

Resumen

En el contexto de la medicina de precisión, se analizan los problemas económicos asociados con la finalización de las patentes, las barreras a la entrada y las políticas de fomento de la competencia en los mercados de genéricos y de biosimilares, los cambios recientes en I+D de la industria farmacéutica y en el ciclo vital de los medicamentos, sus implicaciones relacionadas con los costes, la productividad, los beneficios y su impacto esperado en la productividad y rentabilidad de la industria, junto con el papel de los seguros, y las ventajas y limitaciones de los sistemas de pago basado en valor de medicamentos.

Palabras clave: innovación, gasto farmacéutico, patentes, genéricos, precios, regulación.

Abstract

In the context of precision medicine, we analyze the economic problems associated with the patents expire, barriers to entry and policies to promote competition in the generic and biosimilar markets, the recent changes in R&D of the pharmaceutical industry and in the life cycle of medicines, their implications for costs, productivity and benefits, and their expected impacts on profitability of the industry, along with the role of insurance coverage, and the advantages and limitations of the value-based payment systems.

Keywords: innovation, pharmaceutical expenditure, patents, generic competition, pricing, regulation.

JEL classification: D23, D43, I18, K20, L10, O30, O34.

INNOVACIÓN Y COMPETENCIA EN EL SECTOR FARMACÉUTICO EN LA ÉPOCA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

Jaume PUIG-JUNOY

Carlos CAMPILLO-ARTERO

Universitat Pompeu Fabra

I. INTRODUCCIÓN

EL sector biofarmacéutico presenta algunas características económicas casi únicas que tienen muchas implicaciones para las políticas públicas. Así, es el segundo sector más intensivo en I+D a nivel internacional, después del de informática y productos electrónicos, con el mayor gasto en I+D por empleado (Lakdawalla, 2018). Por otro lado, es un sector en el que confluye una elevada intervención pública que le confiere derechos de exclusividad mediante las patentes, además de una elevada regulación de la seguridad y la eficacia. Al mismo tiempo el sector público actúa en la mayoría de mercados farmacéuticos como un comprador con poder de monoposio frente al poder de monopolio otorgado por las patentes. En este artículo se analizan las implicaciones de tres aspectos clave en la gestión del conflicto entre los incentivos a la I+D y la sostenibilidad de los sistemas de salud. En primer lugar, se observan las barreras y políticas de fomento de la competencia al final del ciclo de vida del medicamento, cuando ha perdido la exclusividad. En segundo lugar, se analizan los cambios en la estructura de innovación y producción del sector y los efectos de estos cambios sobre los costes y la productividad. Y, en la última sección, son objeto de consideración algunas de las principales políticas de compra y

de financiación que puede ayudar a incentivar la eficiencia de la I+D y a asegurar una compra de innovaciones de valor, en términos de resultados en salud, para los sistemas de salud. Todo ello se contempla en este artículo bajo la óptica de la medicina de precisión, entendida como una nueva orientación del diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad, que, considerando la heterogeneidad genética y su expresión, de los individuos, de sus estilos de vida y de los factores medioambientales, y utilizando biomarcadores y modelos con alta capacidad predictiva y discriminante, permite seleccionar subgrupos e individuos que mejor responden a tratamientos, y tratamientos más personalizados y con menor toxicidad.

II. LA COMPETENCIA EN EL MERCADO FUERA DE PATENTE

1. Precios y cuotas de mercado de los genéricos

La fase final del ciclo de vida de los medicamentos se caracteriza por la competencia de los genéricos, a medida que se acerca la fecha de expiración de la patente, los competidores genéricos deben invertir en pruebas para demostrar bioequivalencia con el producto de marca hasta conseguir la autorización de comercialización. Las cuotas de

CUADRO N.º 1
TASA MEDIA ANUAL DE VARIACIÓN DEL COSTE POR DÍA DE TRATAMIENTO (2004-2010)

	CANADÁ	FRANCIA	ALEMANIA	ITALIA	HOLANDA	ESPAÑA	REINO UNIDO	ESTADOS UNIDOS	TODOS
IECAs	-7,05	-8,22	-28,74	-14,27	-28,07	-12,31	-25,92	-26,80	-18,92
Antiulcerosos	-6,30	-10,71	-16,91	-12,83	19,36	-8,68	-22,44	-6,00	-12,90
Antidepresivos	-2,26	-4,79	-8,59	-6,34	-19,68	-4,02	-14,48	-4,83	-8,17
Antiagregantes plaquetarios	0,30	-9,72	-2,67	1,31	-11,38	0,38	-4,93	5,35	-2,67
Antipsicóticos	-4,69	1,35	-1,04	1,82	-0,07	-0,56	2,74	7,48	0,88
Betabloqueantes	-1,93	-1,20	-14,25	-2,01	-8,27	-2,36	0,53	-6,99	-4,56
Bloqueantes de canales de calcio	6,21	-8,57	-19,94	-7,49	-12,05	-6,55	-17,86	-17,85	-12,06
Agentes modificadores de los lípidos	-6,00	-5,40	-19,69	-9,40	-12,09	-8,45	-17,79	-8,65	-10,93
Analgésicos no-narcóticos	3,63	-1,55	-2,40	0,30	-10,38	-2,92	0,96	3,59	-1,10
Antiosteoporóticos	-4,86	-5,94	-10,21	-5,20	-17,56	-5,01	-22,05	-4,52	-9,31

Fuente: Berndt y Dubois (2016, p. 136).

mercado de los medicamentos genéricos (porcentaje de dispensación de prescripciones con genéricos) en volumen son bajas (menos del 40 por 100) en Suiza, Italia, Grecia, Francia, Bélgica y Portugal en 2013 (Wouters, Kanavos y McKee, 2017). Países como Suecia, España (47 por 100), Dinamarca y Polonia presentan cuotas entre el 40 y el 60 por 100. La cuota de mercado es elevada (más del 60 por 100) en Holanda, Alemania y Reino Unido, y aún más elevada en Estados Unidos (84 por 100).

Los precios de venta de laboratorio (PVL) de los genéricos presentan, asimismo, una amplia variación entre países: por ejemplo, en Suiza el PVL es en promedio más de 2,5 veces el de Alemania y más de 6 veces el del Reino Unido. Las diferencias de precio entre precio de venta al público (PVP) son menores que entre PVL.

Los PVP en Portugal, España y Bélgica son más bajos que en

Alemania, mientras que es lo contrario para los PVL (Wouters, Kanavos y McKee, 2017). Para los siete medicamentos de mayor consumo, las diferencias de PVL entre los trece países presentan una diferencia que oscila entre 27 veces (amlodipino) y 4,5 veces (esomeprazol). Pequeñas diferencias de precio dan lugar a altos impactos presupuestarios diferenciales para medicamentos con un elevado volumen de ventas.

Todos los países de la Unión Europea, excepto Austria, Suecia y el Reino Unido, tienen algún sistema de precios de referencia (SPR) interno para genéricos. Todos ellos tienen un SPR con flexibilidad o libertad de precios por encima del precio de referencia (PR) y con copago evitable para el usuario, con excepción de España. España es el único país de la Unión Europea (UE) con un sistema de precio de referencia que supone la exclusión de la cobertura o financiación pú-

blica si el PVL del producto es superior al PR. Además, el SPR español obliga a todos los productos de una agrupación homogénea a situarse en el precio menor. Por tanto, tampoco hay diferenciales por debajo del precio de referencia.

España es, por tanto, un caso particular dentro de la UE. El modelo español no contempla la libertad de precio en torno al PR (precio de referencia), ni la posibilidad de elección del paciente asumiendo un copago evitable. Esto supone una penalización para el genérico ya que la exclusión del mercado basada en el PVP (precio de venta al público) quita al genérico la única ventaja y obliga a buscar vías de discriminación positiva diferentes al precio, porque las marcas, en general, igualan el PR.

En el cuadro n.º 1 se presenta una comparación de las tasas anuales de variación del precio medio de los medicamentos de

ocho grupos terapéuticos en el período 2004-2010 en ocho países, entre los que se incluye España (Berndt y Dubois, 2016). Estos ocho grupos terapéuticos han experimentado pérdida de patentes y finalización del período de exclusividad. Los datos de este cuadro dependen tanto de la penetración y precio de los genéricos como del uso de marcas y principios activos bajo patente en cada país. Según este cuadro se observan dos grupos de países: un grupo de países con una reducción muy importante del coste por día de tratamiento (Holanda, Alemania, Reino Unido y Estados Unidos) y otro grupo con reducciones más modestas (Francia, Alemania, España e Italia). Dentro de este último grupo, países como España, Italia, y Francia solamente hasta 2006, se han caracterizado por ser principalmente mercados impulsados por los médicos (*physician-driven markets*), en los que la mayor parte de la capacidad de decisión en la elección del medicamento recae en el médico, mientras que países con elevadas reducciones de coste como Holanda, Reino Unido y Estados Unidos se pueden considerar mercados impulsados por las farmacias (*pharmacy-driven markets*), donde el farmacéutico tiene capacidad de elección mediante la sustitución de un medicamento por otro genérico más barato. Un descenso más acentuado de los precios en los mercados impulsados por las farmacias se confirma también mediante los resultados de un análisis econométrico (Berndt y Dubois, 2016).

2. La competencia en los mercados de genéricos y biosimilares

La literatura económica pone de relieve que la variabilidad tanto en el precio como en la cuota de mercado de los genéricos en cada país depende de factores tales como los controles de precios que mantienen los precios de las marcas relativamente bajos y así limitan los incentivos para la entrada de genéricos, barreras de entrada a los genéricos resultado de la publicidad, la proliferación de genéricos de marca, estrategias de extensión de las patentes (*line extensions, evergreening*), la posibilidad de desafiar las patentes antes de su finalización, las importaciones paralelas, la protección de la industria nacional y los costes de entrada de los genéricos, así como el papel de los médicos y las farmacias como decisores (Berndt y Dubois, 2016). Por el lado de la industria, las estrategias para retrasar la entrada de los genéricos son amplias y cada vez más sofisticadas: patentes secundarias, acuerdos de *reverse payments* a los primeros genéricos, restricciones al acceso al fármaco para realizar los test de bioequivalencia, y peticiones de grupos de ciudadanos indicando que las pruebas de bioequivalencia son insuficientes (Volkinger *et al.*, 2017).

En Europa y en Estados Unidos todavía existen oportunidades de ahorro en los mercados de genéricos. Los reguladores deberían facilitar la entrada en el mercado y adoptar medidas de fomento de la competencia de precios para aumentar el consumo de genéricos (Wouters, Kanavos y McKee, 2017).

El mercado de medicamentos genéricos (EFG) en España ha sufrido una desaceleración, pasando de un crecimiento interanual en unidades vendidas del 22 por 100 entre los años 2010 y 2011, al 3 por 100 entre los años 2015 a 2016. Algunos agentes atribuyen esta desaceleración, en gran parte, a la pérdida de interés de las administraciones del SNS por los genéricos y a los cambios normativos incorporados desde el año 2011 respecto a la prescripción por denominación común internacional (DCI) y que culminan en 2016 con la eliminación de la discriminación positiva del genérico. En realidad, esta aparente desaceleración tiene más que ver con dos factores clave. El primero, la reducción en el número y volumen de ventas de los principios activos cuyo período de protección finaliza en los últimos años y se abren a la entrada potencial de genéricos. Y, en segundo lugar, el propio sistema de regulación de precios (mal denominado sistema de PR) obliga a la marca, para permanecer bajo financiación pública, a una reducción del precio hasta igualar el precio de los genéricos, debilitando la ventaja competitiva de precios de los genéricos. Wouters, Kanavos y McKee (2017) identifican las siguientes políticas que pueden fomentar el uso de genéricos y la competencia de precios: i) facilitar la entrada de los genéricos en el mercado: priorizando las solicitudes de fabricantes de genéricos con tres o menos competidores en el mercado, asignando más recursos a las agencias reguladoras, dificultando las tácticas anticompetitivas, e impidiendo los acuerdos de pago o compensación por retrasar la entrada en el mercado (*pay for delay*); ii) fomentar la competencia de precios mediante incentivos a la prescripción

y dispensación del genérico de menor precio y mediante subastas competitivas que minimicen el riesgo de falta de suministro (Vogler, Gombocz y Zimmerman, 2017); y iii) promoción de la dispensación y prescripción de genéricos.

Tal como se describe en el cuadro n.º 2, las políticas de fomento de los genéricos empleadas de forma más frecuente en la OCDE desde 2008 han sido la prescripción por DCI, incentivos a los médicos a prescribir genéricos, incentivos a las farmacias a dispensar genéricos y la presión sobre los precios mediante subastas y recortes de precios (Belloni, Morgan y Paris, 2016).

Las barreras de entrada a los biosimilares son mayores que las de los genéricos tradicionales debido a las características de su producción. Así, tanto los costes fijos como los variables son bastante más elevados para los biosimilares que para los genéricos. En realidad, a efectos del grado de competencia esperable en este mercado, si los genéricos se pueden contemplar como

casi sustitutos perfectos, los biosimilares pueden ser más bien contemplados como competidores terapéuticos (Lakdawalla, 2018). Las políticas clave en la regulación y fomento de la competencia de los biosimilares son: la intercambiabilidad, la sustituibilidad, los criterios de evaluación, precio y financiación, la aplicación de sistemas de precio de referencia y la existencia de medidas de promoción de uso de biosimilares (Dylst, 2017).

III. CAMBIOS EN LOS PROCESOS DE INNOVACIÓN: BIOTECNOLOGÍA Y MEDICINA DE PRECISIÓN

1. Ciclos de vida de los nuevos medicamentos. Un panorama paradójico

En la última década o poco más se han producidos cambios cualitativos en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, tanto en lo que se administra como en sus mecanismos de acción, y a una velocidad nunca vistos.

Por un lado, se ha pasado de administrar medicamentos consistentes en moléculas muy pequeñas desarrollados mediante síntesis química en un medio industrial a medicamentos biológicos, fragmentos de anticuerpos monoclonales y anticuerpos completos, células CAR T, virus oncolíticos (por ejemplo, un virus del herpes «manipulado en el laboratorio» que ataca y destruye a células tumorales muy concretas), y a mecanismos de acción que hace poco años hubiéramos considerado casi pertenecientes a la ciencia ficción. Avances en la investigación han hecho posible administrar tratamientos simultáneos en lugar de secuenciales para evitar la aparición de células tumorales resistentes y bloquear vías metabólicas por las cuales «escapan» o mutan las células tumorales atacadas por un medicamento administrado secuencialmente, administrar un anticuerpo monoclonal al que se ha unido un medicamento formando un conjugado, inhibidores de *check point*, clones de células linfocitarias dirigidas a una diana específica, y un largo etcétera (Feifei, Zhao y Wang, 2014; Klebanoff, Yamamoto y Restifo, 2014; Komarova y Boland, 2013).

A ello se suma un avance tan importante, aunque incipiente pero crucial en medicina de precisión, como la selección de pacientes que responden a un determinado medicamento, que no es tóxico y separarlos de los que no responden y en quienes es tóxico mediante biomarcadores, evitando así toxicidad y mejorando la efectividad (Campillo-Artero, 2014; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; Garau et al., 2012; Rejón-Parrilla, et al., 2014; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

CUADRO N.º 2

POLÍTICAS DE FOMENTO DE LOS GENÉRICOS EN LA OCDE A PARTIR DE 2008

EJEMPLOS	PAÍSES
Prescripción voluntaria u obligatoria por International Nonproprietary Name	Estonia, Francia, Italia, Luxemburgo, Portugal, Eslovaquia, España
Incentivos a los médicos a prescribir genéricos	Bélgica, Francia, Grecia, Hungría, Japón
Incentivos a los farmacéuticos a dispensar genéricos	Bélgica, Francia, Irlanda, Japón
Incentivos e información a los pacientes para adquirir genéricos	Austria, Estonia, Francia, Islandia, Irlanda, Luxemburgo, Portugal, España
Presión sobre el precio de los genéricos (por ejemplo, subastas, recortes de precios)	Canadá, Francia, Grecia, Portugal

Fuente: Belloni, Morgan y Paris (2016, p. 28).

Asimismo, todo ello está siendo posible merced a avances metodológicos de distinta naturaleza, como, por un lado, los nuevos diseños de ensayos clínicos que permiten trabajar con muestras mucho menores de las habituales con participantes muy seleccionados con biomarcadores (como los paraguas, los cesto), así como los adaptativos, cuyas condiciones de experimentación cambian durante su realización en función de los resultados que se van obteniendo, y, por otro, con un arsenal creciente de diseños observacionales y métodos estadísticos nuevos o no tan nuevos, aplicados con datos de vida real (Campillo-Artero, 2014; Campillo Artero, 2016; Chandra, Garthwaite, Stern, 2018; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

Más aún, todo lo anterior debe regularse y el último decenio también ha sido testigo de innovaciones aportadas por la ciencia regulatoria (*regulatory science*) en materia de diseño e implantación de nuevos estándares regulatorios referidos a eficacia y seguridad de las nuevas moléculas y de los medicamentos biológicos, así como de los relativos a la validez técnica y analítica de pruebas diagnósticas (como criterios de autorización) y de su utilidad clínica —la medida en que contribuyen a mejorar los resultados en salud— (como criterio de cobertura y reembolso). *The bad new* a este respecto es que la implantación de las nuevas normativas regulatorias, la de los mecanismos que velan por su correcto cumplimiento (*law enforcement*) y su evaluación son más lentos e incompletos de lo deseado (Campillo-Artero, 2014; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; IOM,

2011; Mestre-Ferrándiz, *et al.*, 2014; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

Todo ello, visto desde otro prisma, se está acompañando de cambios sustanciales en el ciclo de vida de los medicamentos. En las fases preclínicas han aparecido una amplia variedad de nuevas técnicas genéticas (*next-generation sequencing*, *whole genome sequencing*, *whole exome sequencing*), de biología molecular e inmunología impenables hace poco. La selección de pacientes con biomarcadores en fases clínicas permite autorizar en fases tempranas (fase II, en las primeras etapas de la fase III y en algunos casos en fase I) y de forma condicional medicamentos con resultados promisorios en ellas, lo cual ha obligado a innovar y reformar el aparato de vigilancia posautorización con esquemas de autorización y financiación condicionales, acceso temprano, contratos de riesgo compartido y otros, comentados en este capítulo, con objeto de recabar información para reducir la incertidumbre propia de autorizaciones tan tempranas (Campillo-Artero, 2014; Campillo Artero, 2016; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

Por otra parte, según señalan diferentes monitorizaciones que se realizan periódicamente sobre el grado de innovación de los nuevos tratamientos autorizados, como las de *Prescrire*, las de la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), o las que aportan sociedades científicas prominentes como la American Society of Clinical Oncology o la European

Society of Medical Oncology y numerosos estudios independientes, una de las claves de la paradoja que da título a este apartado es que, no obstante estos avances, las mejoras cuantitativas en la eficacia de los nuevos medicamentos (eficacia relativa o incremental), salvo raras excepciones, es marginal: en cáncer, por ejemplo, los aumentos medios de las medianas de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global apenas superan con algunos medicamentos los dos meses (Campillo-Artero, 2015b; Cherni *et al.*, 2015; Del Paggio, Sullivan y Schrag, 2017; Gerber *et al.*, 2011; Prescrire International, 2017; Salas-Vega, Iliopoulos y Messialos, 2017).

En conjunto, lo señalado ya está suponiendo una transición, más que sustancial, definitiva, de una visión, actitud y acción estáticas a un comportamiento dinámico en todas las esferas. Capturar el valor de los nuevos tratamientos se ha tornado más complejo, máxime cuando numerosos medicamentos —cada vez más— autorizados y comercializados con una indicación, se autorizan para nuevas indicaciones o para subgrupos de pacientes o para más pacientes (efecto de extensión) de los inicialmente candidatos a resultados del empleo de elementos de la medicina de precisión como los biomarcadores comentados, y, además, solos o en combinación con otros medicamentos, en primera o en segunda línea de tratamiento.

Autorizar o no en estas condiciones, fijar precios y tomar decisiones de cobertura y reembolso supone un gran reto, exi-

ge superar una curva de aprendizaje e implantar mecanismos de cumplimiento de las nuevas normativas (*law enforcement*) a sabiendas de que ya no son estáticas, sino que seguirán cambiando. Estos cambios constituyen importantes encomiendas para reguladores (que autorizan o no), para responsables de la evaluación de tecnologías sanitarias (que informan las decisiones sobre cobertura y reembolso, algunas de las cuales, como la francesa, la alemana, las nórdicas o el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) avanzan a buen ritmo en este sentido) y para autoridades sanitarias (que fijan precios). Todo ello sin olvidar que el acceso temprano a medicamentos y en condiciones de incertidumbre importante y lentamente decreciente exige esquemas de autorización y acceso rápidos y condicionales, vigilancia posautorización condicional, aceptación de suspensiones de dichas autorizaciones (*reversal*), y modelos de financiación transitorios como los acuerdos de riesgo compartido (Campillo-Artero, 2014; Campillo Artero, 2016; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; Comisión Europea, 2018; Jomi, 2018; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

Si se captura adecuadamente el valor de los nuevos tratamientos y pruebas diagnósticas (se debe hablar también de valor diagnóstico incremental, porque la medicina de precisión también aporta métodos diagnósticos con mayor capacidad diagnóstica global –*incremental diagnostic accuracy*– y predictiva –*diagnostic accuracy*– en particular) y se pretende enviar señales adecuadas y dar incentivos alineados a la industria y al

resto de agentes, ser eficiente y no menoscabar ni la sostenibilidad ni la solvencia del sistema en este contexto cambiante, las evaluaciones económicas (cuarta barrera) también habrán de ser dinámicas (*eficiencia dinámica*). Lo deberán ser también los modelos regulatorios (por ejemplo, las vías adaptativas). Por su parte, los mecanismos de fijación de precios deberán reflejar no solamente costes, ganancias y valor de forma estática, sino también el valor cambiante de estas innovaciones, entendido no únicamente como eficacia, seguridad y ganancias en salud y años de vida, sino como aumento de la productividad, costes evitados, incluidos aquellos fuera del sistema sanitario, repercusiones y externalidades de la innovación o reducción de incertidumbre (Campillo-Artero, 2014; Campillo Artero, 2016; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; Rejón-Parrilla *et al.*, 2014; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

2. Impacto sobre costes, productividad y rentabilidad

Existe una amplia literatura académica muy citada en economía de la salud desde principios de la década de los noventa que ha estimado el coste de desarrollar una nueva molécula. Una de las referencias más recientes es la actualización de este coste publicada en 2016 por los autores de las universidades de Tufts, Duke y Rochester que calculan un coste medio de 2,5 millones de dólares de 2013 (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016). Estos resultados han sido muy controvertidos tanto por el método de cálculo como por la imposi-

bilidad de replicarlos al tratarse de una fuente de datos privada. Estos resultados varían mucho entre grupos terapéuticos y moléculas, y son muy sensibles al valor del coste del capital que se emplee.

El estudio alternativo de Prasad y Mailankody (2017) calcula el coste de I+D únicamente para diez moléculas mediante datos públicos, lo cual, en principio, lo debería hacer replicable. La muestra es demasiado pequeña para que los resultados sean representativos del sector; la elección de las empresas puede sesgar fácilmente los resultados, así como la posible infraestimación del coste de la I+D cuando la empresa ha adquirido el producto a otra que previamente ha realizado una parte de la I+D. El empleo de un coste del capital menor que en otros estudios contribuye a hacer poco comparables los resultados puesto que ya sabemos que la cifra obtenida es muy sensible al supuesto de rentabilidad del capital que se adopta. Siendo una muestra tan pequeña y con pocos indicios de ser representativa, la cifra obtenida por este nuevo estudio refuerza dos aspectos: primero, que el coste de la I+D en oncología es muy variable (entre 204 y 2.602 millones de dólares de 2017 en el propio estudio del *Journal of the American Medical Association* –JAMA–); y, segundo, que incluso siendo estas nuevas cifras menores que otras anteriores continúan siendo muy elevadas y seguimos sabiendo muy poco de los efectos de la reducción en la productividad de la I+D farmacéutica sobre este coste y del coste de la ineficiencia (tasa de fracasos evitables y de sobrecostes improductivos) en la gestión de la I+D (aumento de costes no justificables).

Es necesario conocer la productividad y eficiencia de la I+D farmacéutica y de los costes justificables de esta I+D. Ahora bien, es bastante dudoso que los estudios de costes sean excesivamente útiles para fijar precios. La escalada de precios de los nuevos oncológicos es desmedida y no solo guarda poca relación con los costes, sino que guarda escasa relación con el valor aportado por la innovación en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC). La carrera de mayores precios para cada nueva molécula casi con independencia de su aportación en términos de salud carece de toda lógica y además proporciona incentivos indeseables a la inversión en I+D. Los costes, sean cuales sean, sirven poco para justificar el precio si la innovación es de muy baja aportación terapéutica.

IV. SISTEMAS DE PAGO PARA MEDICAMENTOS DE ALTO COSTE

1. Precios basados en el valor

La discusión y práctica de la nueva política de financiación y pago de medicamentos debe situarse en la necesidad de resolver cómo manejar la incertidumbre sobre el valor de los nuevos medicamentos y cómo establecer su precio de forma dinámica. Con respecto a la lógica de los precios basados en el valor, resulta interesante observar las acciones que propone un reciente informe de la UE (2018): i) agencias de evaluación, reguladores y/o financiadores deberían solicitar información sobre costes de I+D, *marketing* y producción aunque no sean accesibles al público general o a las otras compañías; ii) seleccionar una

enfermedad huérfana y convocar un premio internacional con la patente retenida por los países convocantes; iii) revisar los nuevos sistemas de pago utilizados en cada país con relación a los principios enunciados en el informe; iv) introducir una revisión de la política de competencia para los elevados precios solicitados por la industria; v) evaluar los nuevos productos de beneficio incierto utilizando métodos de evaluación de tecnologías que sean adecuados y transparentes; y vi) reforzar el poder de negociación de los compradores utilizando procesos de negociación conjunta y considerar la posibilidad de licencias obligatorias a terceros para los casos extremos de riesgo para la salud pública.

Algunas de estas propuestas merecen atención y discusión por sus implicaciones prácticas y su relación con la práctica habitual de la evaluación de medicamentos. En primer lugar, el informe apunta en la dirección de que la evaluación de tecnologías (HTA) se ha presentado de forma equivocada como un instrumento de fijación de precios, y ello podría ser contrario a la teoría económica de los precios. La HTA es útil para decidir si un nuevo medicamento debe o no ser cubierto por un seguro, pero en cuanto al precio no puede ir más allá de informar sobre un límite superior. Cuando la HTA concluye que la ratio coste-efectividad incremental (ICER) es superior a un determinado umbral, la introducción no se justifica con criterios de maximización del bienestar social. Si el precio no supera el umbral de la HTA, por ejemplo, un límite máximo de coste por año de vida ganado ajustado por calidad de vida (AVAC), ello no indica que ese precio es adecuado, sino

que representa un precio máximo y con ese precio todo el excedente del consumidor se convierte en excedente (beneficio) del productor, lo cual maximiza el beneficio de este. Obsérvese que la HTA trata los precios como costes, cuando en realidad no lo son desde la perspectiva social.

En segundo lugar, dado un umbral determinado con relación al cual la innovación es coste-efectiva, el precio va a depender de la capacidad de negociación y poder de mercado de comprador y vendedor. La aplicación ciega de precios basados en umbrales generosos de coste por año AVAC, favorece el ejercicio del poder de monopolio de la industria innovadora y la aplicación de precios elevados que no se justifican por el coste de la innovación minimizando el poder de negociación de los financiadores. El reparto del excedente social entre consumidores (pagadores) o productores depende de la negociación de precios. Si el precio se fija en el coste marginal, incluyendo la recuperación de los costes fijos y hundidos de la I+D, todo el excedente iría a los consumidores. La negociación de precios sirve para dividir este excedente, pero la HTA ni sirve para determinar el precio óptimo ni ayuda mucho en la negociación ya que no se conocen los costes. El precio óptimo va a depender de dos puntos de referencia: el precio más bajo necesario para que el productor recupere los costes de producción y de I+D y el precio más elevado que la sociedad está dispuesto a pagar.

La idea sencilla de los precios basados en el valor se basa en considerar, desde el lado de la demanda, la disponibilidad a pagar por un determinado resul-

tado en salud. En este sentido, sin obviar las dificultades de concreción práctica, consiste en basar el precio en la evidencia sobre beneficio clínico, en la línea de recompensar la innovación en función de la magnitud de sus resultados. En la línea de lo apuntado anteriormente, el enfoque de los precios basados en el valor olvida, por el lado de la oferta, el punto de referencia de los costes de producción (Lobo 2015 y 2017). En la literatura clínica y económica (Kaltenboeck y Bach, 2018) se identifican diversas formas o variantes del concepto de precios basados en el valor. Los acuerdos de riesgo compartido basados en resultados representan una variante de las políticas de precios basados en el valor.

Los acuerdos de riesgo compartido o de acceso al mercado, bajo denominaciones diferentes (*performance-based reimbursement schemes*, *patient access schemes*, modelos innovadores de precios, etc.), ha proliferado en muchos países europeos como una forma de gestionar las incertidumbres sobre los resultados en salud de medicamentos de alto coste y elevado impacto presupuestario, especialmente en el caso de las nuevas terapias oncológicas (Jomi, 2018). Este tipo de acuerdos pueden ser de tipo financiero o relacionados con los resultados, en los que el precio efectivamente pagado por un tratamiento depende del resultado del tratamiento en la práctica.

En el uso de este tipo de acuerdos o contratos se condiciona el nivel de reembolso al «valor» y/o a las cantidades dispensadas (en general, nuevas condiciones de acceso al mercado) con o sin un proceso formal de evaluación de tecnologías. En cierto sentido, se

trata de una política que intenta que, a cambio de una garantía de eficacia por parte de la compañía farmacéutica, un seguro público o privado financia un medicamento (sin el acuerdo, posiblemente no lo habría hecho). La confidencialidad de los precios implícitos en los acuerdos de acceso al mercado crea problemas de transparencia de precios (puede ser precisamente lo deseado por las partes cuando hay una amplia referenciación internacional de precios) y, en muchos casos, puede ser una simple forma de establecer precios confidenciales. Los principales riesgos en los contratos de riesgo compartido basados en resultados pueden ser los elevados costes de transacción (protocolos de recogida de datos; diseño acuerdos contractuales; evaluación de los resultados; procedimientos en caso de desacuerdo, etc.); los problemas de medida (efectos del tratamiento en entorno no aleatorizado); medidas intermedias (*surrogate variables*) poco adecuadas excepto si son predictores válidos de resultado final; influencia de otros factores sobre el resultado (por ej., sobre mortalidad); y la ausencia de tecnologías y sistemas de información adecuados (Jomi, 2018). El funcionamiento de estos acuerdos o contratos es más eficiente si se basan en medidas de eventos clínicos poco ambiguos (fracturas) o biomarcadores con validez técnica y analítica y utilidad clínica adecuadas.

En la línea de seguros basados en el valor, la implantación de un copago elevado sobre servicios de bajo valor clínico resulta efectiva para reducir el uso de estos servicios, siendo más elásticos los estudios del sueño y menos elásticos los servicios de imagen avanzada (Gruber *et al.*,

2016). Los copagos también se pueden diseñar de forma que influyan en el comportamiento de pacientes y médicos en la dirección adecuada desde el punto de vista de la salud.

El impacto de la aplicación de copagos basados en el valor de los servicios ha sido más estudiado para el caso de la reducción de la aportación para tratamientos de alto valor (más efectivos y necesarios), mostrando efectos modestos a la hora de aumentar la adherencia en pacientes con enfermedades crónicas (los que ya no eran adherentes no se ven afectados por la reducción de copago). En cambio, ha sido menos aplicado y mucho menos estudiado el impacto de copagos elevados sobre servicios de bajo valor (innecesarios o inapropiados).

2. La tríada precio, cantidad y resultados en salud

Cuando se habla de precios de los medicamentos, los oncológicos sobresalen por las crecientes cotas que siguen superando, pero esto es solamente una sola pieza del engranaje necesario para entender cabalmente el binomio innovación y competencia en el sector farmacéutico. En el mercado actual de los medicamentos supuestamente innovadores se observan distintas combinaciones de los integrantes de esa tríada.

Una combinación está ejemplificada por el imatinib (Glivec®) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. El imatinib se comercializó en Estados Unidos con esta indicación en 2001 a 30.000 dólares por año de tratamiento. En 2012, el precio había ascendido a 92.000 y a

180.000 dólares en 2015 muy a pesar del notable aumento del volumen de ventas y de que el coste de la investigación se había incluido en el precio inicial de 2001. El precio de un año de tratamiento con ponatinib, uno de los tres medicamentos nuevos con la misma indicación autorizados en 2012 (ponatinib, omacetaxina y bosutinib), alcanzaba los 138.000 dólares y en ese mismo año once de los doce medicamentos oncológicos autorizados por la FDA superaba los 100.000 dólares al año. Precios astronómicos con eficacias incrementales escasas (expresadas como aumentos de la mediana de supervivencia libre de enfermedad o de la mediana de supervivencia global, que apenas superan los dos meses) y pocos pacientes (Barlas, 2014; Experts in Chronic Myeloid Leukemia, 2013; Kushnick, 2015).

Sería un error pensar que precios tan altos son exclusivos de los medicamentos oncológicos. Otra combinación de la tríada la ejemplifica el evolocumab. Junto con el alirocumab y el bococizumab, es uno de los nuevos inhibidores de la PCSK9 indicados en la hipercolesterolemia familiar, combinado con estatinas u otros hipolipemiantes, porque producen un descenso muy marcado de las lipoproteínas de baja densidad. Según las estimaciones disponibles, el coste de reducir la LDL (lipoproteínas de baja densidad, en inglés *low density lipoproteins*) por debajo de 70 mg/dL exige tratar de media a 1,5 pacientes durante 52 semanas y alcanza los 10.000 euros, y el de evitar un evento cardiovascular, 74 pacientes, y el gasto asciende a 1.800.000 euros. Precios muy elevados, alta eficacia y pocos pacientes (van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017; GENESIS y SEFH, 2016).

Una tercera combinación la ofrecen los nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C. Con los medicamentos disponibles y sus combinaciones financiadas hasta noviembre de 2017 en España (sofosbuvir [sovaldi®]; simeprevir [olyseo®]; dactatasvir [daklinza®]; sofosbuvir y ledipasvir [harvoni®]; ombitasvir, paritaprevir y ritonavir [viekirax®]; dasabuvir [exviera®]; elbasvir y grazoprevir [zepatier®]; sofosbuvir y velpatasvir [epclusa®]; glecaprevir y pibrentasvir [maviret®]; y sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir [vosevi®]) se ha tratado a una gran mayoría de pacientes con hepatitis c (MSSSI, 2017).

Los gigantescos retos que han generado estos medicamentos, incluido su voluminoso impacto presupuestario, las incluso acaloradas controversias que se han desatado sobre su financiación y las más o menos intrincadas soluciones que se barajan a medio plazo ocupan muchas páginas (Campillo-Artero *et al.*, 2015a). Precio alto, muy elevada efectividad y decenas de miles de pacientes tratados, una combinación sin parangón en la historia, máxime cuando se expresa como impacto presupuestario: casi dos mil millones de euros en España hasta la fecha.

3. El caso de los medicamentos huérfanos

La relación entre la medicina de precisión y los incentivos a la innovación puede ocupar las dos caras contrapuestas de una misma moneda: si bien el uso de biomarcadores de respuesta o de toxicidad a un medicamento puede disuadir la innovación porque reduce su mercado, su utilización puede constituir, por el contrario, un estímulo para so-

licitar su designación como medicamento huérfano (MH), porque, tras su autorización como tal, se beneficiará de los incentivos de que gozan estos medicamentos en diferentes sistemas regulatorios a escala internacional. Las ventajas son numerosas y sustanciales: asesoramiento gratuito en la solicitud de autorización, procesos de evaluación y autorización acelerados, estándares regulatorios relativos a su eficacia y seguridad más laxos que los de otros medicamentos (muestras pequeñas, aceptación de variables intermedias [surrogate]), menores impuestos en algunos países, ventajas de la exclusividad de mercado respecto de la patente (Paris, Colbert y Delaunay, 2017).

Una vez comercializados, los MH pueden beneficiarse, asimismo, de la menor competencia por otros MH sustitutos potenciales por las escasas expectativas de beneficio que cabe esperar de mercados tan exigüos. Además, como ha ocurrido en no pocas ocasiones (imatinib, rituximab, ibuprofeno, sildenafil), un medicamento comercializado no huérfano puede optar a serlo en una nueva indicación huérfana, y viceversa, así como tener varias indicaciones huérfanas (como el imatinib o el eculizumab).

Aunque medidas como las señaladas a modo de ejemplo están siendo incentivos potentes para la innovación en MH, ni su regulación ni las vertientes de su cobertura y financiación están exentas de dificultades notables, retos ni externalidades. En la esfera regulatoria es virtualmente imposible avanzar de forma expedita la autorización de un medicamento minimizando la incertidumbre respecto a su eficacia y su relación riesgo-beneficio. A

escala europea, una dificultad patente es la heterogeneidad respecto a las decisiones de su cobertura. Con incertidumbre en el denominador y muy altos precios (poco relacionados con su coste en numerosos casos y casi nada en muchos con la magnitud de su efectividad), la valoración de razones de coste-efectividad incremental, a menudo muchos miles y varios cientos de miles de euros por AVAC, complica estas decisiones, las deliberaciones en torno al acceso, a la equidad y las de índole ética, y pone en un verdadero brete a propuestas como las del precio basado en valor (Garau y Mestre-Ferrándiz, 2009; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017;).

En los países que usan formalmente la evaluación de tecnologías sanitarias las decisiones y los procesos deliberativos que las acompañan varían en estructura, forma y contenido, como también lo hacen los porcentajes de financiación de medicamentos autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos, EMA o EMEA, por sus siglas en inglés (en algunos países no se financian hasta el 30 y el 40 por 100 de los autorizados), los de autorizaciones con uso restringido a subgrupos y, tras su lanzamiento, los tipos de esquemas de financiación, las medidas de generación de evidencias o los modelos de evaluación de resultados (Garau y Mestre-Ferrándiz, 2009; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017; Onakpoya, Spencer y Thompson, 2014; Henrard y Arickx, 2016). Estas deficiencias marcan la ruta de los intentos de mejora que se intentan introducir, junto con su armonización, a escala internacional.

4. Precios únicos por producto versus precios distintos por indicación/combinación

Hay dos tipos de combinaciones de medicamentos: la *fija* (dos o más principios activos se administran conjuntamente en una sola forma galénica) y la *libre* (los principios activos se administran por separado en formas galénicas idénticas o distintas). Las terapias combinadas pueden tener la misma indicación que sus componentes por separado o una nueva indicación específica para la combinación y diferente de la de cada medicamento que la compone. Ya se han comercializado combinaciones con más de una indicación y el número de combinaciones con nuevas indicaciones aumenta con el paso del tiempo. Ni en España ni en los países de la Unión Europea existe un criterio explícito en el sistema de precios y reembolso de las combinaciones. Si una combinación tiene valor terapéutico añadido respecto a las alternativas terapéuticas disponibles (mayor eficacia o seguridad o ambas, mejora de la adherencia) podría aspirar a tener un precio mayor que ellas.

El valor de un medicamento puede ser distinto según la indicación, por lo que en un sistema de precio único por medicamento el precio no se corresponde con el valor. Un sistema de precio y reembolso que permita precios diferentes para distintas indicaciones podría facilitar el acceso de los pacientes para indicaciones de valor más bajo (Persson y Norlin, 2018), como una variante de una política de precios basados en el valor, siempre que los costes administrativos no superen el bene-

ficio de esta política de precios (Towse, Cole y Zamora, 2018).

En países todavía alejados de precios basados en el valor, como en el caso de España, la regulación mediante reducciones del precio único regulado para un medicamento casi cada vez que se autoriza una nueva indicación/combinación puede obedecer a lógicas diversas no excluyentes: ajustar el precio medio de las diversas indicaciones a su valor promedio (evitando las complicaciones administrativas de diversos precios), y/o ajustar el precio medio a un coste medio supuestamente decreciente cuando aumenta la cantidad producida (economías de escala), y/o a la pura lógica derivada de la tensión entre un comprador que debe compatibilizar impacto presupuestario con incentivos a la innovación y reducción del poder de mercado del innovador.

Persson y Norlin (2018) ponen de relieve que, a partir de datos de Suecia, posiblemente similares a los de otros países europeos que emplean un precio único basado en el valor, un sistema de precio y reembolso con diferenciación de precios se puede adaptar mucho mejor al valor del tratamiento comparado con el sistema actual. En este sentido, se pueden distinguir dos casos. En primer lugar, cuando el valor estimado, según valor basado en un umbral de coste por AVAC, es inferior al precio de adquisición, solo un sistema multiprecio, con un precio más bajo o un precio medio ajustado a la baja, facilitaría el acceso a un tratamiento eficaz de menor valor. Y, en segundo lugar, cuando se observa un valor estimado superior al precio de adquisición, ello no justifica ni un precio su-

perior ni tampoco justifica ese precio observado. Si el precio correspondiera al umbral máximo de disposición social a pagar, entonces todo el excedente social se convierte en excedente del productor.

La irrupción en el mercado de nuevas terapias combinadas fijas o libres está aumentando y seguirá haciéndolo en los próximos años a la vista de las que se encuentran actualmente en etapa de desarrollo previo a la solicitud de autorización. El principal reto en la actualidad a este respecto estriba en proponer formas de establecer precios diferenciales de un mismo medicamento para indicaciones diferentes (en combinación en nuestro caso) en función de su valor terapéutico en cada una de ellas y preservando ciertos requisitos. Para poder informar mejor del proceso de fijación de precio y reembolso de las nuevas combinaciones, cada vez es más perentoria la necesidad de establecer con rigor formas de fijación de precio, primero, acordes con su valor terapéutico añadido. Segundo, suficientemente versátiles o dinámicas para adaptarse a ampliaciones periódicas de mayor o menor magnitud relativa del valor de los medicamentos durante todo su ciclo vital. Tercero, hacerlo en un contexto de innovación que, aunque sea incremental y de baja magnitud, es virtualmente constante. Cuarto, considerando criterios básicos consensuados de eficiencia, equidad, sostenibilidad y solvencia del sistema. Y, quinto, incentivando adecuadamente la innovación y preservando el objetivo último de contribuir a mejorar la salud y el bienestar social.

V. CONCLUSIONES

Los precios y cuotas de mercado de los genéricos, sus precios de venta de laboratorio y de venta al público varían mucho entre países. Con excepciones, como España, los de la Unión Europea tienen sistemas de precios de referencia internos, flexibles y con libertad de precios. Debe fomentarse más su uso y la competencia de precios, así como las de los biosimilares, con más barreras de entrada. La irrupción de nuevos y variados tratamientos biológicos y celulares está transformando las fases preclínicas, clínicas y posautorización. Paralelamente, hay innovación en diseños experimentales y mecanismos regulatorios (nuevos estándares de autorización), que demandan monitorización y garantía de cumplimiento, máxime en un contexto con medicamentos de muy alto precio y ganancias en eficacia y seguridad reducidas, que no se corresponden con dichos precios. Seguimos sabiendo poco de los efectos de la reducción de la productividad farmacéutica en el coste de los medicamentos y de la ineficiencia en la gestión de la I+D. La financiación y el pago de nuevos medicamentos deben ayudar a manejar la incertidumbre sobre su valor, preservando la eficiencia y la solvencia del sistema. Hay mecanismos para avanzar en esta línea: precios basados en el valor de nuevos tratamientos (biológicos o no) y en el de sus distintas indicaciones y combinaciones (y dinámicos, para adaptarse a cambios periódicos de dicho valor), acuerdos de riesgo compartido basados en resultados y copagos basados en el valor de los servicios.

BIBLIOGRAFÍA

- BARLAS, S. (2014). *Are specialty drug prices destroying insurers and hurting consumers?: a number of efforts are under way to reduce price pressure*. P T, 39(8), pp. 563-566.
- BELLONI, A., MORGAN, D. y PARIS, V. Pharmaceutical expenditure and policies: past trends and future challenges. *OECD Health Working Papers*, n.º 87. Paris: OECD Publishing.
- BERNDT, E. R., DUBOIS, P. (2016). Impacts of patent expiry on daily cost of pharmaceutical treatments in eight OECD countries, 2004-2010. *International Journal of the Economics of Business*, 23(2), pp. 125-147.
- CAMPILLO-ARTERO, C. (2014). Regaining HTA from oblivion: Improving and integrating the regulation of drugs, devices, diagnostics and surgical innovations. En J. DEL LLANO-SEÑARIS y C. CAMPILLO-ARTERO (Dir.), *Health technology assessment and health policy today: a multifaceted view of their unstable crossroads*. Barcelona: Springer Verlag Health Care.
- (2015). ¿Cuánto se innova?, *Ges Clin Sanit*, 17, pp. 7-9.
- (2016). Reformas de la regulación de las tecnologías médicas y la función de los datos de la vida real. En J. E. del Llano, T. DILLA, J. A. SACRISTÁN y J. L. GARCÍA LÓPEZ (Eds). *Datos de la Vida Real (Real World Evidence) en Medicina: Análisis de situación en España*. Madrid: Fundación Gaspar Casal.
- CAMPILLO-ARTERO, C., GARCÍA-ARMESTO, S. y BERNAL-DELGADO, E. (2015). The merry-go-round of new drugs appraisal, pricing and reimbursement in Spain. *Health Pol.*, 120, pp. 975-981.
- CHANDRA, A., GARTHWAITE, C. y STERN, A. D. (2018). Characterizing the Drug Development Pipeline for Precision Medicines. *NBER Working Paper*, n.º 24026. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research.
- CHERNI, N. I., SULLIVAN, R., KERST, J. M. et al. (2015). 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, pp. 1547-1573.
- COMISIÓN EUROPEA (2018). *Innovative payment models for high-cost innovative medicines. Report of the Expert Panel on effective ways of investing in health (EXPH)*. Luxembourg: European Union. Accesible en: <https://ec.europa.eu/>

<p>health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docsd/ir/opinion_innovative_medicines_en.pdf</p> <p>DEL PAGGIO, J. C., SULLIVAN, R., SCHRAG, D. et al. (2017). Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. <i>Lancet</i>, 18, pp. 887-894.</p> <p>DI MASI, J. A., GRABOSKI, H. G. y HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. <i>Journal of Health Economics</i>, 47, pp. 20-33.</p> <p>DYLST, P. (2017). <i>European Biosimilar Medicines Markets – Policy Overview</i>. Ed. Medicines for Europe (Biosimilar Medicines Group). Bruselas.</p> <p>EXPERTS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (2013). The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. <i>Blood</i>, 121(22), pp. 4439-4442.</p> <p>FEIFEI, L., ZHAO, CH. y WANG, L. (2014). Molecular-targeted agents combination therapy for cancer: Developments and potentials. <i>Int J Cancer</i>, 134, pp. 1257-1269.</p> <p>GARAU, M. y MESTRE-FERRÁNDIZ, J. (2009). <i>Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries</i>. OHE Briefing. London: Office of Health Economics.</p> <p>GARAU, M., TOWSE, A., GARRISON, L. et al. (2011). <i>Can and Should Value Based Pricing Be Applied to Molecular Diagnostics?</i> London. Office of Health Economics, 2012.</p> <p>GERBER, A., STOCK, S. y CHARALABOS-MARKOS, D. (2011). Reflections on the Changing Face of German Pharmaceutical Policy. <i>Pharmacoconomics</i>, 29, pp. 549-553.</p> <p>GRUPO GÉNESIS-SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA (2016). <i>Alirocumab y Evolocumab en Hipercolesterolemia. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</i>. GENESIS-SEFH.</p> <p>HENRARD, S. y ARICKX, F. (2016). Negotiating prices of drugs for rare diseases. <i>Bull WHO</i>, 94, pp. 779-781.</p> <p>INSTITUTE OF MEDICINE (2011). <i>Building a National Framework for the Establishment of</i></p>	<p><i>Regulatory Science for Drug Development: Workshop Summary</i>. Washington, DC: National Academies Press.</p> <p>JOMI, C. (2018). Managed entry agreements and high cost medicines (European perspective). En Z. BABAR, <i>Equitable access to high-cost pharmaceuticals</i>. London: Elsevier.</p> <p>KALTENBOECK, A. y BACH, P. B. (2018). Value-based pricing for drugs: Theme and variations. <i>JAMA</i>, 319(21), pp. 2165-2166.</p> <p>KLEBANOFF, C.A., YAMAMOTO, T. N. y RESTIFO, N. P. (2014). Treatment of aggressive lymphomas with anti-CD19 CAR T cells. <i>Nat Rev Clin Oncol</i>, 11, pp. 685-686.</p> <p>KOMAROVA, N. L. y BOLAND, C. R. (2013). Calculated treatment. <i>Nature</i>, 499, pp. 291-292.</p> <p>KUSHNICK, H. L. (2015). Pricing Cancer Drugs: When Does Pricing Become Profiteering? <i>AMA J Ethics</i>, 17(8), pp. 750-753.</p> <p>LAKDAWALLA, D. N. (2018). Economics of the pharmaceutical industry. <i>Journal of Economic Literature</i>, 56(2), pp. 397-449.</p> <p>LOBO, F. (2015). <i>Políticas actuales de precios de medicamentos en Europa: panorama general</i>. Madrid: Springer Healthcare.</p> <p>— (2017). <i>La Economía, la innovación y el futuro del Sistema Nacional de Salud</i>. Madrid: Funcas.</p> <p>MESTRE-FERRÁNDIZ, J., DEVERKA, P., PISTOLLATO, M. y ROSENBERG, E. (2014). <i>The Current Drug Development Paradigm: Responding to US and European Demands for Evidence of Comparative Effectiveness and Relative Effectiveness</i>. London: Office of Health Economics.</p> <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD (2017). <i>Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el Sistema Nacional de Salud</i>. Madrid: MSSSI.</p> <p>ONAKPOYA, I. J., SPENCER, E. A., THOMPSON, M. J. y HENEGHAN, C. J. (2015). Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. <i>BMJ Open</i>, 5(6), e007199.</p> <p>PARIS, V., COLBERT, A. y DELAUNAY, N. (2017). Achieving the promise of precision medicine. En Organisation for Economic Cooperation and Development, capítulo 5, <i>New Health Technologies: Managing, Access, Value and Sustainability</i>. Paris: OCDE.</p>	<p>PERSSON, U. y NORLIN, J. M. (2018). Multi-indication and combination pricing and reimbursement of pharmaceuticals: Opportunities for improved health care through faster uptake of new innovations. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> (Publicado online 22 de febrero).</p> <p>PRASAD, V. y MAILANKODY, S. (2017). Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. <i>JAMA</i>, 177(11), pp. 1569-1575.</p> <p>PRESCRIBE INTERNATIONAL (2017). New products and new indications in 2016: a system that favors imitation over the pursuit of real progress. <i>Prescrire International</i>, 26, pp. 136-9.</p> <p>REJÓN-PARRILLA, J. C., HERNÁNDEZ-VILLAFUERTE, K. SHAH, K., et al. (2014). <i>The expanding value footprint of oncology treatments</i>. London: Office of Health Economics.</p> <p>SALAS-VEGA, S., ILIOPOULOS, O. y MESSIALOS, E. (2017). Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines. <i>JAMA Oncology</i> (3), pp. 382-90.</p> <p>TOWSE, A., COLE, A. y ZAMORA, B. (2018). The debate on indication-based pricing in the U.S. and five major European countries. <i>OHE Consulting report</i>. London: Office of Health Economics.</p> <p>VAN DER GRONDE, T. V., UYL-DE-GROOT, C. A. y PIETERS, T. (2017). Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: A systematic review of drug life cycles, therapeutic markets and regulatory frameworks, <i>PLOS one</i>, 12(8), e0182613.</p> <p>VOGER, S., GOMBOCZ, M. y ZIMMERMAN, N. (2017). Tendering for off-patent outpatient medicines: lessons learned from experiences in Belgium, Denmark and the Netherlands. <i>Journal of Pharmaceutical Health Services Research</i>, 8(3), pp. 147-158.</p> <p>VOLKINGER, K. N., KESSELHEIM, A. S., AVORN, J. y SARPATWARI, A. (2017). Strategies that delay market entry of generic drugs. <i>JAMA</i>, 177(11), pp. 1665-1669.</p> <p>WOUTERS, O. J., KANAVOS, P. G. y MCKEE, M. (2017). Comparing generic drug markets in Europe and the United States: prices, volumes and spending. <i>Milbank Quarterly</i>, 95(3), pp. 554-601.</p>
---	--	---