

# La medicina individualizada en Oncología: evaluación del impacto sanitario y económico para garantizar el acceso y la sostenibilidad financiera del sistema de salud

Juan del Llano Señarís<sup>1</sup>, Joan Rovira Forns<sup>2</sup>, Guillermina Albarracín Medina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Director General de la Fundación Gaspar Casal

<sup>2</sup> Profesor Emérito. Departamento de Teoría Económica de la Universidad de Barcelona

<sup>3</sup> Farmacéutica. Máster en Farmacovigilancia

## OBJETIVO

Este documento pretende ser la base de una propuesta para estandarizar la metodología de los estudios de evaluación económica de la Oncofarmacogenómica, aunque también apunta y describe aspectos más generales. El informe resultante aspira a constituir un estándar de referencia para los estudios individuales y, eventualmente, para las directrices adoptadas oficialmente por agencias y organismos que requieran este tipo de estudios como parte de un proceso administrativo.

Existen muchos aspectos de la evaluación económica que son relevantes en todas las áreas de la Medicina y cuya eventual estandarización debe realizarse con carácter general, a fin de asegurar la comparación de los resultados independientemente de las patologías o de las indicaciones de las tecnologías evaluadas. Las distintas guías metodológicas y propuestas de estandarización se centran habitualmente en estos aspectos comunes, pero no en los que son específicos de una determinada tecnología o área de la práctica sanitaria. Este trabajo pretende circunscribirse a aquellos aspectos que son específicos o especialmente relevantes para la medicina individualizada en Oncología y Oncohematología. Con este fin y como parte del presente proyecto, se encargaron un conjunto de informes monográficos a expertos en los distintos temas, cuyos resultados ayudaron a precisar los aspectos específicos de la Oncofarmacogenómica y que, de forma más general, pueden ser aplicables también a la medicina individualizada.

Este trabajo no pretende dar o proponer soluciones únicas a cada cuestión metodológica planteada, sino exponer las principales opciones existentes y sus correspondientes justificaciones teóricas o prácticas. La propuesta resultante debería ser objeto de posterior discusión

y consenso por un amplio colectivo que incluyese tanto a investigadores y expertos de diversas disciplinas como a representantes de los que toman las decisiones y otras partes implicadas.

## JUSTIFICACIÓN

Existe una sensación creciente de crisis respecto del actual sistema de innovación y desarrollo de nuevos medicamentos y de su regulación (1, 2). Aunque la innovación tecnológica en Medicina ha aportado en las últimas décadas mejoras sustanciales en cuanto a la supervivencia y a la calidad de vida de la población, aún no existe una opción terapéutica satisfactoria para numerosos problemas.

En un análisis sobre la eficacia de un grupo de medicamentos indicados para un número de patologías consideradas importantes, la eficacia se encontraba en un rango del 20% al 80%; destacaban los tratamientos para algunas de las enfermedades de mayor morbimortalidad, tales como el cáncer (25%), el Alzheimer (30%) y la depresión (SSRI) (62%), entre otras (Tabla I).

Por otra parte, se estima que las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) afectan del 10% al 20% de los pacientes hospitalizados y a más del 7% de la población en general (4); las reacciones de hipersensibilidad constituyen la tercera parte de las reacciones adversas. Según un estudio publicado en 1998, 100.000 personas fallecieron en EE. UU. a causa de RAM; los autores estimaron también que las RAM explican el 5% de los ingresos hospitalarios y constituyen, según las distintas fuentes, entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad, con una incidencia de RAM mortales del 0,32% (5-7). Aparte de sus efectos sobre la salud, las RAM suponen un gasto sustancial para los sistemas sanitarios.

**Tabla I.** Tasa de respuesta por patologías seleccionadas

Patologías	Tasa de eficacia (%)
Alzheimer	30
Analgésicos (Cox-2)	80
Asma	60
Arritmias cardiacas	60
Depresión (SSRI)	62
Diabetes	57
Hepatitis C (HCV)	47
Incontinencia	40
Migraña (aguda)	52
Migraña	20
Oncología	25
Osteoporosis	48
Artritis reumatoide	50
Esquizofrenia	60

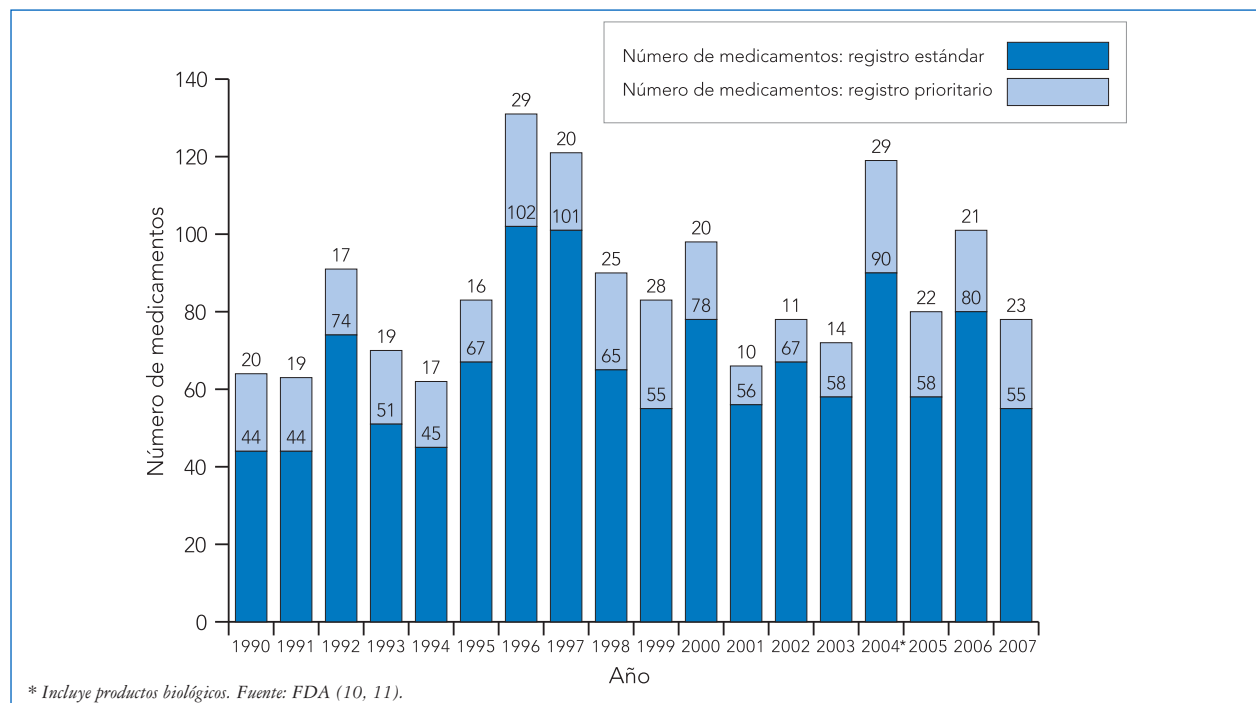
Fuente: Spear et al. (3).

Por ejemplo, los pacientes que desarrollaron RAM estuvieron hospitalizados entre 1,2 y 3,8 días más que los que no las experimentaron y generaron un coste hospitalario adicional entre 2.380 dólares y 5.640 dólares (en precios del año 2000). Otro estudio constata que

en el año 2000 los costes de las RAM asociadas a tratamientos ambulatorios excedían los 77 millardos de dólares (8).

El gasto sanitario ha crecido de forma sostenida en los últimos años en la mayoría de los países y, actualmente, ha alcanzado el 15% del PIB en EE. UU., donde se ponen pocas trabas a la introducción de nuevas tecnologías y la fijación de sus precios está limitada sólo por la disposición a pagar de la población. En la mayor parte de los países desarrollados el peso del gasto sanitario es sustancialmente inferior, del orden del 8,5% en los países de la OCDE y del 7,6% en España, gracias a las políticas de contención de costes y de control en cuanto a la incorporación de la innovación tecnológica que ejercen los sistemas de salud públicos. Dentro del gasto sanitario el gasto en medicamentos tiene un papel destacado y creciente. Hace diez años ningún país desarrollado gastaba más del 10% de su presupuesto en salud, pero en el 2005 numerosos países superaron esta cifra (Alemania, 15,2%; España, 22,8%; Finlandia, 16,3%; Francia, 16,6%; Italia, 20,1%; Canadá, 17,7%) (9).

Por otra parte, a pesar del aparente incremento de los gastos en inversión y desarrollo (I+D) biomédico y farmacéutico, la productividad de la investigación farmacéutica se ha reducido notablemente en los últimos años, tanto en términos de nuevas entidades químicas como en el grado de aportación terapéutica de los nuevos productos comercializados. La **Figura 1** muestra la evolución de los medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) en los últimos años. Los productos que



**Figura 1.** Nuevos medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) según el tipo de proceso de revisión (1990-2007)

a juicio de la FDA suponen una aportación terapéutica sustancial se canalizan mediante un procedimiento de registro más rápido. En el gráfico se observa que este grupo de medicamentos suponen menos de un tercio de los productos autorizados y que su relevancia en términos absolutos se ha reducido sensiblemente desde el año 2000; se ha incrementado desde el 2004 por la inclusión a partir de dicho año de los productos biológicos en el grupo de nuevos medicamentos.

Las razones de la aparente pérdida de productividad de la investigación farmacéutica no están claras. La I+D farmacéutica requiere una mezcla nada sencilla de fisiología, farmacología, química orientada a dianas, genómica, proteómica, metabolómica, modelización molecular y biología estructural para tener éxito. Es una actividad costosa y de resultados inciertos, que implica un considerable riesgo financiero que sólo se asume si hay una financiación pública o filantrópica, o bien suficientes expectativas de recuperar la inversión y obtener un beneficio para la inversión privada que compense el riesgo asumido. Muchos autores se preguntan si el actual sistema de incentivos a la innovación y los consiguientes mecanismos de precio y reembolso de medicamentos constituyen una opción suficientemente eficaz para alcanzar los objetivos y aspiraciones de la sociedad en materia de innovación en salud. Aunque existe un cierto consenso sobre que el sistema empieza a mostrar signos de agotamiento y a no convencer plenamente a ninguna de las partes en juego, en definitiva, sobre que es mejorable y precisa cambios, hay un amplio abanico de posiciones en liza respecto a la naturaleza y profundidad de los cambios requeridos (12, 13). Se trataría de combinar beneficios para la sociedad e incentivos suficientemente apropiados para asegurar la continuación del proceso de I+D cada vez más exigente hacia los objetivos de innovación socialmente prioritarios.

La alineación de incentivos entre agencias reguladoras y financiadoras, y la industria farmacéutica, que lleva a cabo una parte determinante de la I+D, debería materializarse a través de sistemas de estímulos a la innovación y a la comercialización que minimicen los riesgos y permitan beneficios realistas frente a las alternativas existentes (14), teniendo en cuenta la viabilidad financiera de los sistemas sanitarios a lo largo del tiempo.

## GENÓMICA Y SALUD

### Aspectos técnicos

La aplicación de la Genética a la investigación en salud ha abierto nuevas oportunidades al diagnóstico y al

tratamiento de muchas patologías. Sin duda, ello contribuirá a mejorar los tratamientos y, en último término, la salud de la población; al mismo tiempo, ha introducido cambios radicales en los procesos de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

El Proyecto Genoma Humano y la aplicación de la Genética a la investigación en salud y, más concretamente, al desarrollo de nuevos medicamentos han generado grandes expectativas de nuevas formas de diagnóstico y tratamiento basadas en la información genética propia del individuo, que abren el camino a la medicina individualizada. El genoma del ser humano es idéntico entre individuos en un 99,9%; la diferencia del 0,1% se explica por más de dos millones de variaciones denominadas polimorfismos. Los polimorfismos son los responsables, entre otros factores, de la susceptibilidad de padecer una determinada enfermedad y de la respuesta concreta de un paciente a un tratamiento<sup>1</sup>.

El conocimiento de los elementos genéticos no sólo es relevante porque ayuda a explicar el desarrollo y la evolución de un proceso patológico –conocer los genes que intervienen en una patología, cómo se alteran por diversos mecanismos y cómo interaccionan entre sí–, sino también porque permitirá fabricar dianas terapéuticas mucho más específicas.

### Farmacogenética

La Farmacogenética y la Farmacogenómica aplican tecnología genómica para descubrir y desarrollar medicamentos más seguros y eficaces adaptados a las condiciones genéticas del paciente, basándose en la constatación de que muchos medicamentos presentan una mayor o menor variabilidad interindividual con relación a la eficacia y a la toxicidad. Esta variabilidad depende de factores farmacocinéticos (absorción y metabolismo, principalmente) y farmacodinámicos (receptores y mediadores intracelulares) causados por interacciones del medicamento con los alimentos, el peso corporal, el género, la edad, la genética, los estados de la enfermedad del paciente y ciertos hábitos, tales como el tabaquismo y el consumo de alcohol.

En muchos casos los términos de Farmacogenética y Farmacogenómica se utilizan indistintamente; no obstante, en un sentido estricto la Farmacogenética se ocupa de las variaciones interindividuales en la secuencia del ADN relacionadas con la respuesta al medicamento, mientras que la Farmacogenómica estudia la variabilidad de la expresión de los genes relevantes relacionados con la enfermedad, así como la respuesta del medicamento a nivel celular, tisular y de población (15).

<sup>1</sup> Los polimorfismos más frecuentes, que se denominan SNP (single nucleotide polymorphism) o polimorfismos de una sola base, consisten en una variación en la secuencia del ADN (con respecto a una secuencia consenso) que afecta a una única base (A, T, G, C) en posiciones concretas del genoma (1 de cada 1.000 bases de promedio) y que se observa en la población con una frecuencia de al menos un 1%. En la especie humana se estima que existen en torno a 12 millones de SNP, de los que a finales de 2007 se han identificado algo más de un tercio.

Con el desarrollo de la Farmacogenética y de la Farmacogenómica se podrá definir una enfermedad en el ámbito molecular para determinar la terapia óptima en términos de eficacia y de reducción de efectos secundarios (Toxicogenómica). Asimismo, se abrirán a corto, mediano y largo plazo nuevas posibilidades en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades.

## Eficacia y seguridad de los medicamentos

Existen muchos factores que influyen en los efectos farmacológicos de los medicamentos, tanto genéticos como no genéticos (medio ambiente, alimentación, alcohol, tabaco, sexo, edad, interacciones farmacológicas, etc.). Se estima que los factores genéticos explican el 15%-30% de las diferencias interindividuales respecto del metabolismo y de la respuesta a los medicamentos, pero para ciertos fármacos los factores genéticos pueden explicar hasta el 95% de dichas diferencias.

La variabilidad genética en las enzimas metabolizadoras de medicamentos, en los transportadores de los mismos o en las dianas farmacológicas contribuye de manera importante a la incidencia de las RAM. Sin embargo, es todavía muy limitado el conocimiento actual de numerosos polimorfismos genéticos que están implicados en el metabolismo, en el transporte y en el mecanismo de acción de los medicamentos, y se utiliza poco en la práctica clínica.

Existen ya muchos estudios que demuestran que las diferencias interindividuales en la respuesta a los medicamentos de distintos grupos poblacionales se pueden atribuir a la variabilidad de los genes que codifican: las enzimas metabolizadoras de los medicamentos, las proteínas transportadoras de los mismos (fundamentales en la regulación de la absorción, distribución y excreción de muchos medicamentos) y las dianas farmacológicas (receptores/efectores)<sup>2</sup>.

Algunos de estos conocimientos sobre el papel que desempeñan las enzimas en la metabolización de los medicamentos están empezando a aplicarse a la práctica clínica. Por ejemplo, centros como la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota) y el *St. Jude's Children's Hospital* (Memphis, Tennessee), ambos en EE. UU., realizan pruebas para analizar el fenotipo de la enzima TPMT como una práctica corriente, lo que les permite individualizar el tratamiento con medicamentos.

## Implicaciones sociales y económicas

No obstante, una pregunta que se hacen los responsables y los expertos del sector sanitario es si dichos desarrollos tecnológicos ahorrarán costes o si, por el contrario, añaden

dirán más presión al crecimiento del gasto sanitario. Otra cuestión, directamente relacionada con la anterior, consiste en qué medida las nuevas tecnologías podrán incorporarse a los sistemas sanitarios con cobertura universal y financiación pública; esto es, si serán accesibles a toda la población, o bien si serán únicamente accesibles a aquellos que puedan costearlas de su bolsillo en el sector privado. Uno de los principales puntos planteados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el informe del Comité Consultivo de Investigaciones Sanitarias en Genómica y Salud Mundial se refiere precisamente a los altos costes asociados al desarrollo de la Genómica y a la posibilidad de que por dicha causa sea difícil que los países en desarrollo puedan beneficiarse de los avances terapéuticos que aporta. Sin embargo, el informe destaca que algunas aplicaciones, por ejemplo, el control de las anemias hereditarias y el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, "ya han demostrado su coste-efectividad respecto a las prácticas actuales". Teniendo en cuenta los avances que se han realizado, la OMS también insta a la colaboración entre los países desarrollados y los países en desarrollo para que generen alianzas público-privadas y al establecimiento de redes regionales y locales como estrategias para impulsar al sector (18).

## ¿QUÉ ES LA INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD Y PARA QUÉ SIRVE?

Tradicionalmente, la investigación clínica se ha centrado en medidas de eficacia tales como la mortalidad, la presión arterial o la concentración de colesterol en sangre, así como en los episodios clínicos consecuencia de la enfermedad y del tratamiento. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida de la población y determinados estilos de vida han producido un incremento de enfermedades y secuelas crónicas para las que las medidas anteriores no son suficientemente sensibles. De este modo, el tratamiento paliativo del dolor, la mejora de la calidad de vida, el mantenimiento o el aumento de la capacidad funcional del individuo deben medirse también como resultados en salud relevantes.

Los primeros y más destacados estudios en investigación de resultados en salud (IRS) fueron los promovidos por la *Agency for Health Care Policy and Research* de EE. UU., que en 1989 estableció los *Patient Outcomes Research Teams* (PORT) con objeto de investigar y conocer los resultados en salud de los tratamientos y de las intervenciones más comunes: el infarto agudo de miocardio, el dolor de espalda, la litiasis biliar, las cesáreas, las cataratas, etc. Los equipos fueron entrenados para contestar a las siguientes preguntas:

<sup>2</sup> Ejemplos de enzimas metabolizadoras son las del citocromo P450 (CPY450), las sulfotransferasas y las metiltransferasas. Son proteínas transportadoras las codificadas por el gen ABC1, también llamado MDR1 (multidrug resistance) (16), así como las dianas farmacológicas, los receptores adrenérgicos. Muchas de estas diferencias están documentadas como causas de problemas médicos relevantes y de obvias implicaciones para la salud pública (17).

- ¿Qué funciona y a qué coste?
- ¿Para qué grupo o subgrupo de pacientes?
- ¿Cuándo? Es decir, ¿en qué situaciones?
- ¿Por qué existe variación en el tratamiento?
- ¿Qué puede hacerse para reducir la variabilidad de la práctica clínica?

Muchos resultados en salud son medidas de la calidad de la asistencia, dado que miden directamente el éxito o el fracaso de la intervención o del tratamiento. Para competir desde la perspectiva de la calidad, las organizaciones a cargo de los servicios sanitarios deben preocuparse de medir y evaluar de forma amplia sus resultados, y no sólo los basados en la morbilidad a corto plazo y en la mortalidad.

Los resultados en salud o *health outcomes* constituyen el principal pilar de la investigación de la efectividad. Incluso en los casos en que la mortalidad es el indicador más apropiado para medir la efectividad de las intervenciones sanitarias (tratamientos que mantienen la vida o retrasan la muerte), la calidad de vida es a menudo un resultado de gran relevancia en la elección del tratamiento.

La IRS se puede definir como el estudio de los resultados finales de las intervenciones realizadas por los servicios sanitarios; asimismo, trata de relacionar los resultados de los cuidados sanitarios con la estructura y con el proceso de los cuidados prestados. Existe una clara falta de uniformidad en la práctica clínica que ha estimulado que se investiguen las relaciones entre el uso de servicios sanitarios y su efecto en la salud. La medida de los resultados permite comparar las diferencias y establecer programas o planes de mejora.

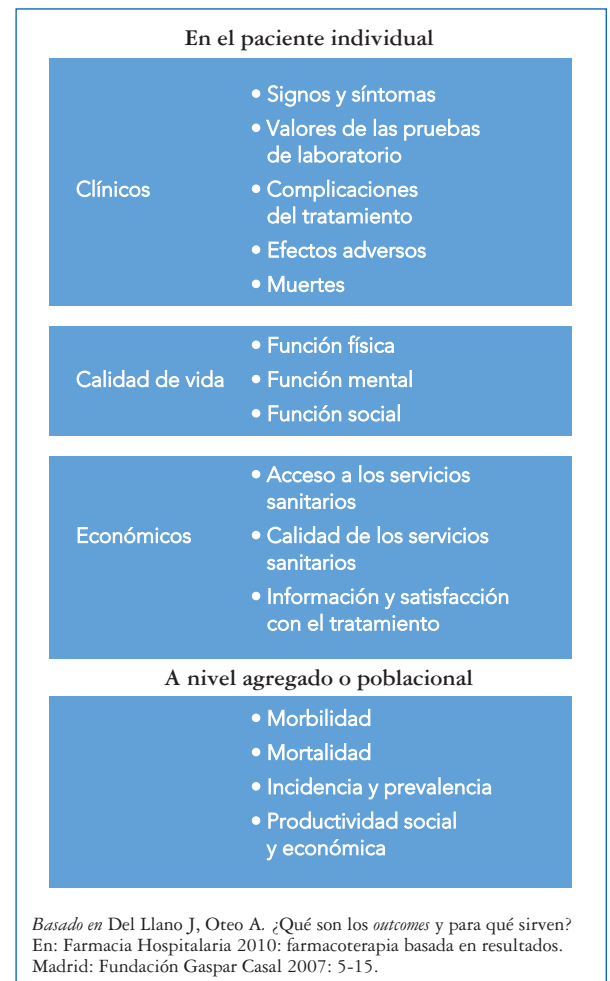
Laupacis *et al.* (19) abogan por obtener de manera sistemática datos para la monitorización postautorización a partir de las bases de datos clínico-administrativas de los sistemas regionales de salud. Los estudios de efectividad son cruciales, pues permiten dilucidar si los resultados clínicos requeridos para la autorización se producen con la misma intensidad en la práctica médica real. La medida de la efectividad para realizar una evaluación económica se suele derivar de los resultados de eficacia de un ensayo clínico o de un metaanálisis de ensayos clínicos. Para ajustar las cifras de eficacia (experimental) a las de efectividad (práctica clínica habitual), es decir, para pasar de la validez interna a la externa, se pueden llevar a cabo ensayos pragmáticos o naturalistas, aunque este tipo de estudios suelen ser costosos y de larga duración, y no están disponibles hasta bastante después de que se inicie la comercialización del fármaco. Por ello, no pueden utilizarse para las decisiones iniciales de determinación del precio, reembolso o selección de indicaciones y pacientes.

## Ámbitos de medición de los resultados sanitarios

Existen dos ámbitos de medición de los resultados sanitarios: el del paciente individual y el de los grupos de pacientes o poblacional. Los resultados en el ámbito del

paciente pueden dividirse en clínicos, de calidad de vida, de satisfacción y económicos. Los ensayos clínicos han recogido tradicionalmente los resultados clínicos intermedios y de calidad de vida. De éstos, la medición de la calidad de vida ha significado un cambio sustancial en la evaluación de los resultados centrados en la perspectiva del paciente. De modo paralelo, el interés por la información sobre resultados de satisfacción con los servicios sanitarios ha aumentado considerablemente y pueden referirse a la falta de información sobre los efectos adversos del tratamiento o las listas de espera. Finalmente, los resultados económicos están relacionados con la utilización de recursos y con el coste de los servicios sanitarios; se dividen en directos, como los costes de las visitas médicas y del tratamiento, indirectos, como los asociados con la productividad laboral, e intangibles, como los relacionados con el dolor y con el sufrimiento.

Los resultados en grupos de pacientes o población se basan en información sobre morbilidad, mortalidad, incidencia y prevalencia de la enfermedad, junto con la productividad social y económica. Son de particular interés para los decisores sanitarios (Figura 2).



**Figura 2.** Tipos de resultados en la investigación de resultados en salud

## La medida de resultados como parte de la asistencia

La mayoría de los sistemas sanitarios están de acuerdo en que mejorar la calidad asistencial de manera continua requiere la habilidad de identificar a aquellos proveedores (organizaciones y profesionales) que consigan los mejores resultados en la práctica clínica. Por ello, todos los programas de gestión de calidad de la práctica clínica están dirigidos a medir y evaluar los resultados obtenidos. En la asistencia sanitaria se han identificado cinco dimensiones importantes relacionadas con la calidad: la satisfacción del paciente, la información y el apoyo emocional, el bienestar y las comodidades, la eficiencia en la toma de decisiones, y los resultados (*outcomes*).

Los resultados constituyen el indicador de calidad líder por la gran significación que tienen en los cambios del estado de salud atribuibles a una tecnología dada, al conocimiento clínico o a las prácticas clínicas. Además, no hay que olvidar que los médicos generan más del 80% del gasto sanitario con sus decisiones.

Los procesos que guían al paciente a través de una institución sanitaria son complejos y precisan la participación de diversos actores hasta su conclusión. Atribuir los resultados de una intervención a uno de los servicios implicados es difícil; el conjunto de los servicios y el resto de los implicados (con mayor o menor impacto) constituyen la base de la obtención de un resultado u otro (Figura 3). A nivel práctico, es imposible deslindar las actividades desarrolladas por el fisiólogo antes, durante y después de la intervención de las actividades desarrolladas por los clínicos en la obtención de un beneficio o no en la salud del paciente (20).

## La evaluación de los medicamentos en términos de su contribución al bienestar de los individuos: el papel de la evaluación económica

En general, la evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias pretende determinar el impacto de su utilización sobre el bienestar social,

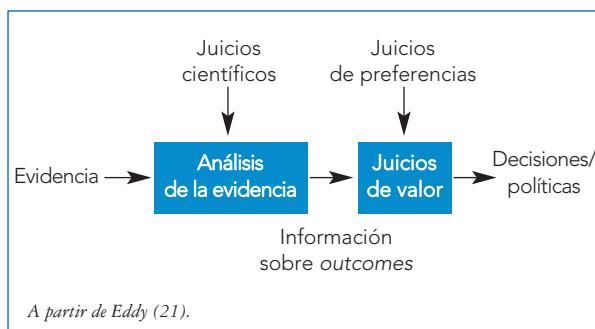


Figura 3. Componentes básicos de una decisión médica

en función de sus efectos sobre la salud y sobre los recursos.

El uso de un medicamento trata de mejorar el estado de salud de un individuo, por lo que la evaluación económica ha de considerar necesariamente su incidencia sobre el estado de salud de los pacientes a los que se les ha administrado y las variaciones en su bienestar (22).

Los beneficios en salud pueden consistir en:

- La reducción de la incidencia de una enfermedad.
- La reducción de la morbilidad de una enfermedad.
- La reducción de la mortalidad de una enfermedad.
- Los años de vida ganados por el tratamiento de una enfermedad.
- Las ventajas comparativas en términos de su posología.
- Las ventajas comparativas en términos de sus efectos secundarios.
- Las ventajas comparativas en términos de sus contraindicaciones e interacciones.

Evaluar la eficacia económica implica considerar no sólo los beneficios en salud, sino también efectos como el impacto sobre los recursos o los costes, que en último término afectan también el bienestar individual y social.

Existen una serie de métodos de evaluación económica de los medicamentos. Los más utilizados son:

- Análisis de minimización de costes (AMC).
- Análisis coste-efectividad/coste-utilidad (ACE/ACU).
- Análisis coste-beneficio (ACB).

Cuando se comparan dos o más opciones de tratamiento que tienen el mismo resultado sanitario (efectividad) en todas las circunstancias, los mismos riesgos y los mismos efectos secundarios, se trata de un análisis de minimización de costes. Dado que es difícil encontrar medicamentos con un nivel de efectividad idéntico, el análisis de minimización de costes tiene una relevancia limitada en la investigación empírica y en la toma de decisiones.

El análisis coste-efectividad compara los efectos positivos y negativos de dos o más opciones de tratamiento con fármacos. Los costes se valoran en unidades monetarias; y los beneficios, en las unidades elegidas de efectividad. El análisis coste-efectividad es aplicable cuando los efectos de los tratamientos farmacológicos comparados tienen un nivel de efectividad distinto pero comparten los mismos objetivos terapéuticos y, por lo tanto, pueden medirse en la misma unidad de efectividad. La unidad de efectividad utilizada más frecuentemente es el número de años de vida ganados.

El análisis coste-utilidad compara los costes (en unidades monetarias) de dos opciones de medicación diferentes con sus resultados medidos en años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) ganados. Se trata, por consiguiente, de un análisis coste-efectividad en el que el resultado se

ajusta con medidas referentes al estado de salud del individuo. La valoración del estado de salud se realiza en función de un índice de salud asignado a cada uno de los estados o en función de la utilidad asignada a un estado de salud.

Finalmente, el análisis coste-beneficio compara los costes y los beneficios (expresados todos en unidades monetarias) de dos o más tratamientos con fármacos alternativos. Es el método de valoración más antiguo y su fundamentación económica es la más rigurosa, si bien presenta una serie de problemas en su aplicación, sobre todo por el rechazo que genera a menudo la valoración monetaria de la salud (20).

En resumen, la evaluación económica proporciona un marco conceptual para determinar cuantitativamente los beneficios y los costes de tecnologías y programas sanitarios, y determinar así la eficacia de los recursos asignados a los mismos. Los resultados de los análisis coste-efectividad y coste-utilidad, las dos modalidades de evaluación económica más utilizados en el campo de la salud, estiman los beneficios de las tecnologías en unidades clínicas y en AVAC, respectivamente; y los costes, en unidades monetarias.

Los resultados se expresan de manera sintética en forma de razón coste-efectividad incremental (RCEI) respecto a un tratamiento de referencia, que responde a la siguiente expresión:

$$RCEI = C2 - C1 / E2 - E1$$

Reflejan unidades monetarias (euros, dólares, etc.) por año de vida ganado (AVG), por AVAC ganado o por cualquier otro indicador de resultados.

## EVALUACIÓN ECONÓMICA Y DECISIONES DE ASIGNACIÓN DE RECURSOS EN SALUD

### Precios y reembolso de medicamentos

En el supuesto de un mercado de medicamentos en competencia perfecta, el propio mercado determinaría los precios, que se ajustarían a la regla de igualdad de los precios y de los costes marginales de producción de los fármacos. Los precios tenderían a aproximarse espontáneamente al coste de producción más bajo posible más una tasa de beneficio normal, es decir, similar a la media de otras actividades, con el correspondiente ajuste por el riesgo y por otros factores.

Sin embargo, igual que ocurre con el resto de los mercados de bienes y servicios relativos a la salud, la estructura del mercado de medicamentos dista bastante del modelo teórico de competencia perfecta. Una de las razones es que el principal mecanismo para promover la innovación, los derechos de propiedad intelectual,

confiere una exclusividad temporal al titular, que limita la competencia y, en algunos casos, concede un monopolio al oferente del producto. Independientemente de los derechos de exclusividad, la competencia en el mercado farmacéutico está limitada por factores tales como las barreras de entrada que suponen las marcas, el tamaño mínimo necesario para poder asumir los riesgos de la innovación, etc.

Por razones de equidad, los medicamentos se financian mayoritariamente con fondos públicos o mediante seguros, lo que implica que el coste de utilizarlos no recaer sobre el consumidor. El médico, que tiene un papel clave en los medicamentos de prescripción, tampoco suele tener una responsabilidad económica en sus decisiones de prescripción. En cualquier caso, la información de que disponen los prescriptores y los consumidores sobre los precios y la efectividad de los medicamentos es bastante limitada como para tomar el tipo de decisiones racionales y eficaces que requiere el análisis económico del mercado.

Por otra parte, la mayoría de los países establecen mecanismos de regulación del precio y de la utilización de los medicamentos mediante la financiación selectiva de los mismos. Inicialmente la regulación de los precios se basaba en el coste de producción, un criterio poco adecuado en un sistema en que el precio de los nuevos medicamentos debe ser, por definición, superior a los costes de producción para recuperar la inversión en I+D realizada en el pasado y mantener, de esta forma, el incentivo para que las empresas sigan invirtiendo en el futuro.

Otro criterio para regular el precio de los medicamentos es tomar como referencia el precio que han establecido otros países, aunque se presenta un problema de circularidad y carece de un fundamento lógico o racional. En otros casos, se toma como referencia el precio de tratamientos similares ya existentes para la misma indicación. Este último enfoque ofrece una cierta lógica, pero no resuelve el problema de si un nuevo tratamiento que supone un mayor o menor avance terapéutico sobre los tratamientos existentes debe recibir un precio superior y cuál debe ser el sobreprecio en cuestión.

En los últimos años está ganando una creciente aceptación el concepto de precio basado en el valor. La evaluación económica es uno de los instrumentos más adecuados que pueden utilizarse para cuantificar este valor añadido y permite al regulador tomar decisiones más racionales. No obstante, la evaluación económica no ofrece una respuesta inequívoca a cuál es el precio concreto apropiado para un nuevo producto. Permite establecer un valor máximo aceptable en determinados supuestos. Normalmente, nadie pretende tampoco que la evaluación económica y la relación coste-efectividad resultante sean el único criterio para determinar el precio aceptable de un medicamento, dado que puede haber factores relevantes que no es posible integrar en dicho enfoque.

En España el Estado regula los precios de los medicamentos y determina las condiciones para su financiación pública. Por ello, aparece como una cuestión de sumo interés que exista una relación lógica entre los precios regulados de los medicamentos y lo que se podría denominar el “valor” de los mismos, que puede asimilarse a los beneficios derivados de su uso. Por este motivo, una correcta evaluación de los medicamentos se ha de centrar no sólo en una valoración de los costes, sino en una medición de los beneficios derivados de aquéllos y que se podrían sintetizar en las siguientes partidas:

- Ahorro de recursos (costes evitados).
- Mejora del estado de salud.
- Menores dolores, molestias y otros intangibles.

Las variables utilizables para valorar dichos beneficios podrían resumirse en la **Tabla II**. Las dos primeras se refieren a los tipos de análisis de evaluación que se han aplicado con gran amplitud en la industria farmacéutica en los últimos años, el análisis coste-efectividad y el análisis coste-utilidad, y no pasan de expresar los resultados o los beneficios de un tratamiento con un fármaco en términos no monetarios de AVG. Las dos últimas tratan de expresar los beneficios en términos monetarios.

A lo largo de los años en que se ha desarrollado la literatura sobre evaluación de proyectos sanitarios, ha existido una clara reticencia hacia aquellos métodos de evaluación que empleaban unidades monetarias en la valoración de los beneficios. Por ello, el análisis coste-efectividad/coste-utilidad se ha impuesto como método de evaluación frente al análisis coste-beneficio. Las razones principales no han sido únicamente las evidentes dificultades para valorar los resultados de los tratamientos farmacológicos en unidades monetarias, sino otras procedentes de la clase médica y de la sociedad en general, que veía con poco agrado la valoración monetaria de las magnitudes de tipo clínico.

**Tabla II.** Variables utilizables en el cálculo de los beneficios de una actuación terapéutica

1. Años de vida ganados
2. Años de vida ganados ajustados por la calidad de vida
3. Disponibilidad a pagar por los beneficios en salud y por el bienestar
4. Aumentos de la productividad (salarios correspondientes a los años de vida ganados) y valoración del tiempo de ocio adicional

## Teoría y práctica

La evaluación económica no es más que información elaborada con el objetivo de ayudar a la toma de decisiones. Por lo tanto, el uso racional de la evaluación económica requiere un conocimiento preciso del contexto de la toma de decisiones que pretende apoyar. A fin de determinar los objetivos de los estudios, se debe identificar cuáles son los tipos de decisión que pretenden informar; por ejemplo: determinación del precio e inclusión en la financiación pública, selección de los tipos de pacientes para quienes la tecnología es más coste-efectiva, etc.

Desde un punto de vista general, se pueden considerar dos tipos de decisiones de asignación de recursos, según el presupuesto sea cerrado o abierto.

En el caso de que el presupuesto sea cerrado, el enfoque de optimización teórico implicaría definir un objetivo, por ejemplo, maximizar los AVAC ganados por el sistema en un periodo dado, calcular la relación coste-efectividad (coste por AVAC) para todas las tecnologías disponibles y, finalmente, seleccionar aquéllas con una razón coste-efectividad más favorable (más baja)<sup>3</sup> que permita el presupuesto disponible. Se puede suponer que el sistema se basa en un principio de equidad horizontal, por lo que en el cálculo del impacto presupuestario de cada tecnología hay que tener en cuenta el gasto que implicaría ofrecer cualquiera de las tecnologías calculadas a todos aquellos que las necesitan clínicamente y que demandan al sistema.

Si el presupuesto es abierto, la opción es establecer un umbral máximo respecto de la razón coste-efectividad para decidir la incorporación o la exclusión de nuevas tecnologías del catálogo de servicios que presta un sistema sanitario. De hecho, este criterio no tiene por qué limitarse a nuevas tecnologías, sino que sería más coherente reevaluar periódicamente la razón coste-efectividad de todos los tratamientos cubiertos por el sistema y proceder a la consiguiente revisión del catálogo. Sin embargo, en la práctica la eliminación de prestaciones cubiertas previamente o la negociación a la baja de su precio para hacerlas más coste-efectivas no parecen ser medidas fácilmente adoptables por los gestores y por los responsables políticos de los sistemas de salud.

## Experiencia internacional y nuevos mecanismos de fijación de precios y reembolso

Un reciente texto de J. del Llano, J. L. Pinto y J. M. Abeillán (27) revisa la utilización de las guías para la evaluación económica, los costes estándares y las experiencias de cuarta garantía (barrera). En un entorno donde los recursos son cada vez más escasos es esencial elegir entre las distintas

<sup>3</sup> Se omite en este análisis la importante distinción entre opciones excluyentes y no excluyentes.

alternativas posibles de la forma más racional posible. Por este motivo, la evaluación económica se está convirtiendo en una herramienta imprescindible en la toma de decisiones.

Posiblemente, nadie discutiría en la actualidad la conveniencia de que las decisiones de asignación de recursos en salud tengan en cuenta información relevante que proviene de la evaluación económica. Si se aceptan la pertinencia y la legitimidad de la eficacia como criterios de decisión, parece lógico concluir que es necesario, o por lo menos conveniente, asegurar la validez de los instrumentos disponibles para medirla.

Las técnicas de evaluación económica constituyen el conjunto de instrumentos que permiten tomar decisiones de asignación de recursos de forma más rigurosa y consistente. En algunos países se utilizan de forma explícita y sistemática para informar decisiones tales como el establecimiento del precio o la financiación, por un tercer pagador, de medicamentos y tecnologías sanitarias. En otros se emplean de forma discrecional y poco transparente. Finalmente, en un tercer grupo de países entre los que posiblemente se incluiría España, la evaluación económica se realiza de forma esporádica en la toma de decisiones y parece constituir más bien una forma de justificación de decisiones adoptadas con criterios distintos a la eficacia o simplemente un instrumento de promoción de nuevas tecnologías que se pretende introducir en la práctica clínica. Todo ello ha originado una cierta desconfianza hacia los estudios de evaluación económica, cuya metodología se considera manipulable y manipulada en función de los intereses particulares de sus promotores.

En este nuevo escenario también es relevante elaborar una lista de costes estándares, justificada por la conveniencia de eliminar la variabilidad indeseada en el cálculo de costes de las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. El fracaso en la contención del crecimiento de los costes farmacéuticos fue el catalizador que propició que, a principios de los años 90, el Gobierno australiano, primero, y las provincias canadienses de Ontario y Columbia Británica, después, conminasen formalmente a los fabricantes a que demostrasen que sus nuevos productos “valían lo que costaban” (esto es, que su ratio incremental coste-efectividad era aceptable) como condición previa para ser reembolsados (financiados) por el sector público. Este criterio se conoce comúnmente como cuarta barrera y se ha ido extendiendo a varios países, sobre todo europeos.

La diseminación de la cuarta barrera ha dado lugar a diferentes manifestaciones nacionales que, si bien comparten un buen número de rasgos en común, también ofrecen sus propias especificidades. Tales particularidades tienen que ver con el carácter formalizado (obligatorio) o no (voluntario, recomendado) de la cuarta barrera; con su amplitud, incluyendo o no otras tecnologías mé-

dicadas; con el tipo de decisiones que informa (reembolso, negociación y fijación de precios, prescripción); con los rasgos del proceso de evaluación de la evidencia aportada por las compañías farmacéuticas (existencia o no de guías de evaluación económica, composición de los comités evaluadores y responsabilidad en la toma de decisiones); con los comités evaluadores de la evidencia suministrada (umbrales coste-efectividad); y, por último, con el impacto real que tienen las recomendaciones formuladas por las comisiones evaluadoras sobre las decisiones de las autoridades sanitarias.

El sondeo de la evidencia internacional sobre la instauración de sistemas nacionales de racionamiento basado en la evaluación económica o cuarta barrera ha permitido observar varias realidades. La expresión “cuarta barrera” encierra en sí misma una fuerte carga peyorativa que, como se muestra en este estudio, no está justificada. En primer lugar, al menos en el caso de los medicamentos, cualquier sistema de reembolso que no sea inclusivo puede representar por sí mismo una barrera de entrada al mercado. En segundo lugar, no es correcto concebir la aplicación de dicho criterio como un instrumento de contención de costes, lo cual no obsta para que pueda producirse ese ahorro. La “barrera” de la evaluación económica es, en efecto, un criterio de eficacia, de comparación de costes y beneficios de las opciones disponibles, similar al que realiza cualquier consumidor individual en sus decisiones de compra privadas. En este caso, se aplica a decisiones de asignación de recursos colectivas para garantizar que las tecnologías financiadas sean aquéllas que demuestren que valen —por lo menos— lo que cuestan, lo cual beneficia tanto al sistema sanitario como a la industria innovadora, que recibe unas señales claras sobre qué tipo de productos espera de ella la sociedad.

Un conjunto destacado de países (Australia, Finlandia, Reino Unido, Suecia, Canadá, Países Bajos) exigen de manera obligatoria la evaluación económica de las tecnologías que aspiran a ser financiadas con fondos públicos. En la mayoría de los casos, la cuarta barrera sólo atañe a medicamentos de nueva factura, si bien unos pocos sistemas incluyen, además, otro tipo de tecnologías (aparatos y procedimientos). Un segundo grupo de naciones utilizan de manera discrecional la cuarta barrera (Alemania, Irlanda, Portugal). Para otros países (Italia y Francia) la presentación de evidencia coste-efectividad es voluntaria y/o recomendada. En último lugar se hallan casos como el de España, donde la evaluación económica simplemente permanece ausente en la toma de decisiones respecto de la financiación de nuevas tecnologías.

El balance acerca de la repercusión que, en la práctica, tiene la cuarta barrera sobre las decisiones de financiación de las agencias de reembolso de los países analizados está limitado por la escasa información disponible. No obstante, pueden extraerse conclusiones interesantes.

Para empezar, resulta relativamente frecuente que los comités de cuarta barrera recomienden la financiación de la tecnología en revisión, pero casi siempre de un modo cualificado (esto es, restringida a determinadas indicaciones y a grupos de pacientes). Queda bastante claro en el caso del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), mientras que el sistema canadiense es mucho más duro a este respecto, exhibe una tasa de rechazo de nuevas tecnologías superior al 50%. No obstante, parecen existir ciertos indicios (tímidos, bien es cierto) de que las exigencias provenientes de organismos como el NICE pueden estar favoreciendo la cantidad y la calidad de las evaluaciones económicas realizadas por la industria. Asimismo, al menos en el caso del NICE, parece que poseer una ratio coste-efectividad por encima de un umbral considerado "aceptable" reduce la probabilidad de reembolso de la tecnología en cuestión. Finalmente, no siempre se verifica el nivel de coherencia que sería deseable entre las recomendaciones efectuadas por los comités de cuarta barrera y las efectuadas por las instituciones de reembolso; aun en los casos en los que sí se comprueba dicha coherencia, tampoco puede concluirse una correlación firme entre las recomendaciones y los niveles de consumo y coste de las tecnologías evaluadas.

Es indudable que el gasto en nuevos medicamentos y tecnologías crece sin cesar en España y en los países del entorno europeo. Sin embargo, este hecho en sí mismo no puede juzgarse positivo o negativo. No es relevante que crezca y a qué tasa lo haga, sino que lo que se gaste con dinero público sea en tecnologías que merezcan la pena, que produzcan ganancias objetivas en salud a un precio asumible. En términos económicos, si los beneficios que aportan los nuevos medicamentos y tecnologías son mayores que sus costes en términos marginales, el incremento del gasto tendría un beneficio marginal positivo y sería adecuado. No obstante, si esto no sucede, el incremento del gasto sería ineficaz y generaría un despilfarro de recursos. Por lo tanto, el problema no es gastar más o menos, sino más bien cómo se gasta y en qué. El sentido común dice que lo primero sería asegurarse de que los nuevos medicamentos y tecnologías se utilizan adecuadamente, ya que el mal uso es un problema muy serio de salud pública y también económico. La medicalización de la vida cotidiana no es asunto baladí. Considerando aspectos éticos, el objetivo debe ser fomentar la eficacia y no la mera contención de los costes.

El establecimiento del requisito de eficacia (o cuarta garantía) es un instrumento para asignar recursos en salud, teniendo en cuenta la relación entre coste y resultados en salud. La Administración puede que gaste menos o no, pero gastará mejor y sólo en lo adecuado. La industria realmente innovadora ganará, pues se identificarán los productos eficaces frente a los que no lo son, se incentivará la inversión al conseguir precios adecuados al valor que aporta cada innovación. En definitiva,

ganaríamos todos, puesto que mejoraría la eficacia global del sistema.

Cabe señalar que los mecanismos de regulación del precio y de la financiación de los medicamentos suelen ser muy rígidos; es decir, una vez establecido el precio de un producto e incluido con unas ciertas indicaciones en la cobertura de un sistema público, es aparentemente casi imposible reducir el precio o eliminarlo de la cobertura pública, aunque surja la evidencia de una mayor utilización o de una menor efectividad de las que se supusieron cuando se establecieron el precio y la financiación. Normalmente, el único tipo de evidencia que da lugar a una decisión drástica posterior a la comercialización es la aparición de efectos secundarios graves, que implica a menudo la retirada de la autorización. En cuanto al precio de los nuevos productos, sólo suele bajar cuando expira la patente y entran en juego la competencia de los genéricos o regulaciones de reducción automática del precio. La consecuencia es que los decisores públicos suelen ser reacios a aceptar una nueva tecnología mientras no exista una evidencia concluyente sobre su efectividad y eficacia.

En este sentido, sería deseable revisar las experiencias existentes y sugeridas para aumentar la flexibilidad de los mecanismos de regulación y financiación que implican que diversos actores se comprometen a compartir los riesgos financieros de decisiones tomadas cuando el impacto sanitario y financiero de una nueva tecnología es todavía muy incierto. Se trata de los denominados contratos o acuerdos para compartir riesgos.

En diversos países, incluida España (aunque de forma poco transparente en este caso), se han aplicado acuerdos entre la Administración y las empresas farmacéuticas, que condicionan el precio autorizado a un máximo de unidades vendidas.

En Australia se han establecido mecanismos que implican a los propios pacientes, los cuales firman un acuerdo formal mediante el cual aceptan que el tratamiento se interrumpa si un determinado tratamiento de alto costo no produce el beneficio esperado.

Muy recientemente (23), se ha llevado a cabo una investigación sobre el uso de la evaluación económica en las decisiones del *National Health Service* (NHS) a partir de una revisión con estudio empírico. Las fuerzas que empujan a usar más evaluación económica en la asignación de recursos tienen que ver con hacer más racional el proceso de decisiones y las propias decisiones. La experiencia del NHS muestra que las organizaciones de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) tienen objetivos claros y consensuados: estar cercanas a la función de financiación, contar con procesos sistemáticos acerca de la cobertura de las tecnologías, establecer roles claros para los miembros de estas organizaciones y considerar el impacto completo de las decisiones.

Sorenson, Drummond y Kanavos (24) destacan, por un lado, que lamentablemente en las agencias de ETS se

produce una preocupante falta de transparencia, que abarca desde los criterios de decisión hasta la implicación de otros agentes que garantice que la toma de decisiones sea abierta, sistemática y no sesgada. Ello lastra su legitimidad y eficacia. Por otro lado, subrayan la falta de entendimiento y de evidencia en la aplicación práctica de la ETS en el proceso (de toma de decisiones) y el resultado (asistencia, costes, innovación...) hace que sus productos, los informes, no suelen ser relevantes ni tenidos en cuenta por los actores principales: los médicos. Finalmente, la mayoría de sus evaluaciones se centran en las nuevas tecnologías. Deberían prestar mayor atención a tecnologías, productos, servicios y prácticas en obsolescencia, inefectivas e ineficaces, para que dejaran de utilizarse si fuera posible.

En un interesante informe publicado por un comité de revisores nominados por el Instituto de Medicina de EE. UU. (25), se presentan en sintéticas aseveraciones aquellas recomendaciones útiles para la práctica en los distintos niveles respecto de lo que se conoce que funciona en asistencia sanitaria, es decir, respecto de lo que existe evidencia científica (explícita, sistemática y susceptible de réplica) acerca de la efectividad del servicio, programa o tecnología. Se sabe que pacientes, clínicos, financiadores y otros decisores tienen a menudo una perspectiva de contexto diferente de lo que constituye evidencia de efectividad. Factores del paciente –como comorbilidad, riesgos sumergidos, adherencia al tratamiento, severidad– o de la propia asistencia –como tiempos de espera, calidad– pueden afectar a la aplicabilidad de los resultados de un estudio concreto o a una decisión clínica particular.

### La evaluación económica de la Farmacogenómica

La tecnología sanitaria aporta innovaciones que suponen avances de distinta relevancia en la efectividad de la prevención y del tratamiento de enfermedades. Pero este progreso implica costes que crecen exponencialmente y que cuestionan la capacidad y la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios y, en último término, el acceso equitativo a los beneficios de la innovación. Es especialmente evidente en el campo de la Oncología. Más recientemente, la Farmacogenómica está abriendo una nueva perspectiva en el tratamiento de diversas enfermedades, especialmente del cáncer, en lo que se ha dado en llamar la medicina individualizada. Los test genéticos y una investigación clínica que identifique los efectos de los tratamientos en función de las características genéticas permitirán avanzar en una práctica de la medicina ajustada a las características genéticas de cada paciente. Se abren, así, nuevas perspectivas de tratamiento: tratar sólo a los pacientes que se benefician de un fármaco o que no presentan determinados efectos adversos, diagnosticar y tratar de manera precoz, etc. Por otra parte, la medicina individualizada implica en algunos casos in-

crementos de costes sustanciales que cuestionan su viabilidad financiera, por lo que no son asumidos fácilmente por los sistemas públicos. La accesibilidad y la equidad de las políticas de salud quedan en entredicho entonces, si sólo las personas con elevados ingresos tienen acceso a las nuevas tecnologías en el sector privado.

Veenstra *et al.* (26) han descrito algunas enfermedades con un componente genético identificado para las que los tratamientos existentes parecen ser coste-efectivos (Tabla III). Sin embargo, estas apreciaciones deben evaluarse de manera rigurosa y sistemática para cada producto y aplicación. Ello requerirá un esfuerzo de evaluación considerable, así como una mayor difusión y transparencia de los procesos y resultados de las evaluaciones, la coordinación y colaboración entre las agencias evaluadoras, y el establecimiento de estándares metodológicos sólidos, entre otros factores.

## LA ESTANDARIZACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

### Aspectos generales

Uno de los aspectos que se ha de considerar en la utilización de la evaluación económica como instrumento de regulación y de toma de decisiones es la validez de los estudios. Una estrategia para minimizar posibles sesgos intencionados o aleatorios en las evaluaciones económicas es la estandarización de la metodología, es decir, el establecimiento de unas normas precisas para la realización de los estudios que eviten los sesgos tanto intencionados como involuntarios por parte de los analistas y que garanticen, así, la validez de los resultados y la comparabilidad de los estudios individuales. Todos los países que aplican de forma regular la evaluación económica han establecido directrices y estándares metodológicos (véase [www.ispor.org](http://www.ispor.org)). En España se han puesto en marcha algunas iniciativas para la estandarización metodológica de los estudios de evaluación económica, pero, ante la au-

**Tabla III.** Ejemplos de grupos de enfermedades en los que la aplicación de la Farmacogenómica puede ser coste-efectiva

Área	Enfermedad
Oncología	Cáncer de mama, cáncer de colon
Enfermedades infecciosas	Hepatitis C, VIH/sida
Enfermedades respiratorias	Asma
Enfermedades cardiovasculares	Hiperlipidemia
Enfermedades mentales	Depresión, Alzheimer

Fuente: Veenstra *et al.* (26).

sencia de una aplicación regulada y sistemática de estos instrumentos a efectos de fijación de precios y financiación de tecnologías, las directrices no son más que una referencia de uso opcional para los analistas.

Cabe preguntarse, entonces, cuál es la utilidad del presente trabajo. En primer lugar, existe una creciente tendencia internacional a aplicar la evaluación económica en la toma de decisiones en salud. Es previsible que esta tendencia se concrete antes o después en España, tanto a nivel central como en algunas comunidades autónomas. Un reciente informe de la Agencia Estatal de Evaluación de las Políticas Públicas y la Calidad de los Servicios (AEVAL), dependiente del Ministerio de Administraciones Públicas, analiza el Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud (2004). Entre las medidas sugeridas por el informe para avanzar en los objetivos de dicho plan se encuentra permitir “la aplicación efectiva del principio de financiación selectiva”, para lo que considera necesario implantar un “procedimiento reglado y basado en la evidencia científica” que cuantifique el valor terapéutico de los medicamentos sobre el análisis coste-efectividad. Asimismo, afirma que es preciso que Estado y comunidades autónomas planteen de manera conjunta una línea de trabajo a fin de evaluar la utilidad terapéutica de los medicamentos, bajo la coordinación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Incluso en el caso de que los resultados simplemente fuesen asumidos de manera voluntaria por analistas, sociedades científicas y patrocinadores de los trabajos (habitualmente, la industria), ello contribuiría a reducir la posibilidad de sesgos, mejoraría la calidad y la comparabilidad de los estudios individuales, y, en último término, aumentaría enormemente la validez, la credibilidad y la respetabilidad de los mismos.

### Experiencias de estandarización de la evaluación económica en el mundo y en España

Existe una abundante literatura que analiza, compara y debate la estandarización de la evaluación económica en salud. A nivel descriptivo, la fuente más completa es la citada página web de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR): [www.ispor.org](http://www.ispor.org). Dos recientes estudios realizados en España aportan elementos adicionales de análisis y crítica de los principales ejemplos de estandarización existentes en el mundo (27, 28).

Cabe señalar que las primeras propuestas de estandarización fueron recibidas con muchas críticas, especialmente por parte de la comunidad académica, que auguraba todo tipo de efectos negativos si se introducían, a saber, se afectaría la investigación metodológica e incluso la realización de estudios aplicados si los estándares eran muy rígidos y exigentes. Posiblemente, detrás de

esta resistencia había una visión entre romántica e interesada de la evaluación económica como una actividad de investigación académica creativa, que bajo la estandarización metodológica tendería a convertirse en una actividad rutinaria, más próxima a la contabilidad que a la investigación científica. Quizá esta postura estaba en lo cierto: para convertirse en una herramienta habitual en la toma de decisiones la evaluación económica tiene que convertirse en una herramienta de análisis protocolizada, cuya aplicación y resultados no dependan básicamente de la creatividad y de la imaginación del analista. Aunque esta tendencia se ha confirmado en parte, ello no ha supuesto una menor actividad creativa e investigadora en los aspectos teóricos de la evaluación económica, al igual que en la práctica y en la investigación clínicas la estandarización de procedimientos no ha ido en detrimento del avance de la investigación.

En cualquier caso, ni los analistas ni los académicos impulsaron la estandarización, sino que la introdujeron las agencias de evaluación de los países que empezaron a precisar las evaluaciones económicas como requisito para la financiación pública de nuevos medicamentos, concretamente las de Australia y Ontario (Canadá). En el momento actual, nadie discute la pertinencia de la estandarización de la evaluación económica para la toma de decisiones. El debate se ha trasladado al ámbito, a los criterios y a las reglas de la estandarización. Hay partidarios de una estandarización muy detallada, que prima la comparabilidad y la ausencia de sesgo, mientras que otros abogan por una estandarización más vaga y genérica que prima la flexibilidad y la discrecionalidad del analista. También existen diferencias entre modelos de estandarización en múltiples cuestiones específicas: la elección de las opciones de referencia (comparadores), la selección de las categorías de costes que se deben incluir, la aplicación y el valor de la tasa de descuento, etc.

El informe *Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias* (28) mencionado anteriormente constituye la segunda iniciativa de estandarización en España y ha recibido un cierto apoyo de la Administración. Vale la pena comentarlo brevemente, pues, si bien por el momento no constituye una norma obligatoria ni ninguna agencia u organismo público lo ha asumido formalmente, es posible que se convierta en una referencia para futuras iniciativas en esta línea, a las que tal vez podrán añadirse recomendaciones más específicas como las que se proponen en este trabajo para la Farmacogenómica y para la medicina individualizada.

El informe se inspira voluntariamente en las guías en vigor que gozan de mayor prestigio y reconocimiento internacional. En este sentido, supone una excelente puesta al día de lo que se está haciendo a nivel internacional al respecto. Quizá la principal crítica que se puede formular es la ausencia de unos principios generales que guíen la elección de opciones metodológicas concretas

entre las diversas opciones en liza y que aportarían coherencia lógica y teórica a la propuesta en su conjunto. En cualquier caso, los autores entienden que la tarea de concreción de los criterios la asumirán las agencias u organizaciones con capacidad para exigir la presentación de estudios con la finalidad de tomar decisiones administrativas.

Más específicamente, sorprende que entre los posibles comparadores se mencione la tecnología más habitual, pero no la opción más eficaz disponible, lo que supone que las nuevas tecnologías se podrían estar comparando con alternativas poco eficaces, con lo que se estaría contribuyendo a perpetuar la ineficacia establecida. También es criticable la recomendación de “recoger variaciones salariales” para cuantificar los cambios de productividad, pues supondría otorgar una mayor valoración a las mejoras en salud de los individuos que tienen unos salarios más elevados, lo que estaría posiblemente en contradicción con los criterios de igualdad y equidad que inspiran el Sistema Nacional de Salud.

## La estandarización de la metodología en Farmacogenómica

Los aspectos específicos de la Farmacogenética que se deben estandarizar son aquellos cuyos sesgos pueden afectar en mayor medida los resultados de los análisis. En los estudios de coste-efectividad farmacogenéticos el valor de la RCEI (ratio coste-efectividad incremental) está condicionado por factores tales como las características de la enfermedad, las características del medicamento o las características de la prueba de laboratorio.

A partir de una revisión de la literatura, Phillips *et al.* (29) identificaron los siguientes factores como principales determinantes de la relación coste-efectividad de las pruebas de laboratorio:

- Prevalencia de la mutación genética y de la enfermedad.
- Severidad y coste de la enfermedad o del resultado de la prueba diseñada para predecir o para diagnosticar.
- Fuerza de la asociación entre la mutación genética y los resultados clínicos.
- Disponibilidad de intervenciones eficaces que se pueden implementar sobre la base de la información genética y que reducen la relevancia del acontecimiento en comparación con la atención estándar.
- Finalidad de las pruebas: predecir futuros riesgos (diagnóstico predictivo), establecer un diagnóstico inmediato o tomar decisiones de prescripción.
- Coste, tiempo y exactitud de la prueba, y si los resultados proporcionan información para una sola condición o para condiciones múltiples.
- Coste del asesoramiento (si es relevante).

- Costes indirectos y beneficios tales como a qué miembros de la familia se les realiza la prueba y el potencial riesgo de aislamiento si se divulgan los resultados.

En estos puntos y en otros nuevos que se identifiquen en este proyecto o en el futuro deberían realizarse los mayores esfuerzos de estandarización.

## Variables de efectividad relevantes

Los principales beneficios previsibles de la medicina individualizada o estratificada en Oncología se derivan de que permite restringir el tratamiento a un grupo seleccionado. Ello implica uno o varios de los siguientes beneficios:

1. Mayor efectividad por individuo tratado, como consecuencia de que se pueden identificar los grupos de pacientes en los que el tratamiento es (más) efectivo.
2. Menos efectos secundarios, dado que se reduce en general el número de pacientes tratados que no obtienen beneficio y se puede evitar el tratamiento de pacientes en los que se prevé que los efectos secundarios serán muy graves y superarán a los beneficios esperados.
3. Posibilidad de mejorar la evolución de la enfermedad si una prueba genética permite la prevención o el diagnóstico precoz de la enfermedad.
4. Posible ahorro de costes en los tres supuestos anteriores.

El siguiente punto que se plantea es qué variables se han de utilizar para medir los posibles beneficios identificados. La supervivencia adicional debería medirse en años de vida o, preferiblemente, en AVAC ganados. Este indicador permite comparar los beneficios y, por consiguiente, la efectividad respecto del coste de las terapias oncofarmacoeconómicas con los obtenidos por los tratamientos para otras tecnologías. En el caso de los test genéticos, se debería expresar el impacto que tendrá la aplicación del test en términos de mejora en salud, o bien en otras dimensiones de utilidad o bienestar, pues una capacidad o precisión mayores en el diagnóstico no implican por sí mismas un mayor bienestar social.

## Diseño de los estudios

Los estudios de evaluación económica adoptan diversos diseños. Esto es, utilizan distintas combinaciones de ensayos clínicos —convencionales o con información adicional para la evaluación económica (los llamados *piggy-back trials*), ensayos naturalistas, estudios de seguimiento—, que habitualmente se integran en modelos analíticos como los árboles de decisión y los modelos de Markov deterministas o con simulación de Monte Carlo.

Uno de los aspectos que se deben considerar se refiere a las características de los estudios empíricos antes mencionados; se ha de evaluar en qué medida proporcionan una información adecuada a los estudios de evaluación económica. Concretamente, debería establecerse cuál es la duración de dichos estudios, el tamaño de la muestra, los criterios de selección de los pacientes, las variables finales de valoración, etc., es decir, el conjunto de características que deberían tener los estudios para basar en ellos una evaluación económica.

### Valores umbral y criterios complementarios

Uno de los criterios más habituales recomendados por la teoría y frecuentemente utilizado en la práctica para determinar el precio y la financiación de una nueva tecnología es el establecimiento de un valor umbral (coste por AVAC) por debajo del cual se aconseja en principio la financiación de la tecnología o, en caso contrario, su rechazo. Obviamente, un valor de este tipo no se aplica ni se debe aplicar de forma automática y rígida, puesto que pueden existir otros criterios legítimos, por ejemplo, la regla de rescate que afirma que la sociedad suele valorar más las ganancias de salud en individuos con riesgo de muerte inminente o con enfermedades crónicas y altamente incapacitantes. Sería deseable explorar en qué medida los beneficios en los enfermos oncológicos pueden merecer una valoración más alta que la media.

Por otra parte, los decisores públicos suelen interesarse no sólo por la RCEI de una nueva tecnología, sino también (a menudo, mucho más) por su impacto agregado, especialmente sobre los presupuestos farmacéuticos y sanitarios. Es especialmente relevante en el caso de la medicina individualizada, ya que, por definición, permite reducir el número de individuos tratados innecesariamente con los consiguientes ahorros para el sistema. Pero esta misma ventaja implica que los gastos en I+D se deben recuperar con un número más bajo de tratamientos, lo que en principio supondrá un precio más alto que si el medicamento fuese utilizado por un número mayor de pacientes. En resumen, cabe prever que los medicamentos para tratamientos individualizados ahorrarán globalmente recursos, pero su precio por tratamiento será, en igualdad de condiciones, considerablemente mayor debido a su menor utilización, tal como ocurre con los medicamentos “huérfanos” para enfermedades raras.

En definitiva, cabe esperar que con precios superiores, los reguladores y los financiadores serán cada vez más sensibles a los factores que determinan el volumen de unidades vendidas: indicaciones teóricas y efectivas, número de pacientes tratados, dosis, etc.; y a las posibles incertidumbres sobre estos puntos.

### Horizonte temporal del análisis

En los estudios de evaluación económica en pacientes oncológicos, el horizonte temporal debería coincidir probablemente con la supervivencia. Dado que habitualmente los ensayos clínicos sobre la eficacia de nuevos tratamientos tienen una duración inferior y presentan los resultados en términos de mortalidad o supervivencia a un tiempo limitado de seguimiento, se deberían introducir recomendaciones para extrapolar estos resultados mediante modelos.

### Categorías de costes relevantes

En cuanto al cálculo de los costes obtenidos en estudios experimentales, es preciso ajustar los datos de utilización de recursos extraídos de ensayos clínicos para eliminar los costes derivados del protocolo y añadir aquéllos que se producirán previsiblemente en la práctica. En este contexto, suele ser útil utilizar como referencia los protocolos y las directrices clínicas —aunque tengan un carácter teórico— ajustados por la experiencia —obtenida mediante informes, encuestas, grupos focales, etc.— de grupos de expertos clínicos que estén en contacto directo con la práctica asistencial, es decir, con las pautas reales de tratamiento y de utilización de recursos sanitarios.

Las categorías de costes considerados en el análisis no presentan, en principio, ninguna razón para que se haga un tratamiento específico en el ámbito de la Oncofarmacogenética. Desde un punto de vista práctico, podría ser útil establecer un listado de costes estándares únicos para aquellos recursos que aparecen más frecuentemente en las evaluaciones realizadas en este ámbito.

### Opción de tratamiento de referencia (comparador)

Toda evaluación económica es una comparación entre dos o más opciones. Los manuales indican que las tecnologías deben compararse con todas las opciones técnicamente disponibles. A menudo, esta recomendación es inviable y, debido a falta de información, de tiempo o de recursos, es preciso limitar el análisis a una o a pocas opciones de referencia. Los criterios para seleccionar dichas opciones son múltiples y pueden responder en parte a distintas perspectivas y objetivos. Idealmente, una nueva tecnología se debería comparar con la más eficaz de las existentes en el momento, aunque a menudo no se dispondrá de esta información. La práctica más frecuente es tomar como opción de referencia el tratamiento más utilizado. Sin embargo, si éste no representa la opción más eficaz (coste-efectiva), la nueva tecnología se considerará más eficaz que si se la compara con la opción más eficaz entre las previamente disponibles. Los manuales aconsejan también incluir la opción de “no hacer nada”, aunque se trate de una opción difícil de definir operativamente y cuyos efectos pueden ser complicados de conocer. La metodología propuesta por el programa CHOICE de la OMS ha retomado recientemente esta recomendación.

Constituye una limitación práctica que los ensayos clínicos en los que se basan las evaluaciones económicas hayan elegido unos tratamientos de referencia adecuados para los objetivos primarios del ensayo clínico (por ejemplo, obtener el registro del medicamento), pero no los adecuados para la evaluación económica. Por otra parte, la efectividad de los tratamientos comparados en una evaluación económica debería provenir idealmente de ensayos clínicos realizados con los mismos tratamientos (estudios *face-to-face*).

La opción más habitual suele ser aplicar un modelo que utiliza información externa (sobre adherencia, discontinuidad, errores diagnósticos, etc.) de otros estudios o fuentes de información apropiadas para ajustar la eficacia de la experimentación controlada a la efectividad previsible en la práctica real.

## COMENTARIOS FINALES

La sociedad se enfrenta a los siguientes objetivos: promover la innovación que ofrezca opciones más efectivas para mejorar la salud y asegurar la accesibilidad de las nuevas tecnologías a los individuos que puedan beneficiarse de las mismas. Dada la inevitable limitación de recursos que afronta cualquier sociedad, puede parecer que existe un conflicto entre dichos objetivos. Pero resulta engañoso contraponer innovación y accesibilidad, ya que la innovación que no es accesible para los que la necesitan no tiene ningún efecto sobre la salud y sobre el bienestar. Las sociedades que plantean la salud como un derecho que el Estado debe proteger han establecido sistemas de salud públicos y, en general, universales, que pretenden asegurar la equidad en el acceso a los servicios sanitarios; en definitiva, la igualdad en el acceso a la innovación tecnológica en salud. Esta igualdad requiere la financiación pública de los servicios sanitarios, por lo menos en la medida necesaria a fin de que los ingresos de los individuos no constituyan una barrera para acceder a dichos servicios.

La innovación tiene también una dimensión empresarial; una gran parte de la actividad innovadora depende de la iniciativa privada, para la cual la innovación es una fuente de ventajas competitivas y, en último término, de beneficios. Sin embargo, los incentivos que el mercado ofrece a la iniciativa privada para innovar no siempre coinciden con la innovación socialmente necesaria, tal como es percibida por la sociedad, por los expertos o por los responsables de las políticas de salud.

El coste creciente de las innovaciones tecnológicas en salud ha exacerbado en las últimas décadas la tensión entre innovación y accesibilidad. Para asegurar el acceso a todos los que lo necesitarían, el gasto sanitario tendría que crecer a un ritmo y hasta niveles percibidos como insostenibles por la sociedad y por los responsables políticos.

Frente a estos retos, la evaluación económica está adquiriendo un papel creciente como instrumento de ayuda en la toma de decisiones relacionadas con la financiación y con la determinación del precio de las tecnologías sanitarias en un gran número de países. En último término, se trata de compatibilizar la incorporación de las nuevas tecnologías y la accesibilidad de las mismas para toda la población que puede beneficiarse de ellas, priorizando las que ofrecen una mejor relación coste-efectividad. Esto genera múltiples tensiones entre las empresas —que intentan recuperar los costes y obtener los beneficios empresariales de la innovación—, los pacientes —que quieren acceder a los mejores tratamientos disponibles— y los responsables de los sistemas sanitarios y de las finanzas públicas. La ETS no puede resolver todos los conflictos ni contentar a todas las partes implicadas, pero puede constituir un instrumento para racionalizar y hacer más aceptable socialmente la inevitable asignación de recursos escasos entre aplicaciones beneficiosas prácticamente ilimitadas.

Con objeto de mejorar la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones sanitarias, es necesaria voluntad política para aplicarla, pero también un amplio grado de aceptación de la misma entre los profesionales y los ciudadanos. La aceptabilidad depende, a su vez, de la credibilidad de los estudios y de la transparencia de los procesos que los aplican.

Uno de los requisitos para asegurar la validez, la transparencia y la credibilidad de la ETS es estandarizar la metodología aplicada. Los países que han hecho una apuesta seria en esta línea han adoptado guías y estándares metodológicos explícitos, así como procedimientos de aplicación transparentes y, en algunos casos, diversos mecanismos de participación democrática en su diseño y aplicación. El NICE británico es, sin duda, el paradigma de esta posición. El éxito del NICE se debe al fuerte apoyo público que recibió desde el principio y que ha conservado en el tiempo.

En España no se ha avanzado mucho en este sentido y los procesos de incorporación, financiación pública y regulación del precio de las tecnologías sanitarias no son ni explícitos, ni transparentes, ni predecibles. Ello ha promovido el cabildeo y otros mecanismos de presión que impiden el conocimiento y el debate públicos de las decisiones que afectan la salud y los recursos sociales. En definitiva, en España toca mover ficha (30). Posiblemente concienciando a los decisores y extendiendo la cultura de evaluación, la eficacia entendida como gastar mejor se utilizará para priorizar recursos disponibles (31). Cabe esperar que esta situación vaya cambiando en los próximos años y que los resultados de la presente iniciativa contribuyan positivamente a dicho cambio.

La experiencia española a partir del análisis del discurso de los grupos de discusión acerca de la necesidad de estandarización es interesante en cuanto a los comen-

tarios (27). Una idea que subyace en todos ellos es la necesidad de “mecanismos de decisión cuya transparencia sea de dominio público, de tal modo que cualquier empresa o institución implicada pueda conocerlos y reproducirlos”. El requisito de transparencia, junto con la estandarización metodológica, constituyen hasta ahora las bases de un sistema idóneo de evaluación y revisión que garantizaría tanto unas reglas de actuación para todos los agentes como un notable ahorro de recursos para la Administración sanitaria.

Dicha transparencia es una condición para que los ejercicios de evaluación sean reproducibles y revisados, así como un ejercicio democrático que pone a disposición de cualquier ciudadano la información empleada y resultante de los análisis. La estandarización metodológica también debe entenderse como una forma de transparencia, y uno de los participantes propone que se encuentre disponible no sólo un listado de costes estándares, sino también “un fondo de modelos de dominio público que se recomendasen como primera opción o caso básico”. Una condición necesaria para que, por ejemplo, un listado de costes se convierta en el estándar es que sea “editado por consenso y asumido de forma oficial”. En cuanto a los aspectos metodológicos, la estandarización ha de ser “detallada, operativa y flexible”. Detallada y operativa por cuanto ya se apreció en la revisión de las guías de evaluación económica que ciertos requisitos resultan ambiguos o carentes de utilidad práctica (por ejemplo, en aquellos casos en que se recomienda incluir “todos los costes o beneficios relevantes” sin proporcionar un listado que enumere las distintas partidas de recursos). En opinión de un participante, la flexibilidad podría lograrse mediante la fijación de casos básicos que ofreciesen resultados comparables entre los distintos estudios, pero en los que el analista pudiera introducir refinamientos (nuevos supuestos, casos adicionales, análisis de sensibilidad...) de interés para el análisis.

La experiencia internacional sugiere algunas recomendaciones sobre la conveniencia de ajustar los mecanismos de regulación del precio y de la financiación a los criterios de coste-efectividad e impacto presupuestario; variables altamente inciertas en el momento de tomar las decisiones que, posteriormente, están sujetas a frecuentes variaciones.

Las principales guías internacionales de evaluación económica han conseguido un grado de consenso bastante alto. Se puede decir que cualquier nueva guía de evaluación económica tiene gran parte del camino despejado, dado que existe un grado de unanimidad elevado. La revisión de la evidencia clínica, la población objetivo y subgrupos, el comparador, el horizonte temporal, el descuento, la transferibilidad y la presentación de los resultados son aspectos sobre los que existe un grado de acuerdo bastante amplio, por lo que parece claro cómo debe hacerse una evaluación económica respecto de cada uno de estos aspectos para que se considere una buena evaluación.

Existen otros aspectos en los que no hay unanimidad y en cada uno de ellos se ha tratado de dar argumentos a favor. En el apartado de la perspectiva, el presente trabajo se ha decantado de forma clara por la perspectiva social. Entendemos que la opción del Sistema Nacional de Salud procede puramente de consideraciones pragmáticas. Posiblemente, la mejor opción sea presentar las dos opciones. No obstante, pensamos que cualquier guía rigurosa debe evitar esta postura “ecléctica” de presentar las dos perspectivas y dejar la elección al decisor. El decisor debe conocer cuál es la postura que, en teoría, es la más correcta.

Respecto de las medidas de resultados, existe cierta unanimidad en cuanto a considerar las medidas finales como las óptimas. Sin embargo, a la hora de elegir la medida de resultados más adecuada, no existe unanimidad. Parece que la medida de resultados preferida son los AVAC, pero no está claro si hay que utilizar valores de pacientes o de población general, tampoco el perfil de salud que hay que utilizar (HUI, EuroQoL) o el método de obtención de preferencias (SG, TTO, EVA). Por todo ello, las utilidades serán con probabilidad una fuente de variabilidad permanente. Obviamente, una guía puede intentar eliminar esta variabilidad aconsejando que se utilice un determinado método o perfil.

Hoy por hoy, en España lo mejor es utilizar utilidades procedentes del HUI o del EuroQoL. No obstante, en nuestra opinión, no es más que una elección estratégica y no creemos que esté claro que la estandarización basada en un falso consenso sea siempre la mejor alternativa. Por ejemplo, si se “obliga” a utilizar el EuroQoL, es posible que se pierda sensibilidad y que haya tratamientos que aparezcan menos coste-efectivos de lo que son. Asimismo, si no se estandariza, el problema es que se escoja el perfil que se piensa que será más útil para probar una hipótesis.

En lo que a los costes se refiere, también existen discrepancias entre las diversas guías. Si se añade la dificultad de encontrar buenos datos de costes, el apartado de costes se convierte en una fuente importante de diferencias entre diversas evaluaciones.

En cuanto a la incertidumbre, parece que va ganando terreno el análisis probabilístico, aunque no es una postura unánime. Por último, la inclusión de la equidad dentro de las guías todavía está en ciernes, por lo que la opción más razonable en la actualidad es el supuesto de que todos los AVAC tienen el mismo valor.

Respecto de los costes estándares, sería deseable que una base de datos de costes estándares estuviese a disposición de los evaluadores. De todas las opciones contempladas, se ha propuesto la neerlandesa como la más co-

recta y factible. Se consigue un cierto grado de estandarización de tres maneras:

1. Elaborar guías metodológicas más concretas que las canadienses.
2. Proporcionar una serie de valores estándares que los investigadores puedan utilizar para calcular sus costes.
3. Calcular costes estándares para algunos conceptos.

Sin embargo, es primordial un cierto liderazgo político para que dichos costes estándares sean considerados “oficiales” por los decisores públicos. Este proyecto pretende ser, fundamentalmente, una modesta aportación a los problemas metodológicos y de aplicación de la evaluación tecnológica; más concretamente, de la evaluación económica en el ámbito de la Oncofarmacogenómica y, por extensión, de la medicina individualizada. Aunque algunos de los aspectos mencionados tienen un carácter general, es decir, son comunes a todos los tipos de enfermedades y tecnologías, otros son específicos de determinadas enfermedades y tecnologías.

Con relación a la metodología y a su deseable estandarización, se han detectado algunas particularidades que sería aconsejable incorporar a las normas y recomendaciones que puedan establecer en un futuro las autoridades competentes (véase el capítulo “Reflexiones y conclusiones generales”). Obviamente, la incorporación de normas específicas no debe limitarse a la Oncofarmacogenómica y a la medicina individualizada, sino a cualquier ámbito de las tecnologías sanitarias cuyas particularidades así lo justifiquen. Es indudable que ello requiere la participación de expertos de cada ámbito, tanto en el diseño y elaboración de los estudios de evaluación como en la valoración de la validez y relevancia de los estudios y de sus implicaciones en la toma de decisiones.

Por lo que respecta a la aplicación de los estudios de evaluación económica a las tecnologías oncofarmacogenómicas y a la medicina individualizada en general, pro-

bablemente habrá que abordar el valor umbral de coste-efectividad. En el caso de los tratamientos oncológicos recientes, habitualmente las evaluaciones económicas ofrecen valores de coste por AVAC ganado muy superiores a los que se encuentran en otros ámbitos. Ocurre lo mismo en el caso de los medicamentos “huérfanos” para enfermedades raras y otros. En este sentido, la cuestión es si en ámbitos concretos debe aplicarse el valor general de referencia o si existe una justificación aceptable desde el punto de vista social para adoptar un valor umbral más elevado. En el marco de este debate es interesante considerar las posiciones planteadas en la recién aprobada directriz del NICE, que se refiere a la evaluación de tratamientos que prolonguen la vida de poblaciones pequeñas de pacientes en fase terminal<sup>4</sup>. Evidentemente, no se trata de importar las soluciones adoptadas por el NICE o por otros países, sino de determinar en qué medida es válido y viable plantear este debate social en el entorno español.

Por último, cabe señalar que la aplicación de la ETS no es suficiente por sí sola para abordar los problemas de incorporación, financiación pública y fijación de precio de las nuevas tecnologías. Hay que proponer también la reforma de los propios mecanismos de regulación. Por ejemplo, cuando la información respecto a la efectividad y al impacto económico de las nuevas tecnologías es limitada, los estudios de evaluación son insuficientes, pues no pueden resolver las limitaciones de la evidencia empírica disponible. En estos casos, posiblemente frecuentes en el campo de la Oncofarmacogenómica y de la medicina individualizada, es preciso plantear mecanismos tales como la financiación o la determinación del precio condicionados a estudios futuros sobre la efectividad y los costes de las tecnologías. En esta línea, uno de los enfoques más novedosos son los denominados acuerdos de riesgo compartido, que distribuyen el riesgo financiero y condicionan la utilización futura a los resultados obtenidos tras la incorporación de la tecnología al sistema de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation--beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med* 2006 Jan 12; 354 (2): 194-201.
2. Rovira J. Crisis en el modelo de investigación e innovación en medicamentos. *Salud* 2000, septiembre de 2005; 103: 30.
3. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001 May; 7 (5): 201-4.
4. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 Aug; 5 (4): 309-16.
5. Bennett CL, Nebeker JR, Lyons EA, Samore MH, Feldman MD, McKoy JM, *et al*. The Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *JAMA* 2005 May 4; 293 (17): 2131-40.
6. Bates DW. Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be? *JAMA* 1998 Apr 15; 279 (15): 1216-7.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998 Apr 15; 279 (15): 1200-5.
8. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (9): 623-50.

<sup>4</sup> Disponible en [http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/developing\\_nice\\_technology\\_appraisals.jsp](http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/developing_nice_technology_appraisals.jsp).

9. Velásquez G. Acceso a medicamentos en perspectiva global: retos, respuestas y derechos. In: Seuba Hernández X, ed. Salud pública y patentes farmacéuticas. Barcelona: Bosch Mercantil 2008.
10. Food and Drug Administration. CDER 2007 Update Drug Review 2008. Disponible en [http://www.fda.gov/cder/reports/rtm/2007/3\\_drug\\_review.htm](http://www.fda.gov/cder/reports/rtm/2007/3_drug_review.htm). Último acceso: 31 de julio de 2008.
11. Food and Drug Administration. 2004 FDA Accomplishments 2005. Disponible en <http://www.fda.gov/bbs/topics/answers/2005/ANS01346.html#table1>. Último acceso: 20 de diciembre de 2008.
12. Del Llano J, Hidalgo A, Corugedo I, de Juan O, Córcoles C, Cadarso M. Estudio económico de la industria farmacéutica en España. Fundación Gaspar Casal 2004. Disponible en [http://www.fgcasal.org/fgcasal/publicaciones/articulos/AEIF\\_FGC.pdf](http://www.fgcasal.org/fgcasal/publicaciones/articulos/AEIF_FGC.pdf). Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
13. Del Llano J. Should governments buy drug patents? *Eur J Health Economics* 2007 June; 8 (2): 173-7.
14. Peiró S, Meneu R. Autorización y monitorización de medicamentos: reconciliar la protección a la innovación y a los pacientes. *Gestión Clínica y Sanitaria* 2005. Disponible en <http://www.iiss.es/gcs/gestion23.pdf>. Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
15. EMEA-CPMP. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. Position paper on terminology in pharmacogenetics. EMEA/CPMP/3070/01. Disponible en <http://www.tga.health.gov.au/docs/pdf/euguide/emea/307001en.pdf>. Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
16. Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. MDR1 genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Biol Pharm Bull* 2002 Nov; 25 (11): 1391-400.
17. Daar AS, Singer PA. Pharmacogenetics and geographical ancestry: implications for drug development and global health. *Nat Rev Genet* 2005 Mar; 6 (3): 241-6.
18. Organización Mundial de la Salud. Genómica y salud mundial: informe del Comité Consultivo de Investigaciones Sanitarias. 57.ª Asamblea Mundial de la Salud (2004). Disponible en [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA57/A57\\_16-sp.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_16-sp.pdf). Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
19. Laupacis A, Paterson JM, Mamdani M, Rostom A, Anderson GM. Gaps in the evaluation and monitoring of new pharmaceuticals: proposal for a different approach. *CMAJ* 2003 Nov 25; 169 (11): 1167-70.
20. Del Llano J, Quecedo L. Práctica clínica basada en la evidencia. *Gestión Clínica en Radioterapia Oncológica*. Madrid: IM&C 2003; 109-21.
21. Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. *Anatomy of a decision*. *JAMA* 1990 Jan 19; 263 (3): 441-3.
22. Hidalgo A, Coregudo I, del Llano J. Economía de la salud. Madrid: Ed. Pirámide 2000.
23. Williams I, McIver S, Moore D, Bryan S. The use of economic evaluations in NHS decision-making: a review and empirical investigation. *Health Technol Assess* 2008 Apr; 12 (7): iii, ix-x, 1-175.
24. Sorenson C, Drummond M, Kanavos P. Ensuring value for money in health care. The role of health technology assessment in the European Union. *Observatory Studies Series N.º 11*. European Observatory on Health Systems and Policies. WHO 2008.
25. Eden J, Wheatley B, McNeil B, Sox H, eds. *Knowing what works in health care: a roadmap for the nation*. Washington DC: The National Academies Press 2008.
26. Veenstra DL, Higashi MK, Phillips KA. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAPS PharmSci* 2000; 2 (3): E29.
27. Del Llano J, Pinto JL, Abellán JM, dirs. *Eficiencia y medicamentos: revisión de las guías de evaluación económica. La cuarta garantía*. Barcelona: Sanofi aventis/Fundación Gaspar Casal 2008.
28. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N.º 2006/22*. Disponible en <http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/132/MemoriaFinal.pdf>. Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
29. Phillips KA, Veenstra DL, Ramsey SD, van Bebber SL, Sakowski J. Genetic testing and pharmacogenomics: issues for determining the impact to healthcare delivery and costs. *Am J Manag Care* 2004 Jul; 10 (7 Pt. 1): 425-32.
30. Oliva J, Puig-Junoy J, Bernal E. Advances and experiences in economic evaluation of medicines: a complementary view. *Gac Sanit* 2008 Jul-Aug; 22 (4): 358-61.
31. Sacristán JA, Dilla T, Pinto JL, Antonanzas F. Economic drug evaluation: experiences and pathways to progress. *Gac Sanit* 2008 Jul-Aug; 22 (4): 354-7.