Melanoma			-6	1	49.1	633.11	NA	31.086 \$	Aceptado con restricciones
Liposomal irinotecan	Fluorouracil	Cancer Páncreas	NA	NA	NA	2	30.5	366.24	NA	11.170 \$	Aceptado con Restricciones
Atezolizumab	Paclitaxel	Carcinoma Urotelial (post-platino)			+1	1	6.7	1687.37	NA	11.249 \$	Aceptado con restricciones

Tabla 15. Correlación entre la Inclusión hospitalaria de fármacos oncológicos y sus correspondientes scores en las herramientas de “valor”: NCCN, ESMO, ASCO y Drug Abacus.

Adaptado de Lam S. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2020 (267).

Se observa que no existe ninguna correlación entre los bloques NCCN y la aceptación para su inclusión en el formulario del hospital ($p=0.16$) (tabla 16), por ejemplo, mientras que ziv-aflibercept y Talimogene ambos presentan 14 bloques de evidencia, uno es rechazado y el otro es aceptado. Constatándose que, es difícil poder determinar un número de bloques acumulados a partir del cual establecer un valor de corte para su inclusión o no en el formulario hospitalario.

Respecto a los precios de los fármacos aceptados, todos están por encima del precio sugerido por la Drug Abacus, la media del precio mensual de Drug Abacus 6.087 \$ versus la media del

precio real mensual 11.361 \$, $p = 0.036$. y la diferencia relativa entre el precio real y el Drug Abacus es de 149% en contraste con el ziv-aflibercept, fármaco rechazado, con una diferencia en el precio relativo de 178%.

Con la escala ESMO, la mayoría de las evaluaciones obtuvieron puntuaciones de 2 o menos, lo que se considera por debajo del score recomendado positivo por esta escala, para obtener una aprobación acelerada de la intervención.

Con el beneficio Neto para la salud (NHB), calculado con la herramienta de ASCO, se ve que los scores de los fármacos aceptados son superiores frente al score medio obtenido con los fármacos rechazados ($p=0.73$), aunque este NHB medio (13.0) de los fármacos aceptados está por debajo de los 20-40 puntos considerados por las guías ASCO que aportan un resultado clínicamente relevante y significativo.

Por otro lado, cuando también se compara el coste real de los fármacos (coste de compra del fármaco, DAC / NHB), se ve que en los fármacos aceptados, este valor es inferior al de los fármacos rechazados, 369.7 versus 1256.8, $p=0.61$.

Por lo que vemos, aunque estas herramientas de valor no están específicamente diseñadas para ayudar en la inclusión de fármacos en los formularios hospitalarios, el foco en eficacia, seguridad y coste debería ser universal en todas las herramientas, sin embargo, la mayoría de ellas no se correlacionan con las decisiones de los formularios hospitalarios, con la excepción de la escala de ASCO, que sí muestra un coste más bajo por punto de valor para los fármacos aceptados en el formulario.

Además, hay intervenciones aceptadas que son más caras y cuyos scores de valoración son peores que los fármacos que fueron rechazados. Esto podría ser debido a que las decisiones hospitalarias también están influenciadas por factores que son difíciles de cuantificar, tales como la seguridad percibida, las necesidades anticipadas de los pacientes, la novedad terapéutica y si existen o no terapias alternativas razonables, este último aspecto muy relevante para la aceptación o no, puesto que en el caso del fármaco rechazado es porque existía una alternativa aceptable para los clínicos.

Aunque las guías para la inclusión de nuevos fármacos en los petitorios hospitalarios recomiendan e incluyen una valoración del coste, la mayor parte de las evaluaciones de los costes son rudimentarias, de hecho, los análisis de coste-eficacia son un componente muy limitado de los formularios hospitalarios, menos en el sistema sanitario hospitalario del Reino Unido, donde el umbral de coste-eficacia establecido por el NICE debe de cumplirse antes de que se pueda incluso considerar a esta medicación para incluirse en el sistema nacional de salud.

Herramienta de valoración	Fármaco aceptado para su inclusión en el petitorio del hospital (n=20)	Fármaco rechazado para su inclusión en el petitorio del hospital (n=2)	Valor de p
NCCN número acumulado de bloques	16.5	14	0.16
ESMO, gradación (mediana)	2	2	0.90
ASCO NHB score (mediana)	13.0	9.5	0.73
Coste mensual/NHB	397.7	1256.8	0.61
Precio sugerido por Drug Abacus	7105	1901	0.12
% de diferencia entre el coste real mensual y el coste Drug Abacus mensual	149%	178%	0.12

Tabla 16. Comparativa entre las herramientas de valoración y las decisiones de inclusión en los formularios hospitalarios

Adaptado de Lam S. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2020. (267)

La escala ESMO es un método de evaluación útil que permite de forma sistemática cuantificar la magnitud de beneficio clínico, por lo que si estos comités de farmacia quisieran únicamente comparar el beneficio clínico, podría ser la herramienta de elección más razonable, sin embargo, las puntuaciones ESMO presentan un rango muy limitado (1-5) y como hemos visto en este estudio, como la mayoría de los nuevos agentes reciben una puntuación de 2, siendo muy complicado establecer también un punto de corte para esta herramienta.

Una importante desventaja, la cual no es abordada por ninguna de las herramientas de “valor” actuales, es la comparación de costes frente al resto de terapias disponibles, es decir, la escala ASCO no considera el coste (DAC, Drug Acquisition Cost) del régimen comparador, por lo que si un fármaco presenta un DAC por NHB elevado, si su comparador tiene un DAC similarmente elevado, entonces el coste incremental sería bajo, por lo que esta falta de comparativa sobre el coste incremental limita su aplicabilidad en los comités de farmacia hospitalaria encargados de la inclusión de los nuevos fármacos.

Otro problema con estas herramientas de valor es que presentan una variabilidad inter-institucional según el equipo dedicado a calcular los scores o puntuaciones, de hecho, un estudio reciente que evaluó la escala ASCO para 11 agentes quimioterápicos por 8 clínicos diferentes,

mostró un coeficiente de inter-variabilidad de 0.11 entre los evaluadores, mostrando una fiabilidad de baja a buena (270). Aun así, este aspecto podría resultar beneficioso para un sistema nacional de salud, ya que permite ponderar mejor ciertos factores importantes para ese sistema de salud frente a otros., de esta forma adaptando la escala ASCO a sus necesidades particulares.

Otra limitación a estas herramientas para poder realizar evaluaciones de inclusión hospitalarias es que no siempre se dispone de comparadores directos, en esos casos se recurren a comparaciones indirectas con estudios de regímenes que evalúan pacientes y resultados similares.

Finalmente, los costes se calculan de forma muy elemental, únicamente desde una perspectiva hospitalaria si tener en cuenta los gastos de los pacientes o el gasto total que implica el cuidado integral del paciente.

Por lo que se ha visto en este estudio (267), el coste por NHB podría ser un punto de partida para las evaluaciones de inclusión de nuevos fármacos en los formularios hospitalarios.

Aunque cada intervención y enfermedad debería considerarse de forma única, el establecimiento de un método de valoración consistente podría ser una forma muy útil para que los comités de farmacia hospitalarios encargados de la aceptación o no de los nuevos fármacos en los petitorios del hospital puedan comparar y realizar decisiones más apropiadas. La ausencia de correlación entre estas herramientas de valor y las decisiones de inclusión puede ser un indicador de la inconsistencia de este proceso de aceptación en los formularios hospitalarios y también del hecho de que los clínicos decisores se focalicen en aspectos que no están presentes en estas herramientas como la novedad terapéutica.

Como mínimo un método de valoración estandarizado permitiría a estos comités hospitalarios evaluadores avanzar en las discusiones sobre coste y “valor” de las novedades terapéuticas.

4.3.2. Aplicación de la escala ASCO para los fármacos oncológicos en un centro hospitalario.

Puede ser muy conveniente para los administradores de los sistemas sanitarios escoger un único mecanismo de valoración, a pesar de que aún no se conocen los mejores enfoques para evitar tratamientos inefectivos y violaciones de precios justos, pero cada uno de los participantes y decisores en los sistemas nacionales de salud tienen que estar listos para afrontar este problema

El objetivo de esta investigación es determinar como un centro sanitario puede empezar a abordar el reto de los precios cada vez más elevados de los fármacos oncológicos, empleando dos herramientas que evalúan el “valor” de los fármacos, la herramienta de ASCO que obtiene el NHB (Net Health Benefit) y la herramienta “gold standard” de coste-efectividad (ICER, CEA). Estas herramientas son analizadas para conocer la fiabilidad inter-evaluador, con las evaluaciones de 8 clínicos y utilizando seis fármacos oncológicos, y así poder comprobar la validez y convergencia de las puntuaciones obtenidas del NHB en comparación con el ICER (incremental cost-effectiveness ratio) que hasta la fecha era considerada la evaluación de valor, de referencia.

Según los autores del estudio (270), el motivo de selección de estas dos herramientas fue por su disponibilidad, transparencia y estar centradas en los pacientes.

El valor obtenido con ICER integra las diferencias en coste y efectividad entre 2 o más alternativas en un único valor numérico y representa los costes adicionales asociados para poder ganar un QALY adicional cuando se adopta un tratamiento frente a otro.

El umbral de WTP (Willingness-to-pay) es el punto de referencia que la herramienta de ICER utiliza para sus decisiones cuando tiene que considerar el “valor” de una intervención cuando realiza su análisis CEA. En USA, este valor se sitúa entre 50.000 \$ por QALY ganado hasta un tope de 200.000 \$ por QALY, aunque el más comúnmente aceptado es un WTP: 100.000 \$.

Por lo tanto, fármacos con valores ICER menores o iguales a 100.000 \$ serían considerados por los decisores como coste-efectivos y serían seleccionados como que aportan un “valor” aceptable, y mientras que fármacos con valores de ICER superiores a 100.000 \$ no se considerarían que son los suficientemente eficientes para ser elegidos sobre el tratamiento comparador

Fármaco vs comparador	ICER, valor (\$)	Median NHB (ASCO)	WAC ó Coste mensual(\$)
Ramucirumab	12.060	31.1	5.123
Pembrolizumab	42.923	52.5	5.188
Trastuzumab emtansina	124.247	47.3	9.786
Nivolumab	136.215	43.6	5.894
Ipilimumab	152.139	40.3	11.265
Pertuzumab	472.668	46.2	7.052

Tabla 17. Comparativa de las herramientas de “valor” ASCO e ICER

Adaptada de Wilson L. J Manag Care Spec Pharm 2017. (270)

$$ICER = \frac{(\text{Cost a} - \text{Cost b})}{(\text{Qualy a} - \text{Qualy b})}$$

Se analizan 6 fármacos oncológicos, y vemos como dentro de todo el rango teórico de valores de la herramienta ASCO, desde -20 a 180, nos encontramos con valores que únicamente van de 30 a 50, por lo que ya es preocupante que sólo se utilice la tercera parte inferior de la escala (tabla 17)

Analizando la convergencia o validez entre ambas herramientas, calculada mediante el score de correlación de Pearson (mide el grado en el cual 2 medidas deberían estar relacionadas), entre el valor obtenido con la herramienta ASCO y el valor obtenido con ICER (de la herramienta CEA), se ve que la correlación entre los scores medios de NHB y el WTP basado en la herramienta ICER es muy baja (-0.21) (tabla 18).

	ASCO Beneficio clínico neto(NHB)	ASCO Beneficio clínico	ASCO Toxicidad	ASCO Puntos extras
Fiabilidad Inter-evaluadores (Kappa score)	0.11 (escaso)	0.24 (bueno)	0.06 (escaso)	0.11 (escaso)
Convergencia y validez. Score de Correlación de Pearson. (WTP, willingness to pay)	-0.21	-0.34	0.01	0.03

Tabla 18. Fiabilidad inter-evaluadores y scores de validez

Adaptada de Wilson L. J Manag Care Spec Pharm 2017 (270).

Igualmente se evalúa la correlación entre ASCO y el umbral de WTP (willingness-to-pay). Esta baja correlación entre el score NHB y el WTP nos sugiere que los scores NHB (herramienta ASCO) no proporcionan una información similar al coste-eficacia.

El valor del WAC (wholesale acquisition cost) o el coste mensual de cada intervención nos indica, en este ejemplo, que la herramienta ASCO no permite seleccionar a los fármacos de más o menos “valor” con un mayor o menor precio, del mismo modo que con el valor de ICER. De hecho, según los datos de la tabla 18, fármacos con menor NHB (Ramucirumab vs Pembrolizumab) presentan costes mensuales muy similares a fármacos un con mayor NHB.

Pero esto no quita el hecho de que hay muy poca variación entre los scores ASCO- NHB entre los distintos fármacos (desde 31.1 hasta 52.5) y por tanto una baja correlación entre las resoluciones que los decisores podrían tomar si usasen las herramientas de ASCO e ICER a la horade recomendar los tratamientos.

Constatándose que los scores de ASCO (NHB) no son consistentes con los rangos de ICER, ni van relacionados con los WAC de cada una de las intervenciones

Aunque hay que tener en cuenta que los costes calculados con ICER incluyen todos los costes (hospitalizaciones, costes de la visita médica, y los costes de los efectos secundarios a los fármacos) y no sólo el coste del fármaco que es el único que incluye la herramienta ASCO, por lo que una comparativa entre los scores de ICER y ASCO no puede discriminar por igual entre los fármacos con un mayor o menor “valor”.

Por otro lado, para medir la fiabilidad de las puntuaciones, se utiliza el coeficiente Kappa de Cohen's que mide la concordancia y coincidencia entre evaluadores, por lo que determinará la fiabilidad inter-evaluador de la herramienta ASCO, de su score total de NHB y de cada uno de los subscores por separado de todos los evaluadores.

Los valores de Kappa van desde 0 (no acuerdo entre evaluadores) a 1 (acuerdo total) y su interpretación, se realiza según las guías: ligero acuerdo (0.0-0.20), justo (0.21-0.40), moderado (0.41-0.60), sustancial (0.61-0.90), y caso perfecto (0.81-1.00)

Evaluando la fiabilidad entre los todos los evaluadores clínicos, vemos que el coeficiente Kappa de la NHB total es únicamente de 0.11, lo cual es considerado como ligeramente fiable, de entre ellos el score del beneficio clínico es el más fiable (0.24) y el de menor fiabilidad inter-evaluadores ha sido el score de toxicidad (0.06) y, de hecho, fue descrito por los evaluadores el área más complicada para puntuar. (Tabla 18)

Este estudio ha permitido concluir que la herramienta de ASCO no es fácilmente implementable en un centro médico y que aún no sería apropiada para auto clasificar a los fármacos dentro de un escenario clínico en un centro médico hospitalario debido a la baja fiabilidad Inter-evaluadora, ya que, como se aprecia, no es consistentemente evaluada y valorada por igual entre distintos evaluadores clínicos (fiabilidad inter-evaluadores: 0.11, escasa fiabilidad).

Para mejorar esto, es muy importante que todos los evaluadores seleccionen el mismo comparador, al igual que la medición de la toxicidad, cuyo coeficiente kappa indicaba que era el valor con menor fiabilidad inter-evaluadores (0.06), por lo que se deberían esclarecer mejor las directrices para medir este parámetro. Por ejemplo, si un fármaco presenta un evento adverso de un 0.3% de pacientes de grado 1 y 2, y presenta el mismo score que un fármaco con un 9.9% de pacientes que presentan ese mismo efecto adverso grado 1 o grado 2, debería disminuirse este sesgo, asignando unos scores diferentes según el % de pacientes que presenta ese efecto adverso grado 1 o 2.

Recomendaciones: Ya que la herramienta ASCO se desarrolló con el propósito de poder asistir a los clínicos durante su proceso de toma de decisiones, es importante que la herramienta ofrezca un valor consistente entre los distintos usuarios o evaluadores, por lo que los bajos scores de fiabilidad y consistencia obtenidos con los parámetros de toxicidad y los puntos extras indican que se debe realizar una importante mejora de la herramienta en ese aspecto.

4.4 Más ejemplos de la falta de conexión entre precios y beneficio clínico de los fármacos oncológicos.

Se han realizado estudios que intentan ver si existe una asociación entre el beneficio clínico de los fármacos oncológicos aprobados (período 2009-2017), basándose en las herramientas de ASCO y ESMO y sus precios tanto en USA como en 4 países europeos (Inglaterra, Suiza, Alemania y Francia) (271)

Como se aprecia en los gráficos siguientes (gráficos 2 y 3), no hay diferencia en los costes mensuales de los tratamientos entre los fármacos de alto beneficio clínico comparado con los de bajo beneficio clínico tanto por la herramienta de ASCO como con la de ESMO-MCBS.

Igualmente, con el análisis individual por países, tampoco se han encontrado asociaciones entre los precios de los fármacos oncológicos aprobados y la puntuación de la herramienta ASCO tanto en USA como en Europa, menos en Francia, donde sí hay una asociación significativa ($p=0.037$) entre los costes y el beneficio clínico de los fármacos (bajo beneficio clínico, menor coste) (gráfico 2).

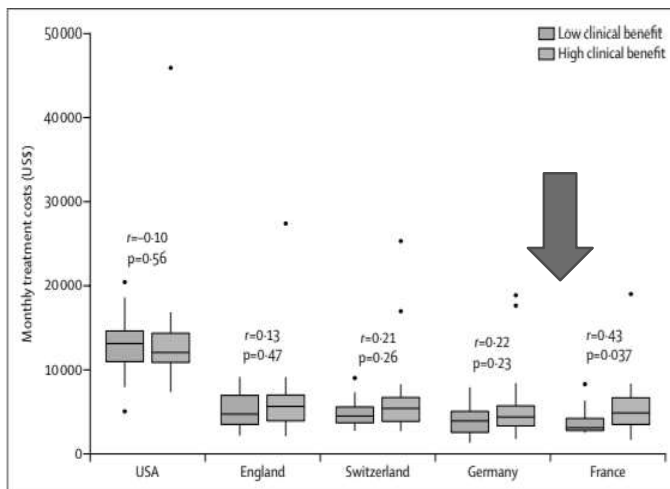


Gráfico 2: Boxplots de los costes mensuales de los tratamientos oncológicos de bajo beneficio clínico y alto beneficio clínico, según la herramienta de ASCO (ASCO-VF), en Europa y USA.

Tampoco se establece una asociación cuando se utiliza la escala de ESMO -MCBS y los precios de los fármacos en todos los países considerados, tanto USA como los 4 europeos (gráfico 3).

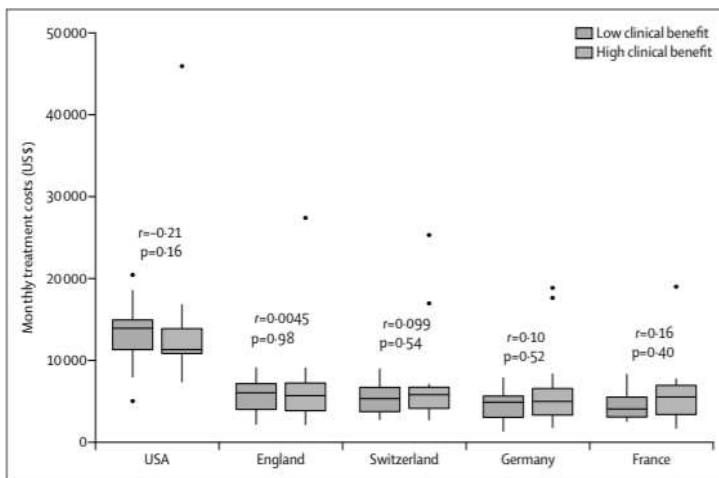


Gráfico 3: Boxplots de los costes mensuales de los tratamientos oncológicos de bajo beneficio clínico y alto beneficio clínico, según la herramienta de ESMO, en Europa y USA.

Como podemos apreciar en ambos gráficos, hay una diferencia notable en el precio medio de los fármacos entre USA y los países europeos de rentas altas, que podría deberse a que los

precios en Europa son supervisados o directamente regulados por cada uno de los gobiernos nacionales. A pesar de esa mayor implicación gubernamental nacional en los precios de los fármacos en Europa, se ha evidenciado que **no existe una asociación significativa entre el coste mensual de los fármacos y el beneficio clínico de los mismos ni en Europa ni en USA.**

De hecho, siguiendo con el ejemplo del cáncer de próstata (tabla 20), Cabazitaxel presenta puntuaciones de beneficio clínico más bajas que la Abiraterona (ESMO-MCBS 2 vs 4 y ASCO 34.18 vs 50.35, respectivamente), pero, aun así, presenta costes mensuales similares en USA (10531\$ vs 10887\$) y en Alemania (3311\$ vs 3340\$), e incluso, para agravar aún más las cosas, aunque con menor beneficio clínico, Cabazitaxel presenta costes ligeramente superiores frente a Abiraterona, en Inglaterra (4554\$ vs 3568\$) y Suiza (5292\$ vs 3475\$) (tabla 19).

Tabla 19. Valoración de fármacos oncológicos según sus costes mensuales y los scores de beneficio clínico utilizando las herramientas ASCO-VF y ESMO-MCBS (271)

	Initial indication approved by the US FDA*	Year approved by the US FDA	Cost USA (US\$)	Cost England (US\$)	Cost Switzerland (US\$)	Cost Germany (US\$)	Cost France (US\$)	ASCO-VF† score	ESMO-MCBS score‡
Everolimus	Renal cell carcinoma	2009	\$10 686	\$3255	\$3766	\$3099	\$2650	36-00	3
Pazopanib	Renal cell carcinoma	2009	\$13 079	\$2730	\$3734	\$3923	\$3107	42-40	3
Cabazitaxel	Prostate cancer	2010	\$10 531	\$4554	\$5292	\$3311	--	34-18	2
Eribulin	Breast cancer	2010	\$7942	\$3397	\$2930	\$2559	\$2730	18-02	2
Ipilimumab	Melanoma	2011	\$45 918	\$27 398	\$25 309	\$18 866	\$19 009	46-07	4
Vandetanib	Thyroid cancer	2011	\$13 928	\$6089	\$5372	\$3938	\$4878	45-33	2
Abiraterone	Prostate cancer	2011	\$10 887	\$3568	\$3475	\$3340	\$3131	50-35	4

Como vemos, tanto en USA como en Europa, los precios de los fármacos oncológicos deberían estar mejor alineados con su importancia clínica, priorizando aquellas terapias de bajo o incierto beneficio para negociaciones de precios más estrictas y así mejorar el acceso de las medicinas claramente beneficiosas y que los recursos finitos puedan ser destinados para tratamientos que ofrecen a los pacientes mejores resultados y un valor óptimo. Las “herramientas de valor” pueden tener un papel principal y ayudar a identificar aquellos fármacos que proporcionan un alto beneficio clínico y que deberían ser accesibles rápidamente para todos los países.

Otro ejemplo:

Un estudio (272) que explora las variables asociadas con la supervivencia general (OS), la calidad de vida (QoL) y el beneficio clínico de los tratamientos oncológicos, en el momento de la aprobación y en el período posterior a la comercialización (aprobados por la FDA entre enero de 2006 y diciembre de 2015 y con seguimiento posterior a la comercialización hasta abril de 2019). Se aplicó la ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) y la ASCO Value Framework (ASCO-VF) a los estudios de aprobación y de seguimiento. Y lo que se comprueba es que en los 58 fármacos analizados (aprobados para 96 indicaciones sobre la base de 96 ensayos):

-En el momento del registro, la aprobación se basó en la mejora de la SG en 39 ensayos (41%) y la mejora de la Calidad de vida en 16 de 45 indicaciones (36%).

-Los datos posteriores a la comercialización mostraron una mejoría en la SG un 47% y en la Calidad de Vida un 46%.

-En el momento de la aprobación, un 27% y un 33% cumplieron umbrales de beneficio clínico relevante, utilizando las herramientas ESMO-MCBS y ASCO-VF, respectivamente.

-En el período posterior a la comercialización, el 54% y el 54% de los ensayos cumplieron los umbrales de beneficio clínicamente relevante (tabla 20)

Por lo que, aunque en comparación con el momento de la aprobación, más terapias oncológicas mostraron una mejoría en la SG y la Calidad de vida y cumplieron con los umbrales ESMO-MCBS o ASCO-VF posteriormente a la comercialización, sólo aproximadamente la mitad de los ensayos cumplieron el umbral de beneficio clínicamente relevante.

Original FDA Report	n	Updated Report	n
Effect on efficacy		Effect on efficacy	
Confirmed	96	Updated	59
OS benefit ^a	39 (41%)	OS benefit ^a	28 (47%)
Surrogate endpoint	57 (59%)	Different from initial report	11
PFS	35	Same as initial report	17
DFS	1	Surrogate endpoint	31 (53%)
ORR	20	Different from initial report	8
Biochemical	1	Same as initial report	23
Unknown	0	Unknown	37
Effect on QoL		Effect on QoL	
Confirmed	45	Updated	48
Benefit ^b	16 (36%)	Benefit ^b	22 (46%)
No benefit	29 (64%)	No benefit	26 (54%)
Unknown	51	Unknown	48
ASCO-VF clinical benefit		ASCO-VF clinical benefit	
Evaluable	80	Evaluable	65
High benefit ^c	26 (33%)	High benefit ^c	35 (54%)
Low benefit ^d	54 (67%)	Low benefit ^d	30 (46%)
Not evaluable	16	Not evaluable	31
ESMO-MCBS clinical benefit		ESMO-MCBS clinical benefit	
Evaluable	94	Evaluable	69
High benefit ^e	25 (27%)	High benefit ^e	37 (54%)
Low benefit ^f	69 (73%)	Low benefit ^f	32 (46%)
Not evaluable	2	Not evaluable	27

Tabla 20: OS, QoL, y Beneficio clínico de los ensayos clínicos incluidos en los informes originales para la aprobación por la FDA y en el periodo de post-comercialización.

Extraído de Bujosa A. J Natl Compr Canc Netw 2021 (272)

4.5. Concordancia entre MCDAs

Para intentar ver si existe concordancia en diferentes análisis MCDAs realizados por diferentes organismos de diferentes países, hemos realizado este análisis, donde comparamos la metodología utilizada en 3 MCDAs, implementados para la misma patología, el cáncer de colon metastásico (273-275)

Aunque dos de ellos evalúan los mismos fármacos: cetuximab y panitumumab, permitiéndonos establecer una mejor comparativa entre ellos, el MCDA realizado en España sólo evalúa el TAS -102, fármaco igualmente utilizado para el cáncer metastásico colorrectal, aunque para líneas más avanzadas.

Para la comparativa hemos contrastado las dimensiones y los criterios que se han considerado relevantes en cada uno de ellos, el orden de relevancia, así como el peso considerado y los resultados y conclusiones a las que les llevó la utilización de un MCDA para obtener el “valor” de cada una de las terapias oncológicas consideradas.

Analizando estos dos MCDAs, vemos que ambos coinciden en su valoración de cetuximab y panitumumab, aunque, como hemos comentado, ambos análisis difieren en los criterios utilizados, en los pesos que se les dan a todos ellos por los distintos decisores, que también difieren en número y en el tipo de decisores implicados (tabla 21).

Tabla 21. Comparativa de 3 MCDAs realizados en fármacos para el tratamiento del cáncer colorrectal

	2019 (Hsu) (273)	2017 (Angelis) (274)	España, 2020(Camps) (275)
Methodological process and MCDA technique		MAVT (Multi-Attribute Value Theory), that comprises 5 phases: a. problem structuring, b. model building; c. model assessment; d. model appraisal and e. development of action plans. A simple additive aggregation approach	EVIDEM methodology
	3 dimensiones y 9 criterios	4 dimensiones y 18 criterios/atributos Value=f(THE+SAF+INN+SOC) Technology’s therapeutic impact Technology’s safety profile The overall innovation level The wider socioeconomic impact	8 criterios

<p>Criteria included, Ranked by weights, more important criteria to relatively less important criteria Relative weights assigned to the different attributes</p>	<p>Clinical value: 1. comparative efficacy, 2. comparative safety, 3. convenience and quality of life Economic value: 1. Cost-effectiveness, 2. number of patients, 3. expenditures Social value: 1. social concerns and patient needs, 2. Degree of innovation, coverage by other countries</p>	<p>Criteria weights histogram</p>  <p>Overall survival (28.9), Grade 4 AEs (23.3), HRQoL (12.8), Medical cost impact (11.6), Posology (7.0), ATC level 4 (5.8), PFS (4.8), Marketing authorization (3.5), Phase III (2.3)</p>	<p>The most-valued criteria (on a 5-point scale): Severity of the disease, 4.5 Unmet needs Comparative efficacy/effectiveness, 4.5 Quality of evidence, 4.3 Comparative safety/tolerability, 4.3 Size of the affected population, 3.3 Expert consensus/clinical practice guidelines, 3.3. Comparative cost-consequence in non-medical costs, 3.0</p>
<p>Stakeholders Involved in the MCDA</p>	<p>30 participants. 5 National health insurance administration officials, 8 expert scholars, 3 patient groups, 3 physicians, 3 pharmacists, 5 hospitals representatives, 3 industrialists</p>	<p>13 participants: 2 medical oncologist (CRC experts), public health expert, pharmacist, 2 Health economists, 2 HTA experts, medical statistician, patient, patient carer, patient advocate</p>	<p>98 health care evaluators: 10 clinicians, 86 hospital pharmacists, 1 representative from a patient association, and 1 health economics expert. Also, two national health care evaluation bodies and 5 regional health care evaluation systems were represented.</p>
<p>Highest weight in Clinical dimension</p>	<p>Clinical dimensión, inside that the comparative efficacy</p>	<p>Overall survival</p>	<p>Comparative efficacy/effectiveness and Quality of evidence</p>
<p>In the economic dimension</p>	<p>The cost-effectiveness the highest weight</p>	<p>They have considered a joined socio-economic dimension: the medical cost impact</p>	<p>Comparative cost-consequence in nonmedical costs</p>
<p>In the social dimension</p>	<p>Social concern and patient needs</p>	<p>They have considered a joined socio-economic dimension: the medical cost impact</p>	<p>Severity of the disease</p>
<p>Overall</p>	<p>1.comparative efficacy, 2.comparative safety, 3.Cost-effectiveness</p>	<p>1. Overall survival 2. Grade 4 AEs HRQoL y medical costs impact</p>	<p>1 Severity of the disease 2. Comparative efficacy /effectiveness 3.Quality of evidence</p>
<p>Scoring scale</p>	<p>From 1 to 5</p>	<p>3. From 0 to 100</p>	<p>A scale of -1 to +1</p>

Deal with uncertainty	Sensitivity analysis	8-way Sensitivity analysis	
Results	Cetuximab 3.3666 Bevacizumab 3.3043 Panitumumab 3.2030 Aflibercept 2.8923 Regorafenib 2.8366	Cetuximab 45.7 Panitumumab 42.3 Aflibercept 14.4	TAS-102 0.28 (según ESMO-MCBS, 2)
Conclusion	Un MCDA puede cambiar la valoración de fármacos para su inclusión en los sistemas nacionales de salud frente a un análisis menos complejo de un NHI	A simulation exercise illustrating the application of a new value framework in practice with the results produced not intended to inform policy making	Concerning the positioning of TAS-102, the group of experts considered that it did not add value compared with currently available therapies

A destacar, aunque no es de extrañar, el diferente peso que dan las administraciones públicas nacionales, los clínicos y las asociaciones de pacientes a las tres dimensiones (figura 22) (274).

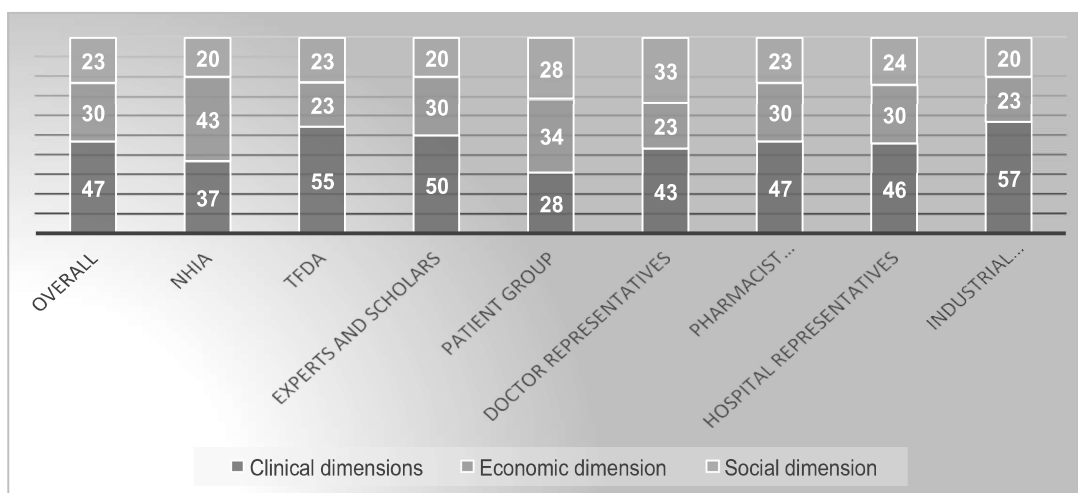


Figura 22: Pesos asignados a las diferentes dimensiones por los distintos decisores (274)

Importante destacar que las administraciones públicas de salud (la NHIA, national health insurance administration), normalmente en sus valoraciones sólo consideran la eficacia comparativa, el coste-eficacia, la seguridad comparativa y los costes totales. Evidenciándose, con el MCDA que, si sólo se consideran estos 4 criterios, se cubrirían únicamente el 57.7% de los pesos, con lo que el resto de los criterios que pesan un 42.5% dejarían de valorarse.

Cuando se evalúan todos los criterios Cetuximab presenta la valoración más alta, pero si sólo se consideran los 4 criterios, sería Panitumumab el que presentaría el valor mayor. Por tanto, la consideración de todos los criterios relevantes claramente afecta los valores finales de la evaluación, sugiriendo que un MCDA siempre debería realizarse y considerarse cuando se

formulen valoraciones de fármacos

Ahora hemos querido analizar si existe una correspondencia entre lo que determinan los MCDAs sobre Cetuximab y Panitumumab, con los valores que les han asignado las distintas Herramientas de “Valor”, Value frameworks (276) y ver si eso tiene alguna implicación final en los precios que alcanzan los fármacos en el sistema nacional de salud español, en este caso concreto.

Coincidencia de MCDAs con ESMO, ASCO, NCCN, DRUG ABACUS, ICER

VALUE FRAMEWORK/ DRUG	ESMO V1.1 (314)	ASCO	NCCN Blocks (315)	DRUG ABACUS /ABACUS PRICE (222)	DRUG ABACUS /ACTUAL PRICE (222)	ICER (312)	MCDA 1 (2019)	MCDA 2 (2017)	Spanish Price (Ttmo completo) (313)
Cetuximab	4	23.00		1877\$	11862\$	£104.205/ QUALY	3.3666	45.7	8.399,58€
Panitumumab	4	37.33		311\$	9384\$	£204.103/ QUALY	3.2030	42.3	8.320,56€

Tabla 22. Representación de los valores obtenidos con las herramientas actuales de “valor” y los MCDAs para los tratamientos del cáncer colorrectal y su relación con el coste de estos tratamientos en España. Fuente: Elaboración propia

Como se puede apreciar, tanto ESMO como NCCN consideran que ambos fármacos aportan el mismo beneficio clínico, a diferencia de ASCO que le confiere un mayor beneficio a Panitumumab, pero como vemos, al considerar un mayor número de variables (que todas las partes implicadas han considerado de relevancia), es Cetuximab quien aporta un mayor valor (MCDA 1 y MCDA 2), así lo considera también la Drug Abacus y el ICER, aunque esto no se ha reflejado en una diferencia en el precio de los fármacos en España (tabla 22).

Resaltar que, con los MCDAs, cetuximab sí presenta un mayor “valor” frente a panitumumab, pero como he indicado antes, este mayor “valor” no se veía reflejado con un simple análisis coste-eficacia realizados por los sistemas nacionales de salud

Por otro lado, también se ha analizado el valor de un MCDA realizado en España para el fármaco TAS-102 y se ha comparado con el posicionamiento guías españolas, ESMO, ASCO, NCCN, DRUG ABACUS, ICER y vemos como tanto ICER, como el MCDA, como ASCO no confieren un “valor” terapéutico a este fármaco comentando que no aporta valor sobre las actuales terapias oncológicas, a diferencia de ESMO que sí que le confiere cierto “valor” (tabla 23).

Coincidencia spanish MCDA TAS-102 con ESMO, ASCO, NCCN, DRUG ABACUS, ICER


VALUE FRAMEWORK/ DRUG	ESMO V1.1 (314)	ASCO	NCCN (315)	DRUG ABACUS/ (314)	DRUG ABACUS/ ACTUAL PRICE	ICER (316)	Spanish MCDA (-1 to +1)	Spanish Price. Treatment cost (317)	Positioning
TAS-102	3	28.2		Not calculated	Not calculated	\$399,740 per QALY	0.28	6.156,80	It did not add value compared with currently available therapies

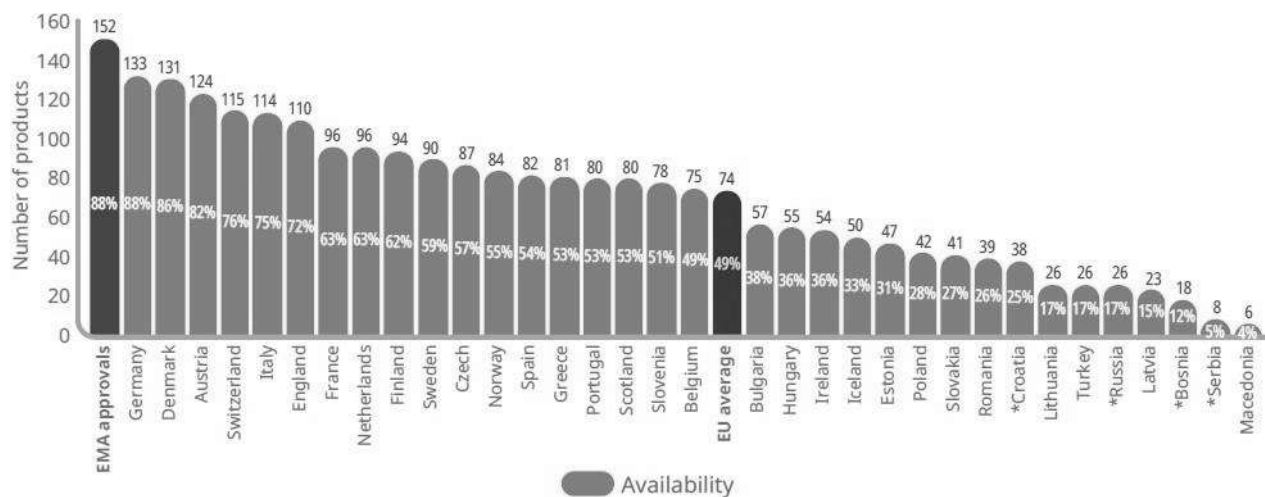
Tabla 23. Representación de los valores obtenidos con las herramientas actuales de “valor” y un MCDAs para el tratamiento TAS-102, del cáncer colorrectal y su relación con el coste de este tratamiento en España. Fuente: Elaboración propia

La ventaja de los MCDAs es que utilizan “múltiple dimensiones”, “múltiple perspectivas”, y la “integración” como punto de partida, siendo así una evaluación comprensible/entendible y muy razonable del valor de los fármacos que se están valorando.

Además, aunque este estudio sólo valore “dos terapias dirigidas”, los resultados se podrían utilizar como base y referencia para futuros estudios de seguimiento o de introducción de nuevos fármacos, políticas de decisión para los sistemas nacionales de salud, introducción de los fármacos en los petitorios de los hospitales, uso clínico de los fármacos, con el fin de intentar alcanzar un uso y distribución lo más efectiva posible de los recursos sanitarios.

5- LA SITUACIÓN ACTUAL DE LA ONCOLOGÍA EN ESPAÑA

Tanto en el informe internacional sobre el acceso de los fármacos oncológicos (32,33) como en el estudio que realizó la sociedad española de oncología médica (SEOM) sobre el acceso a fármacos y biomarcadores en Oncología (277) queda reflejado que en España seguimos adoleciendo de demoras excesivas en el acceso de los nuevos fármacos oncológicos (imagen 4) y que además sufrimos de una importante inequidad no sólo entre comunidades autónomas sino incluso entre los diferentes hospitales de la misma comunidad.



Source: EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator data (May 2021)

Imagen 4: Fármacos innovadores actuales (2015-2019) aprobados e incluidos en los listados de precio-reembolso de los distintos países europeos (32)

Como vemos en la tabla 24, para un mismo fármaco hay comunidades autónomas que tardan hasta 18 meses en permitir su uso frente a otras de sólo 4 meses, todo este tiempo sumado al que transcurre desde que la terapia es aprobada por la EMA, hacen que exista un decalaje medio de unos 12 meses para que en España los pacientes puedan disponer de una nueva innovación terapéutica oncológica.

Autonomous community	Pembrolizumab 1L				Pembrolizumab 2L				Atezolizumab				Nivolumab				Ribociclib			
	Med	Min	Max	N	Med	Min	Max	N	Med	Min	Max	N	Med	Min	Max	N	Med	Min	Max	N
Andalucía	12	8	16	12	11	1	14	11	4	1	8	12	20	3	36	12	6.5	2	13	10
Aragón	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	4	-
Asturias	10	10	10	1	-	-	-	-	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Baleares	10.5	6	15	2	17.5	13	22	2	7	7	7	2	24	24	24	2	5	5	5	2
C. de Madrid	9	1	14	9	13	1	18	9	7	3	8	9	20.5	1	29	9	4	3	12	7
C. La Mancha	15	15	15	5	22	22	26	6	7	7	7	6	12	10	13	6	-	-	-	5
C. Valenciana	13	13	13	6	9.5	3	16	6	5	5	5	6	8	4	12	6	3.5	2	5	6
Canarias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cantabria	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	19	19	19	1	-	-	-	-
Castilla y León	6	6	6	4	10	10	10	4	8	8	8	4	14	13	17	5	-	-	-	-
Cataluña	8	5	9	11	13.5	0	16	11	2	0	16	9	15	2	26	10	7	4	9	10
Ceuta	13	13	13	1	-	-	-	-	-	-	-	-	33	33	33	1	-	-	-	-
Extremadura	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-
Galicia	18	18	18	4	-	-	-	-	3	3	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-
La Rioja	0	0	0	1	-	-	-	-	6	6	6	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Murcia	15	15	15	2	1	1	1	2	4	4	4	2	13	10	16	2	7	7	7	2
Navarra	9	9	9	1	5	5	5	1	7	7	7	1	-	-	-	-	-	-	-	-
País Vasco	3.5	3	4	3	11	11	11	3	8	8	8	2	23	23	23	2	6.5	6	7	3
Global Median (months)	10				11				6				17				6			
	Pembrolizumab 1L				Pembrolizumab 2L				Atezolizumab				Nivolumab				Ribociclib			
Date of approval by the EC	27/01/2017				29/07/2016				21/09/2017				28/10/2015				22/08/2017			
Date of PR fixing for the indication	01/08/2017				01/01/2017				01/04/2018				01/02/2016				01/11/2017			

Tabla 24. Tiempo en meses desde la fijación del Precio-Reembolso de una indicación hasta la aprobación para su uso. Extraída de Rodríguez-Lescure, Clin Transl Oncol, 2020 (277).

La SEOM, por tanto, considera necesario poner en marcha iniciativas con los siguientes objetivos:

- Reducir las diferencias identificadas y aumentar la homogeneidad en el acceso a los medicamentos en España, exigiendo que se apliquen las mismas condiciones en todo el territorio español y que los órganos de decisión competentes aprueben estas condiciones comunes. Para ello, habría que garantizar una transparencia total en la composición y las decisiones de las comisiones y otros órganos de toma de decisiones y eliminar las barreras a nivel regional (AACC) y hospitalario

- Reducir los retrasos existentes entre la fecha de aprobación de los medicamentos para su comercialización en España y la fecha de aprobación de su prescripción a los pacientes. Para ello, habría que limitar el tiempo necesario para la inclusión de nuevos medicamentos en la AACC tras la autorización del Ministerio de Sanidad español, eliminando los procedimientos burocráticos, como los informes de apoyo adicionales después de la obtención de los IPT publicados, así como los informes de la Sociedad Científica preparados por expertos.

- Medir los resultados sanitarios para comprender el impacto real de la introducción de un nuevo medicamento, utilizando las herramientas diseñadas en colaboración con la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, y que éstas se utilicen en todas las Comunidades Autónomas con los mismos criterios

Para conocer como es el gasto farmacéutico oncológico medio de una unidad de oncología en un hospital, hemos recurrido a un reciente análisis que ha realizado el hospital Valle de Hebrón (278).

5.1. El análisis del gasto farmacéutico para el tratamiento de los tumores sólidos en un único centro en España: el caso del Valle de Hebrón.

Se analiza el gasto farmacéutico oncológico realizado en el hospital en el intervalo de tiempo desde el 2010 hasta el 2019 (278)

Desde 2010 hasta 2019 el peso de los antineoplásicos en el gasto total farmacéutico del hospital ha ido aumentando progresivamente a lo largo de este periodo, desde un 9.38 % en 2010 hasta un 15.69% en 2019, suponiendo un incremento del 6.31% en menos de 10 años.

Por clase farmacológica

Analizando el gasto total según la clase farmacológica, **el gasto más relevante es el correspondiente a las terapias dirigidas** (75% del gasto, para el 21% de los pacientes, con un 69% del coste en el 2010, con el uso de pocos principios activos y de un 77% en el año 2019, con más de 56 principios activos disponibles) **frente a grupo de los citotóxicos convencionales** (17% del gasto para el 76% de los pacientes), **aunque es la inmunoterapia la clase terapéutica que ha experimentado un aumento relativo del gasto más relevante, desde un 5% en el 2014 a un 12% en el año 2019.**

Por principio activo

De los 112 principios activos diferentes utilizados en todo este tiempo (2010-2019). En el año 2019, sólo el 7% de ellos, correspondientes únicamente a 8 principios activos, supusieron más del 50% del gasto total:

-Palbociclib (9.5%), Trastuzumab (8.6%), Pertuzumab (7.9%), bevacizumab (7.8%), nivolumab (6.3%), cetuximab (4.8%), pembrolizumab (3.6%) y trastuzumab emtansina (3.2%).

A destacar que durante todo el período del estudio sólo se ha comercializado un antineoplásico biosimilar, el trastuzumab (279), empezándose a utilizar en el año 2019, con un 96.1% de trastuzumab original para un 79% de los 188 pacientes totales tratados y sólo un 3.9% de trastuzumab biosimilar para un 21% de todos los pacientes tratados.

Por localización tumoral

Según el tipo de tumor, tan sólo 11 de ellos explican el 90% del gasto, correspondiendo al 71% de los pacientes, siendo de mayor a menor gasto:

Mama, pulmón no microcítico, melanoma, colon, próstata, riñón, ovario, neuroendocrino, cavidad oral y orofaríngea, sarcoma de partes blandas y tiroideas.

El tumor que supone el de mayor gasto es el de mama, con un 34.6% del gasto total correspondiente a un 26.3% de pacientes; mientras que el de melanoma es el que ha experimentado una mayor variación, llegando en el 2019 a representar un 9.7% del gasto con solo un 2% de los pacientes.

Coste medio por paciente por patología

Se ha visto que el coste medio por paciente varía mucho según la patología. El total de las 11 patologías de mayor coste medio por paciente representan el 50% de los pacientes tratados y 8 de ellas representan sólo el 8.9 % de los pacientes tratados, por tanto se trataría de patologías poco prevalentes y muy costosas, por lo que los fármacos que utilizan requerirían de un seguimiento con mayor profundidad, como el melanoma, que es la patología con el coste medio anual por paciente más elevado (37.000 €), estableciéndose como el paradigma del encarecimiento del tratamiento del cáncer por la incorporación de nuevas terapias de alto coste.

Otro tema a tener en cuenta también es que la mayoría del gasto se debe a los tratamientos para los tumores avanzados.

En el análisis del coste del tratamiento completo por paciente, la localización tumoral que más gasto ha representado en todo el período 2010-2019, es el cáncer de mama (41.584.017 € para 3.330 pacientes)

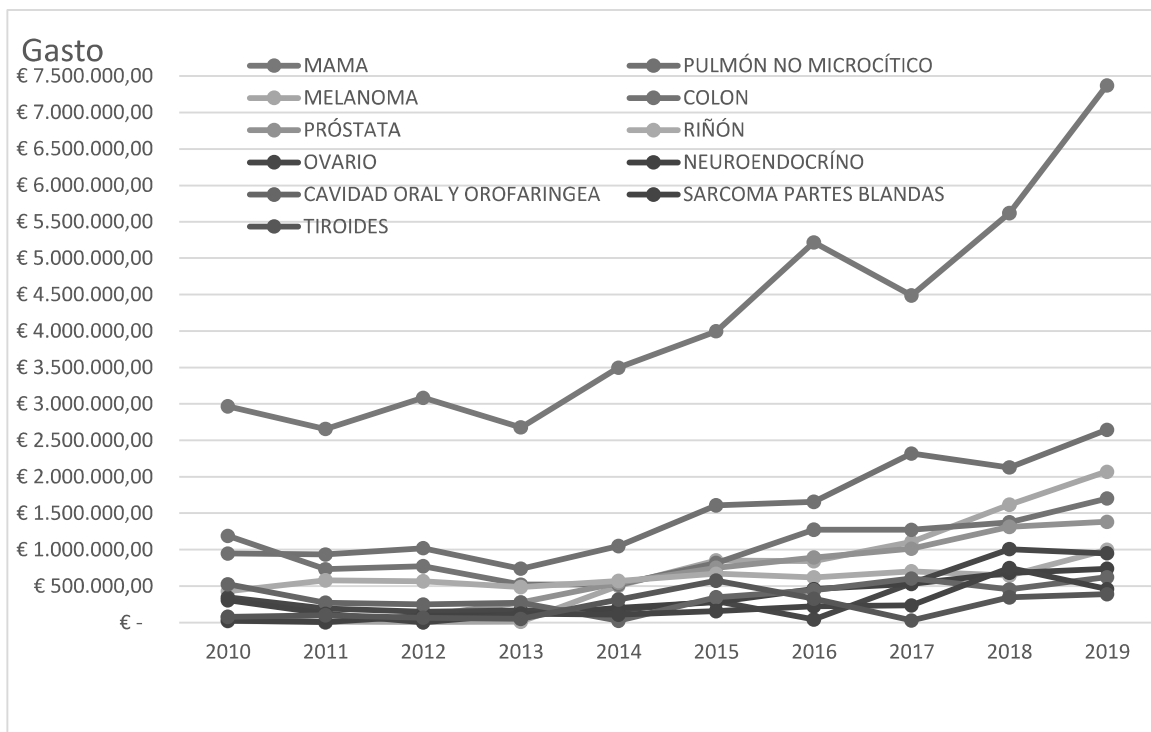


Figura 23. El 90 % del Gasto (euros) por localización tumoral y año en el entorno asistencial

Extraído de Carreras MJ. Anàlisi de la despesa farmacèutica en el tractament de tumors sòlids a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i la seva contribució a la sostenibilitat del sistema sanitari (278)

Localització tumoral	% de total Pacients	% de total Despesa	Acumulat Pacients (Pareto)
MAMA	26,32	34,64	26,32
PULMÓ NO MICROCÍTIC	11,41	12,43	37,73
CÒLON	11,23	8,00	48,96
OVARI	5,88	4,46	54,84
RECTE	4,22	1,44	59,06
PÀNCREES EXOCRI	4,19	1,35	63,25
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	4,04	2,94	67,29
CEREBRAL	3,86	1,22	71,15
PRÒSTATA	3,54	6,50	74,69
GÀSTRIC	3,00	1,22	77,69
PULMÓ MICROCÍTIC	3,00	0,05	80,69
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	2,24	0,12	82,93
SARCOMA DE PARTS TOVES	2,13	2,17	85,06
MELANOMA	2,02	9,74	87,08
BUFETA URINÀRIA	1,88	0,32	88,96
NEUROENDOCRÍ	1,84	3,47	90,80
RONYÓ	1,70	4,70	92,50
CÈRVIX UTERÍ	1,55	0,80	94,05
GIST	1,37	0,80	95,42
ESÒFAG	1,16	0,01	96,58
ENDOMETRI	1,12	0,09	97,70
TIROIDE	0,87	1,83	98,57
LARINGE/HIPOFARINGE	0,43	0,39	99,00
RINOFARINGE / CAVUM	0,40	0,01	99,40
ANAL	0,32	0,10	99,72

Tabla 25. Localizaciones tumorales que representan el 90% de los pacientes (*), en el período 2010-2019.

Extraído de Carreras MJ. Anàlisi de la despesa farmacèutica en el tractament de tumors sòlids a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i la seva contribució a la sostenibilitat del sistema sanitari (278)

Llama la atención el elevado % del gasto del melanoma con relación a su bajo número de pacientes, de igual modo con el cáncer de próstata y el de riñón.

También hay que comentar que a pesar de que el número de pacientes entre el cáncer de pulmón no microcítico y colon es similar, el gasto del cáncer de pulmón es mucho más elevado. Una de las causas podría ser que la mayoría del gasto se debe al tratamiento de la enfermedad avanzada. Las patologías donde hay más tratamiento para enfermedad avanzada o la utilización de tratamientos en enfermedad locoregional es prácticamente anecdótica, son próstata, riñón, tiroide, páncreas, ...mientras que aquellos tumores cuyo tratamiento locoregional tiene un peso específico más relevante (más de un 10%) son: mama (con un 78.33% de gasto en la enfermedad avanzada y un 21.67% para la enfermedad locoregional), melanoma (78.45% gasto en la enfermedad avanzada y 21.55% para la enfermedad locoregional), GIST (75.04% y 24.96%), tumor cerebral (82.63% y 17.37%), pulmón microcítico (88.95% y 11.05%), cérvix uterino (84.53% y 15.47%),...no hay ninguna patología que sólo presente gasto en fase locoregional y no en avanzada.

6. ELEVAR EL LISTÓN EN LA ONCOLOGÍA

Importantes avances en los tratamientos médicos han mejorado los resultados para los pacientes oncológicos. Sin embargo, muchos tratamientos oncológicos aprobados por las agencias reguladoras son de bajo valor y no contribuyen significativamente a la reducción de la mortalidad por cáncer, generando expectativas poco realistas a los pacientes y ocasionando costes de atención médica insostenibles (tabla 26)

Por lo que todos los involucrados en la atención del cáncer deberían realizar esfuerzos urgentes para seleccionar solo intervenciones sostenibles y de alto valor.

La transformación de la educación médica, la mejora en el diseño de ensayos clínicos, la calidad, la realización y la presentación de informes, el estricto cumplimiento de las normas científicas por parte de las agencias reguladoras y el uso de escalas basadas en el valor pueden contribuir a elevar el listón de las aprobaciones de medicamentos oncológicos e influir en los precios y la disponibilidad de los medicamentos (803)

Supervivencia global (SG): Ensayos clínicos que conllevan a aprobaciones regulatorias de fármacos con un beneficio de SG limitado		
YOP	Timespan study	Results
2014	2002-2014	Solid cancer drugs approvals by FDA: 71 approvals with median OS of 2.1 months
2016	2003-2013	62 new drugs approved by both FDA and EMA: 23 (43%) with OS improvement ≥ 3 months, 6 (11%) < 3 months, 8 (15%) unknowns, with no evidence of OS increment in remaining approvals. Mean OS gain of all approvals 3.43 (SD 0.63) months relative to treatment available in 2003
2017	2009-2013	EMA approved 48 cancer drugs for 68 indications: at the time of market approval, median OS benefit was 2.7 months (range 1.0-5.8) in 24/68 (35%) of indications
2020	2000-2016	First time FDA approval of novel cancer drugs for any type of cancer; 92 novel drugs for 100 indications based on 127 trials: median OS 2.40 months (IQR 1.25-3.89)
2021	2011-2020	Pcodr-approved drugs: 78/104 submissions received positive recommendation; median OS gain in approved drugs 3.7 (IQR 2.7-6.5) months as opposed to median OS increase of 1.9 (IQR 1.4-4.5) months in rejected submissions
2021	2010-2020	298 RCTs of systemic treatment in breast, colorectal and NSCLC published in high-impact journals: 86 (29%) had OS as the primary endpoint; in trials with a positive outcome, median OS increase 3.5 (IQR 2.5-6.6) months

Tabla 26. Resumen de los ensayos clínicos oncológicos más relevantes publicados para la aprobación regulatoria de las terapias oncológicas desde 2002 hasta 2020. Adaptada de Schnog JJ B, BJC 2021 (280).

YOP year of publication, OS overall survival, FDA Food and Drug Administration, EMA European Medicines Agency, SD standard deviation, IQR interquartile range, Pcodr pan-Canadian Oncology Drug Review, RCT randomised controlled trial, NSCLC non-small cell lung cancer.

A destacar el dato de los 298 ensayos clínicos realizados entre 2010 y 2020 para la aprobación de fármacos de cáncer de mama, colorrectal y NSCLC, sólo el 29% tenían como endpoint primario la SG (Supervivencia global), y en aquellos estudios con un resultado positivo, la mediana de la mejora en la SG ha sido de 3.5 meses (281).

En la siguiente tabla (tabla 27), se muestran como de los fármacos oncológicos aprobados desde el 2002, menos de la mitad presentaban unas valoraciones de beneficio clínico significativo según las escalas de valor de las distintas sociedades médicas internacionales (ASCO, ESMO, NCCN) (282-284).

Escalas basadas en el “valor” de las sociedades médicas: fármacos probados en los EECG oncológicos son valorados como significativos en menos de la mitad de la mayoría de los estudios		
YOP	Timespan study	Results
2014	2002-2014	Solid cancer drug approvals by FDA: 30/71 (42%) would have met ASCO-CRC threshold for a clinically meaningful benefit to patients (2.5 months and ≥ 25 –30% OS increase), 9/71 (13%) uncertain benefit
2017	2011-2015	All RCTs on breast, pancreas, lung and colorectal cancer: 277 RCTs; 138 (50%) favour experimental group with 43/138 (31%) meeting ESMO-MCB benefit threshold (score 4 or 5 in a palliative setting, score A or B in curative setting)
2017	2011-2015	All RCTs on breast, pancreas, lung and colorectal cancer with significant difference favoring experimental group: 277 RCTs; median ASCO-VF score 25 (range 2–77; score ≥ 45 considered substantial benefit) and 38% met the ESMO-MCB benefit threshold
2017	2009-2013	EMA approved 48 cancer drugs for 68 indications: 23 associated with OS benefit; 11/23 (48%) were scored as meaningful with the ESMO-MCB scale
2017	2000-2015	All new biologics and molecular entities that were FDA approved; 37/51 (72%) new drugs evaluated: 13/37 (35%) drugs showed meaningful benefit by ESMO-MCB with median ASCO-VF 37 (IQR 20–52)
2017	2006-2016	FDA-approved 63 drugs for 118 indications; 46 (43.8%) met the ESMO-MCB threshold of clinical benefit
2017	2011-2016	EMA approved 38 solid cancer drugs based on 70 studies; 11 and 21% met approval thresholds of adapted and original ESMO-MCB, respectively
2020	2009-20017/19	New drugs for solid cancers approved by both FDA and EMA; 47 drugs for solid cancers; ESMO-MCB 13/47 (28%) met the benefit threshold and 15/36 (42%) met substantial benefit threshold of the ASCO-VF (not applicable to 11 indications)
2020	2012-2017	106 trials led to FDA approvals of 52 drugs for 96 indications: thresholds of clinical benefit were met in 43% of ASCO-VF, 34% of ESMO-MCB, 73% of ASCO-CRC (OS > 2.5 months and PFS > 3 months) and 69% of NCCN Evidence Blocks (score 4 and 5 and combined 16 or higher for efficacy, safety, quality and consistency of evidence, affordability)
2021	2011-2020	Pcodr-approved drugs: 78/104 submissions received positive recommendation; 61% of accepted submissions considered of benefit based on ESMO-MCBS as to 19.2% in rejected submissions
2021	2006-2019	FDA approved 55 oncology drug indications scorable with ASCO-VF with subsequent publications relevant for reassessing ASCO-VF scoring: at FDA approval 40.0% substantial benefit (score ≥ 45), 49.1% low (score ≤ 40) and 10.9% intermediate. At 3 years post approval based on 9 follow-up publications, despite changes in individual scores, 40.0% remained substantial, 50.9% low (score ≤ 40) and 9.1% intermediate
2021	2006-2017	214 FDA and 170 EMA approvals with 40 and 58% of indications including QOL assessment in trials; using ASCO-VF and ESMO-MCB scales, QOL bonus criteria were detected in 13 and 17% of FDA and 21 and 24% of EMA approvals

Tabla 27. Valoraciones de las distintas escalas basadas en el “valor” de las sociedades médicas oncológicas para los ensayos clínicos de las terapias oncológicas. Adaptada de Schnog JJ B, BJC 2021 (280).

YOP year of publication, OS overall survival, FDA Food and Drug Administration, EMA European Medicines Agency, SD standard deviation, IQR interquartile range, Pcodr pan-Canadian Oncology Drug Review, RCT randomized controlled trial, NSCLC non-small cell lung cancer, ASCO-CRC American Society of Clinical Oncology Cancer Research Committee, ESMO-MCB European Society of Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit scale, ASCO-VF American Society of Clinical Oncology Value Framework, NCCN National Comprehensive Cancer Network, PRO patient-reported outcome, CONSORT consolidated standards of reporting trials, RQS reporting quality score, NIHR National Institute for Health Research, ISQOLR International Society of Life Research, RR response rate, PFS progression-free survival, AA accelerated approval.

En la siguiente tabla (tabla 28) se evidencia como las aprobaciones de los fármacos cada vez más, se basan en ensayos clínicos sin un comparador activo (de un único brazo) o en estudios no randomizados.

De las aprobaciones por la FDA para 92 fármacos contra el cáncer para 100 indicaciones basados en 127 estudios, el 74.8% de éstos eran no randomizados (285).

No randomizados y estudios de un único brazo: las aprobaciones de los fármacos están basadas cada vez más en Ensayos clínicos randomizados únicos o en estudios de un único brazo no randomizados		
YOP	Timespan study	Results
2011	1992-2010	FDA approved 35 oncology drugs for 47 indications via accelerated approval pathway: 28/47 (59.6%) were based on non-RCTs. Conversions to regular approval occurred in 26/47 (55.3%) indications; 24/26 (92%) based on RCTs
2014	2005-2012	FDA approved 188 novel agents for 206 indications based on 448 trials; 55/448 are cancer trials; 52.7% not randomised
2016	1999-2014	76 pharmaceuticals (44/795 EMA, 60/774 FDA) approved without RCT; 34 haematological, 15 oncological indications
2017	2009-2013	EMA approved 48 cancer drugs for 68 indications: 8 (12%) single-arm study
2018	1992-2017	FDA granted AA for 64 drugs for 93 indications; 67 of 93 (72%) indications were based on single-arm trials
2019	2006-2018	FDA approved 59 drugs for 85 indications based on RR: only 9% were RCTs
2020	2000-2016	First time FDA approval of novel cancer drugs for any type of cancer; 92 novel drugs for 100 indications based on 127 trials: 95 (74.8%) nonrandomized
2020	2011-2018	FDA approved 42 immunotherapy approvals; 21/44 (477%) were single-arm trials
2020	2014-2019	187 trials led to 176 approvals by FDA for 75 anticancer drugs; 64 (34%) were single-arm trials
2021	2016-2020	49 drug approvals by FDA based on 52 trials for haematological malignancies: 40% non-phase 3 trials
2021	2011-2020	pCODR approved drugs: 78/104 submissions received positive recommendation; 92.3% phase 3 RCT in approved indications, as opposed to 57.7% in rejected submissions

Tabla 28. Estudios no randomizados y de un único brazo (sin un comparador activo). Adaptada de Schnog JJ B, BJC 2021 (280).

Con toda esta evidencia, se pueden hacer varias recomendaciones que podrían contribuir a elevar el listón en oncología (recuadro 1). El primer paso importante es el reconocimiento del alcance de los problemas descritos anteriormente.

La educación médica debe transformarse para que los clínicos estén mejor preparados para las responsabilidades más amplias y los aspectos sociales de la medicina moderna, la interpretación de datos, la investigación y la selección de tratamientos ponderados por valor.

Recuadro 1. Recomendaciones para elevar el listón en el campo de la oncología. Adaptada de Schnog JJ B, BJC 2021 (280).

Reconocimiento de las limitaciones de la evidencia generada en los ensayos clínicos que conducen a la aprobación de los medicamentos oncológicos y seguidamente de una transformación en la educación médica

Mayor enfoque en la educación médica en el principio de "menos es más" con especial atención a las habilidades de comunicación para transmitir de forma precisa la información pronóstica y con objeto de la instauración oportuna de los cuidados paliativos.

Insistir en la mejora en el diseño, la realización y la ejecución de los ensayos clínicos empleando criterios de valoración significativos válidos, brazos comparadores adecuados y la replicación de los hallazgos o la reducción de los valores de p.

Las revistas científicas deben evitar el sesgo en las publicaciones con informes claros que limiten las conclusiones abstractas del criterio de valoración primario del ensayo.

Limitación estricta del uso por parte de la agencia reguladora del procedimiento de aprobación acelerada a las verdaderas necesidades médicas no cubiertas; búsqueda rigurosa de ensayos confirmatorios de alta calidad después de las aprobaciones aceleradas; monitorización meticulosa posterior a la comercialización por el tema de la seguridad con intervención rápida en caso de aparición de alguna alerta

El cumplimiento de la aprobación de la agencia reguladora a las indicaciones estudiadas en el ensayo clínico pivotal

Esfuerzo en conjunto y coordinado para abordar los precios de los medicamentos oncológicos con el objetivo de equilibrar los precios con la eficacia de los medicamentos y con una distribución justa de la atención médica.

Esfuerzo en conjunto y coordinado para estudiar programas de dosificación alternativos, más bajos y menos frecuentes que mantengan la eficacia de los medicamentos oncológicos.

Se necesitan esfuerzos concertados a todos los niveles (médicos, investigadores clínicos, sociedades médicas, compañías farmacéuticas, agencias reguladoras, pagadores y políticos) para que esto se aborde de manera efectiva.

La integración de escalas basadas en el valor en las políticas de las agencias reguladoras debería elevar el listón de las aprobaciones de medicamentos, así como influir en los precios y la disponibilidad de los medicamentos. Como los medicamentos oncológicos a menudo se pueden dosificar con más frecuencia de lo necesario, se deben estudiar dosis más bajas, programas de dosificación alternativos y tiempos de tratamiento más cortos (286). Se han iniciado esfuerzos para reducir el uso de pruebas, tratamientos, procedimientos y costes inadecuados en oncología, como la iniciativa «Elegir sabiamente» (287). La pandemia de COVID-19 ha afectado los recursos de atención médica que instan a la comunidad médica a adherirse cada vez más sólo a intervenciones de atención médica de alto valor en todos los campos médicos.

7. DISCUSIÓN

Varias investigaciones confirman que no existe una asociación positiva entre la renta de un país y los precios de los fármacos oncológicos, sino más bien se trata de una relación inversa, lo que conlleva a una gran desigualdad en la asequibilidad de estas intervenciones innovadoras debido principalmente a la gran variabilidad que presentan los diferentes países en su poder de compra.

Una posible explicación de los precios tan elevados en los países de rentas más bajas comparados con los precios de los países europeos de rentas elevadas podría deberse a su **falta de políticas de precio y reembolso**, que sí se han implementado en los diferentes países europeos y han demostrado ser considerablemente efectivas. (288-295).

Además, dada su capacidad de pago, los sistemas de salud de los países de rentas elevadas representan unos mercados muy atractivos para la industria farmacéutica. En contraste, los países de rentas más bajas manejan unos presupuestos muy ajustados y, por lo tanto, tienen **menos poder de negociación frente a las farmacéuticas** (296).

Otro aspecto para considerar es que con los **fármacos oncológicos** o no se consigue ningún **descuento** o éstos son **muy bajos**, hecho que se atribuye a que muchas de estas terapias oncológicas son monopolios y **no disponen de terapias alternativas**, mientras que para aquellos fármacos de los que se dispone de intervenciones alternativas, sí se llegan a conseguir grandes descuentos (297); esto mismo se confirma para los fármacos citostáticos (alcanzándose en torno al 17 % de descuento) para los que ya se dispone de genéricos, comparado con los anticuerpos monoclonales (un 7-8% de descuento) para los que no se dispone de biosimilares (298).

El hecho de que la industria farmacéutica no está ofreciendo precios de fármacos oncológicos en línea con la renta de cada uno de los países (299), nos lleva al punto de la necesidad de los gobiernos de regular estos precios, ya que se ha demostrado que una regulación de los mismos bien diseñada, basada en evidencia a través de las ETSs (Evaluaciones de las tecnologías sanitarias ó HTAs) puede ayudar a mantenerlos en unos niveles mucho más asequibles y sostenibles (288,292, 300-302) .

Para mejorar el acceso a las nuevas intervenciones oncológicas, los gobiernos han reforzado y consolidado la colaboración entre países (303,304).

Recientemente ya se han producido algunas colaboraciones entre algunos países europeos (Baltic Procurement Initiative, Beneluxa Initiative, Valetta Declaration, ...), con algunos éxitos, como el caso de la negociación de Beneluxa para el precio de nursinersen (305,306), pero hasta la fecha, focalizados en otras áreas distintas a la oncología.

Otro aspecto relevante, es el hecho de que muchos países europeos, aplican la política de referencia de precios externos (es decir, evaluación comparativa de precios internacionales), es decir, la práctica de utilizar los precios de un medicamento en uno o varios países para obtener un punto de referencia o precio de referencia, con el fin de establecer o negociar el precio. Incluso si los pagadores pudieran lograr precios más bajos en las negociaciones de reembolso de seguimiento, la comparación inicial de precios se realiza en función de los precios oficiales, ya que los precios con descuento se mantienen confidenciales, por lo que los pagadores corren el riesgo de pagar de más. Esto podría deberse a que se incentiva a los fabricantes a lanzar estos medicamentos en países de alto precio y a diferir la entrada en

el mercado en los países de menor precio, de modo que no se vean obligados a afectar negativamente el precio de referencia internacional. Por lo que también se estaría retrasando la entrada de los nuevos fármacos en aquellos países cuyos precios se presupone que van a ser menores.

Aún no se ha explorado el alcance de los beneficios en términos de accesibilidad para los pacientes y ahorros para los pagadores, que la divulgación de los descuentos de confianza y acuerdos similares podría ofrecer.

En concreto en España, se evidencia que, de las innovaciones oncológicas aprobadas por la EMA en 2016-2019, en 2020, los pacientes españoles sólo tienen acceso al 59% de éstas, a diferencia de países como Alemania y Dinamarca con prácticamente un 100% de acceso a todas ellas.

También hay que considerar el cambio en el perfil de las nuevas terapias oncológicas que se están desarrollando, siendo cada vez más el número de medicamentos huérfanos y de anticuerpos monoclonales aprobados por las agencias regulatorias, pasando a ser prácticamente dominantes, así como terapias génicas y celulares, por lo que la complejidad asociada y el coste de estos medicamentos innovadores pueden explicar en parte su baja asequibilidad en ciertos mercados.

Esta diferencia en la asequibilidad de las terapias innovadoras oncológicas no sería un problema sino se hubiese demostrado que existe una correlación entre los indicadores nacionales económicos, el gasto en sanidad y la supervivencia relativa de los pacientes oncológicos.

Se han propuesto diversas iniciativas con el objetivo de mejorarla y al mismo tiempo preservar la rentabilidad de la industria farmacéutica y no minar así su capacidad de investigación y desarrollo de nuevos fármacos, pero casi todas pasan por disponer de los datos reales sobre los costes de I+D, fabricación y costes de distribución, que generalmente no son divulgados públicamente. Esta falta de transparencia acerca de los costes socava los esfuerzos para evaluar la equidad de los precios de los medicamentos (57, 307,308), agravando la asimetría de la información en beneficio de los vendedores.

En este aspecto, preocupa ver como los costes I+D se han ido incrementado con el tiempo, y también el hecho de que no hay una respuesta simple a la pregunta de cuánto cuesta de media investigar y desarrollar una nueva entidad molecular (NME).

Se podría valorar si esta divulgación de información se debiera hacer cumplir a través de la legislación, regulación y acción judicial o como condición para recibir investigación pública fondos, beneficios fiscales, aprobación regulatoria, o listado en un formulario para reembolso.

Otra de las posibles soluciones se basa en el periodo de exclusividad y patente que se les confiere a las distintas terapias comercializadas, planteándose la opción de ofrecer un monopolio más prolongado con un menor precio frente a un monopolio más corto a un precio más elevado, puesto que proporciona las mismas ganancias al innovador y la teoría económica sugiere que es mejor desde una perspectiva social. Al igual que, unir el valor terapéutico a los

periodos de exclusividad y el precio propuesto; permitiendo a las autoridades utilizar ambos, tanto el precio como el monopolio para incentivar productos de alto “valor” a precios más bajos mientras permite a los fabricantes una flexibilidad para elegir a lo largo de un precio, la duración del periodo de exclusividad.

Por todo ello, es necesario adoptar un sistema de cuidado de salud oncológico basado en el “valor”, determinado por todos los protagonistas que forman parte de este cuidado, incluyendo pacientes, pagadores, oncólogos, y proveedores, y clarificando el role de la evaluación del “valor” en cada uno de los pasos de todo el proceso desde la aprobación del fármaco por las agencias reguladoras hasta la toma final de decisiones con el paciente.

Para determinar este “valor”, las organizaciones médicas internacionales han desarrollado unas herramientas enfocadas a ayudar tanto a los clínicos, como a los decisores e incluso a los pacientes a discernir entre fármacos de bajo-beneficio y alto-coste frente a terapias de mayor-beneficio y menor coste.

Como hemos comprobado en este trabajo, el problema radica en que no todas estas herramientas arrojan los mismos resultados, con lo que hay fármacos que con una herramienta determinada es considerado de “valor”, pero con otra, es considerado que no aporta un beneficio clínico relevante y lo que es peor, estas valoraciones no influyen ni se reflejan en el precio que se va a establecer para esa terapia. Por lo que, hasta la fecha, la utilidad de las mismas está más que cuestionada.

Viéndose una tendencia cada vez mayor hacia unos precios medios de los nuevos fármacos notablemente más elevados, con una aportación en beneficio clínico muy modesta.

Con el ICER y sus umbrales desde 50.000 hasta 150.000 \$ por QALY, se demuestra que los fármacos oncológicos son una de las dos clases terapéuticas que requieren de una mayor reducción de precio para poder alcanzar el umbral de 150.000 por QALY.

Se ha visto que disponer del informe ICER, en el momento adecuado, antes de la aprobación por la FDA, puede condicionar a que los precios se ajusten más al VBP; aspecto sobre el que sí se puede actuar.

Las diferentes agencias de evaluación HTA, por su disparidad en los métodos, procedimientos y distintos parámetros de interés, establecen diferentes recomendaciones que conllevan a incrementar esa diferencia en la asequibilidad a las innovaciones oncológicas. A parte del hecho de, la gran duplicidad de recursos que implican todas estas diferentes evaluaciones. Se está valorando seriamente un único organismo europeo centralizado, el EUnetHTA para una única evaluación científico-técnica, para que posteriormente a nivel de cada uno de los estados miembros se determine ya únicamente las cuestiones sensibles de cada país (económicas, organizativas, ..). Hemos visto que la valoración de la EUnetHTA es más rápida que las de las distintas HTAs (HAS, IQWiG, AIFA, ...) por lo que adelantando las evaluaciones podríamos influir de una mejor manera sobre el “valor” y “precio” de los fármacos oncológicos a la hora de las determinaciones de precio-reembolso en cada uno de los países.

Las diferentes herramientas de “valor” desarrolladas por las organizaciones oncológicas internacionales (ESMO, ASCO, NCCN, ICER, Drug Abacus) con el propósito de ayudar a obtener un sistema de salud con un mayor beneficio clínico a un precio asequible, no son

coincidentes entre sí.

Cuando se comparan sus evaluaciones para los fármacos con una misma indicación terapéutica, como el cáncer de próstata y cáncer de mama, vemos que no coinciden a la hora de determinar cuáles de ellos aportan un mayor “valor”, aunque sí hay una mayor coincidencia a la hora de determinar las opciones terapéuticas de “escaso valor”. Incluso, en algunos casos, fármacos con un mayor valor de la ratio ICER (mayor coste y/o menor beneficio), tienen precios más elevados que otros que son más coste-efectivos.

A la hora de poder considerar si el uso de estas herramientas de “valor” sería de ayuda para la inclusión de los fármacos oncológicos en los petitorios hospitalarios, vemos que se aprueban fármacos con valoraciones de la escala ESMO de 1 (cuando sólo los valores de 4 y 5 son los puntos de corte que implican beneficio clínico significativo), y lo más preocupante es como fármacos con un valor de ESMO =1, presentan el mismo precio que un fármaco con valor de ESMO =5. Respecto a la escala ASCO (se considera que las valoraciones > 20, son clínicamente relevantes), de 9 fármacos evaluados e incluidos en el hospital, sólo 4, es decir, menos de la mitad presentaban valoraciones > 20. Igualmente, hay fármacos con una valoración de ASCO de 6.7 a un mayor precio que otra terapia con un valor de ASCO de 30.5.

Resaltando que hay fármacos con una valoración de ESMO de 1 y una valoración de ASCO de 49, arrojando recomendaciones totalmente dispares. De hecho, en general, de los fármacos oncológicos estudiados que se incluyeron en el hospital, su valoración media de ESMO fue de 2 (no beneficio clínico significativo), de ASCO de 13 (también por debajo del umbral considerado como clínicamente relevante) y con un porcentaje de diferencia de su precio real frente al precio marcado por la Drug Abacus de un 149%.

Comparando las herramientas de ICER y de ASCO, en 6 fármacos analizados, sólo 2 (el 33%) está por debajo del umbral de ICER de 100.000 \$ por QALY. Hay fármacos con un valor de ASCO de 47.3 y un ICER de 124.247 \$ y otros con un valor de ASCO de 46.2 y un ICER de 472.668 \$, por lo que implica que la herramienta de ASCO tampoco nos ayudaría en todos los casos a discernir las opciones más coste-efectivas. Importante también destacar que, diferentes evaluadores arrojaron diferentes resultados al utilizar la misma herramienta de ASCO, (baja fiabilidad inter-evaluador), por lo que esto limitaría mucho el uso de estas herramientas en la práctica clínica real.

A nivel de país, la utilización de estas herramientas tampoco nos ayuda a poder establecer diferentes precios para fármacos de “alto valor” frente a otros de “menor valor”, de hecho, como hemos visto, fármacos de alto valor según ESMO y ASCO presentan los mismos precios de media que los fármacos considerados de “bajo valor” por estas mismas herramientas, sólo parece que en Francia los fármacos clasificados de “bajo valor” por ASCO sí presentan menores precios.

Por tanto, debería considerarse seriamente que los precios en Europa deberían estar alineados con su beneficio clínico ó aquellos fármacos que presenten un “menor valor” deberían estar sujetos a unas negociaciones de precios mucho más estrictas.

A la hora de la aprobación de los fármacos por las agencias reguladoras (EMA y FDA), se ve como sólo un 27% y un 33% de los fármacos cumplen los umbrales de beneficio clínico

relevante según ESMO y ASCO, respectivamente y en el periodo posterior a la comercialización, este porcentaje sólo se incrementa al 54%, es decir sólo la mitad de las terapias oncológicas aportarían “valor” relevante para los pacientes oncológicos.

Por lo que nos hacemos la pregunta, ¿Qué aplicabilidad realmente nos ofrecen o les debiéramos otorgar a estas herramientas ?, puesto que, arrojan resultados dispares entre ellas a la hora de una misma indicación, a la hora de la inclusión y/o aprobación en los petitorios hospitalarios, y tampoco nos ayudan a establecer una política de precios a nivel nacional, estableciendo menores precios a los fármacos de “bajo valor” y permitiendo mayores precios a los de “mayor valor”.

Con los MCDA, además de ganar en la transparencia sobre de las valoraciones que ofrecen, sí hemos visto una mayor consistencia en los resultados que ofrecen distintos MCDAs para los mismos fármacos. Remarcar el hecho de que, con otro tipo de herramientas donde sólo se evalúan 4 criterios (eficacia comparativa, coste-eficacia, seguridad y costes totales), sólo se cubrirían el 57.7% de los aspectos críticos de “valor” de un fármaco, dejándose por valorar un 42.3% de aspectos que todas las partes implicadas en el fármaco (clínicos, pagadores, decisores, pacientes...) consideran como relevantes. De hecho, hay fármacos cuya valoración final ha sido muy diferente cuando no se han considerado todos los criterios, por tanto, sería recomendable que cuando se vaya a establecer el “valor “real de un fármaco se utilicen todos los criterios relevantes para el mismo.

Al estudiar si hay coherencia entre las valoraciones que se establecen por MCDA y por las herramientas de ESMO, ASCO, NCCN, ICER y Drug Abacus, aunque se trata sólo de un ejemplo, y esto no sería para nada concluyente, sí que se aprecia una mayor consistencia entre MCDA, ICER y Drug Abacus, no siendo así con ASCO. Preocupa el caso de TAS-102, ya que según MCDA no aportaría valor frente a las terapias actuales, ICER y NCCN también le confieren un “bajo valor”, mientras que para ESMO =3 y ASCO, presenta un valor>20 (sí beneficio clínico relevante)

Por lo que, a pesar del gran número de iniciativas cuyo fin es conseguir una Oncología sostenible, universal y de calidad, por ahora no se ha conseguido que sean adoptadas de forma sistemática en la práctica clínica real, que sean capaces de ofrecer unos resultados consistentes entre ellas y que realmente ayuden a la toma de decisiones, consiguiendo un mejor acceso para aquellas intervenciones con un mayor valor terapéutico frente a las de un bajo valor.

Otro aspecto preocupante es que, en datos de vida real, el beneficio aportado por muchos de estos fármacos no es el mismo que el determinado en el ensayo clínico y aunque en comparación con el momento de la aprobación, más terapias oncológicas mostraron una mejoría en la SG y la Calidad de vida y cumplieron con los umbrales ESMO-MCBS o ASCO-VF posteriormente a la comercialización, **sólo aproximadamente la mitad de los ensayos cumplieron el umbral de beneficio clínicamente relevante.**

Por lo que puede ser muy importante poder medir los resultados sanitarios para comprender el impacto real de la introducción de un nuevo medicamento, utilizando estas herramientas en colaboración con la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, y se podría plantear una valoración post-comercialización de las terapias y una modificación posterior del precio si no ofrecen este alto beneficio terapéutico.

Por último, al analizar el gasto farmacéutico oncológico en un único centro hospitalario español, vemos que, de 112 principios activos utilizados en oncología sólo un 7% de ellos (8 principios activos), suponen más del 50% del gasto total. Siendo el melanoma, la patología con el coste medio anual por paciente más elevado, y la mama, la patología que mayor gasto de todas ha representado, ambos datos dignos de mención puesto que como hemos detallado en este trabajo, son las dos patologías oncológicas que mayor prevalencia presentarán en 2040.

Debido a un incremento en la incidencia del cáncer y a este mayor coste asociado al mismo, es imperativo para todos los sistemas nacionales de salud, la búsqueda de soluciones para intentar garantizar mínimamente un acceso sanitario de calidad y equitativo a todos los pacientes oncológicos. Entre algunas de las iniciativas y soluciones propuestas detallamos:

- Distribución de los costes I+D según las diferentes rentas per cápita de los países, requiriéndose de un compromiso de transparencia de estos costes de I+D por parte de las empresas farmacéuticas.

- Fórmulas de precio asociadas a un mayor periodo de exclusividad a un menor precio ó periodos de protección de patente asociados a un mayor “valor” terapéutico.

- Modelos de precios, basados en cálculos estipulados de los costes (I+D, Fabricación, marketing, margen beneficio, nº pacientes)

- Y la iniciativa de asociar el precio de las intervenciones oncológicas al “valor” de las mismas utilizando estas herramientas que hemos detallado y analizado en este trabajo.

En nuestras manos está, buscar soluciones o implementar las ya propuestas para hacer de este sistema de salud oncológico el mejor posible para todos los pacientes, teniendo en mente que los pacientes somos todos.

8.CONCLUSIONES

1. Las herramientas de “valor” desarrolladas por diferentes organizaciones oncológicas internacionales (ESMO, ASCO, NCCN, ICER, Drug Abacus) no son coincidentes en sus valoraciones.

1. 1. Utilizadas a nivel de los fármacos para una misma indicación terapéutica, sólo son coherentes a la hora de discernir las opciones terapéuticas de “escaso valor”, no siendo concluyentes a la hora de determinar las que aportan un “mayor valor”.

1.2. Para la inclusión de las terapias oncológicas en los petitorios hospitalarios, la evaluación que ofrecen estas herramientas no se correlaciona con la decisión de la comisión hospitalaria, con una mayoría de fármacos aprobados con una valoración de beneficio clínico no significativamente relevante.

1.3. Aplicadas a nivel nacional, los fármacos considerados de “alto valor” presentan una media de precio similar a los de “bajo valor”, constatándose que el beneficio clínico no va asociado al precio de las terapias.

1.4. Tampoco hay correlación entre las evaluaciones que arrojan estas herramientas y las aprobaciones por las agencias reguladoras (EMA y FDA), con sólo un tercio de los fármacos aprobados cumpliendo los umbrales de beneficio clínico significativo; Incrementándose escasamente hasta la mitad de ellos, en el periodo post-comercialización.

2. Los MCDAs presentan mayor consistencia en sus resultados, pero al compararlos con los que ofrecen el resto de las herramientas como la de ESMO y ASCO, aparecen divergencias en sus valoraciones. Evidenciándose la importancia de considerar todos los aspectos “críticos” de una intervención oncológica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136, E359–E386
2. Stewart BW, Wild CP. World Health Organization, International Agency for research on Cancer, World cancer report. Lyon: IARC Press; 2014.
3. https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
4. Instituto Nacional de Estadística (INE)
5. El mercado oncológico superará los 130.000 millones en ... - El Global
6. www.elglobal.net/.../el-mercado-oncologico-superara-los-130-000-millones-en-2018-
7. Sullivan R, Peppercorn J, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol*. 2011; 12(10):933-980.
8. Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014
9. Global Cancer Observatory. Globocan 2020. <http://gco.iarc.fr/>
10. Fojo T, Mailankody S. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics. The pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140:1225-1236.
11. Howard DH, Bach PB, et al. Pricing in the market for anticancer drugs. *J Econ Perspect*. 2015; 29(1):139-62.
12. <http://www.20minutos.es/noticia/1955826/0/cancer/gasto/sanitario/> Accessed December 10, 2019
13. Rahib L, et al. Estimated Projection of US of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Network Open*. 2021; 4(4):e214708.
14. Kantarjian H, Steensma D. High cancer drug prices in the United States: reasons and proposed solutions. *J Oncol Pract*. 2014; 10(4):e208-211.
15. Walker J. High prices for drugs attacked at meeting. *Wall Street Journal*. June 1, 2015; Health
16. Incollingo BF. Considering costs: What's an immunotherapy worth? July 16, 2015. <http://www.curetoday.com/publications/cure/2015/immunotherapy/consideri-cost-what-an-immunotherapy-worth>. Last accessed July 28, 2015
17. Mariotto AB, Yabroff KR, et al. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst* 103:117-128, 2011. <https://www.fool.com/investing/2017/09/16/which-of-these-5-will-be-the-best-selling-drug-wor.aspx>
18. Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: Innovation, efficacy and costs. *JAMA Oncol* 1: 539-540, 2015.
19. Howard DH, Bach PB, et al. Pricing in the market for anticancer drugs. *J Econ Perspect* 29:

139-162, 2015.

20. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory(Internet). (Cited 2020 Apr 5). Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
21. Ades F, Senterre C, et al. Discrepancies in cancer incidence and mortality and its relationship to health expenditure in the 27 European Union member states. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2897-902.
22. Moye-Holz D, et al. Comparison of Prices and affordability of cancer medicines in 16 countries in Europe and Latin America. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2021.
23. Iyengar S, Tay-Teo K, et al. Prices, costs and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *Plos Med* 2016;13: e1002032
24. Salmasi, S, et al. Pricing appraisal of anti-cancer drugs in the South East Asian, Western Pacific and East Mediterranean Region. *BMC Cancer*. 2017; 17:1-11
25. Khatib R, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: An analysis of the PURE study data. *Lancet* 2016; 387:61-9
26. Machado M, O' brodovich R, et al. International Drug Price comparisons: quality assessment. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 29(1):46-51
27. Hawlik K, et al. Access to High-priced medicines in hospital settings in Europe a study in four European countries. Amsterdam; 2014. Disponible en: <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2016/04/Access-to-High-priced-medicines-in-the-hospital-sector.pdf>
28. OECD. Addressing challenges in access to oncology medicines. Analytical report. Paris. 2020.
29. Moye-Holz D, et al. Availability, prices, and affordability of selected essential cancer medicines in a middle-income country - the case of Mexico. *BMC Heal Serv Res*. 2020;20: 1-11.
30. Sarwar MR, et al. Availability of anticancer medicines in public and private sectors, and their affordability by low, middle and high income class patients in Pakistan. *BMC Cancer*. 2018;18: 1-11
31. World Health Organization. Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts: a comprehensive technical report for the World Health Assembly Resolution 70.12: operative paragraph 2.9 on pricing approaches and their impacts on availability and affordability of medicines for the prevention and treatment of cancer. World Health Organization. Geneva. 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277190>.
32. Newton M. Patients W.A.IT. Indicator Survey (IQVIA, abril 2021). <https://efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>
33. Newton M. <https://www.iqvia.com/library/white-papers/perspectives-on-the-availability-of-innovative-medicines>
34. Hofmann S, Dipl-Vw, et al. The Definition of Innovation in Health Technology Assessment: A Review of the Literature. *Value Health*, 2021.

35. Choi h. Global comparison of cancer outcomes: standardization and correlation with healthcare expenditures. *BMC Public Health* 2019 Aug 7;19(1):1065. doi: 10.1186/s12889-019-7384-y.
36. United Nations Development Programme: Human Development Report 2013. The rise of the South: Human progress in a diverse world. In.; 2013
37. Hyman DA, et al. Pricing and Paying for Cancer Drugs. Policy Options for Fixing a broken system. *Cancer J.* 2020; 26:298-303
38. Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy and costs. *JAMA Oncol.* 2015;1: 539-540
39. The president's Cancer Panel. Promoting Value, Affordability and Innovation in Cancer Drug Treatment. Bethesda, MD: President's Cancer Panel. March 2018. (third).
40. Siddiqui M, Rajkumar SV. The high costs of cancer drug and what we can do about it. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 935-943
41. Fojo T, et al. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics – the pursuit of marginal indications and me-too mentality that stifles innovation and creativity: The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140:1225-1236.
42. Kumar H, et al. An appraisal of clinically meaningful outcomes guidelines for oncology clinical trials. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1238-1240.
43. Cohen D. Cancer drugs: high price, uncertain value. *BMJ.* 2017; 359: j4543.
44. Szabo L. Dozens of new cancer drugs do little to improve survival, frustrating patients. *KHN.* 2017. Disponible en : <https://khn.org/news/dozens-of-new-cancer-drugs-do-little-to-improve-survival-frustrating-patients>. Último acceso, 20 abril, 2020.
45. Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate endpoint and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med* 2015;175: 1992-1994.
46. Davis C, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ.* 2017; 359: j4530.
47. Prasad V. Do cancer drugs improve survival or quality of life? *BMJ.* 2017; 359: j4528.
48. Rupp T, et al. Quality of life, Overall survival, and costs of cancer drugs approved based on surrogate endpoints. *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 276-277,
49. Silver C, et al. Overcharged: Why Americans Pay Too Much for Health Care. Washington, DC: Cato Institute; 2018.
50. Mello MM. What makes ensuring access to affordable prescription drugs the hardest problem in health policy. *Minn Law Rev.* 2018; 102: 2273-2305.
51. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Making medicines affordable: A National Imperative. Washington, DC: The National Academies Press; 2018
52. Advancing Medicine Professionalism Foundation. Advancing a national dialogue around avoiding unnecessary medical tests and treatments: our mission. *Choosing Wisely.* 2012. Disponible en: <https://www.choosingwisely.org/our-mission/ultimo-acceso>, mayo 2020.

53. Ratain MJ, et al. Interventional pharmacoeconomics- a new discipline for a cost-constrained environment. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 1097-1098.
54. Johnson C. After outcry, drugmakers decide not to triple the price of a cancer pill. *Washington Post.* 2012. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2018/05/15/after-outcry-drugmakers-decide-not-to-triple-the-price-of-a-cancer-pill/>. Último acceso, Diciembre 2020
55. PatientView. Corporate reputation of Pharma in 2018-the patient perspective. 2019. <http://createsend.com/t/j-745C162ED8766EEF2540EF23F30FEDED>
56. Prasad V, et al. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med* 2017; 177:1569-75.
57. Sarpatwari A, et al. State initiatives to control medication costs—can transparency legislation help? *N Engl J Med* 2016; 374:2301-4.
58. Council of Europe Parliamentary Assembly. Resolution 2071, 30 th sitting. Public health and the interests of the pharmaceutical industry: how to guarantee the primacy of public health interests? 2015. <http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=22154&lang=en>
59. Saez C. Negotiators agree on game-changing WHA resolution for medicine price disclosure. *Health Policy Watch* 2019. <https://www.healthpolicy-watch.org/negotiators-agree-on-game-changing-wha-resolution-for-medicine-price-disclosure/>
60. United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. Report of the United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines: Promoting Innovation and access to health technologies. 2016. <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report/>
61. Hill AM, et al. Estimated costs of production and potential prices for the WHO Essential Medicines List. *BMJ Glob Health* 2018; 3:e000571
62. Damodaran Archives. Data: Archives. 2019. http://people.stern.nyu.edu/adamodar/New_Home_Page/dataarchived.html#industry
63. Ottersen T, et al. Towards a coherent global framework for health financing: recommendations and recent developments. *Health Econ Policy Law* 2017;12:285-96.
64. Chatham House Centre on Health Security. Shared responsibilities for health: a coherent global framework for health financing. London: Chatham House, 2014. <https://www.chathamhouse.org/publication/shared-responsibilities-health-coherent-global-framework-health-financing>
65. Garner S, Rintoul A, Hill SR. Value-based pricing: l'enfant terrible? *Pharmacoeconomics* 2018;36:5-6.
66. Moon Su, et al. Defining the concept of fair pricing for medicines. *BMJ* 2020;368: 14726
67. Røttingen J-A, Chamas C, et al. Securing the public good of health research and development for developing countries. *Bull World Health Organ* 2012;90:398-400
68. Moon S. Removing the blindfold on medicines pricing. *BMJ* 2018;360:k840
69. Morgan SG, Vogler S, Wagner AK. Payers' experiences with confidential pharmaceutical price discounts: a survey of public and statutory health systems in North America, Europe, and

- Australasia. *Health Policy* 2017;121:354-62.
70. Pammolli F, Magazzini L, et al. the productivity crisis in pharmaceutical R&D .*Nat Rev Drug Discov.*2011;10(6):428.
71. Barker R. Aa flexible blueprint for the future of drug development. *Lancet* 2010; 375(9712):357-9.
72. Gambardella A, Orsenigo L , et al. Global competitiveness in pharmaceuticals: a European perspective. Brussels: European Commission; 2000.
73. Backfisch M. Have pharmaceutical R&D project success rates decreased? A critical review and new empirical results. In Joint discussion paper series in economics, 2017.
74. Pammolli F, et al. The endless frontier? The recent upsurge of R&D productivity in pharmaceuticals. *BioRxiv*: 2019:670471
75. Howard DH, Bach PB, et al. Pricing in the market for anticancer drugs. *J Econ Perspect.* 2015;29(1): 139-62.
76. Luzzatto L, et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet*, 2018;329(10149):791-4.
77. Workman P, et al. How much longer will we put up with \$100,000 cancer drugs? *Cell.* 2017;168(4):579-83.
78. Hyman DA, et al. Pricing and paying for cancer drugs: policy options for fixing a broken system. *Cancer J.* 2020;26(4):298-303
79. Salas-Vega S, et al. Relationship between costs and clinical benefits of new cancer medicines in Australia, France, the UK, and the US. *Soc Sci Med.* 2020; 258:113042
80. Office of Fair Trading. The pharmaceutical price regulation scheme: an OFT market study. United Kingdom. Office of Fair Trading; 2007
81. Wouters OJ, McKee M, et al. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *JAMA.* 2020; 323 (9): 844-53.
82. Avorn J. The \$2.6 billion pill: methodologic and policy considerations. *N Engl J Med.* 2015; 372(20):1877-9.
83. Young B, et al. RX R&D myths: the case against the drug industry's "R&D scare card" Washington, DC : Public Citizen; 2001.
84. Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2005.
85. Light DW, Warburton R. Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. *BioSocieties.* 2011; 6(1):34-50.
86. Light D, Warburton R. Extraordinary claims require extraordinary evidence: comment. *J Health Econ.* 2005;24(5) : 1030-3.
87. Light DW, Warburton R. Setting the record straight in the reply by DiMasi, Hansen and Grabowski. *J Health Econ.* 2005;24(5):1045-8.
88. Kesselheim AS, Avorn J, et al. The high cost of prescription drugs in the United States: Origins and prospects for reform. *JAMA.* 2016; 316(8): 858-71.

89. Goozner M. The 800 million dollar pill: the truth behind the cost of new drugs. Berkeley: University of California Press; 2004.
90. Goozner M. A much-needed corrective on drug development costs. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(11): 1575-6.
91. Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, et al. How much does it cost to research and develop a new drug? A systematic review and assessment. *Pharmacoeconomics*, 2021. <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01065-y>
92. Prasad V, Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1569-75.
93. DiMasi JA. Assessing pharmaceutical research and development costs. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(4): 587
94. EvaluatePharma. Orphan drug 20142014
95. Jayasundara K, Holiis A, et al. Estimating the clinical costs of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):12.
96. Schlander M, Garattini S, et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. *J Comp Effective Res.* 2014;3(4): 399-422.
97. Darrow JJ, Avorn J, et al. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA.* 2020;323(2):164-76.
98. Metrick A, Yasuda A. *Venture capital and the finance of innovation.* Wiley;2010.
99. Morgan S, Grootendorst P, et al. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy.* 2011; 100:4-17.
100. Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, et al. *The R&D cost of a new medicine.* London: Office of Health Economics; 2012.
101. Adams CP, Brantner VV. Spending on new drug development. *Health Econ.* 2010;19(2):130-41.
102. (DiMasi JA, et al. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Manag Decis Econ.* 2007;28(4-5):469-79.
103. Falconi A, et al. Biomarkers and receptor targeted therapies reduce clinical trial risk in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(2):163-9.
104. Baird L, Banken R, et al. Accelerated access to innovative medicines for patients in need. *Clin Pharmacol Therapeut.* 2014;96(5):559-71.
105. Eichler HG, Oye K, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Therapeut.* 2012;91(3):426-37.
106. European Medicines Agency. *Conditional marketing authorization: report on ten years of experience at the European Medicines Agency.* London: European Medicines Agency; 2017.
107. Martinalbo J, Bowen D, et al. Early market Access of cancer drugs in the EU. *Ann*

Oncol.2016;27(1):96-105.

108.Dugger SA, et al. Drug development in the era of precision medicine: Nat Rev Drug Discov. 2018;

109.Shaw B, Mestre-Ferrandiz J, et al. Talking' about a resolution: issues in the push for greater transparency of medicine prices. Pharmacoeconomics.2020;38(2):125-34

110.Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari A. The high cost of prescription drugs in the United States: origins and prospects for reform. JAMA. 2016;316 (8):858-871.

111.United States Government Accountability Office. Drug Industry: Profits, Research and Development Spending, and Merger and Acquisition Deals.Washington, DC: United States Government Accountability Office; 2017. <https://www.gao.gov/assets/690/688472.pdf>. Last Accessed ,2020

112.Califf RM, Slavitt A. Lowering cost and increasing access to drugs without jeopardizing innovation. JAMA. 2019;321(16):1571-1573.

113.Angell M. The pharmaceutical industry—to whom is it accountable? N Engl J Med. 2000;342(25):1902-1904.

114.Anderson R. Pharmaceutical industry gets high on fat profits. BBC News. November 6, 2014.<https://www.bbc.com/news/business-28212223>. Last Accessed 2020.

115.LazonickW, et al. US pharma's financialized business model. https://www.ineteconomics.org/uploads/papers/WP_60-Lazonick-et-al-US-Pharma-Business-Model.pdf. Institute for New Economic Thinking working paper No. 60. Published July 13, 2017. Last Accessed 2020

116.Fred D. Ledley, MD, et al. Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared With Other Large Public Companies. JAMA. 2020;323(9):834- 843

117.Beall RF, Hollis A, et al. Reimagining Pharmaceutical Market Exclusivities: Should the duration of guaranteed monopoly periods be value-based? Value Health, 2021.

118.Silver C, et al. Overcharged: Why Americans Pay Too Much for Health Care. Washington, DC: Cato Institute;2018.

119.Silver C, Hyman D. Pharmaceutical pricing when success has many patients forthcoming, 2020. Yale J Reg. Disponible en : <https://ssrn.com/abstract=3577232>. Último acceso, Junio 2020.

120.Wei M, et al. Should prices replace patents? A critique of the medical innovation prize act of 2005. Boston Univ J Sci Technol Law. 2007;13:25-44.

121.Roin B. Intellectual property versus prizes: reframing the debate. Univ Chicago Law Rev. 2014; 81: 999-1078.

122.Beall RF, Hwang TJ, et al. Major events in the life course of new drugs, 2000-2016. N Engl J Med. 2019;380(11):e12.

123. Darrow JJ, Beall RF, et al. The generic drug industry embraces a faster, cheaper pathway for challenging patents. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;17(1):47-54.
124. Beall RF, et al. A method for approximating future entry of generic drugs. *Value Health*. 2018;21(12): 1382-1389.
125. Beall RF, Hwang TJ, et al. Pre-market development times for biologic versus small-molecule drugs. *Nat Biotechnol*. 2019; 37(7):708-711.
126. Kesselheim AS, Sinha MS, et al. Determinants of market exclusivity for prescription drugs in the United States. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1658-1664.
127. FDA/CDER SBIA Chronicles. Patents and exclusivity. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm447307.pdf>. Último acceso, diciembre 2020.
128. Sarpatwari A, et al. Evaluating the impact of the Orphan Drug Act's seven-year market exclusivity period. *Health Aff*. 2018;37(5): 732-737
129. Hemphill CS, Sampat BN, et al. When do generics challenge drug patents? . *J Empir Leg Stud*. 2011;8(4): 613-649 (D!) Beall RF, Darrow JJ, et al. Patent term restoration for top-selling drugs in the United States. *Drug Discov Today*. 2019;24(1):20-25.
130. Hemphill CS, Sampat BN, et al. Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. *J Health Econ*. 2012;31(2): 327-339
131. Fast Track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>. Último acceso, 20 enero 2021
132. Khullar D, Ohn J, et al. Understanding the rewards of successful drug development – thinking inside the box. *N Engl J Med*. 2020;382(5): 473-480.
133. Tandon P. Optimal patents with compulsory licensing. *J Polit Econ*. 1982;90(3):470-486.
134. Husser A. Will USMCA affect Canada's drug prices? Depends on what happens next, experts say. *CBC News*. <https://www.cbc.ca/news/health/usmca-pharmaceuticals-drugs-prices-cost-1.4846421>. último acceso, 30 Enero 2021
135. Taylor JT. Request for comments on negotiating objectives for a US- Japan trade agreement, 83 Fed. Reg. 54,164 (October 26, 2018). PhMRA. <http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/PhRMA-Comments-on-Negotiating-Objectives-for-U.S.-Japan-Trade-Agreement.pdf>. último acceso, 10 Febrero 2021
136. Carin A. Uyl-de Groot & Bob Löwenberg. Sustainability and affordability of cancer drugs: a novel pricing model. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018. volume 15, pages 405–406.
137. DiMasi, J. A., Grabowski, H. G. & Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J. Health Econ*. 47, 20–33 (2016).
138. Prasad, V. & Mailankody, S. Research and development spending to bring a single cancer

- drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern. Med.* 177, 1569–1575 (2017).
139. Marseille, E. et al. Thresholds for the cost– effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull. World Health Organ.* 93, 118–124 (2015)
140. Balderrama Fanor, et al. When are Pharmaceuticals Priced Fairly? An Alternative Risk-Sharing Model for Pharmaceutical Pricing. *Health Care Analysis* (2020) 28:121-136.
141. Association of the British Pharmaceutical Industry. (2014). Understanding the 2014 pharmaceutical price regulation scheme. London, UK
142. Adamski, J. Godman, B. et al. Risk sharing agreements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Services Research*, 10, 153. 2010
143. Grootendorst, O. Hollis, A. et al. New approaches to rewarding pharmaceutical innovation. *Canadian Medical Association Journal*, 183(6): 681-685. 2011
144. Pauwels K, Huys I, et al. Managed entry agreements for oncology drugs: lessons from the European experience to inform the future. *Front Pharmacol.* 2017; 8:171.
145. Ferrario A, Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience. EMINET. Belgium, 2013.
146. Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Soc Sci Med.* 2015; 124:39-47.
147. Tuffaha H, Scuffham P. Rare cancers, no rare solutions: risk sharing agreements to reimburse medicines for rare cancers in Australia. *Value Health* 2018;21: S110.
148. Gerkens S, Neyt M, et al. How to improve the Belgian process for managed entry agreements? An analysis of the Belgian and international experience. KCE report. Brussels; 2018.
149. N. Grössmann a,c, et al. Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015 *Eur J Cancer* 2019 Mar;110:1-7.
150. Green A.K.. Assessment of Outcomes Associated With the Use of Newly Approved Oncology Drugs in Medicare Beneficiaries. *JAMA Network Open.* 2021;4(2):e210030
151. Weinstein MC, Stason WB, et al. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med.* 1977; 296(13):716-721.
152. Gold MR, Siegel JE, et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine. Oxford University Press ; 1996
153. Neumann PJ, Sanders GD, et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine. 2nd ed. Oxford University Press; 2016
154. Neumann PJ, Sanders GD. Cost-effectiveness analysis 2.0. *N Engl J Med.* 2017; 376

(3):203-205

155.Sanders GD, et al. Overview of cost-effectiveness analysis. JAMA 2019; 321(14): 1400-1401

156.Neumann PJ, Cohen JT, et al. Updating cost-effectiveness -the curious resilience of the \$ 50,000-per-QALY threshold. N Eng J Med. 2014; 371(9):796-797.

157.Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2020-2023 Value Assessment Framework. January 31, 2020. Updated October 23, 2020. Ultimo acceso 10 junio, 2021. https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_2020_2023_VAF_013120-4-2.pdf

158.Neumann PJ, Thorat T , el at. The changing face of the cost-utility literature, 1990-2012. Value Health. 2015; 18(2): 271-277.

159.Kim DD, Silver MC , et al. Perspective and costing in cost- effectiveness analysis, 1974-2018. Pharmacoeconomics. 2020; 38 (10) :1135-1145.

160.Pharmacoeconomic guidelines around the world. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Ultimo acceso, Febrero 2021. <https://tools.ispor.org/peguidelines/>

161.World Health Organization. 2015 global survey on health technology assessment by national authorities. World Health Organization; 2015. Ultimo acceso 10 Junio 2021. https://www.who.int/health-technology-assessment/MD_HTA_oct2015_final_web2.pdf.

162.Kristensen FB. Apping of HTA Methodologies in EU and Norway. Directorate-General for Health and Food Safety, European Commission; June 2017. Último acceso, Julio 2021. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/technology_assessment/docs/2018_mapping_methodologies_en.pdf

163.Garrison LP Jr, Neumann PJ, et al. A health economics approach to US value assessment frameworks-summary and recommendations of the ISPOR Special Task Force report [7]. Value Health. 2018; 21(2):161-165.

164.Neumann PJ, Willke RJ, et al. A health economics approach to US value assessment frameworks-introduction: an ISPOR Special Task Force report [1]. Value Health.2018; 21(2): 119-123.

165.Neumann PJ, Cohen JT. Measuring the value of prescription drugs. N Engl J Med. 2015; 373 (27): 2595-2597.

166.Neumann PJ. Why don't Americans use cost-effectiveness analysis? Am J Manag Care. 2004;10 (5):308-312.

167.Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice . Cost- effectiveness analysis. Is it up to the task ? JAMA. 1992; 267(24):3342-3348.

168.Rennie D, Luft HS. Pharmacoeconomic analysis: making them transparent, making them credible. JAMA 2000;283(16):2158-2160.

169.Kim D, et al. How does cost-effectiveness analysis inform health care decisions? AMA

Journal of Ethics, 2021. Vol 3, 8: e639-647

170. Russell LB, Fryback DG, et al. Is the societal perspective in cost-effectiveness analysis useful for decision makers? *Jt Comm J Qual Improv.* 1999; 25(9):447-454.

171. Basu A, Carlson J, Veenstra D. Health years in total: a new health objective function for cost-effectiveness analysis. *Value Health.* 2020;23(1):96-103.

172. National Council on Disability. Quality-Adjusted Life Years and the Devaluation of Life With Disability. November 6, 2019. Accessed February 16, 2021. https://ncd.gov/sites/default/files/NCD_Quality_Adjusted_Life_Report_508.pdf

173. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). The QALY: rewarding the care that most improves patients' lives. December 2018. Accessed January, 2021. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/12/QALY_evLYG_FINAL.pdf

174. Johannesson M. Should we aggregate relative or absolute changes in QALYs? *Health Econ.* 2001;10(7):573-577.

175. Nord E, Pinto JL, Richardson J, Menzel P, Ubel P. Incorporating societal concerns for fairness in numerical valuations of health programmes. *Health Econ.* 1999;8(1):25-39

176. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013. April 4, 2013. Accessed October 3, 2020. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>

177. Wilkinson T, Sculpher MJ, Claxton K, et al. The International Decision Support Initiative reference case for economic evaluation: an aid to thought. *Value Health.* 2016;19(8):921-928

178. Institute for Clinical and Economic Review. About. <https://icer-review.org/about/> Last accessed June 2021.

179. Institute for Clinical and Economic Review. How we do our work. <https://icer-review.org/methodology/icers-methods/> Last accessed June 2021.

180. Bloudek, L.M, et al. Are Drugs Priced in Accordance With Value? A Comparison of Value-Based and Net Prices Using Institute for Clinical and Economic Review Reports. *VALUE HEALTH.* 2021; 24(6):789-794

181. CVS announcement of cost-effective benchmarks plus ICER in the spotlight. 2018. <https://www.statnews.com/2018708/22/cvs-cost-effectiveness-benchmarks-puts-icer/>. Last accessed June 2021

182. ICER's impact on payer decision making. Results of ICON's third annual survey 2021. <https://iconplc.com/insights/value-based-healthcare/icers-impact-on-payer-decision-making/>. Last accessed June 2021

183. The Pharma Letter. Aimovig price aligns with clinical benefit for migraine patients who have exhausted other options, says ICER. May 6, 2019. <https://www.thepharmalatter.com/article/aimovig-price-aligns-with-clinical-benefit-for-migraine-patients-who-have-exhausted-other-options-says-icer>. Last accessed May 2021

- 184.Red Book Online Truven Health Analytics, Inc. <https://www.micromedexsolutions.com>. Last accessed July 2021
- 185.Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2020-2023 value assessment framework. January 31, 2020. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2019/05/ICER_2020_2023_VAF_013120-2.pdf. Last accessed June 2021
- 186.Health Technology Assessment International. Open consultation: updated definition of HTA . <https://htai.org/blog/2019/03/20/open-consultation- updated-definition-of-hta/> Accessed Dic 2019.
- 187.K. Kieslich , J. B. Bump, et al. “Accounting for Technica , Ethical, and Political Factors in Priority setting”. Health System Reform 2, no 1(2016):51-60
- 188.S. Clark and A. Weale, “Social Values in Health Priority Setting: A Conceptual Framework”. Journal of Health Organization and Management 26, no 3 (2012): 293-316
- 189.Rand L. R., Kesselheim A.S. An International Review of Health Technology Assessment approaches to prescription drugs and their ethical principles. The journal of Law, Medicine and Ethics, 48 (2020): 583-594
- 190.Isabelle Chabot and Angela Rocchi . Oncology drug health technology assessment recommendations: Canadian versus UK experiences. Clinicoecon Outcomes Res. 2014; 6: 357–367
- 191.Szymon Jaroslowski . Heterogeneous Recommendations for Oncology Products Among Different HTA Systems: A Comparative Assessment Recent Results Cancer Res. 2019;213:39-55.
- 192.Allen, et al. A Comparison of Reimbursement Recommendations by European HTA Agencies: Is There Opportunity for Further Alignment? Front. Pharmacol., 30 June 2017
- 193.Masseti M, et al. A comparison of HAS & NICE guidelines for the economic evaluation of health technologies in the context of their respective national health care systems and cultural environments. M.J Mark Access Health Policy. 2015 Mar 12;3.
- 194.Nicod E. Why Are There Differences In Hta Recommendations Across Countries? A Systematic Comparison of Hta Decision Processes for A Sample of Orphan Drugs In Four Countries. Value Health. 2014 Nov;17(7):A540
- 195.Allen N, et al. A comparison of reimbursement recommendations by European HTA agencies: is there opportunity for further alignment? Front Pharmacol 8, 384. 2017
- 196.Migliore A. Towards a regulation of HTA in Europe: The proposal from the European Commission. Expert Rev. Med. Devices, 16 (1), 1-2. 2019
- 197.Vella Bonanno P. Proposal for a regulation on health technology assessment in Europe - Opinions of policy makers, payers and academics from the field of HTA . Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 19(3), 251-261. 2019
- 198.Hawlik K, et al. Analysis of duplication and timing of health technology assessment on medical devices in Europe . Int J Technol Assess Health Care. 2018 Jan; 34(1):18-26

- 199.<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s217933n/s21793en.pdf> Last accessed enero 2020.
- 200.<http://www.eunethta.eu/hta-core-model>. Último acceso octubre 2021
- 201.Chassagnol F, et al. Review of Relative effectiveness assessments (REAs) of pharmaceuticals at the European network for health technology assessment (EUnetHTA): A first step towards a consolidated European perspective on comparative effectiveness & safety? *Health Policy* 124 (2020) 943–951.
- 202.<https://www.eunethta.eu/rapid-reas/8> (accessed Jan 3rd, 2020).
- 203.<https://www.eunethta.eu/services/early-dialogues/8> (accessed Jan, 2020).
- 204.Giuliani G, Chassagnol F, Traub D, Gyldmark M, Hebborn A, Ducournau P, et al. Leveraging EUnetHTA’s conceptual framework to compare decision drivers in France, Italy, and Germany from a manufacturer’s point of view. *Health Econ Rev* 2018.
- 205.Gyldmark M, Lampe K, Ruof J, Pöhlmann J, Hebborn A, Kristensen FB. Is the EUnetHTA Core® Model fit for purpose? Evaluation from an Industry Perspective. *Int J Technol Assess Health Care* 2018;34:458–63.
- 206.Ampelas AE, Schmitz J. Strengthening EU cooperation on health technology assessment. *Interdisciplinary platform on benefit assessment. European benefit assessment – opportunities and risks*, 8; 2019. p. 8–13.
- 207.Haute Autorité de Santé. <https://www.has-sante.fr> (accessed Feb, 2020).
- 208.Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de> (accessed Feb, 2020).
- 209.Agenzia Italiana del Farmaco. <http://www.agenziafarmaco.gov.it> (accessed Feb, 2020).
- 210.National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/about/who-we-are> (accessed Feb, 2020).
- 211.Tafari G. A Glance into EUnetHTA’s perspective on evidence requirements. *Interdiscip Platform on Benefit Assess* 2019;9:58–61.
- 212.European Commission. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Health Technology Assessment and Amending Directive 2011/24/EU. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/com2018_51_en.pdf (accessed Feb, 2020).
- 213.Wang T, McAuslance N, Liberti L, Leufkens H, Hövels A. Building synergy between regulatory and HTA agencies beyond processes and procedures – can we effectively align the evidentiary requirements? A survey of stakeholder perceptions. *Value Health* 2018;21:707–14.
- 214.Woelken T. A modern approach to Health Technology Assessment <https://www.theparliamentmagazine.eu/articles/opinion/modern-approach-healthtechnology-assessment> (accessed Feb, 2020).
- 215.Centers for Medicare & Medicaid Services. Better care. Smarter spending. Healthier

People: Paying providers for Value, not Volume. Available at <http://www.cms.gov/Newsroom/MediaReleaseDatabase/Fact-sheets/2015-Fact-sheets-items/2015-01-26-3.html>. Last accessed December 15, 2016.

216. Cherny NI, Sullivan R et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*; 26:1547-1573, 2015.

217. Cherny NI, Dafni U. et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*; 28:2340-2366, 2017.

218. Schnipper LE, Davidson NE et al. American Society of Clinical Oncology statement: A conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol*; 33: 2563-2577, 2015.

219. Schnipper LE, Davidson NE et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in response to comments received. *J Clin Oncol* 2016; 34:2925-2934.

220. Becker DJ, Lin D, et al. Exploration of the ASCO and ESMO value frameworks for antineoplastic drugs. *Journal of Oncology Practice*, vol 13, number 7; July 1, 2017

221. National Comprehensive Cancer Network. Available at <http://www.nccn.org/evidenceblocks/pdf>. Last accessed January 20, 2017.

222. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Drug Abacus. Available at <http://www.drugabacus.org/drug-abacus-tool>. Last accessed July 18, 2017

223. Castro H, Tringali M, Cleemput I, Devriese S, Leoni O, Lettieri E. Advancing MCDA and HTA into coverage decision-making. En: Marsh K, Goetghebeur M, Thokala P & Baltussen R, editores. *Multi-Criteria Decision Analysis to Support Healthcare Decisions*. Cham: Springer International Publishing; 2017

224. Angelis A, Kanavos P. Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment. *PharmacoEconomics*. 2016; 34(5):435–46.

225. Thokala P, Devlin N, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016; 19(1): 1–13.

226. Devlin NJ, Sussex J. *Incorporating multiple criteria in HTA: methods and processes*. Lond: Office of Health Economics; 2011.

227. Thokala P. *Multiple criteria decision analysis for health technology assessment: report by the decision support unit, School of Health and Related Research*. Sheffield: University of Sheffield; 2011.

228. Kanavos P, Angelis A. *Multiple criteria decision analysis for value based assessment of new medical technologies: a conceptual framework*. The LSE Health Working Paper Series in Health Policy and Economics. London: London School of Economics and Political Science;

2013.

229.Marsh K, Lanitis T, Neasham D, Orfanos P, Caro J. Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:345–65.

230.Thokala P, Duenas A. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. *Value Health*. 2012; 15(8): 1172-1181

231.Mühlbacher AC, Kaczynski A. Making Good Decisions in Healthcare with Multi-Criteria Decision Analysis: The Use, Current Research and Future Development of MCDA. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015; 14(1): 29-40.

232.Garau M, Devlin NJ. Using MCDA as a decision aid in health technology appraisal for coverage decisions: opportunities, challenges and unresolved questions. En: Marsh, K., Goetghebeur, M., Thokala, P., & Baltussen, R, editores. *Multi-Criteria Decision Analysis to Support Healthcare Decisions*. Cham: Springer International Publishing; 2017.

233.Devlin NJ, Sussex J. Incorporating multiple criteria in HTA. London: Office of Health Economics; 2011.

234.Zozaya González N, et al. El Análisis de decisión Multi-Criterio en el ámbito sanitario. Fundación Weber 2018. <https://weber.org.es/publicacion/el-analisis-de-decision-multi-criterio-en-el-ambito-sanitario-utilidad-y-limitaciones-en-la-toma-de-decisiones/>

235.Julia I. Drake, Juan Carlos Trujillo de Hart, et al. (2017) Utilization of multiple-criteria decision analysis (MCDA) to support healthcare decision-making FIFARMA, 2016, *Journal of Market Access & Health Policy*, 5:1, 1360545.

236.Drake JI, et al. Utilization of multiple-criteria decision analysis (MCDA) to support healthcare decision-making FIFARMA, 2016. *J Mark Access Health Policy*. 2017 Oct 12;5(1):1360545.

237.Wagner M, et al. Appraising the holistic value of Lenvatinib for radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer: A multi-country study applying pragmatic MCDA. *BMC Cancer* (2017) 17:272

238.Hummel JM, et al. Preferences for colorectal cancer screening techniques and intention to attend: a multi-criteria decision analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Oct;11(5):499-507.

239.Zozaya N, Martínez-Galdeano L, et al. Determining the Value of Two Biologic Drugs for Chronic Inflammatory Skin Diseases: Results of a Multi-Criteria Decision Analysis. *BioDrugs*. 2018 Jun;32(3):281-291.

240.Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. 2013.

241.Hernández C, et al. Value of Reflective multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) drug evaluation among therapeutic positioning report evaluators from the Spanish Agency of medicines (AEMPS). *Value Health*. 2017; 20: A699.

242. Badia X, et al. Análisis descriptivo de los criterios usados en los informes de evaluación de fármacos en España. *Rev Esp Econ Salud*. 2017. 12(1).
243. Aguarón A, et al. Patient Empowerment for health care decision making assessing oncology innovation through Multi-Criteria Decision Analysis in Spain. *Value Health*. 2017; 20: A451.
244. Gilabert-Perramon, et al. multi-Criteria decision analysis in healthcare its usefulness and limitations for decision making. January 2018.
245. Porter M, Teisberg E. *Redefining health care*. Boston (Mass.: Harvard Business School Press, 2006.
246. The Economist. Value-Based healthcare: a global assessment, 2016. The Economist_intelligence_unit. Available: https://eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/EIU_Medtronic_Findings-and-Methodology_1.pdf
247. Eithealth.eu. Value-based health care in Europe: Handbook for pioneers, 2020. Available: https://eithealth.eu/wp-content/uploads/2020/05/Implementing-Value-Based-Healthcare-in-Europe_web-4.pdf
248. Groenewoud AS, Westert GP, et al. Value based competition in health care's ethical drawbacks and the need for a values-driven approach. *BMC Health Serv Res* 2019;19.
249. Erichsen Andersson A, et al. Understanding value-based healthcare- an interview study with project team members at a Swedish university hospital. *Journal of Hospital Administration* 2015; 4:64.
250. Colldén C, Hellström A., et al. Value-Based healthcare translated: a complementary view of implementation. *BMC Health Serv Res* 2018; 18:681.
251. Ebbevi D. Value-Based health care: challenges in moving forward, 2017. Available: <https://hdl.handle.net/10616/45470>
252. Porter ME. How physicians can change the future of health care. *JAMA*. 2007; 297:1103-11.
253. Bonde M, et al. Translating value-based health care: an experiment into healthcare governance and dialogical accountability. *Sociol Health Illn* 2018; 40:1113-26
254. Garvelink MM, et al. Moving forward with value based healthcare: the need for a scientific approach. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45:1299
255. Van Egdom LSE et al. Implementation of value based breast cancer care. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45:1163-70
256. Van Egdom LSE et al. "Reply to moving forward with value-based healthcare: the need for a scientific approach". *Eur J Surg Oncol* 2019; 45:1300
257. Dainty KN, et al. A realist evaluation of value-based care delivery in home care: the influence of actors, autonomy and accountability. *Soc Sci Med* 2018; 206:100-9.

258. Steinmann G, Delnoij D, et al. Expert consensus on moving towards a value-based healthcare system in the Netherlands: a Delphi study. *BMJ Open* 2021; 11: e043367.
259. Van Deen WK, et al. Value redefined for inflammatory bowel disease patients' preferences. *Qual Life Res* 2017; 26:455-65.
260. Nilsson K, et al. Experiences from implementing value-based healthcare at a Swedish university hospital- a longitudinal interview study. *BMC Health Serv Res* 2017; 17.
261. https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
262. Dicloruro de Radio en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. Informe de la comisión de farmacia y terapéutica. Hospital Reina Sofía Córdoba. 2016 https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/informes/radio_hurs.pdf
263. Comparative Assessment of Clinical Benefit Using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit Score. Cherny NI, et al. *J Clin Oncol*. 2019
264. <https://www.astursalud.es/documents/35439/37133/PALBOCICLIB-RIBOCICLIB.pdf/0124251a-3b68-7eef-7289-9126eb107efe?t=1542716857330>
265. Vivot A, Jacot J et al. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Annals of Oncology* 2017; 28:1111-1116.
266. Tanya GK, Bentley, Joshua T. Validity and Reliability of value assessment frameworks for new cancer drugs. *Value in Health* 2017; 20:200-205
267. Lam S. W., Siebenaller C, et al. Descriptive comparison of hospital formulary decisions with published oncology valuation methods. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2020, Vol 26 (4): 891-905.
268. National Comprehensive Cancer Network Evidence Blocks User Guide. Available at: <http://www.nccn.org/evidenceblocks/pdf/EvidenceBlocksUserGuide.pdf> (last accessed June 2021)
269. Ellis LM, Berstein DS, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1277-1280.
270. Wilson L, Lin T., et al. Evaluation of the ASCO value framework for anticancer drugs at an academic medical center. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23: 163-169.
271. Vokinger KN, Hwang TJ, et al. Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol* 2020; 21:664-70.
272. Aida Bujosa, Consolación Moltó, et al. Associations With Definitive Outcomes and Clinical Benefit of Cancer Drugs at the Time of Marketing Approval and in the Postmarketing Period. *J Natl Compr Canc Netw* 2021 Sep 24;1-9.

273. Angelis A, et al. Multiple criteria decision analysis in the context of health technology assessment: a simulation exercise on metastatic colorectal cancer with multiple stakeholders in the English setting. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2017; 17:149
274. Jason C. Hsu, et al. Comprehensive value assessment of drugs using a multi-criteria decision analysis: An example of targeted therapies for metastatic colorectal cancer treatment. *Plos One* 2019; 14(12): e0225938
275. Camps C. et al. Development of a Multicriteria Decision Analysis framework for evaluating and positioning oncologic treatments in clinical practice. *JCO* 2020; 16: e299-e305
276. Becker D.J., et al. Exploration of the ASCO and ESMO Value Frameworks for Antineoplastic Drugs. (2017) *J Oncol Pract* 2017 Jul;13(7): e653-e665
277. Rodríguez-Lescure A, et al. Study of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) on the access to oncology drugs and predictive biomarkers in Spain. *Clin Transl Oncol.* 2020 Dec;22(12):2253-2263.
278. Carreras Soler, Maria Josep Anàlisi de la despesa farmacèutica en el tractament de tumors sòlids a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i la seva contribució a la sostenibilitat del sistema sanitari. <https://www.tesisenred.net/handle/10803/670441#page=1>
279. BioSim. Asociación Española de Biosimilares. Medicamentos biosimilares aprobados por la Comisión Europea (trastuzumab). Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea-trastuzumab/>.
280. Schnog JJ B, et al. An urgent call to raise the bar in oncology. *Br J Cancer*, 2021 Aug 16;1-9. doi: 10.1038/s41416-021-01495-7
281. Paggio JCD, et al. Evolution of the randomized clinical trial in the era of precision oncology. *JAMA Oncol.* 2021.
282. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:1225–36.
283. Molto C, et al. Clinical benefit and cost of breakthrough cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration. *Cancer.* 2020;126:4390–9.
284. Vokinger KN, et al. Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol.* 2020;21:664–70.
285. Ladanie A, et al. Clinical trial evidence supporting US Food and Drug Administration approval of novel cancer therapies between 2000 and 2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3: e2024406–15.
286. Ratain MJ, Goldstein DA, Lichter AS. Interventional pharmacoeconomics—a new discipline for a cost-constrained environment. *JAMA Oncol.* 2019.
287. Saletti P, Sanna P, Gabutti L, Ghielmini M. Choosing wisely in oncology: necessity and obstacles. *ESMO Open.* 2018;3:e000382.

- 288.Vogler S, Paris V, et al. How can pricing and reimbursement policies improve affordable access to medicines? Lessons learned from European countries. *Appl Health Econ health Policy*. 2017;15:307-21
- 289.Panteli D, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries. *Health Syst Transit*.2016; 18 85):1-122
- 290.WHO. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. Copenhagen;2015.
- 291.Fojo T, Lo AW. Price, value, and the cost of cancer drugs. *Lancet Oncol*.2016; 17:3-5.
- 292.Wettstein DJ, Boes S. Effectiveness of national pricing policies for patent-protected pharmaceuticals in the OECD: a systematic literature review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019; 17:143-62.
- 293.Carone G, Schwierz C, et al. Commission E, General D, Affairs F. Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. Brussels; 2012.
- 294.Vogler S, Martikainen JE. Pharmaceutical pricing in Europe. In: Banar ZUD. (eds) *Pharmaceutical prices in the 21st Century*. Adis, Cham; 2014: 343-70.
- 295.Kawalec P, Tesar T, et al. Pharmaceutical regulation in Central and Eastern European countries: a current review. *Front Pharmacol*. 2017; 8:892.
- 296.Van Harten WH, Wind A, et al. Actual costs of cancer drugs in 15 European countries. *Lancet Oncol*. 2016; 17:18-20.
- 297.Sabine V, Nina Z, et al. Discounts and rebates granted for medicines for hospital use in five European countries. *Open Pharmacocon Health Econ J*. 2013; 5:1-10.
- 298.Procurement of medicines for selected hospitals in Salzburg and Tyrol. Vienna; 2019.
- 299.Danzon PM, Furukawa MF. Prices and Availability of Pharmaceuticlas: Evidence from nine countries. *Health Aff*. 2003; SuplW3-521-36.
- 300.WHO. WHO Guideline on country pharmaceutical pricing policies. Geneva 2015.
- 301.Witz VJ, Hogerzeil HV, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* 2017; 389:403-76.
- 302.Nguyen TA, Knight R, et al. Policy options for pharmaceutical pricing and purchasing: Issues for low- and middle-income countries. *Health Policy Plan*. 2015; 30:267-80.
- 303.Espín J, Rovira J, ¿et al. How can voluntary cross-border collaboration in public procurement improve access to health technologies in Europe? (Internet) . Copenhagen; 2016. Disponible en: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
- 304.European Commission. Regulation of the European Parliament and of the Council on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. Brussels; 2018.
- 305.Natsis Y. BENELUXA: First results of multi-country cooperation on medicine price negotiations Reflection paper. Brussels; 2017.

306. Beneluxa. Archive. Positive outcome of joint reimbursement negotiations on Spinraza (Internet). 2018. Disponible en: <http://www.beneluxa.org/archive>.
307. Moon S. Removing the blindfold on medicines pricing. *BMJ* 2018;360: k840
308. Morgan SG, Vogler S, Wagner AK. Payers' experiences with confidential pharmaceutical price discounts: a survey of public and statutory health systems in North America, Europe, and Australasia. *Health Policy* 2017; 121:354-62.
309. Micó C, et al. This is a call to oncologists for action. *Clin Transl Oncol.* 2018 Dec;20(12):1493-1501
310. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. The Cochrane Collaboration;2011. https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
311. Urrútia G, Bonfill X. The PRISMA statement: a step in the improvement of the publications of the *Revista Espanola de Salud Publica*. *Rev Esp Salud Publica.* 2013 Mar-Apr;87(2):99-102.
312. Huxley N, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Asses.* 2017 Jun;21(38):1-294.
313. Modelo de informe de evaluación GÉNESIS-SEFH. Versión nº 3.0 Marzo 2009 PANITUMUMAB En CCRm que exprese EGFR con KRAS no mutado Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer. https://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/PANITUMUMAB_Hsll_0309.pdf
314. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=tumour&mcbs_score_cards_form%5Btumour-type%5D=Gastrointestinal+Cancers
315. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-with-evidence-blocks>
316. Sang k Cho et al. Cost-effectiveness Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the United States *Clin Colorectal Cancer*, 2018 Dec;17(4):e751-e761.
317. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/trifluridina-tipiracil/Informe_tecnic_CAMH_Trifluridina_tipiracil_CCR.pdf

10.ANEXOS

Anexo 1. Escalas de evaluación Quorum y PRISMA

Escala QUORUM

Categoría	Subcategoría	Descripción	¿Reportado? (Si/No)	Nº de página
Título		Se identifica como Meta-análisis o Revisión sistemática de ECCA		
Resumen		Usa un formato estructurado ¹		
	Objetivos	Se explicita la pregunta clínica		
	Fuente de datos	Bases de datos y otras fuentes de información		
	Métodos de la Revisión	Los criterios de selección (población, intervención, resultados y diseño), métodos de valoración de la validez, extracción de datos y características de los estudios, y detalles de la síntesis de datos cuantitativos que permitan su reproducción		
	Resultados	Características de los ECCA incluidos y excluidos; hallazgos cuali y cuantitativos (estimaciones puntuales IC); y análisis de subgrupos		
	Conclusión	El resultado principal		
Introducción		Se explicita el problema clínico, los fundamentos biológicos de la intervención y los fundamentos de la revisión		
Métodos	Búsqueda	En detalle (bases de datos, registros, archivos personales, información de expertos, agencias, búsqueda manual) y las limitaciones (año, status de publicación, idioma de publicación)		
	Selección	Criterios de inclusión y exclusión (definición de población, intervención, resultados principales, y diseño del estudio)		
	Evaluación de la validez	Los criterios y el proceso utilizado (y los hallazgos)		
	Extracción de datos	Descripción del proceso (Ej: completado independientemente, en duplicado)		
	Características de los estudios	Tipo de diseño, características de los pacientes, detalles de la intervención, definición de resultado y como se valoró la heterogeneidad.		
	Síntesis de datos cuantitativos	Las principales medidas de efecto (RR), método de combinación de resultados, (test estadístico e IC) manejo de los datos faltantes, forma de valoración de la heterogeneidad, racionalidad del análisis de sensibilidad y de subgrupos pre-especificados, y valoración del sesgo de publicación.		

¹ Tadio A, PainT, Fassos FF, Boon H, Illersich AL, Einarson TR. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association. Can Med Assoc J 1994;150:1611-1615.

Resultados	Flujo de ECCA	Se provee información del flujo de ECCA (preferentemente diagrama)		
	Características de los estudios	Datos descriptivos de cada ECCA (edad, tamaño de la muestra, intervención, dosis, duración, período de seguimiento)		
	Síntesis de datos cuantitativos	Reporte de acuerdo en la selección y valoración de la validez; presenta un resumen sencillo de los resultados (para cada grupo de tratamiento en cada ECCA, para cada resultado primario), presenta datos como para calcular los tamaños de efecto e IC en el análisis por intención de tratar (Ej: tabla de 2x2, medias y DS, proporciones)		
Discusión		Resume hallazgos claves, discute las inferencias clínicas basadas en la validez interna y externa; interpreta los resultados a la luz de la totalidad de la evidencia disponible, describe potenciales sesgos (Ej: de publicación) en el proceso de revisión; y sugiere investigaciones futuras		

Declaración PRISMA

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	

Section/topic	#	Checklist item
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.
RESULTADOS		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.

Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])

DISCUSIÓN		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.
FINANCIACIÓN		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.

Tabla: Calidad metodológica de los artículos considerados en esta revisión sistemática, según PRISMA

Autores y año publicación	Título	Resumen	Introducción	Métodos (Búsqueda)	Métodos (sesgo)	Métodos (Recopilación)	Resultados (Selección)	Resultados (Síntesis)	Discusión	Financiación	Calidad metodológica
Cherny et al. Annals of Oncol,2015 (216)	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8/10
Cherny et al. Annals of Oncol,2017 (217)	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	7/10
Schnipper, et al. JCO, 2015 (218)	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	6/10
Schnipper, et al. JCO, 2016 (219)	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	6/10

Cherny NI, et al. JCO, 2019 (263)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	8/10
Vivot A, et al Annals of Oncology, 2017 (265)	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	6/10
Tanya G.K. Bentley, et al Value in Health, 2017 (266)	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	5/10
Lam S, et al Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2020 (267)	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7/10
Wilson L, et al. J Manag Care Spec Pharm, 2017 (270)	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	6/10
Vokinger kn, et al. Lancet Oncol, 2020 (271)	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	7/10
Bujosa A, et al. J Natl Compr Cancer Netw, 2021 (272)	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	7/10
Angelis A, et al. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2017 (273)	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9/10
Hsu JC, et al. Plos One, 2019 (274)	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	7/10

Camps C, et al. JCO, 2020 (275)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	8/10
Becker DJ, et al. J Oncol Pract, 2017 (276)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	7/10

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Para más información, visite: www.prisma-statement.org.

