

EDITORIAL

Contratos de riesgo compartido, ¿con medicamentos huérfanos?

C. Campillo-Artero^{1*}, J. del Llano² y J. L. Poveda³

¹ Servei de Salut de les Illes Balears, Palma de Mallorca, España. ² Fundación Gaspar Casal, Madrid, España.

³ Hospital La Fe, Valencia, España.

Resumen

Objetivo: Sintetizar la información disponible sobre contratos de riesgo compartido (CRC) con medicamentos huérfanos (MH).

Métodos: Se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE e INHATA y se revisaron trabajos publicados con formato de artículo original, revisión narrativa y sistemática, editorial, comentario, carta al editor, artículo especial, informe y documento institucional con 19 palabras clave y combinaciones de ellas, y en Google con estos términos para encontrar cualquier tipo de documento, comunicado de prensa, declaración institucional pública o privada de cualquier fuente que aportara información relevante.

Resultados: La experiencia acumulada con CRC para MH es escasa. No se han encontrado evaluaciones rigurosas de sus resultados, aunque los MH son adecuados para introducirse en clínica mediante ellos. Sus principales tipos son basados en resultados financieros y en rendimiento o resultados clínicos. Presentan ventajas teóricas, pero hay numerosos obstáculos en su diseño, implantación y seguimiento que amenazan sus difusión. Pocos han sido claramente exitosos.

Conclusiones: Rigurosamente gestionados, los CRC pueden contribuir a fijar precios razonables, ajustados a la efectividad clínica de los MH, mejorar su farmacovigilancia y el conocimiento de su efectividad comparada, y reducir la incertidumbre y sus variadas consecuencias en pacientes, industria, financiadores y clínicos. En España existen grupos técnicos que puede aportar el conocimiento esencial para usar CRC. Su reto estriba en que se articulen los mecanismos necesarios para mitigar los obstáculos encontrados, armonicen sus evaluaciones y reciban el respaldo político e institucional necesarios.

PALABRAS CLAVE

Medicamento huérfano; Contrato de riesgo compartido; Efectividad; Eficiencia; Evaluación económica

Risk sharing agreements: with orphan drugs?

Abstract

Objective: To summarize available information on share risk agreements (RSA) with orphan drugs (OD).

Methods: A bibliographic search was carried out in MEDLINE, EMBASE and INAHTA using 19 keywords and combinations thereof. Papers published as original, narrative and systematic reviews, editorials, commentaries, letters to the Editor, and special articles were included and reviewed. Public or private institutional reports or documents found in Google that contained relevant information were also reviewed.

Results: experience gained so far with RSA is scant. No published rigorous evaluations of outcomes of these agreements were found. It seems, however, that OD are suitable for introduction in clinical practice by means of RSA. There are two main types of RSA: financially based, and performance-outcome based. A number of theoretical advantages of SRA are described, as well as hurdles that hinder their design, implementation, and follow-up, and thus endangering their success. Very few RSA have clearly succeed so far.

Conclusions: If thoroughly managed, RSA may reasonably contribute to value-based pricing of OD, improve their pharmacovigilance, knowledge about their comparative effectiveness, and to reducing uncertainty and its consequences on patients, industry, payers and clinicians. There are technical groups that can bring the essential knowledge to manage RSA in Spain. The challenge now is to be able to harmonize their assessments and appraisals, to put in motion the mechanisms needed to overcome those hurdles, and to provide them adequate political and institutional support.

KEYWORDS

Orphan drug; Share risk agreement; Relative efficacy; Effectiveness; Economic evaluation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.campillo@ibsalut.es (C. Campillo Artero).

Introducción

Los sistemas de salud arrostran serias dificultades para ampliar la cobertura a nuevas tecnologías médicas de muy elevado coste con presupuestos siempre limitados y actualmente recortados. Infundada es la difundida percepción de grandes avances en tecnologías terapéuticas y diagnósticas, toda vez que pocas de ellas son innovaciones *stricto sensu* y las ganancias en salud que aportan son sólo marginales. Fuchs lo denominó medicina de la parte plana de la curva de rendimientos¹.

Entre numerosas tácticas destinadas a obtener *valor en salud por dinero* en condiciones —ahora más— de severa restricción presupuestaria destacan el entorpecido aumento del papel que desempeña la evaluación económica para estimar el *valor* de las tecnologías, la fijación de sus precios en función de su valor (*value-based pricing*), el pago por resultados, la limitación de la prescripción a los subgrupos de pacientes en los cuales la ganancia en salud es máxima, y un largo y conocido etcétera. Un ejemplo concreto: el modelo tradicional que asigna un precio fijo a un medicamento se sustituye en algunos países por uno en el cual el precio varía en función de su valor terapéutico (añadido), de la variación de su efectividad o de su razón coste-efectividad en dependencia de las indicaciones o de los subgrupos de pacientes tratados²⁻⁵.

Es consabido que los acuerdos que establecen precios fijos no inciden en la adecuación de la prescripción y que los basados en volumen de ventas no son un garante infalible de que los pacientes que reciben los tratamientos se correspondan con sus indicaciones o sean a la postre aquellos en los cuales se maximiza su eficiencia⁵⁻⁸.

Paralelamente, crece la renuencia del financiador a aceptar la incertidumbre respecto de la eficacia y seguridad de las nuevas tecnologías. La incertidumbre dimana de diversas fuentes, como la insuficiente duración de los ensayos clínicos, utilización en ellos de variables intermedias (*surrogate*) en lugar de variables de resultado final, frecuente imposibilidad de confirmar relaciones predictivas válidas entre ambas, deficiencias metodológicas que limitan su validez interna, notificación selectiva de resultados, notorio hiato que separa eficacia de efectividad, y estimaciones demasiado imprecisas de su eficiencia y de su impacto presupuestario^{2,3,5,9}.

La industria encara reducciones de sus retornos de inversión como consecuencia del descenso de su producción de nuevas entidades moleculares, vencimiento de patentes, aumentos de la producción de genéricos y de *me too* por la competencia, importaciones paralelas de medicamentos, reducción de precios y, no menos importante, señales con frecuencia confusas emitidas por el financiador sobre el valor incremental que asigna a las nuevas tecnologías y su predisposición a pagar por ellas. Afronta, asimismo, la incertidumbre derivada de la posible denegación de su comercialización o de la restricción de su cobertura

pública, del precio que debe fijarse y de su dinámica de difusión a medio plazo^{2,3,5-7,10,11}.

Con algunos planes de contención de gasto se intentan maximizar las ganancias en salud que aportan las nuevas tecnologías. A ello responden hechos como el que las características de los contratos entre el financiador y la industria estén cambiando paulatinamente en los últimos años. Uno de ellos, los contratos de riesgo compartido (CRC), irrumpe en sanidad como una modalidad de contrato con la cual se intenta conjugar y alinear objetivos de ambas partes. Su finalidad es desplazar el pago de tecnologías (sobre todo medicamentos) con precios fijos hacia un sistema de pago por resultados, de tal forma que el valor de una tecnología se condiciona a la demostración de su efectividad y eficiencia. En virtud de dichos contratos, el riesgo de la incertidumbre sobre su efectividad y seguridad y el coste del tratamiento deja de asumirlo el financiador en solitario y pasa a ser *compartido* entre él y la industria. Con ellos se procura contribuir a engastar la sostenibilidad del sistema de salud con el retorno de inversión de la industria en tecnologías *realmente* innovadoras^{8,13-16}.

Según la legislación europea vigente un medicamento huérfano es el indicado para tratar una enfermedad que amenaza la vida del paciente o la debilita de forma crónica, que no afecta a más de 5 personas por 10.000 y carece de tratamiento alternativo o el nuevo medicamento aporta beneficios adicionales a los pacientes comparado con los tratamientos disponibles, o para el cual se espera un bajo retorno de inversión si no se ofrece un incentivo adicional¹⁷⁻¹⁹.

Al margen, ahora, de las ambigüedades que encierran esta y otras definiciones de fármaco huérfano —así como las de enfermedad rara— y de las deficiencias detectadas en la regulación europea y estadounidense de estos medicamentos (están ampliamente descritas en otros artículos), varias de sus características los convierten en candidatos a ser incluidos en CRC¹⁶⁻¹⁸. De hecho, con algunos ya se hace bajo condiciones rubricadas en diversos tipos de CRC, como, por ejemplo, con agalsidasa alfa y beta (enfermedad de Fabry), imiglucerasa y velaglucerasa (Gaucher tipo 1), carbaglu (déficit de acetilglutamato sintetasa), aglucosidasa alfa (Pompe), idursulfasa (síndrome de Hunter), laronidasa (enfermedad o síndrome de Hurler), miglustat (enfermedad de Niemann-Pick tipo C), galsulfasa (síndrome de Maroteaux-Lamy), o eculizumab (hemoglobinuria paroxística nocturna). Entre los cientos de potenciales huérfanos que se encuentran en investigación, algunos como eculizumab (con el síndrome hemolítico urémico como nueva indicación) o la pirfenidona (fibrosis pulmonar idiopática) ya han recibido aprobación por agencias del medicamento en fechas recientes con indicación huérfana y está por ver si se adscribirán a CRC^{18,20}.

En el caso de los MH cabe añadir como fuentes de incertidumbre específicas el en extremo bajo número de

pacientes que participan en los ensayos clínicos, el notable porcentaje de los que se comercializan sin haberse realizado un ensayo clínico (algunos han sido aprobados con estudios observacionales con muy bajo tamaño muestral o poco más que estudios de farmacocinética y farmacodinámica), a despecho de que se dispone de diseños que podrían cuando menos mitigar estas deficiencias, y la precariedad de los sistemas de farmacovigilancia postcomercialización^{18,19}.

Aplicables son también a estos medicamentos las fuentes de incertidumbre que afectan a la industria farmacéutica, con la agravante que en su caso impone, sobre todo en lo que atañe a los retornos de inversión, el inmutable escaso número de pacientes tratables con ellos. Este escollo afecta asimismo a medicamentos comunes que adquieren exclusividad de mercado al ser aprobados con nueva indicación huérfana (por ejemplo, el ibuprofeno para el ductus arteriosus, la colchicina para la fiebre mediterránea familiar o el sildenafil y el bosentan para la hipertensión pulmonar primaria). La regulación de este efecto de extensión del tratamiento está siendo severamente criticada: con indicación huérfana su precio es muchísimo más alto que con la común^{18,21-25}.

El objetivo principal de esta revisión es sintetizar los conocimientos actuales disponibles sobre CRC con medicamentos huérfanos. Por tratarse de un tema relativamente novedoso en España, se han trazado como objetivos secundarios describir sucintamente las principales características de dichos contratos y las peculiaridades que convierten a los MH en idóneos candidatos para ser introducidos en el mercado por medio de ellos y su justificación.

Métodos

Se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE e INHATA de trabajos publicados con formato de artículo original, revisión narrativa y sistemática, editorial, comentario, carta al editor, artículo especial, informe y documento institucional con las siguientes palabras clave y combinaciones de ellas: *risk sharing*, *risk share*, *risk sharing contract*, *risk sharing scheme*, *risk sharing agreement*, *patient access scheme*, *conditional coverage*, *only in research*, *coverage with evidence development*, *no cure*, *no pay*, *paying for pills by results*, *value-based pricing*, *price-capping schemes*, *pay back schemes*, *results* o *outcome-guarantee*, *orphan*, *orphan drug*, y *rare disease*. Además, se llevó a cabo una búsqueda en Google con estos términos con miras a encontrar cualquier tipo de documento, comunicado de prensa, declaración institucional pública o privada de cualquier fuente que aportara información relevante. Se revisaron los documentos encontrados y se incorporaron en la revisión todos los que contenían datos e información pertinentes a los CRC y a su utilización con medicamentos huérfanos.

Resultados

De los documentos encontrados sólo se incorporaron en la revisión los que describían los CRC desde las perspectivas de sus fundamentos conceptuales, terminología, funciones, tipología, de las experiencias acumuladas con ellos, sus ventajas, los escollos encontrados en su diseño, desarrollo y despliegue, y las recomendaciones para su futuro empleo, con independencia de que incluyeran consideraciones sobre MH. Se excluyeron los documentos de tenor meramente comercial o promocional de MH en los cuales los CRC ocupaban un lugar apendicular. También se excluyeron aquellos sobre MH en los cuales no se consideraban estos contratos, así como los que describían desarrollos de modelos matemáticos para CRC, por exceder los objetivos de esta revisión.

Cabe destacar en primera instancia —como otros ya han señalado— la ausencia de estudios que evalúen rigurosa y cabalmente la implantación y los resultados de las distintas modalidades de CRC expresados como sus costes y beneficios globales^{4-6,11,12}. En aras de la claridad expositiva, los resultados de la revisión se estructuran en siete acápite.

Definiciones y léxico

Se usan varias definiciones de CRC, entre las cuales se consignan aquí cuatro a modo de ejemplo: acuerdos reafrendados entre financiadores y la industria para reducir el impacto presupuestario de tecnologías nuevas o adoptadas, como consecuencia de la incertidumbre sobre su valor o del imperativo de trabajar con presupuestos finitos⁵; acuerdo entre un financiador y la industria mediante el cual el precio de la tecnología o los ingresos recibidos por la segunda dependen de su rendimiento futuro en condiciones de investigación o en la práctica médica habitual²⁵; cualquier contrato de ligue los ingresos de la empresa a la consecución de unos objetivos previamente acordados —de volumen, utilización o de resultados—, haciéndolos distintos de la mera multiplicación de unidades vendidas por un precio unitario fijo⁶; y esquemas locales propuestos por una compañía farmacéutica y acordados entre ella y el financiador público para mejorar la relación de coste-efectividad de un medicamento²⁶.

También se aprecia variabilidad léxica y semántica. Concretamente, para denominar los CRC se usan las siguientes expresiones: acuerdos de riesgo compartido (*risk sharing agreements*), esquemas de acceso del paciente (*patient access schemes*), acuerdos de precio (*pricing agreements*), cobertura condicional (*conditional coverage*), cobertura con obtención de evidencias (*coverage with evidence development*), no cura, no se paga (*no cure, no pay*), pagar las pastillas por sus resultados (*paying for pills by results*), fijación de precio por valor (*value-based pricing*), esquemas de precio-volumen o de impacto presupuestario (*price-volume schemes* o *budget*

impact schemes), esquemas de fijación de precio máximo (*price-capping schemes*), esquemas de reembolso (*pay back schemes*), y garantía por rendimiento o resultados clínicos (*performance o outcome-guarantee*)^{4-8,10,27}.

Tipología

El criterio diferencial de los tipos de CRC es la naturaleza del riesgo, esto es, el tipo de consecuencias probables que se contemplen en el contrato. Así, se distinguen los contratos basados en resultados financieros y los basados en rendimiento o resultados clínicos. Entre los primeros destacan los acuerdos precio-volumen (con sus variantes: precio-volumen global, de dosis media diaria, de bonificación de precios, con tope máximo anual de prescripciones, los esquemas de acceso de los pacientes (incluyen dispensación gratuita o descuentos durante un periodo establecido de antemano), y los centrados en la utilización, en los cuales el objetivo del volumen de unidades dispensadas se sustituye por precios variables conforme a la adecuación de la prescripción en distintos subgrupos de pacientes según la eficiencia que se alcanza en cada uno de ellos^{5,6,9,11}.

A falta de evaluaciones, algunos indican que los contratos precio-volumen podrían ser útiles para reforzar otros mecanismos de control de la prescripción fuera de ficha técnica (*off label*) y evitar que se traten subgrupos en los cuales o no está indicado el medicamento o su razón de coste-efectividad es más alta (efecto de expansión indebido del tratamiento).

En los contratos basados en resultados, cuando no se obtienen los resultados clínicos prefijados, se barajan diferentes alternativas: por ej., la industria rembolsa dinero, reduce el precio con arreglo a baremos preestablecidos o dispensa el medicamento gratuitamente. La descripción pormenorizada de estas variantes se encuentra en sendas referencias incluidas en este artículo. Con fines informativos, en la tabla 1 se enumeran algunos ejemplos tanto de CRC con fármacos huérfanos como con no huérfanos^{4-7,9,11,27,28}.

Los CRC brindan un marco estructurado para lidiar con esa incertidumbre y podrían convertirse en una opción preferente de fijación de precios para tecnologías de alto coste y pruebas científicas escasas de su eficacia, seguridad, efectividad o coste-efectividad, como es el caso de los MH^{8,9}. Presionan a la industria para obtener y notificar más información *ex ante* sobre la eficacia y seguridad de sus productos, y de empezar a diseñar los acuerdos y a emprender conversaciones con los reguladores a la luz de los resultados de los ensayos pronto, incluso en fase III, como algunos recomiendan⁹. Para ella y el financiador también se convierte en imperativo la obtención de información rigurosa *ex post* sobre la efectividad y seguridad del producto. Los CRC pueden proteger al financiador del pago por tecnologías cuyo valor observado en clínica sea menor del esperado y a un tiempo premiar a

la industria por tecnologías más efectivas y seguras de lo que se había anticipado^{2,9}.

En los CRC el precio o el reembolso de la nueva tecnología se puede asociar con diferentes variables: volumen de ventas, utilización, variables clínicas intermedias (mejora de la función respiratoria o hepática, descenso de la colesterolemia, variaciones de la concentración un biomarcador de respuesta al tratamiento) o de resultado final (supervivencia al año, reducción de la morbimortalidad). Asimismo, su precio, la cuantía de la devolución o el descuento (*rebate*) puede condicionarse a que la tecnología se prescriba o no preservando las indicaciones aprobadas. El CRC, en suma, condiciona los ingresos de la industria por la prestación objeto del contrato a la consecución de los objetivos especificados^{11,19}.

Se han descrito cuatro modalidades de pago o reembolso, algunas con MH: 1) el financiador paga la tecnología y la industria rembolsa el coste en los pacientes en que se incumplen los resultados acordados en el CRC (bortezomib para el mieloma en el Reino Unido); 2) el financiador paga la mitad del precio para el primer ciclo de tratamiento y luego el precio completo en los que continúan tratándose con los resultados pactados (sorafenib en segunda línea para el carcinoma de células renales en Italia); 3) el financiador paga el precio completo durante un periodo y la industria lo reduce en razón de la magnitud necesaria para alcanzar la razón de coste-efectividad acordada (esclerosis múltiple en el Reino Unido); y 4) la industria provee la tecnología a coste cero en el primer ciclo y el financiador luego la compra al precio completo para los pacientes en los cuales obtienen los resultados esperados en el CRC (sunitinib para el carcinoma de células renales en Italia)^{3,5,6,8,12,28,29}.

Ventajas

Numerosas son las ventajas que se atribuyen en el plano teórico —de momento y a la espera de evaluaciones sólidas— a los CRC. Los medicamentos ganan un acceso temporal *reglado* al mercado, sorteando así una posible denegación de su cobertura. Pueden aportar información sobre la efectividad de los tratamientos, por consiguiente, para estudios de efectividad comparada (*comparative effectiveness*). De hecho, como los CRC se habilitan en condiciones de incertidumbre sobre los resultados de una determinada tecnología, prolongan el periodo en que se obtiene información sobre efectividad, seguridad y costes en condiciones reales de prestación; actúan como si de la continuación del brazo experimental de un ensayo clínico se tratara, remedando de cerca las circunstancias que se darían en ensayos pragmáticos. Informan sobre tres vertientes que deberían incluir las decisiones de financiación: criterios de eficacia y efectividad relativas, coste-efectividad incremental e impacto presupuestario. Son acuerdos basados en valor (*value-based agreement*). Además, sus objetivos y su cuerpo norma-

Tabla 1. Ejemplos de contratos de riesgo compartido (CRC) según el país, la compañía farmacéutica, la indicación y el medicamento (huérfano o no) incluido

País	Compañía	Objeto	Medicamento	Tipo de CRC
Reino Unido	Pfizer	hipercolesterolemia	estatinas	Resultado
Reino Unido	Merck	cáncer colorectal	cetuximab	Resultado
Reino Unido	Johnson & Johnson	mieloma múltiple	bortezomib	Resultado
Reino Unido	Biogen, Shering, Teva/Aventis, Serono	esclerosis múltiple	acetato de glatiramer	Resultado
Reino Unido	Novartis	degeneración macular asociada con la edad	ranibizumab	Resultado
Reino Unido	4 compañías	Mieloma múltiple	beta interferones	Resultado
Alemania	Novartis	transplante renal	Ciclosporina, micofenol o everolimus	Resultado
Alemania	Novartis	osteoporosis	zoledronato	Resultado
Francia	Johnson & Johnson	esquizofrenia	risperidona	Cobertura con obtención de evidencias
Reino Unido	Merck-Frost	hiperplasia benigna de próstata	finasteride	Esquema de acceso de pacientes (reembolso)
Estados Unidos	Lilly ICOS	disfunción eréctil	tadalafil	Esquema de acceso de pacientes (cambio a fármaco gratuito por vía oral)
Dinamarca	Novartis	tabaquismo	chicles de nicotina	Esquema de acceso de pacientes (reembolso)
Dinamarca	Bayer	disfunción eréctil	vardenafil	Esquema de acceso de pacientes (reembolso)
Escocia	Shire	Fabry	agalsidasa alfa	Resultado
Escocia	Genzyme	Fabry	agalsidasa beta	Resultado
Escocia	Genzyme	Gaucher 1	imiglucerasa	Resultado
Escocia	Actelion	Gaucher 1	miglustat	Resultado
Escocia	Orphan Europe	hiperamonoemia	ácido carginómico	Resultado
Escocia	Genzyme	Pompe	aglucosidasa alfa	Resultado
Escocia	Genzyme	Hurler	laronidasa	Resultado
Escocia	Genzyme	Hunter	idursulfasa	Resultado
Estados Unidos	Warner Chilcott	osteoporosis	risedronato	Resultado

Fuentes: Refs. 9, 10, 20, 34.

tivo conforman señales que pueden orientar a la I+D de las compañías farmacéuticas sobre qué *valor añadido* (diagnóstico o terapéutico, farmacológico o no) de las prestaciones importa a los sistemas de salud, lo cual ayuda a esclarecer qué inversiones en I+D se consideran socialmente eficientes^{2-5,7-9,12,30,31}.

Los análisis del valor de la información se usan cada vez más para investigar las relaciones entre la adopción o no de nuevas tecnologías y los costes y beneficios de la recolección de información en condiciones de incertidumbre.

En este marco, se plantean tres escenarios desde la perspectiva del financiador: adoptar la tecnología sin recabar más información (asumiendo los costes de retirar la cobertura porque no resulte efectiva o segura), no adoptarla y obtener más información (los costes de oportunidad del retraso recaen en los pacientes candidatos no tratados que podrían beneficiarse), adoptarla pero exigiendo conseguir información *ex post*. En este último caso, la tecnología puede adoptarse en estudios clínicos sin compromiso de cobertura (*only in research*) o con compromiso de finan-

ciación o reembolso condicionada a la obtención de resultados clínicos en condiciones reales de prestación (*coverage with evidence development*). Los CRC son uno de los instrumentos que se usan para vehicular esta última opción^{28,31-33}. Aunque se carece de pruebas definitivas, hay quien sostiene que pueden producir un equilibrio de mercado más eficiente mediante el ajuste del precio de las tecnologías tras brindar este acceso condicionado, precio que refleja los resultados clínicos obtenidos y que se combina con un nuevo esquema de costes de obtención de pruebas de efectividad *ex post*. En estas decisiones el potencial de conseguir información para mejorar el valor de los resultados esperados se confronta con el coste de recabarla y los beneficios (en salud) esperados a los que se renuncia asociados con un retraso en la adopción de la tecnología. Con los CRC, el utilizar la tecnología mientras se obtienen datos de su efectividad y seguridad puede evitar costes del retraso de su adopción^{25,28,31-33}.

Por otra parte, con los CRC pueden mitigarse, por parte del financiador, los efectos indeseables (clínicos adversos y crecimiento desmesurado del gasto) de prescribir determinada prestación más allá de sus indicaciones (fuera de ficha técnica, bajo condiciones de uso pasivo, en estudios de extensión *open label*, etcétera) o de ampliarla a subgrupos de pacientes no incluidos en los ensayos clínicos (efecto de extensión del tratamiento). Por parte de la industria, disminuyen el riesgo de mantener la incertidumbre respecto a su efectividad y seguridad, y le ofrecen información necesaria para planificar su inversión en I+D, estimular mejoras de la eficacia y comercializar las tecnologías. Pueden, en definitiva —e, insistimos, en un plano teórico—, contribuir a fomentar la adopción y el uso coste-efectivo de tecnologías médicas, aumentar la presión sobre la industria a promover la prescripción responsable, incentivar la competencia con estos criterios, reducir la brecha entre eficacia y efectividad, y brindar información más fiable y *pragmática* para las evaluaciones clínicas y económicas postcomercialización. Crean, por último, escenarios y oportunidades de mejora de las relaciones entre la industria y los reguladores^{6,11,12,18,19,30}.

No se olvide que aunque los CRC suelen circunscribirse a tratamientos medicamentosos de enfermedades de baja incidencia y de muy alto coste o con elevada razón de coste-efectividad, nada se opone racionalmente a utilizarlos con aparatos y dispositivos médicos, métodos de diagnóstico o intervenciones terapéuticas no medicamentosas, tampoco exentos de incertidumbre respecto a su eficacia, seguridad y eficiencia, ni protegidos de una utilización inadecuada o de la desconfianza —justificada o no— por parte de algunos financiadores, proveedores o pacientes.

Obstáculos

No obstante, las aún limitadas experiencias acumuladas hasta la fecha dejan entrever obstáculos a su utilización^{4,5,30,34}. Cobran relieve, entre otros, las reticencias de

los financiadores a nuevas formas de contratación, la desconfianza en las relaciones entre la administración y la industria, el posible aumento de la inequidad entre territorios dentro de un mismo sistema de salud, y la desincentivación de la innovación cuando los precios bajan como consecuencia de los resultados del contrato (cuando los observados son peores que los esperados).

Por otro lado, la organización y el seguimiento de los CRC con muchos pacientes pueden resultar harto complejos, crear sobrecargas administrativas y ser insospechadamente costosos. Dada la complejidad de los flujos financieros instalados en los servicios de salud, deben encajarse adecuadamente los resultantes de los CRC y, no pocas veces, venciendo vicios de procedimiento y desconfianzas. La complejidad de algunos CRC puede desembocar en reembolsos incorrectos y errores en la reconciliación retrospectiva de costes^{16,34}.

Se necesitan numerosos recursos para su implantación, seguimiento y evaluación periódica, así como para evitar la notificación insuficiente o tardía de resultados. Por ejemplo, hay que preservar la calidad y la adecuada gestión de los registros de pacientes, se necesitan sistemas robustos de análisis y seguimiento de pacientes, dotados de un mínimo grado de interoperabilidad e integración entre sistemas de información de datos administrativos, clínicos, de servicios centrales hospitalarios y económicos. Se debe tener en cuenta, además, que la baja efectividad de un tratamiento puede estar causada por factores exógenos que interfieren en su rendimiento, como los problemas de organización, funcionamiento y eficiencia de los servicios de salud o la baja adherencia a los tratamientos^{5,7,8,16,30,34}.

A veces es difícil o imposible o no se quiere utilizar medidas válidas de resultados clínicos (por ej., no se dispone de marcadores de respuesta o de pronóstico validados para todos los tratamientos y enfermedades candidatas). Como puede ocurrir con los MH, muchos contratos utilizan variables intermedias, fácilmente medibles (colesterol con estatinas, no morbimortalidad cardiovascular), pero con sus limitaciones predictivas y durante un periodo insuficiente para observar respuestas. En ciertas enfermedades, las variables de resultado adecuadas sólo cobran sentido a medio plazo o no es posible disponer de grupos control para hacer comparaciones necesarias o las alternativas terapéuticas o diagnósticas de referencia no son las adecuadas. A menudo surgen dudas sobre las correcciones que han de introducirse en los contratos (incluida la opción de cancelarlos) cuando el número de pacientes incorporados es mucho menor del esperado o ante la aparición de opciones terapéuticas equivalentes o con razones de coste-efectividad incremental favorables a la nueva alternativa. En este último caso, además, un nuevo medicamento puede irrumpir en el mercado a precio muy abultado en previsión de recortes de precios si su efectividad acaba siendo menor de la esperada. También se ha de prever que sin suficiente apoyo institucio-

nal, tanto regulatorio como político, tanto a escala nacional como autonómica, estos contratos pueden fracasar^{5,12,18,19,21-24,34}.

A medida que aumenta el conocimiento clínico y terapéutico y mejora la tasa de respuesta de los pacientes puede decrecer la tasa de retorno para el sistema de salud, sin olvidar que las tasas de respuesta pueden variar entre subgrupos de pacientes y entre regiones en un mismo sistema de salud sujeto al mismo CRC.

La necesidad de conocer la respuesta y la evolución de los pacientes puede plantear problemas de confidencialidad. Las auditorías que deban realizarse han de garantizar la confianza de ambas partes.

Estos contratos no están exentos de descrédito por el efecto de conflictos de interés de las partes. Alguno incluso ha desatado acaloradas controversias y críticas draconianas (repárese en lo ocurrido en el Reino Unido con el CRC con glatiramer, para tratar la esclerosis múltiple, el CRC de mayor cuantía suscrito hasta la fecha). Son contratos complejos y se ha acumulado poca experiencia con ellos^{4,6,11,12,23-25,34-38}.

Lo que no deben ser

No deben aceptarse como un mecanismo para sortear un programa de investigación y desarrollo pobre de una tecnología, ni los procesos habituales de reembolso y de contención de costes^{7,9,11}. Tampoco como canal de introducción de fármacos en el mercado antes de su valoración por agencias del medicamento, ni como estrategia para reducir la razón coste/AVAC luego de la denegación fundamentada por dichas agencias. (Si, durante la vigencia del CRC, el medicamento se suspende tempranamente en los pacientes que no responden, la razón de coste-efectividad final mejora, como se indicó, por ejemplo, en el caso del bortezomib para tratar el mieloma múltiple)^{4,30}.

Tampoco se recomienda emplearlos cuando existen alternativas comprobadamente tan o más coste-efectivas, si los objetivos del contrato no son inequívocos, se carece de garantías de poder medir las variables del contrato de forma válida y fiable, cuando la adherencia al tratamiento esperada sea baja, la carga administrativa y operativa de los contratos no sea asumible, se espere que el sistema de salud acabará asumiendo buena parte de los costes de desarrollo del medicamento, o haya dudas sobre las garantías de transparencia y cumplimiento de los acuerdos por alguna de las partes^{5,11,36,37}.

Ejemplos

Una experiencia sumamente informativa —al tiempo que llamada a la cautela— la encarna la opción utilizada en Australia con bosentan (indicado en la hipertensión pulmonar idiopática). Si la tasa de mortalidad observada fuera más alta que la máxima tolerada por el CRC (como

ocurrió), su precio habría de reducirse hasta mantener la razón de incremento de coste-efectividad (ICER) original. Empero, esta experiencia se vio truncada por la irrupción en el mercado de una alternativa, sitaxentan, a un precio 15% menor que bosentan, lo que forzó la bajada del precio de este último, que lo igualó al del sitaxentan y a su ICER original propuesto^{39,40}.

Además de la valiosa información que ofrece el CRC con bosentan en el contexto australiano, también son un buen referente los principios generales que guían estos contratos con MH en los National Services Scotland (incidencia impredecible y esporádica, impacto financiero elevado, práctica clínica basada en evidencias clínicas adecuadas, y ausencia de diferencias inexplicadas en la práctica clínica y la contabilidad que desequilibren los costes compartidos en una región del país en detrimento de otra) y las condiciones de su inclusión en ellos junto con otros tratamientos de alto coste. Asimismo, está disponible una lista actualizada en 2011 de los MH incluidos y excluidos de CRC en Escocia por el NHS^{20,26,27}.

Estas referencias han de complementarse con la revisión del conflictivo CRC en el Reino Unido con interferón y glatiramer en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los artículos publicados sobre este caso componen un centón muy ilustrativo y real de las causas que amenazan estos contratos³⁵⁻³⁸.

Legislación y estructuras que les dan cabida en España

Como se ha señalado en otro trabajo, en España, el artículo 88 de la Ley General de Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios permite a las CCAA introducir medidas de racionalización, y el artículo 90 establece que el precio fijado por la Administración Central es el precio industrial máximo. Ambos abren la posibilidad de que se fijen precios menores mediante este tipo de contratos a través de comisiones o comités habilitados para este y otros efectos¹⁰.

En ausencia de regulaciones y decisiones a escala nacional, algunas CCAA ya disponen de estructuras que podrían contribuir a diseñar, implantar y monitorizar CRC. Valga citar dos a modo de ejemplo y por su distinta naturaleza: el CRC que la Conselleria de Salut y el Institut Català d'Oncologia de la Generalitat de Catalunya han firmado en 2011 con AstraZeneca para el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico con gefitinib (*Iressa*), y el del Servei de Salut de les Illes Balears de 2010 con la Fundación Kovacs para el tratamiento de la lumbalgia aguda con neurorreflexoterapia.

Discusión

Cabe esperar que, por defecto, la preferencia de la industria y de los pacientes siempre irá dirigida a acceder a

las tecnologías supuestamente beneficiosas con las menores cortapisas. Premisas esenciales de las relaciones entre la industria y el financiador deberían ser el rigor, la honestidad, la confianza y la transparencia, y el compartir el objetivo común de mostrar sin ambages el valor incremental de las nuevas tecnologías conforme a las preferencias sociales (6). Los CRC no serán útiles a menos que se observen rigurosamente estos principios.

Aunque apenas existen experiencias de CRC con MH y la información ofrecida es muy incompleta, los documentos revisados indican que los MH reúnen los requisitos para ser incluidos en CRC: tecnologías de alto impacto presupuestario para enfermedades graves de pacientes con necesidades perentorias insatisfechas, incertidumbre en cuanto a los resultados, cuando la carga administrativa de los CRC es asumible y sus resultados pueden cambiar las decisiones de cobertura y un periodo de recolección de resultados no demasiado dilatado^{15,16,25-27,30,34}.

Son instrumentos que, debidamente diseñados, habilitados, adaptados a la realidad local y evaluados, al abrigo del consenso franco por ambas partes y con el irrenunciable apoyo institucional, pueden contribuir a alinear los intereses de los financiadores y de la industria farmacéutica. El resultado perseguido es polivalente: favorecer un acceso reglado, y sometido a estricto control de pacientes a los MH también, del que de otro modo podrían carecer o, de tenerlo, a expensas de seguir siendo fuente caudalosa de ineficiencia y amenaza innegable a la sostenibilidad del sistema de salud (en algunos lugares los MH ya suponen casi el 10% del gasto hospitalario en farmacia, si se incluye su dispensación ambulatoria, y su crecimiento anual es palmario). Igualmente importante, gestionados con rigor, los CRC pueden contribuir a reforzar la farmacovigilancia, mejorar así el control de la seguridad clínica de los MH y el conocimiento progresivo de su efectividad. Al incidir así en varias de sus causas señaladas, podría reducirse la incertidumbre y sus variadas consecuencias en los pacientes, la industria, los financiadores y los clínicos.

Son numerosas sus ventajas, como también lo son los obstáculos que se ha demostrado que pueden entorpecer su uso o, peor aun, invalidarlos. No se parte de cero con ellos; se cuenta con experiencias y ejemplos de su regulación que sirven de útiles referentes.

Los análisis que comparen las experiencias con estos contratos entre Estados Unidos y la Unión Europea han de tener en cuenta que se contraponen dos marcos regulatorios distintos. En el sistema estadounidense la presión por utilizar este tipo de contratos es mucho menor que en Europa: al contrario del europeo, en dicho sistema existe una descentralización del financiador, su orientación privada es muy notable, el mercado está muy fragmentado, carece de un sistema de precios de referencia y su predisposición a compartir costes con el paciente es mucho mayor³⁴.

Su adaptación a la realidad local es esencial. Las comisiones de farmacia centralizadas o coordinadas de distintos hospitales, las de evaluación de medicamentos de alta complejidad o las de evaluación de medicamentos y otras de tecnologías médicas de una o varias CCAA son otros organismos que podrían utilizar instrumentos como los CRC, con o sin la intervención de comisiones o centros de compra centralizadas, y con un respaldo institucional, político y jurídico de sus gerencias, servicios centrales y consejerías de salud real y suficiente. Dichos comités y comisiones pueden aportar el sustento técnico que demanda este tipo de acuerdos^{11,18}, pero a sabiendas de que su utilidad ulterior orbita por entero, no sólo en torno a su calidad técnica, sino, no se olvide, a la preservación exquisita de su independencia.

Pero, como se ha señalado en otros trabajos, además, en un plano superior, se requiere la cooperación de las CCAA entre sí y con el Ministerio. Es imperativo coordinar a escala autonómica y, si es posible, estatal, las recomendaciones y decisiones de uso de los MH. Hoy, la mayor parte de las recomendaciones recae sobre las comisiones de farmacia hospitalaria. El problema yace en la variabilidad observada entre las recomendaciones de sus informes, incluso en el seno de una misma CCAA, y en sus consecuencias (decrece su credibilidad, efecto de código postal, impactos presupuestarios desiguales en los hospitales)¹⁸. De ahí la notoria insistencia en la conveniencia de crear un Hispanice o similar, centralizando así las evaluaciones, o de adoptar en la periferia las que podría seguir realizando con mayor volumen de fármacos y alcance un Grupo GÉNESIS debidamente reforzado en sus recursos (incluido el de la multidisciplinariedad de sus miembros) y apoyos institucionales conforme a su ampliado cometido³⁹.

Si los CRC se implantan de forma descentralizada, deberá analizarse con cuidado la forma de vertebrarlos con acuerdos nucleares sobre MH entre CCAA, frente a la controvertida opción de regulación centralizada. Este terreno es fértil en pros, contras y externalidades poco deseadas.

Por inescrutable que pueda parecer su resolución, cuando en la ecuación entran términos tales como pacientes con enfermedades raras graves sin tratamiento, escasos fármacos con macilentas pruebas de eficacia y seguridad, poco atractiva I+D, ambigua regulación, incentivos oblicuos, intereses comerciales, escasa formación, reglas de juego veladas, inequidad, sostenibilidad del sistema en juego..., se tornan moral y socialmente inexcusables la reflexión acendrada, el aprovechamiento de un arsenal metodológico y regulatorio casi en *lucro cesante*, y la aplicación sin más dilatorios de medidas hace tiempo notorias de mejora, una de las cuales, sólo una de las cuales, pueden ofrecer los CRC con las debidas y consignadas precauciones.

Conflicto de intereses

Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda no condicionada de la Asociación para la Investigación, Desarrollo e Innovación en Farmacia Hospitalaria. Los autores declaran no tener ningún otro conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fuchs VR. Perspective: More Variation In Use Of Care, More Flat-Of-The-Curve Medicine. *Health Aff.* 2004; doi: 10.1377/hlthaff.var.104
- Centre for Health Economics, The University of York. Value-based pricing for pharmaceuticals: its role, specification and prospects in a newly devolved NHS. York: The University of York; 2011.
- Claxton K, Longo R, Longworth L, McCabe C, Wailoo A. The value of innovation. York: Centre for Health Economics, University of York; 2009.
- Breckemridge A, Walley T. Risk sharing and payment by results. *Nature.* 2008;83:666-7.
- Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Serv Res.* 2010, 10:153, doi:10.1186/1472-6963-10-153.
- Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Ges Clin Sanit.* 2005;7:88-94.
- Cook JP, Vernon JA, Manning R. Pharmaceutical risk-sharing agreements. *Pharmacocon.* 2008;26:551-6.
- De Pouvourville G. Risk-sharing agreements for innovative drugs. *Eur J Health Econ.* 2006;7:155-7.
- Maroney M. Innovative pricing agreements to enhance access prospects. IMD Pharma pricing & reimbursement, August 2009. Disponible en: http://www.nextlevelpharma.com/files/pdf/nextlevel_pharma_risk_sharing_brussels_april09_ims_health_article.pdf
- Moldrup C. No cure, no pay. *BMJ.* 2005;330:1262-4.
- Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM. Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido. *Gac Sanit.* 2010. doi:10.1016/j.gaceta.2010.07.011.
- Chapman S, Reeve E, Rjaratnam G, Neary R. Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care. *BMJ.* 2003;326:707-9.
- Zaric GS, O'Brien BJ. Analysis of a pharmaceutical risk sharing agreement based on the purchaser's total budget. *Health Econ.* 2005;14:793-803.
- MacKinnon NJ, Kumar R. Prior Authorization Programs: a critical review of the literature. *J Managed Care Pharm.* 2001;7:297-302.
- Baker III JA. Pharmaceutical risk sharing agreements. *Pharmacocon.* 2009;27:431-2.
- Williamson S. Do risk-share schemes cause more problems than they solve? *Br J Clin Pharm.* 2009;1:54-5.
- European Commission. Improving access to orphan medicines for all affected EU citizens. Disponible en: http://ec.europa.eu/pharmaphorum/docs/pricing_orphans_en.pdf.
- Campillo C, Peiró S. Enfermedades raras, medicamentos huérfanos: el valor de la orfandad. *Gest Clín Sanit.* 2009;4:119-26.
- Campillo C. Regulación europea de medicamentos huérfanos: aclarar ambigüedades y trabajar más en soluciones. *Gest Clín Sanit.* 2011;13:7-9.
- National Services Scotland, National Services Division. List of drugs included in orphan drugs risk share arrangement from April 2011. Edinburgh: NSS, NSD; 2011. Disponible en: <http://www.nsd.scot.nhs.uk/documents/drugsinorphanriskshare.pdf>
- Ferner RE, Hughes DA. The problem of orphan drugs. Incentives to make orphan drugs should be proportionate to their benefits. *BMJ.* 2010;341:1059.
- Hawkes N, Cohen D. What makes an orphan drug? *BMJ.* 2010;341:1076-8.
- Nicholl DJ, Hilton-Jones D, Richmond S, et al. Open letter to prime minister David Cameron and health secretary Andrew Lansley. *BMJ.* 2010;341:1079.
- Roos JCP, Hyry HI, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. *BMJ.* 2010;341:1084-6.
- Towse A, Garrison Jr LP. Can't get no satisfaction? Will pay for performance help? *Pharmacocon.* 2010;28:93-102.
- Calyton J, Azlanpour Z, Barnes N. Commissioning policy on risk sharing/patient access schemes for drugs. Bedfordshire: NHS Bedfordshire; 2010.
- National Services Scotland, National Services Division. General principles of risk sharing for medicines. Edinburgh: NSS, NSD; 2007. Disponible en: <http://www.nsd.scot.nhs.uk/documents/drugriskshareprinciples.pdf>
- Stafinski T, McCabe CJ, Menon D. Funding the unfindable. Mechanisms for managing uncertainty in decisions on the introduction of new and innovative technologies into healthcare systems. *Pharmacocon.* 2010;28:113-42.
- Gandjour A. Pharmaceutical risk-sharing agreements. *Pharmacocon.* 2009;27:431-2.
- Wind K. Risk sharing schemes. Improving patient access to new drugs. *Hospital Pharmacist.* 2008;15:114.
- Hughes D. Rationing of drugs for rare diseases. *Pharmacocon.* 2006;24:315-6.
- Eckermann S, Willan AR. Expected value of information and decision making in HTA. *Health Econ.* 2007;16:195-209.
- Griffin SC, Claxton KP, Palmer SJ, Sculpher MJ. Dangerous omissions: the consequences of ignoring decision uncertainty. *Health Econ.* 2011;20:212-24.
- Neumann PJ, Meckley JDM. Risk-sharing arrangements that link payment for drugs to health outcomes are proving hard to implement. *Health Aff.* 2011;30:2329-37.
- Raftery J. Costly failure of a risk sharing scheme. *BMJ.* 2010;340:1282-4.
- McCabe C, Ebers GC, Compston A. Continuing the scheme is unjustified. *BMJ.* 2010;340:1285-8.
- Scolding N. The multiple sclerosis risk sharing scheme. Despite being flawed, has had unintended beneficial consequences. *BMJ.* 2010;340:1255-6.
- Boggild M, Palace J, Barton P, et al. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two years results of clinical cohort study with historical comparator. *BMJ.* 2009;339:1359-63.
- Włodarczyk JH, Cleland LG, Keog AM, et al. Public funding of bosentan for the treatment of pulmonary artery hypertension in Australia. Cost effectiveness and risk sharing. *Pharmacocon.* 2006;24:903-15.
- Włodarczyk J, Reid CM, Pater G. Funding linked to ongoing research: impact of the bosentan patient registry on pricing in Australia. *Value Health.* 2011;14:961-3.
- Asociación de economía de la salud. La sanidad pública ante la crisis. Recomendaciones para una actuación sensata y responsable ante la crisis. AES, 2011. Disponible en: http://www.aes.es/Publicaciones/DOCUMENTO_DEBATE_SNS_AES.pdf